



감염동물 실험시설의 실험동물 품질관리

이강모, 박건재, 이남진, 신형섭*

질병관리청 의료예방안전국 생물안전평가과

초 록

질병관리청에서는 동물이용 생물안전 2-3등급의 감염동물 실험시설 및 청정동물실을 운영하고 있다. 최근 해외 유입 감염병에 대한 대응으로 관련 동물실험 연구 및 실험동물 사용량이 증가함에 따라 신뢰성과 재현성이 있는 실험 결과를 얻기 위해 실험동물의 품질관리가 더욱 중요해지고 있다. 본 원고에서는 질병관리청 동물실험시설에서 시행 중인 미생물학적, 유전적, 환경적 측면에서의 실험동물의 품질관리에 대해 안내하여 동물실험 수행 연구자의 인식을 높이고자 한다.

주요 검색어: 실험동물; 품질관리; 미생물모니터링; 생물안전

서 론

최근 코로나바이러스감염증-19(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), 엠폭스(원숭이 두창, MPOX) 등과 같은 해외 유입 감염병의 유행으로 실험동물을 이용한 인체 유래 검체의 진단, 감염 특성 분석 및 감염병 연구, 병원성 평가, 백신 개발 연구 등 관련 연구가 증가하고 있다. 이에 따라 실험동물의 사용량도 증가하면서 실험동물의 복지를 고려한 윤리적 사용에 관한 관심이 높아지고 있으며, 동물실험시설에서 실험동물의 과학적·윤리적 사용을 위한 관리 체계를 구축하는 것이 매우 중요한 쟁점이 되고 있다[1]. 본 원고에서는 현재 질병관리청 동물실험시설에서 수행하고 있는 실험동물의 품질관리 방안에 관해 소개함으로써 연구 결과의 정확도와

신뢰성 확립 및 동물실험 수행 연구자의 윤리적이고 과학적인 실험동물 사용에 관한 인식을 높이고자 한다.

질병관리청의 동물실험시설은 생물안전등급과 실험 목적에 따라 감염동물실(동물이용 생물안전 2-3등급 연구 구역[animal biosafety level 2-3 area, ABL2-3 area]), 청정동물실(specific pathogen free area, SPF area)로 구성되어 별도의 설비와 공간으로 분리되어 운영되고 있다. 생물안전 2등급 연구시설은 생물체 위험군 분류 기준에 따라 제2위험군의 병원체를 취급할 수 있는 시설로, 비브리오 콜레라균(*Vibrio cholerae*), 살모넬라균(*Salmonella* spp.)과 같이 발병할 경우 증세가 경미하고 예방 및 치료가 용이한 질병을 일으키는 생물체를 취급할 수 있는 시설이고, 생물안전 3등급 연구시설은 제3위험군의 병원체를 취급할 수 있는 시설로, 결핵

Received July 11, 2023 Revised January 20, 2024 Accepted January 22, 2024

*Corresponding author: 신형섭, Tel: +82-43-719-8040, E-mail: episome@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



균(*Mycobacterium tuberculosis complex*), 후천성면역결핍증(human Immunodeficiency virus) 등과 같이 발병할 경우 증세가 치명적일 수 있으나 예방 및 치료가 가능한 질병을 일으키는 생물체를 취급할 수 있는 시설이다. 따라서 생물안전 3등급 구역은 2등급 구역에 비해 더 높은 수준의 공조, 멸균, 밀폐 설비 등을 유지함으로써 시설 이용자의 생물안전을 확보하고 있다. 청정동물실은 병원체를 취급하지 않는 비만, 노화와 같은 만성 대사질환 관련 동물실험을 수행할 수 있는 구역이다. 질병관리청 내 모든 동물실험시설에서는 생물안전등급과 관계 없이 SPF 등급의 품질로 실험동물을 공급받고 있으므로 다른 동물실험시설과 비교하여 실험동물의 품질관리에 더 많은 주의와 관리가 필요하다. 실험동물의 품질관리는 크게 미생물학적 관리(microbial control), 유전적 관리(genetic control) 및 환경적 관리(environmental control)로 구분할 수 있다[2].

