

살균제의 개발 현황 및 전망

조 광 연

한국화학연구소 스크리닝연구부 농약활성팀
대전광역시 유성구 장동 100

1990년 54억명이었던 세계 인구가 매년 약 8천만명씩이 증가하여 2020년에는 백억명을 넘어서리라고 예측하고 있다. 1990년의 세계 인구의 약 20%에 해당하는 인구가 기아에 허덕이고 있으며, 60억을 넘어서는 2000년에는 40% 정도가 기아선상에 놓이리라고 한다. 곡물의 부족분도 2030년에는 전 세계적으로 5억2천6백만톤의 곡물이 부족하게 되리라고 예측되는데, 특히 4대 농업생산국인 미국, 중국, 인도, 구소련들은 미국을 제외한 3개국이 현재에도 곡물 부족 현상을 겪고 있고, 2030년에는 2억7천6백만톤의 곡물이 부족하게 될 것이다. 따라서 식량증산이라는 문제는 인류의 생존과 직결되는 문제임이 틀림없다.

현재 전세계의 농산물의 40%이상이 병해충, 잡초에 의해서 재배와 저장 중에 손실되고 있다. FAO 조사에서는 병해충, 잡초에 의한 지역별 손실이 유럽이 25%, 미국 29%, 아프리카 42%, 아시아 43%에 달한다고 한다. 현재까지의 식량증산에 크게 공헌해 온 농약과 화학비료를 사용하지 않는다면 식량공급의 약 50% 이상이 감소하리라고 예상한다. 농약을 사용하지 않고 작물을 재배할 경우, 수량의 감소율을 조사한 일본식물방역협회의 보고 자료를 보더라도 작물에 따라 차이는 있지만 21%에서 100%까지의 감소율을 보여 식량증산에서 농약의 사용이 얼마나 중요한 지를 대변하고 있다(표 1).

1. 살균제의 역사

살균제는 고대시대에서부터 현재까지 인류가 계속적으로 사용하여 오는데, 연대와 특성에 따라 5단계로 구분할 수 있다. 각 단계별 살균제를 조사하므로써 변천의 역사와 더불어 개발을 위한 기본 전략을 알 수 있으며 앞으로의 살균제 개발을 위한 방향 설정에 많은 정보를 제공할 수 있으리라고 본다.

표 1 농약을 사용하지 않았을 경우 작물별 수량감소율

작 물 명	시 험 건 수	수량감소율(%)
벼	10	28
밀	4	36
콩	8	30
옥수수	1	28
사과	6	97
복숭아	1	100
양배추	10	63
무	5	24
오이	5	61
토마토	6	39
감자	2	31
가지	1	21

1) 제 1 기 : 원시 농약 시대(기원전 - 1800년)

고대 그리스와 로마에서는 소독제로써 유향을 사용했던 것에 대한 기록이 남아 있으며, 18세기의 근대에 들어와서는 승홍과 황산동을 살균제로 사용하였다. 이 때의 살균제는 기본적인 의미의 살균제를 이야기하는데 유향 등의 훈증 효과를 기대하는 것이 방제의 전부였다.

2) 제 2 기 : 무기 및 천연물 농약 시대(1800년 - 1900년)

19세기 중반에 접어들면서 작물보호용 화학물질의 사용에 대하여 체계적인 연구가 처음으로 시작되었다. 1880년 석회유향합제가 유럽과 캘리포니아에서 과수의 질병 방제를 위하여 사용되기 시작하였으며, 1885년에는 보르도액이 포도의 노균병 방제를 위하여 사용되었다¹⁰⁾. 제2기의 중요한 성과는 몇가지의 무기물들을 적당한 농도로 사용하면 식물과 병원균에 선택적으로 작용한다는 사실이 알려진 것이다.

3) 제 3 기 : 유기합성 농약 시대 (1900년 - 1970년)

•유기합성 농약의 시작기 : 1900년 - 1960년

20세기에 들어오면서 살균제에 있어서 획기적인 사실은 매독의 치료제로 사용되던 유기수은제가 중자소독제로 사용되기 시작했다는 것이다. 두차례의 세계대전을 치루면서 유기합성을 통하여 합성된 유기염소, 유기유향, 유기수은계 등의 농약이 식물병의 방제에 사용되기 시작하여 1934년에는 dithiocarbamate계의 살균제인 thiram 이 미국에서 특허를 인정받게 되었다. 1947년과 1948년에는 농용 항생물질로서 antimycin과 cyclohexamide등이 개발되기도 하였다.

•유기합성 농약의 전성기 : 1960년 - 1970년

유기합성 농약의 시작기에 비하여 저독성이며 선택성이 높은 살균제들이 개발되기 시작하였다. 1960년대 중반부터는 침투이행성 살균제인 carboxin, benomyl, thiophenate-methyl 등이 개발되었다. 특이적인 사항으로는 일본을 중심으로 미생물이 분비하는 항생물질인 blasticidin-S, kasugamycin, polyoxin 등이 농업용 살균제로 개발되었다.

4) 제 4 기 : 저독성의 안전성 농약 시대(1970년 - 1990년)

종래의 유기합성 농약의 독성 문제, 저항성인 병원균의 출현, 환경 오염 등의 문제가 대두되면서 유기염소계 및 유기수은계 농약의 사용이 제한을 받거나 금지되었다. 이때부터 신규 살균제는 저독성, 비잔류성, 선택성에 주력하여 개발하게 되었고, 그 결과 선택성과 높은 침투이행효과를 지닌 살균제가 개발되었다. 스테롤 생합성 저해제, phenylamide계, dicarboximide계, 그 이외의 침투성 살균제들이 이 시기에 개발되었다. 그러나 고선택성과 침투이행성 때문에 살균제에 저항성인 병원균의 발생이 증가하여 중요한 문제로 부각되었다.

5) 제 5 기 : 차세대 농약 시대(1990년 이후)

병원균에 대하여 직접적인 살균활성을 보이지는 않으나 병원균의 병원성에 관여하는 인자를 제어하거나 식물체가 가지는 병저항성 시스템을 가동시킬 수 있는 새로운 개념의 약제의 개발이 요구되어진다. 또한 생태계의 오염이 커다랗게 문제화되고 있는 시점에서 환경친화적이며 저독성 살균제라야 차세대 농약으로서의 개발이 가능하리라고 본다.

앞으로는 살균제뿐만아니라 모든 농약이 환경의 오염, 잔류 등 안전성의 문제때문에 저독성이고 선택적이며 자연계에서의 분해가 용이한 특성을 지녀야 개발이 가능하리라고 본다. 그림 1에서 보는 바와 같이 식량증산을 목표로 약효를 중요시하고 농약을 편중사용하던 1960년대와는 다르게 안전한 농산물 생산과 병해충, 잡초의 종합관리를 목표로하는 1990년대에는 인축 안전성과 생태계 조화형의 농약이 주류를 이루게 되리라고 보며, 이러한 안전성의 요구는 앞으로 더욱 강화될 것이다.

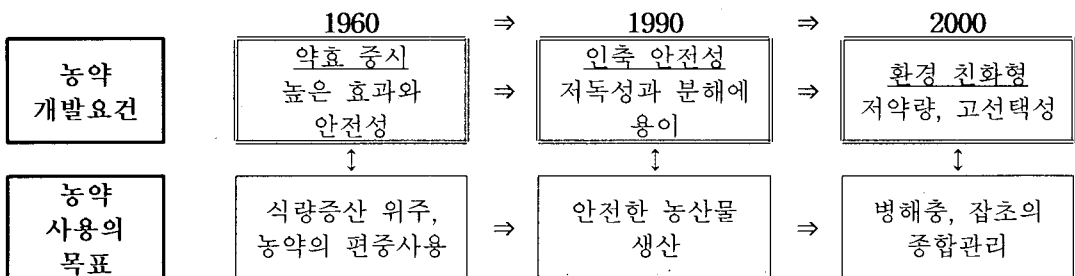


그림 1 연도별 농약개발 요건 및 농약사용 목표의 변화

2. 살균제의 시장 규모

1) 세계의 농약 시장

1960년에 8.5억불이었던 전 세계의 농약 시장은 점점 확대되어 1995년에는 302.7억불의 시장으로 성장하였다¹³⁾. 그림 2에서 보는 바와 같이 1980년과 비교하여도 1995년의 농약 시장은 약 2.6배의 성장을 가져왔다. 이 중에서 살균제가 차지하는 비율은 1960년에 전 농약 시장의 40.0%였으나, 북미지역에서의 제초제의 사용 비율이 증가함에 따라 1970년에는 22%로 1995년에는 19.3%로 감소하였다¹¹⁾(그림 3). 그러나 실질적인 금액은 3.4억불에서 58.4억불로 증가하였다.

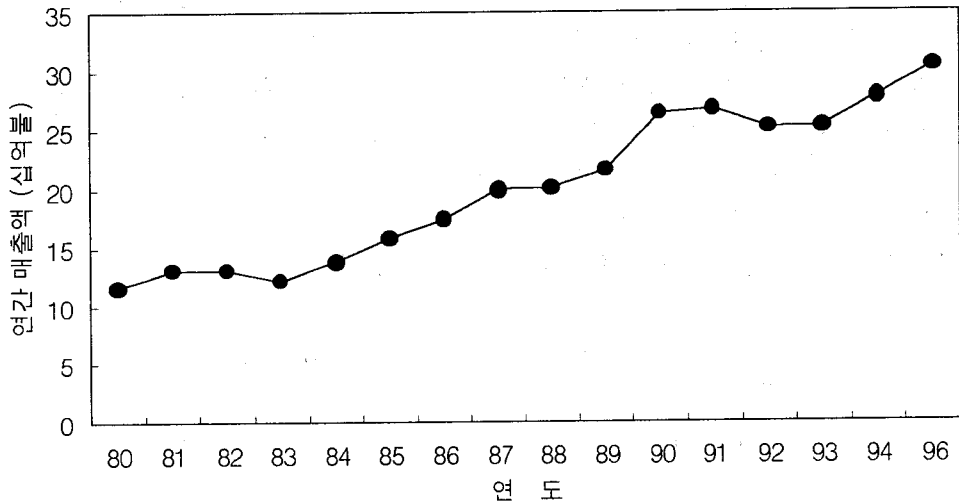


그림 2. 연도별 세계 시장에서의 농약 매출액의 변화

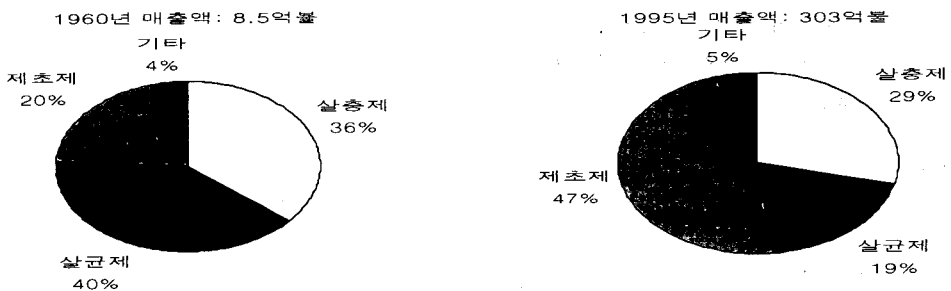


그림 3. 세계 농약 시장에서의 살균제의 점유율 변화

1970년부터 살균제로 침투이행성을 지닌 화합물들이 개발되어 사용되기 시작하였고, 최근에는 침투이행성이 살균제를 개발하는데 있어서 중요한 특성의 하나가 되었다. 이러한 침투이행성 살균제의 사용은 점점 증가하고 있는데 Table 2에서 보는 바와 같이 1985년에는 살균제 시장의 45%를 점유하던 것이 1997년에는 69%로 증가하였고, 매출액 또한 39억불에 달하였다¹⁴⁾. 특히 비침투이행성 살균제인 dithiocarbamate와 동과 같은 무기화합물들의 시장이 절반으로 감소한 것도 주목할만한 사실이다. 침투이행성 살균제에서도 심각한 저항성 문제가 대두되고 있는 benzimidazole계의 살균제는 1985년의 13%에서 1997년에는 6%로 감소하고 2002년에는 4%로 더욱 감소하리라고 예상한다. 반면에 triazole계 살균제의 비율이 8%에서 24%로 3배나 증가하였으며, 2002년에도 26%로 계속 증가할 것으로 본다. 가장 최근에 개발된 살균제 그룹인 strobilurin계는 1997년에 4% 밖에 안되는 점유율을 보이지만 앞으로 계속 그 점유율이 확대되어 가리라고 예측되는 신규 살균제이다.