실험동물의 미생물학적 관리

실험동물의 SPF 등급을 유지하기 위해 실험실 내 미생물의 침입을 억제하는 것이 중요하다. SPF는 특정한 병원균이 부재한 상태를 일컫으며, 인수공통감염질환을 유발하는 미생물, 사람에게에는 영향이 적지만 동물에게 치명적인 질환을 유발하는 미생물, 치명적이지 않더라도 질환을 유발하는 미생물 중 일부가 제어된 상태를 말한다[3]. 동물실험시설 내부로 병원체가 침입하는 것을 방지하기 위해 실험동물의 시설 반입 시 실험동물 공급자로부터 미생물 모니터링 결과를 확인하여 병원성 미생물이 검출되지 않은 경우에만 반입을 진행하고 있다. 동물을 운송하는 수송 상자에는 필터 여과 장치가 장착되어 상자 내부로 미생물의 유입을 차단할 수 있어야 하고, 수송 상자의 파손 및 개폐 여부를 확인하여 미생물 오염이 의심되는 경우에는 반입하지 않아야 한다. 또한 감염동물시설 내부 밀폐 구역 내에서 취급한 실험동물은 살아 있는 상태에서는

반출을 엄격히 금지하고 있으며, 실험이 완료된 동물의 사체는 고온고압증기멸균기로 멸균 후 반출하여 감염된 동물 또는 사체를 통한 병원체의 전파를 방지하고 있다. 실험 도구 및 사육 장비를 비롯한 기자재 반입 시에도 패스룸(pass room) 및 패스박스(pass box)를 통해 과산화수소 훈증 또는 자외선 멸균을 한 후 반입을 진행하여 미생물의 침입을 방지하고 있다.

외부 공기 또는 음수를 통해서도 병원체가 유입될 수 있는데, 동물실험시설 건물에 설비된 공기조화기 급기구의 필터(pre-, medium-, hepa-filter)를 통해 여과된 공기만 공급되게 하고, 동물에게 공급하는 음수는 별도로 멸균된 제품을 구매하여 사용함으로써 침입을 방지할 수 있다[4]. 또한, 시설 이용자가 안전 수칙 및 시설 이용 절차를 준수하는지를 관리하는 것도 병원체의 확산을 방지하는 데 중요하다. 질병관리청의 실험동물실은 모든 출입구에 출입통제시스템이 설치되어 있어 안면 인식 또는 출입증 인식을 통해 승인된 인원만 출입할 수 있다. 또한 통제실 상주 근무자가 CCTV 모니터를 통해 실험실 내외부, 주요 출입 동선을 실시간으로 모니터링을 함으로써 비인가 인원의 출입을 방지하고 있다. 시설 이용자의 실험동물실의 출입 승인을 위해서는 실험동물 신규 출입자 교육 이론 2시간, 실습 5시간을 이수해야 하고, 질병관리청 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 심의를 받은 동물실험과제에 참여연구자로 등록되어 있어야 한다. 동물이용 생물안전 3등급 연구시설 출입을 위해선 추가로 생물안전 3등급 연구시설 신규자 출입 이론 및 실습 교육을 2시간 이상 받아야 한다. 시설 유지 관리 용역을 통해 시설 내로 출입하는 시설 관리자 또한 최초 출입 교육을 이수해야 하고, 연 1-2회의 보수 교육을 통해 시설 이용 절차를 숙지해야 한다. 그리고 시설 이용자 또는 관리자는 동물실험시설 내로 출입 시 전신 보호복, 보호 장갑, 보호 덧신, 호흡 보호구 등 출입 실험실의 생물안전등급에 맞는 개인 보호구를 착용하고 출입해야 하고, 구역별 입실·퇴실 절차와 이동 동선을 준수하여 동물실험시설의 청정도를 유지하고 다른

출입자와 실험동물에 대한 오염을 최소화해야 한다[1]. 또한 출입 전 정기적인 건강검진을 시행하고 필요시 예방접종을 받는 등 개인 건강 및 위생도 철저히 관리해야 시설 내 오염 및 연구자의 오염을 방지할 수 있다. ABL2나 ABL3와 같은 감염동물실에서는 병원체별로 사육실과 실험 구역을 분리해서 사용하고, 사육 장비로 개별환기케이지(individually ventilated cage)를 사용함으로써 병원체의 전파나 교차 감염 등의 가능성을 낮추고 있다.

이외에도 실험실 내 병원성 미생물의 오염 여부를 파악하기 위해 반기별로(연 2회) 정기 미생물모니터링을 수행하고 있다. 정기 미생물모니터링은 사육실 내 사육한 공시 동물(sentinel animal)을 외부 기관에 분석 의뢰하는 방식으로 진행되고 있으며, 검사 항목은 국제실험동물인증협회(association for assessment and accreditation of laboratory animal care international), 유럽실험동물과학협회연맹(the federation of

표 1. 정기 미생물 모니터링 검사 항목

검사 방법	미생물종
혈청검사	마우스 사이토메갈로바이러스(MCMV) 리오바이러스 3 로타바이러스(신생아 쥐의 패혈성 설사) 센다이바이러스(HVJ) 마우스 간염바이러스(MHV) 엑트로멜리아 바이러스(쥐 두창) 마이코플라스마 종 클로스트리디움필리폼(티저병) 마우스 아데노바이러스(MAV) 한타바이러스(신증후군을 동반한 출혈열) 마우스 폐렴바이러스(PVM) 마우스 뇌척수염바이러스(GD VII) 마우스 미세 바이러스(MVM) 림프구성 조혈성 수막염(LCM) 바이러스 섬모 관련 호흡기(CAR) 간균
배양검사	파스튜렐라 뉴모트로피카 살모넬라 종 대장균 O115a,c:K(B) (시트로박터 로텐티움) 코리네박테리움 쿠체리 녹농균 황색포도상구균 피부사상균
기생충검사	장내 원충(지아르디아무리스) 장내 원충(스파이로누클리우스무리스) 요충 종 요충(아피쿨루리스 사지목) 기타 장내 원생동물 외부 기생충
중합효소연쇄반응검사	헬리코박터간균 헬리코박터빌리스

MCMV=mouse cytomegalovirus; HVJ=hemagglutinating virus of Japan; MHV=mouse hepatitis virus; MAV=mouse adenovirus; PVM=pneumonia virus of mice; MVM=minute virus of mice; LCM=lymphocytic choriomeningitis; CAR=cilia associated respiratory.

european laboratory animal science associations) 및 식품의약품안전처의 지침에 따라 30여 종의 병원체를 선정하여 혈청 검사, 배양검사, 유전자 검사, 기생충 검사 등을 검사 의뢰하고 있다(표 1) [5-7]. 정기 모니터링 외에도 실험실 내 질병 발생이 의심될 때는 추가 검사를 진행하여 미생물 검출 여부에 따라 동물실 관리를 진행하고 있다. 미생물모니터링 결과에서

병원성 미생물의 감염이 확인되면 해당 동물실에서 사육 중인 모든 실험동물을 정리한 후, 소독액 또는 과산화수소 훈증을 통한 소독을 진행한다. 소독 이후에도 병원성 미생물이 재검출 시, 검출되지 않을 때까지 반복 수행함으로써 시설 내 미생물을 제어하고 있다[1].