사용 작물의 종류에 따라 살균제의 시장 점유율을 조사한 결과 1985년과 1997년 간에는 커다란 차이가 없었다¹⁵⁾. 다만 밀을 중심으로하는 맥류에서의 살균제 시장이 1985년에 비하여 1997년에 약10%가 상승하였다(Table 3). 과수와 채소의 살균제 시장은 46% 이상으로 다른 작물에 비하여 가장 크게 나타났다. 결국 과수원이나 채소의 시설재배에 많은 살균제가 사용되고 있음을 간접적으로 알 수 있다.

Table 2 Percentage of fungicides by chemical type in world agriculture

Chemical type	Percentage share of fungicide market	
	1985	1997
Nonsystemic fungicide:		
dithiocarbamates	21	11
inorganic compounds (many copper and sulphur)	16	8
others (chlorothalonil, iprodione dodine and many others)	18	12
Total	55	31
Systemic fungicide:		
benzimidazoles	13	6
triazoles	8	24
strobilurins		4
others (many small products)	24	35
Total	45	69

Table 3 Percentage of fungicide sales by crop in world agrochemical

Crop	Percentage share of fungicide market	
	1985	1997
Fruit and vegetables	46	46.6
Rice	15	13.6
Wheat	14	24.8
Soybean	2	0.4
Maize	1.4	1.4
Cotton	1.3	1.3
Sugar beet	1.3	0.6
Others	19	11.3

2) 국내의 농약 시장

국내 농약 시장의 1976년 매출액은 477억9천만원이었던 것이 1980년에 들어오면서 농약의 사용량이 급성장하여 1000억원을 넘어서 1,348억3천만원에 달하였다. 1996년에는 1976년에 비하여 약 13배가 증가한 6,158억7천만원을 기록하였다¹⁾(그림 4).

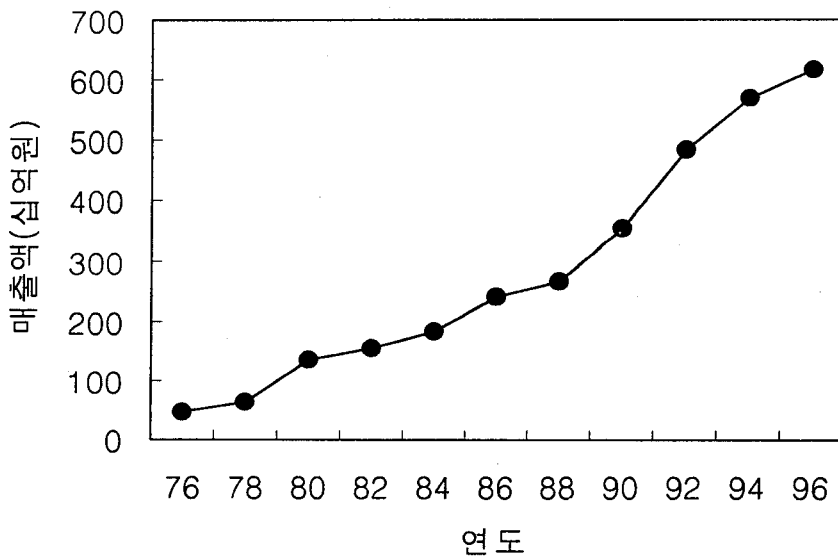


그림 4 연도별 국내 농약 매출액의 변화

국내의 농약 시장에서 살균제가 차지하는 비율은 세계 시장에서의 살균제 비율보다 높은 28%이다(그림 5). 국내에서 사용되는 살균제를 수도용과 원예용으로 구분하여 보면 1980년대 이전에는 수도용 살균제의 비율이 원예용 살균제의 비율보다 높았다. 1978년의 경우 수도용 살균제는 61.4%, 원예용 살균제의 사용율은 38.6%였다.

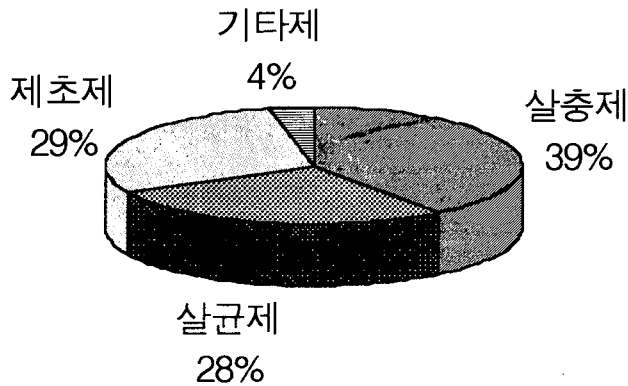


그림 5 1997년 국내 농약 시장의 구성비

그러나 80년대에 들어오면서 농업의 작부체계가 변화하고 고부가가치의 원예용 작물의 재배 면적과 시설이 증가하면서 살균제의 사용도 1986년을 기점으로 원예용 살균제가 수도용 살균제의 사용을 능가하였다. 1986년의 살균제의 사용 비율을 보면 수도용이 47.7%, 원예용이 52.3%로 처음 원예용 살균제의 사용 비율이 수도용을 앞선 이후 1996년에는 수도용은 더욱 감소하여 30.4%였던 반면에 원예용의 비율은 69.6%로 증가하였다. 그림 6에서 보는 바와 같이 국내의 살균제 소비 형태도 세계 시장과 동일하게 과일, 채소 등이 주가 되는 원예용 살균제의 소비가 증가하고 있다. 또한 많은 원예용 살균제의 사용에서 나타나는 약제 저항성의 문제를 해결하기 위해서 새로운 살균제의 개발이 요망되기도 한다.