표 2. 동물실험시설 환경모니터링 허용 범위

항목	구역	기준치	점검 기준	측정 방법
온도	모든 동물실	21±2℃	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 온습도측정기
습도	모든 동물실	40-60%	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 온습도측정기
차압	청정복도<사육시설	1-3 mmAq (9.8-29.4 Pa)	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 차압측정기
	사육시설>오염복도	3-5 mmAq (29.4-49 Pa)	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 차압측정기
	음압구역	-3 to -1 mmAq (-29.4 to -9.8 Pa)	- 일일점검: 매일 - 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	자동센서 값 차압측정기
조명	모든 동물실	150-325 lux (오전 8시-오후 8시) (12시간)	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	조도측정기 사용
소음	모든 동물실	60 dB 이하	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	소음측정기 사용
취기	모든 동물실	20 ppm 이하(암모니아)	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	암모니아 측정기 사용
기류 속도	모든 동물실	13-18 cm/sec	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	풍량계 사용
환기 횟수	모든 동물실	10-15회/시간	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	풍량/실면적으로 계산
먼지	모든 동물실(동물(유))	10,000개 이하/ft ³ (0.5-5 μm)	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	파티클 측정기 사용
낙하균	모든 동물실(동물(무))	3개 이하	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	낙하균검사 표준절차서 참고
낙하균	모든 동물실(동물(유))	30개 이하	- 정기: 1회/월 - 비정기: 이상 발생 시 상시 보고	낙하균검사 표준절차서 참고
수질	ABL2, SPF 각 1개 소	환경부령 제439호 참고	- 정기: 연 2회(1월, 7월) - 비정기: 이상 발생 시	충북보건환경연구원 의뢰

ABL2=animal biosafety level 2; SPF=specific pathogen free.

실험동물의 유전적·환경적 관리

동물실험 결과의 신뢰성과 재현성을 확보하기 위한 또 하나의 중요한 요소로는 실험동물의 유전적 관리가 있다. 실험동물은 유전육종학적 측면에서 근교계(inbred), 폐쇄군(outbred), 교잡군(hybrid), 잡종(mongrel) 및 유전적으로 조작된(genetically engineered) 동물로 구분할 수 있으며 연구 목적에 가장 적합한 동물 종(species)을 먼저 결정하고 품종(strain)과 유전적 특성에 따라 필요한 동물 종을 선택해서 실험을 진행하게 된다[3]. 현재 질병관리청에서 이용하고 있는 실험동물은 대부분 근교계 또는 형질 전환 동물로, 반입 시 실험동물 생산 또는 공급 업체로부터 유전 정보를 받음으로써 유전 모니터링을 같음하고 있다. 자체적으로 근교계 동물군의 형매교배를 통해 동물계통을 유지하고 있는 경우 정기적인 유전 모니터링을 시행해야 하는데, 실험동물의 일부를(설치류의 경우 꼬리 끝부분) 생검(biopsy)한 후, DNA를 추출 및 유전자형(genotype)을 분석하여 유전적으로 필요한 동물만 선별함으로써 유전적 품질을 유지하고 있다.

실험동물의 형태학적, 생리학적, 생화학적 특성 또는 약물이나 미생물에 대한 감수성은 동물실험시설 내 환경 인자의 영향도 받는다. 따라서 동물실험 결과에 미치는 영향을 최소화하기 위해 모든 실험동물에 대해 같은 환경을 유지하는 것이 중요하다. 시설의 환경 인자는 온도, 습도, 기류, 풍속 등의 기후적 요인, 환기, 분진, 취기, 소음, 조도 등의 물리화학적 요인, 케이지, 바닥, 급이기, 급수기 등의 주거적 요인, 사료, 음수 등 영양적인 요인, 사육동물 사이의 사회적 순위, 경쟁, 수용 밀도 등의 생물학적 요인, 미생물, 연구자 또는 관리자 등 이종 생물 요인 등이 있다[4]. 질병관리청 동물실험시설에서는 사육 중인 동물에 대한 환경 조건의 영향을 최소화하기 위해 유지관리 용역계약을 통해 온습도, 조명, 소음, 기류 속도, 환기 횟수, 취기, 차압 및 먼지, 낙하균 검사, 수질검사 등의 항목에 대해 매월 정기적 환경 모니터링을 시행하고,

자동제어 시스템을 통한 24시간 실시간 모니터링을 수행하여 허용 기준 내로 유지하고 있다(표 2). 동물실의 시설 공사, 장비 또는 기기의 교체 등으로 실험동물의 사육 환경에 변화가 발생하면 비정기 환경 모니터링 시행 후 결과에 따른 후속 조치 진행함으로써 시설 내 환경을 유지하고 있다[1].

향후 전망

신뢰성과 재현성이 보증된 실험 결과를 도출하기 위해서는 실험동물 및 관리환경에 대한 미생물학적, 유전적, 환경적 제어가 매우 중요하다[3]. 현재 질병관리청에서는 실험동물시설의 안정적인 미생물 관리를 위해 정기 미생물모니터링 분석을 준비 중이며, 시설의 청정도 유지를 위해 과산화수소 훈증 및 소독을 진행하고, 사육환경 유지를 위해 개별환기사육장비 점검 및 정비를 진행할 예정이다. 실험동물의 품질관리 관련 지침 및 표준운영절차(standard operating procedures)도 실정에 맞게 지속적으로 재·개정하여 연구자들에게 최신 정보를 제공할 예정이다. 그리고 양문형고압증기멸균기, 과산화수소 훈증실 및 훈증기, 패스박스 등 노후된 주요 감염동물실 생물 안전 설비에 대한 유지보수 증장기 계획을 수립하고, 설비 교체를 위한 예산 확보 작업을 진행할 예정이다. 앞으로도 질병관리청에서는 동물실험 결과의 신뢰성과 재현성을 확보하고, 실험동물의 복지를 향상시키기 위해 실험동물에 대한 품질관리를 지속적으로 개선해 나갈 예정이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: HSS. Data curation: KML. Investigation: KML. Methodology: KJP, NJL. Project administration: HSS. Supervision: HSS. Writing – original draft: KML, KJP, NJL. Writing – review & editing: KML, HSS.

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use and management of laboratory animals. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. Chai HY, Lee NJ. Management status of environmental and microbiological control for laboratory animals at laboratory animal facility in KCDC. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
3. Kim JR, Kim HH. Trends in sharing and utilization of laboratory animals. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning; 2019.
4. Animal and Plant Quarantine Agency; Ministry of Food and Drug Safety. Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) standard operating guidelines. Animal and Plant Quarantine Agency; 2020.
5. Ministry of Food and Drug Safety. Laboratory animal microbiological quality control guide-rodents and rabbits. Ministry of Food and Drug Safety; 2021.
6. National Research Council, Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. National Academies Press; 2011.
7. Guillen J. FELASA guidelines and recommendations. J Am Assoc Lab Anim Sci 2012;51:311-21.

Quality Control of Laboratory Animals in Laboratory Animal Facility of Infectious Diseases

Kang Mo Lee, Keon-Jae Park, Nam-Jin Lee, Haeng-Seop Shin*

Division of Biosafety Evaluation and Control, Bureau of Healthcare Safety and Immunization, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) operates infectious animal laboratories with biosafety level 2–3 and clean animal rooms. As the number of animal-related studies and the use of laboratory animals have increased recently in response to exotic infectious diseases, the quality control of laboratory animals has become more important to derive experimental results that guarantee reliability and reproducibility. This manuscript aims to raise awareness among researchers conducting animal experiments by guiding the quality control of laboratory animals in terms of microbiology, genetics, and the environment at the laboratory animal facilities of the KDCA.

Key words: Laboratory animals; Quality control; Health monitoring; Biosafety

*Corresponding author: Haeng-Seop Shin, Tel: +82-43-719-8040, E-mail: episome@korea.kr

Introduction

Recently, research related to the diagnosis, analysis of infection characteristics, pathogenicity evaluation, and vaccine development of infectious diseases using laboratory animals has increased owing to the prevalence of overseas infectious diseases such as coronavirus infection and monkeypox. As the use of laboratory animals has increased, interest in ethical use considering the welfare of laboratory animals has also increased, and establishing a management system for the scientific and ethical use of laboratory animals in animal testing facilities has become a very important issue [1]. This study aimed to establish the accuracy and reliability of the research and raise awareness of the

ethical and scientific use of laboratory animals by introducing quality control measures currently carried out at the laboratory animal facility of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA).