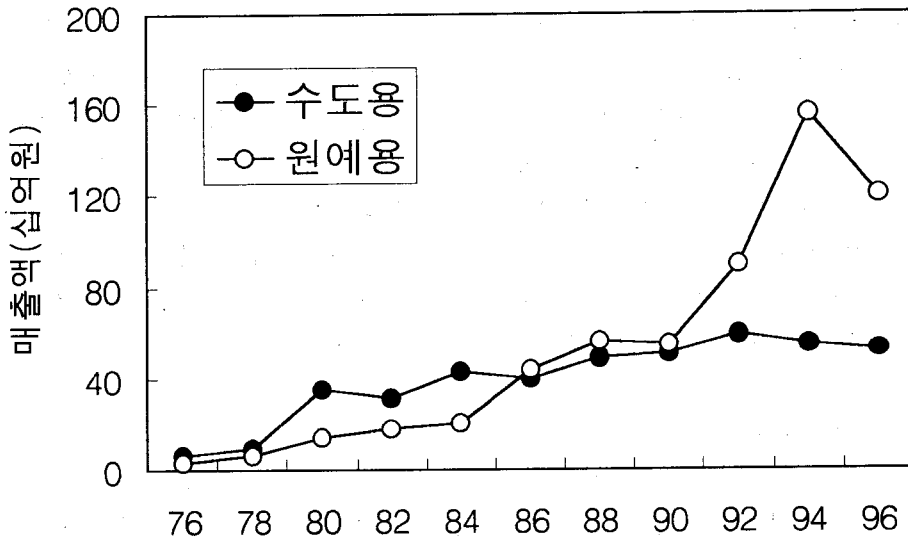


그림 6 수도용 살균제와 원예용 살균제의 연도별 매출액의 변화

3. 신규 살균제의 개발 과정

하나의 신규 살균제를 개발하기 위해서는 표 4에서 보는 바와 같이 약 2만개의 화합물을 스크리닝하여야 한다고 알려져 있고, 농약회사별로 약간의 차이가 있을 수 있으나 신규 살균제를 개발하는데는 소요되는 시간은 대부분 8 - 10년으로 계산하고 있다. 개발의 순서 또한 각 회사의 특이한 상황에 의해서 바뀔 수 있으나 그림 7의 일본 바이엘아그로켄의 전략을 기준으로 볼 때 화합물의 합성과 스크리닝, 독성 및 환경화학적 실험, 대사 및 잔류성 실험, 특허신청, 제제연구 등으로 구분할 수 있다.

표 4. 농약의 개발단계별 기간, 예상화합물 수, 소요경비(Giles; 1989)

개발 단계	기간 (년)	실험 화합물 수	소요 경비 (백만 파운드)
화합물 합성 및 온실효과 검색	1	22,500	45
포장 실험	2	150	1
합성의 최적화 및 제품의 안전성 실험	2	7.5	7
공정의 개발, 포장 적용실험, 제품의 안전성 실험 및 등록	3	1.5	8
총 계	8	1	61

개발을 위한 여러 과정 중에서 스크리닝이 차지하는 중요성은 매우 크다. 왜냐하면 신규 살균제 개발의 최초의 단계이며 우수한 효과를 지닌 화합물을 선발한다는 것은 신규 살균제 개발의 성패를 좌우하기 때문이다. 따라서 하나의 약제를 개발하는데 투자되는 1억 - 5억불의 비용 중에서 다른 분야보다 월등히 많은 비용이 투자된다. 또한 외국의 대규모 농약회사들도 평균 10%정도의 이윤을 R & D에 투자하고 있다¹²⁾. 그 결과로 많은 회사들이 그들 나름대로의 효율적이고 실용적인 스크리닝 체제를 확립하여 운영하고 있으며, 지속적인 기반기술 연구를 수행하고 있다. 아직까지 신규 살균제를 개발하지 못한 우리의 현실에서는 신규 화합물의 스크리닝을 위한 기반기술 연구에 좀 더 적극적인 지원이 요망된다.

1) 스크리닝의 중요성

스크리닝이란 유기합성한 화합물, 동식물, 미생물 유래의 천연물질, 미생물 자체 등의 생리활성을 검정하여 효과가 적은 화합물은 골라내고 우수한 화합물을 선발하는, 신규농약으로서의 개발 여부를 판단하는 일련의 과정을 칭한다. 이러한 스크리닝은 농약을 개발하는 여러 단계 중에서 투자되는 소요 인원, 시설, 경비도 많으며, 신규 살균제를 개발하기 위한 활성의 유무를 판단하여 후보화합물을 선발하여야 하기 때문에 실제 수행하는 사람들의 많은 경험과 기술 축적이 필요하다.

2) 스크리닝의 방법

스크리닝은 새로운 화합물을 합성하는 측면과 생물 실험을 수행하는 측면에서 몇 가지의 방법으로 구별할 수 있다.

·화합물 합성 측면에서의 스크리닝

신규농약을 개발하기 위해서는 우선적으로 새로운 구조의 화합물로부터 농약으로서의 가능성을 지닌 선도화합물(lead compound)을 결정해야 한다. 이 때 기존농약의 화학적인 기본 구조를 선도화합물로 선발하여 다량의 유도체를 합성하는 방법을 me too 스크리닝이라고 한다. 이 방법은 개발 가능성에 대한 위험 부담은 적지만 획기적으로 우수한 효과를 지닌 살균제를 개발할 가능성은 희박하다. 반면에 입수되는 구조가 다른 모든 물질에 대해 스크리닝을 수행하여 선도화합물을 선발하는 방법을 random 스크리닝이라고 한다. 이 방법은 효과가 우수한 화합물을 선발할 확률은 낮지만 획기적인 살균제를 개발할 가능성이 높은 방법이다. 또 아직까지 연구해야 할 부분이 많이 있지만 병원균의 생리현상 등에 착안하여 화합물의 구조를 설계하고 스크리닝을 수행하는 생합리적 스크리닝(biorational screening) 방법이 있다.