The laboratory animal facilities of the KDCA consist of an animal laboratory of infectious diseases (animal biosafety level 2–3 area, ABL2–3 area) and a clean animal room (specific pathogen-free area, SPF area). According to the biosafety level and the purpose of the experiment, it is operated as separate facilities and areas. A biosafety level 2 research facility can handle pathogens of risk group 2 according to the classification standards of risk group of a biological agent, i.e., organisms that cause diseases with mild symptoms and easy to prevent and

treat, such as *Vibrio cholerae* and *Salmonella* spp. A biosafety level 3 research facility can handle pathogens of risk group 3 such as *Mycobacterium tuberculosis* complex and human immunodeficiency virus, which can cause fatal diseases but can be prevented and treated. Therefore, biosafety level 3 areas ensure the biosafety of facility users by maintaining a higher level of air conditioning, sterilization, and airtight facilities compared with level 2 areas. The clean animal room is an area where animal experiments related to chronic metabolic diseases such as obesity and aging can be performed without exposure to pathogens. Since all animal laboratories in KDCA are supplied laboratory animals with SPF grade quality regardless of biosafety level, more attention and management are required for quality control of such animals compared with other animal laboratory facilities. The quality control of laboratory animals can be largely divided into microbial, genetic, and environmental control [2].

Microbiological Control of Laboratory Animals

It is important to suppress the invasion of microorganisms in the laboratory to maintain the SPF grades of laboratory animals. SPF refers to the absence of a specific pathogen and a state in which some microorganisms that cause zoonosis are harmless to humans but cause lethal diseases in animals, and diseases, even if not fatal, are controlled [3].

To prevent pathogens from entering the laboratory animal facility, laboratory animal suppliers monitor bacteria when bringing the experimental animal into the facility, and import it only if pathogenic microorganisms are not detected. The transport box for transporting animals should be equipped

with a filter to block the inflow of microorganisms into the box and should not be brought in if microbial contamination is suspected by checking whether the transport box is damaged or opened. In addition, it is strictly prohibited to remove live animals that have been handled within the enclosed area inside infectious animal rooms. After the experiment was completed, the carcasses of animals were sterilized with a high-temperature and high-pressure autoclave before being removed to prevent the spread of pathogens. For equipment such as experimental tools and breeding equipment, hydrogen peroxide fumigation or ultraviolet sterilization was performed through a pass room and pass box before being brought in to prevent microorganisms from entering.

Pathogens can also be introduced through external air or water, and the air conditioner filter in the air supply port installed in the laboratory animal facility building. Only filtered air is supplied through pre-, medium-, and high-efficiency particulate air filters, and drinking water supplied to the animals can be purchased and used separately to prevent the invasion of pathogens [4]. In addition, it is important to manage whether facility users adhere to safety rules and facility usage procedures to prevent the spread of pathogens. The KDCA's laboratory animal facilities are equipped with access control systems at all entry points, allowing only authorized personnel to enter through facial or pass card recognition. Furthermore, on-duty personnel in the control room monitor the interior and exterior of the laboratories and the main access routes in real-time through CCTV monitors to prevent unauthorized access. To obtain access approval from animal laboratories, users must complete a 2-h theoretical training and a 5-h practical training. Additionally, they must be registered as participating researchers in animal experimentation projects, as reviewed

by the Institutional Animal Care and Use Committee of the KDCA. To gain access to ABL3, individuals must undergo an additional 2-h or more of theoretical and practical training for newcomers in BL3. Facility managers entering the facility through facility maintenance contracts are also required to complete initial entry training. Additionally, they should

undergo maintenance training sessions 1–2 times a year to familiarize themselves with facility usage procedures. Facility users and managers should wear personal protective equipment suitable for the biosafety level of the access laboratory, such as full-body protective clothing, gloves, rubber, and respiratory protection. The cleanliness of laboratory animal facilities