과정 연차 항목	1 단계			2 단계		3 단계				등록 및 시판 단계		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
화합물 합성 및 스크리닝	특허조사											
	화합물 합성											
	온실 포트 실험											
	소규모 포장실험											
독성 및 환경화학적 실험	급성독성 (경구, 경피, 흡입)											
	자극성 실험 (피부, 눈 등)											
	변이원성											
	아급성 독성											
	만성독성 (3년 2동물)											
	어독성 실험											
대사 및 잔류성 실험												
특허 출원 및 등록 신청	출원											
제제연구 기타	분석법 확립 (원제, 제제등)											

그림 7 농약 개발의 순서 (Nippon Bayer Agrochem)

·수행 방법의 측면에서의 스크리닝 분류

배양기상에서 중요한 식물병원균의 생장이나 생리현상에 대한 억제효과를 조사하여 활성을 스크리닝하는 *in vitro* 방법과 화합물과 병원균을 식물체에 직접 처리하고

접종하여 활성을 조사하는 *in vivo* 방법이 있다. 초기의 스크리닝에서는 화합물의 살균활성을 병원균을 직접 사용하는 저지원법이나 한천희석법 등의 *in vitro* 방법을 주로 이용하여 조사하였다. 특히 *in vitro* 방법은 다량의 화합물을 적은 시설비를 투자하여 단시간내에 스크리닝할 수 있는 장점을 가지고도 있다(표 5).

표 5 *in vitro*와 *in vivo* 스크리닝의 장단점 비교

비 교 항 목	<i>in vitro</i> 스크리닝	<i>in vivo</i> 스크리닝
시설비 투자	적음	많음
스크리닝 용량	다량의 화합물	한정적임
스크리닝 시간	단시간	장시간
포장결과와의 상관 관계	중간	높음
수행인원	소수	다수
작용기작 연구	용이함	예측이 어려움

그러나 *in vitro* 방법에서는 살균활성을 나타내지 않았지만 *in vivo* 방법에서 우수한 효과를 보이는 화합물들이 발견되면서 *in vivo* 방법의 중요성이 대두되었고, 1960년 이후 침투성 살균제가 개발되면서부터는 주된 스크리닝 방법으로 *in vivo* 방법을 선호하게 되었다. 따라서 최근 대부분의 살균제 스크리닝은 *in vivo* 방법으로 수행되고 있다. 대표적인 예로서 도열병 방제약제로 사용하는 tricyclazole과 최근 plant activator로 사용되는 benzothiadiazole을 들 수 있다. Tricyclazole은 도열병균이 식물체를 침입하는데 필요한 중요한 요인인 멜라닌 생합성을 억제하여 방제효과를 나타내는 약제이기 때문에 포자발아와 균사생장 억제 정도를 측정하는 *in vitro* 방법에서는 활성이 거의 없다^{6,17)}. 또한 Benzothiadiazole 역시 병원균에 대한 직접적인 살균활성은 없고 식물체에서 병저항성 반응을 유도하여 효과를 나타내기 때문에 *in vitro* 방법에 의해서는 활성을 검정할 수 없다^{2,7)}. Kasugamycin은 *in vivo*의 스크리닝에서는 우수한 효과를 보이지만 *in vitro*의 스크리닝에서는 배지의 pH에 따라 활성의 유무가 결정되기 때문에 *in vitro*의 스크리닝을 수행하기 위해서는 배지의 특수한 조건을 필요로 한다¹⁶⁾. 이처럼 우수한 효과를 지니는 화합물들이 *in vitro* 방법으로 선별이 어렵기 때문에 살균제 개발을 위한 스크리닝은 식물체 상에서 직접 검정하는 *in vivo* 방법이 수행된다.

3) *in vivo* 스크리닝 체제를 확립하는데 있어서 중요한 요인

온실에서 식물체를 이용하여 수행하는 *in vivo* 스크리닝 체제를 확립하기 위해서는 다년간의 경험 축적과 많은 투자가 요구되며, 실제 스크리닝을 수행하는데 있어서 화합물의 활성에 영향을 미칠 수 있는 여러 가지의 요인들에 대하여 고려해야 한다.

Random 스크리닝의 개념의 도입과 많은 수의 신규 화합물을 합성할 수 있는 체계가 우선적으로 갖추어져야 하며, 정확하고 유의성있는 스크리닝 결과를 얻기 위하여 대상식물병의 선발(Table 6), 표준화된 실험 방법(기주식물의 재배 조건, 식물병 원균의 배양 조건, 병점종 온도 및 습도, 발병 조건, 발병 조사 기준 등), 포장에서의 활성을 예측할 수 있는 진단단계 실험 등이 확립되어야 한다^{3,4,9)}.

4) 스크리닝 체제; 한국화학연구소의 농약활성연구실을 중심으로

한국화학연구소는 1986년부터 지금까지 19,184개의 화합물에 대하여 살균, 살충, 제초 및 식물생장조절제로서의 활성을 스크리닝하여 왔다. 본 발표에서는 한국화학연구소의 살균제에 대한 스크리닝 체제를 예로 들어 설명하고자 한다(그림 8).

스크리닝이 의뢰된 화합물은 250ppm의 농도에서 표 7에 나와 있는 6가지 식물병에 대한 온실 스크리닝을 수행하여 활성의 유무를 판단한다. 활성이 양호한 화합물에 대해서는 1차스크리닝에서 활성을 보인 식물병을 대상으로하여 더 낮은 농도에서의 활성을 조사하므로써 활성의 정도를 확인한다. 농도확인실험에서는 여러 가지의 식물병에 대하여 넓은 활성 스펙트럼을 지닌 화합물과 한 가지의 병에 대해 낮은 농도에서 특이적으로 활성을 보이는 화합물을 선발하여 진단단계의 실험을 통해 포장에서의 성공여부를 검토한 후 후보화합물로 선정한다. 선정된 후보화합물은 소규모의 간이포장실험을 통하여 효과를 조사하고 독성실험과 포장실험을 동시에 실시한다.

Table 6 Plant pathogen used in primary screening (Shephard, M.C.; 1987)

Group	Organism	Host	Frequency of use (number of companies)	
			Organism	Group total
1	Downy mildew			
	<i>Phytophthora infestans</i>	tomato	10	
	<i>Plasmopara viticola</i>	vine	6	
	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	cucumber	4	20
2	Powdery mildews			
	<i>Erysiphae graminis</i>	barley	7	
	<i>Erysiphae graminis</i>	wheat	2	
	<i>Erysiphae cichoracearum</i>	cucumber	5	
	<i>Podospaera leucotricha</i>	apple	1	15
3	Soil diseases			
	<i>Pythium ultimum</i>	soil	6	
	<i>Fusarium oxysporum</i>	soil	3	
	<i>Fusarium culmorum</i>	wheat	1	
	<i>Sclerotium rolfsii</i>	soil	1	
	<i>Verticillium dahliae</i>	soil	1	
	<i>Plasmodiophora brassicae</i>	soil	1	13
4	Rice blast			
	<i>Pyricularia grisea</i>	rice	12	12
5	Rhizoctonia diseases			
	<i>Rhizoctonia solani</i>	rice	9	
	<i>Rhizoctonia solani</i>	other	3	12
6	Rust diseases			
	<i>Puccinia recondita</i>	wheat	7	
	<i>Puccinia coronata</i>	oats	2	
	<i>Uromyces phaseoli</i>	Phaseolus	1	
	<i>Uromyces fabae</i>	Vicia	1	11
7	Botrytis			
	<i>Botrytis cinerea</i>	various	10	10
8	Other diseasea			
	<i>Venturia inaequalis</i>	apple	5	
	<i>Cercospora arachidicola</i>	peanut	4	
	<i>Alternaria spp.</i>	various	3	
	<i>Septoria spp.</i>	wheat	2	
	<i>Colletotrichum lindemuthianum</i>	Phaseolus	2	
	<i>Helminthosporium gramineum</i>	barley	1	
	<i>Pseudocercospora sp.</i>	wheat	1	18

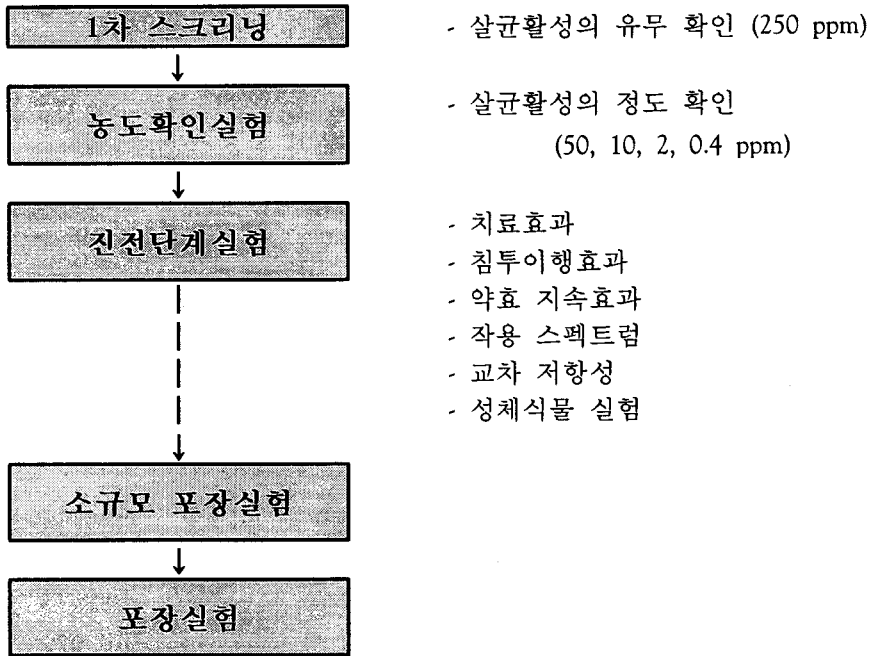


그림 8 한국화학연구소의 스크리닝 체제도 (한국화학연구소; 1997)

표 7 일차스크리닝의 대상병 및 병원균 (한국화학연구소; 1997)

대상 식물병	병원균	사용 빈도 수 ^a
벼 도열병	<i>Pyricularia grisea</i>	12
벼 잎집무늬마름병	<i>Rhizoctonia solani</i>	9
오이 잿빛곰팡이병	<i>Botrytis cinerea</i>	10
토마토 역병	<i>Phytophthora infestans</i>	10
밀 붉은녹병	<i>Puccinia recondita</i>	7
보리 흰가루병	<i>Erysiphae graminis</i>	7

^a; 대상병을 농약스크리닝에 사용하고 있는 외국 농약회사의 수

5) 독성 실험

1960년대 이후 유기수은, PCB 등이 환경을 경유하여 많은 사람에게 피해를 가한 일련의 사고들이 발생하면서부터 화학물질이 제조되는 시점에서부터 소멸되기까지 전과정을 통하여 눈에 보이지 않는 위해성까지 예측하여 평가할 수 있는 제도와 적정관리를 위해 관련법의 제정이 필요하게 되었다.

1973년 일본이 화학물질심사규제법을 제정한 것을 필두로 1976년 미국의 TSCA (Toxic Substances Control Act), 1979년 EU가 Directive 67/548의 6차 개정안 등에서 신규물질의 제조 및 수입전의 사전 유해성 심사제도를 도입하였다. 1980년대에 들어 오면서 1985년 스위스, 1988년 캐나다, 1989년 오스트레일리아가 이 제도를 도입하였고 90년대에는 1990년에 우리나라의 유해물질 관리법을 비롯하여 오스트리아와 핀란드, 1991년 노르웨이와 스웨덴, 1994년부터는 필리핀과 중국이 이 제도를 시행하기 시작하여 선진국에서 개도국에 이르기까지 20개국 이상의 나라가 화학물질의 유해성 사전심사 제도를 수행하고 있다. 이 같은 추세로 보아 화학물질 특히 농약을 새로이 개발하고 수출하는 것은 점점 어렵고 까다로운 국면에 접어들고 있다.