Table 1. Health monitoring of laboratory animals

Method	Microbes
Serological test	Mouse cytomegalovirus (MCMV) Reovirus 3 Rotavirus (Epizootic diarrhea of infant mice) Sendai virus (HVJ) Mouse hepatitis virus (MHV) Ectromelia virus (Mouse pox) <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Clostridium piliforme</i> (Tyzzer’s disease) Mouse adenovirus (MAV) Hantavirus (Hemorrhagic fever with renal syndrome) Pneumonia virus of mice (PVM) Mouse encephalomyelitis virus (GD VII) Minute virus of mice (MVM) Lymphocytic choriomeningitis (LCM) virus Cilia associated respiratory (CAR) bacillus
Culture test	<i>Pasteurella pneumotropica</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> O115a,c:K(B) (<i>Citrobacter rodentium</i>) <i>Corynebacterium kutscheri</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Dermatophytes
Parasitological test	<i>Giardia muris</i> <i>Spirotrunculus muris</i> <i>Syphacia</i> spp. <i>Aspiculuris tetraptera</i> Other intestinal protozoa Ectoparasite
PCR	<i>Helicobacter hepaticus</i> <i>Helicobacter bilis</i>

PCR=polymeric chain reaction; MCMV=mouse cytomegalovirus; HVJ=hemagglutinating virus of Japan; MHV=mouse hepatitis virus; MAV=mouse adenovirus; PVM=pneumonia virus of mice; MVM=minute virus of mice; LCM=lymphocytic choriomeningitis; CAR=cilia associated respiratory.

must be maintained by observing the entrance and exit procedures and movement routes of researchers, and contamination by other visitors and laboratory animals must be minimized [1]. In addition, personal health and hygiene must be thoroughly managed, such as conducting regular health checkups before entering and receiving vaccinations, if necessary, to prevent contamination of the facility and researchers. In infectious animal rooms such as ABL2 and ABL3, breeding rooms and experimental areas are used separately for each pathogen, and individually ventilated cages are used as breeding equipment to reduce the possibility of pathogen transmission or cross-infection.

Besides regular health monitoring is conducted semi-annually (twice a year) to check for contamination by pathogenic microorganisms in the laboratories. Regular microbial monitoring is performed by analyzing sentinel animals raised in animal laboratories. In accordance with the guidelines of the Association for Assessment and Certification of Laboratory Animals, the guidelines of the federation of european laboratory animal science associations and the Ministry of Food and Drug Safety, about 30 pathogens (Table 1) have been selected for serum, culture, genetic, and parasite tests [5-7]. In addition to regular monitoring, if a disease is suspected in the laboratory, additional tests should be conducted to manage the animal room based on the presence or absence of microbes. If pathogenic microbial infections are confirmed, all laboratory animals raised in the animal room are cleaned and disinfected using disinfection liquid or hydrogen peroxide fumigation. Even after disinfection, when pathogenic microorganisms are re-detected, they are repeatedly performed until they are not detected [1].

Genetic and Environmental Controls for Laboratory Animals

Another important factor for ensuring the reliability and reproducibility of animal research is the genetic management of laboratory animals. Laboratory animals can be classified into inbred, closed, hybrid, mongrel, and genetically engineered animals in terms of genetic breeding, the most suitable animal species for the purpose of the study, and the strain and genetic characteristics. Accordingly, experiments have been conducted to select the necessary animal species [3]. Currently, most laboratory animals used by the KDCA are inbred or transformed, and genetic monitoring is replaced by receiving genetic information from experimental animal producers or suppliers when bringing them in. Regular genetic monitoring is required if the animal system is maintained through the breeding of suburban animals on its own. After biopsy, DNA is extracted from some laboratory animals (at the tail end in the case of rodents), and the genotype is analyzed to maintain genetic quality.

The morphological, physiological, and biochemical characteristics of laboratory animals, and their sensitivity to drugs and microorganisms, are also affected by environmental factors in laboratory animal facilities. Therefore, it is important to maintain the same environment for all laboratory animals to minimize their impact on the animal test results. The environmental factors of the facility include climatic factors such as temperature, humidity, airflow, and wind speed; physicochemical factors such as ventilation, dust, drunkenness, noise, and illumination; nutritional factors such as cages, floors, feed, and drinking water; and biological factors such as social ranking, competition, and acceptance density among animals [4]. To minimize the impact of environmental conditions on captive

Table 2. Permissible values for environmental monitoring of laboratory animal facilities