신규 농약을 개발하는데는 약 8 - 10년의 기간이 소요되고, 2만여개의 화합물당 하나라는 낮은 비율로 개발에 성공하는 이유 중에 하나도 농약의 안전성 확보를 위한 시험 항목과 내용이 다양해졌으며, 그 평가 방법도 엄격해졌기 때문이다. 그림 9에서 보는 바와 같이 안전성의 실험 내용은 시대에 따라 변화해 오고 있는데 1960년대까지는 주로 급성독성만을 평가하였으나 1970년대 이후부터는 만성독성, 특수독성, 어류 및 조류(鳥類)를 포함한 환경생물에 대한 안전성이 인정되어야 등록이 가능해졌다. 잔류성에 대한 실험도 분석법의 검출한계와 농축산물에 대한 잔류허용기준이 점차 낮아지고 있다.

	1950년대	1960년대	1970년대	1980년대
독성실험	급성도성 (경구, 경피, 흡입, 어독)			
			아급성독성 (경구, 경피, 흡입, 어독)	
			만성독성 급성독성 (발암성, 기형형성 등) 어독성 조류독성 환경생물 독성 : 꿀벌, 누에 등	
			원제불순물독성 GLP 제도 도입	
실험 동물	흰 쥐 (Rat)			
			생 쥐 (Mice)	
			원숭이 등	

그림 9 농약 개발 과정중 안전성 시험 연구내용의 변화 (농약연구소; 1990)

각 국가의 유해성 평가 및 관리의 최종 목표는 동일하나, 방법적인 면에서는 차이가 있는데 각 국가가 규제하고 관리하는 항목은 다음과 같다. 따라서 한 국가에서 유해한 물질로 규제받은 물질이 다른 국가에서 반드시 규제되지 않을 수도 있다.

- 우리나라의 유해물질 관리법

급성독성, 난분해성 및 생체 축적성, 만성독성 및 발암성 물질

- 미국 유해물질 관리법 (TSCA; Toxic Substances Control Act)

생식독성, 만성독성 및 발암성 물질

- 일본의 화학물질심사규제법 (화심법)

난분해성물질 및 생체 축적성 물질

- EU Council Directive, 7th Amendment

급성독성, 만성독성, 발암성, 생체 축적성 및 환경독성 물질

이처럼 세계 각국이 관리하고 있는 유해물질의 내용과 분류체계는 서로 다르다. 유해성 물질에 대한 분류체계가 상이함으로써 살균제의 등록이나 국가간의 물건의 교역시에 상당한 불편을 초래하고 있는데, 이를 해소하기 위하여 국가간의 포럼이 진행되고 있기 때문에 2000년까지는 이 문제가 해결되리라고 본다.

4. 신규 살균제의 개발

1) 살균제의 개발 현황

1997년 전세계의 농약 시장인 약 302억불 중 R & D에 투자된 비용은 평균 10.3%에 해당하는 31억불이었다¹⁴⁾. 이는 1987년의 24억4천만불에 비하면 매년 2.4%씩 증가한 금액이다. 이에 비하여 실질적인 농약 시장은 1.4%의 증가를 보였다(Table 8). 이처럼 R&D에 대한 투자가 실질적인 농약 시장의 증가율을 상회하는 이유는 새로운 스크리닝을 유지하기 위한 임금의 상승과 재등록을 위하여 필요한 비용 때문이다. 또한 1970년대의 중반에 연간 9개에 그쳤던 새롭게 개발되는 화합물의 수가 근래 10년간에는 연간 11개로 증가하였기 때문이다.

Table 8 Real growth in R&D expenditure compared with real growth in market size (\$ billion - 1997 dollars)

	1987	1997	% increase p.a.
R&D expenditure	2.44	3.10	2.4
Agrochemical market	26.37	30.20	1.4

Table 9 New product introductions by the leading companies 1987 - 1997

Company size	No. of companies	New product introductions			Others	Total
		Herb.	Insect.	Fungi.		
Turnover in excess of \$2000m	9	34	17	17	3	71
Turnover between \$1000m - \$2000m	1	3	0	2	0	5
Turnover between \$400m - \$1000m	6	11	5	10	4	30
Turnover between \$100m - \$400m	23	3	10	7	0	20
Total	39	51	32	36	7	126

1987년부터 1997년 사이의 새롭게 선발되어 개발중인 화합물은 Table 9에서 보는 바와 같이 총 126개이며, 이 중에서 56%인 71개가 Novartis, Monsanto, Zeneca 등을 포함한 9개의 대규모 회사의 제품이었다. 그러나 소규모의 회사에서 개발된 화합물의 수도 적지 않았다. 1997년의 매출액인 1억불을 넘는 일본의 소규모 회사들은 지난 10년간에 36개의 새로운 화합물을 개발하고 있기 때문이다.

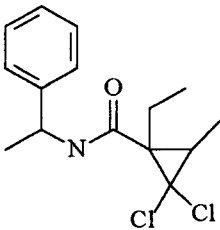
126개의 화합물 중에서 살균제가 차지하는 비율은 29%였으며, 36개의 살균제 중에서 12개가 triazole계 화합물이었다.

Table 10는 최근 개발되었거나 개발 중인 살균제를 보여주고 있다.

2) 신규 작용점을 지니는 살균제

최근 개발되는 살균제 중에서 신규 작용점을 지니는 화합물의 특징에 대하여 알아 보았다.

• Carpropamide



Carpropamid

코드 번호: KTU 3616 (Bayer)

화학 구조: Cyclopropane carboxamide

상품명: Win (Japan), Acardo (Colombia)

대상작물: 벼

사용량: 75 - 400 g/ha

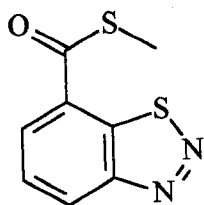
특징: 침투이행성, 종자, 육묘상자, 경엽처리용

작용기작 : 도열병균의 멜라닌 생합성에 관여하는 탈수효소의 활성을 억제함.