Category	Area	Standard value	Maintenance cycle	Measurement
Temperature	All areas	21±2°C	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & thermo-humidity meter
Humidity	All areas	40–60%	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & thermo-humidity meter
Pressure difference	Clean area <animal rooms	1–3 mmAq (9.8–29.4 Pa)	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & differential pressure meter
	Animal rooms >contaminated area	3–5 mmAq (29.4–49 Pa)	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & differential pressure meter
	Negative-pressure area	-3 to -1 mmAq (-29.4 to -9.8 Pa)	- Daily check - Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Value of automatic sensor & differential pressure meter
Lighting	All areas	150–325 lux (8 am–8 pm) (12 h)	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Illuminance meter
Noise	All areas	Below 60 dB	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Sound level meter
Air quality	All areas	Below 20 ppm (ammonia)	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Ammonia meter
Air velocity	All areas	13–18 cm/s	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Wind vane
Ventilation	All areas	10–15 times/h	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Calculated with air flow & floor area
Dust	All areas (with animals)	Below 10.000 particles/ft ³ (0.5–5 µm)	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Air particle meter
Falling bacteria	All areas (without animals)	Below 3 colonies	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Falling bacteria test standard procedure
Falling bacteria	All areas (with animals)	Below 30 colonies	- Periodic inspection: monthly - Occasional inspection: in case of malfunction	Falling bacteria test standard procedure
Water quality	ABL-2, SPF	Reference to the Ministry of Environment Ordinance No. 439	- Periodic inspection: twice a year - Occasional inspection: in case of malfunction	Requesting service to analysis company

ABL2=animal biosafety level 2; SPF=specific pathogen free.

animals, the KDCA conducts monthly environmental monitoring of parameters such as temperature, lighting, noise, air-flow speed, ventilation, intoxication, differential pressure, dust, and water quality (Table 2). When changes occur in the environment of animal laboratories due to construction and equipment replacement, etc. We conduct irregular environmental monitoring and take subsequent measures to maintain the facility environment [1].

Future Perspective

Microbiological, genetic, and environmental controls of laboratory animals and management environments are important for deriving experimental results that guarantee reliability and reproducibility [3]. Currently, the KDCA is preparing for regular health monitoring to ensure stable microbial management of laboratory animal facilities. In order to maintain the cleanliness of the facilities, hydrogen peroxide fumigation and disinfection will be conducted, and the laboratory environment will be maintained through inspection and maintenance of individually ventilated cages. Guidelines and Standard Operating Procedures for quality control of laboratory animals will be continuously reviewed and revised in accordance with the current situation to provide researchers with up-to-date information. Furthermore, a mid- to long-term maintenance plan for aging-critical biosafety facilities such as double-door autoclaves, hydrogen peroxide fumigation rooms, fumigators, and pass boxes will be established. Budget allocation for facility replacement will also be pursued as part of the ongoing efforts.

The KDCA will continue to enhance the quality control of laboratory animals to ensure the reliability and reproducibility of experimental results and improve the welfare of laboratory

animals.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: HSS. Data curation: KML. Investigation: KML. Methodology: KJP, NJL. Project administration: HSS. Supervision: HSS. Writing – original draft: KML, KJP, NJL. Writing – review & editing: KML, HSS.

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use and management of laboratory animals. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. Chai HY, Lee NJ. Management status of environmental and microbiological control for laboratory animals at laboratory animal facility in KCDC. Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
3. Kim JR, Kim HH. Trends in sharing and utilization of laboratory animals. Korea Institute of S&T Evaluation and Planning; 2019.
4. Animal and Plant Quarantine Agency; Ministry of Food and Drug Safety. Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) standard operating guidelines. Animal and Plant Quarantine Agency; 2020.
5. Ministry of Food and Drug Safety. Laboratory animal microbiological quality control guide-rodents and rabbits. Ministry of Food and Drug Safety; 2021.
6. National Research Council, Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. National Academies Press; 2011.
7. Guillen J. FELASA guidelines and recommendations. J Am Assoc Lab Anim Sci 2012;51:311-21.