Table 10 Early commercialisation fungicides

Commany	Code No.	Main crop	Control	Group	Launch
BASF	BAS 480F	Cereals, Fruit	Broad spectrum	Triazole	1993
Kureha	KNF S 474	Cereals	Broad spectrum	Triazole	1993
AgrEvo	SN 100309	Vines, Fruit	<i>Botrytis</i>	Pyrimidine	1993
Novartis	CGA 219407	Vegetables, Cereals	Broad spectrum	Pyrimidine	1994
Novartis	CGA 173506	Cereals	<i>Fusarium</i> , Bunt	Phenylpyrrole	1994
AgrEvo	SN 597265	Cereals, Vines	Broad spectrum	Triazole	1994
Hokko	HF 6505/8505	Cereals, Fruit	Broad spectrum	Triazole	1994
Kureha	KNF 317	Rice	Seedling blight	Triazole	1994
Dainippon Ink	DF 250	Fruit, Vegetables	Broad spectrum	-	1995
Kumiai	KUF 6201	Fruit, Vegetables	Broad spectrum	Pyrimidine	1995
Novartis	CGA 245704	Cereals, Rice, Vegetables	Broad spectrum	Benzothiadiazole	1996
BASF	BAS 490F	Cereals, Rice, Vine, Potato	Broad spectrum	Strobilurin	1996
Zeneca	ICI 5504	Cereals, Rice, Vine, Potato	Broad spectrum	Strobilurin	1997
Sumitomo	S 82658	Rice	Sheath blight	-	1997
Dow AgroSci.	DE 795	Cereals	Powdery mildew	Quinoline	1997
Bayer	KWG 4168	Cereals	Powdery mildew	Spiroketalamine	1997
Rohm & Haas	RH 130753	Rice, Peanuts	<i>Rhizoctonia</i> spp.	Azole	1997

• Acibenzolar



Acibenzolar

코드 번호: CGA 245704 (Novartis)

화학 구조: Benzothiadiazole

상품명: Bion

대상작물: 맥류, 벼, 채소

사용량: 15 - 50 g/ha

특징: 식물보호제

작용기작 : Salicylic acid의 binding protein과 결합하여 병원균에 대한 식물체의 방어 기작을 발동시킴.

• Azoxystrobin

코드 번호: ICI 5504 (Zeneca)

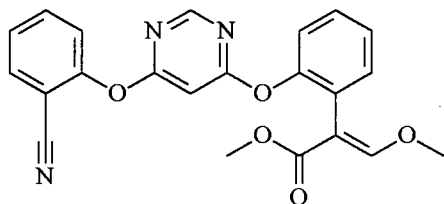
화학 구조: Strobilurin

상품명: Amistar

대상작물: 맥류, 벼, 포도, 감자

사용량: 200 - 1800 g/ha

특징: 맥류의 녹병과 흰가루병에 대한 경엽처리제
벼도열병과 잎집무늬마름병의 경엽처리제
포도의 노균병과 흰가루병의 경엽처리제
감자 역병의 경엽처리제



Azoxystrobin

작용기작 : 버섯(*Strobilurus tenacellus*, *Oudemansiella mucida*)에서 추출한 천연물을 모핵으로 하여 합성한 화합물임. 미토콘드리아의 호흡을 저해함.

3) 국내의 신규 살균제 개발

신규 살균제 개발을 위한 국내에서의 연구는 합성, 스크리닝, 안전성, 생물농약의 개발 등을 들 수 있다.

화합물의 합성은 한국화학연구소, 한국과학기술원 등의 국가연구소, LG화학, 동부한농, (주)경농 등의 기업체와 일부의 대학을 중심으로 진행되어 왔다. 한국화학연구소의 박창식 박사팀에서는 주로 벼도열병, 밀붉은녹병, 보리흰가루병 등에 효과가 우수한 1-amino pyrrolydindione과 4-azoyl quinoline 등의 유도체를 합성하고 있다. 한국과학기술원의 한호규 박사팀은 벼도열병, 잎집무늬마름병, 밀붉은녹병에 효과가 좋은 α, β -unsaturated carboxanilide와 2-imino-1,3-thiazoline에 대한 연구를 지속하고 있다. LG화학의 LGC 30473은 역병과 노균병을 대상으로 전세계에서 포장실험을 수행하고 있다. 동부한농의 DBA-2727 역시 흰가루병에 대하여 국외에서 포장실험 중이다.

화합물에 대한 스크리닝은 한국화학연구소를 중심으로 기업체의 일부와 농업과학기술원등에서 수행하고 있다. 안전성에 대한 실험은 한국화학연구소, 환경연구원 등이 중심이 되어 수행하고 있다.

생물농약에 대한 개발은 농업과학기술원을 중심으로 생명공학연구소와 일부 대학에서 이루어지고 있다. 농업과학기술원에서는 *Bacillus* sp. AC-1이라는 균주를 고추역병의 방제제로 개발하였다.

국내에서도 많은 인력들이 고부가가치 산업인 신규 살균제 개발에 참여하고 있으며, 조만간 많은 결과들이 창출되어 나오리라고 기대한다.

5. 살균제 개발의 전망

신규 살균제를 개발하기 위해서 살균제의 독성과 환경에 미치는 영향은 갈수록 심각한 고려 대상이 되어 가고 있다. 최근 신규 살균제를 개발하기 위해서 무엇보다 고려해야 할 사항은 인축에 대한 독성이 낮을 것, 환경에 대한 영향이 적을 것, 식품에 대한 잔류치가 낮을 것, 종합적 병해충 관리체제의 개념과 부합할 것 등이 있다⁵⁾.

지금까지 살균제는 온실에서 식물체를 직접 이용하는 *in vivo* 방법의 스크리닝을 통하여 개발하고 있다. 앞서서도 언급한 것과 같이 *in vivo*의 스크리닝 방법은 후보 화합물의 포장에서의 활성을 가장 정확하게 예측할 수 있으며, 화합물의 병원균에 대한 효과뿐만 아니라 식물체 내에서의 안정성, 흡수, 이행, 대사 등에 대해서도 실험할 수 있는 잇점이 있다. 또한 *in vitro*의 실험이 불가능한 절대 기생성 식물병원균에 대해서도 실험이 가능하다. 이처럼 *in vivo*의 스크리닝은 많은 장점을 지니고 있기 때문에 우수한 활성을 보이는 후보 화합물이 선발되었을 경우 *in vivo*의 스크리닝에서 활성을 검증 받고, 최적화시키는 것은 극히 당연한 사항이다. 그러나 특이적인 작용점을 갖는 새로운 선도화합물을 선발하기 위해서는 의약 스크리닝에서 사용하고 있는 microtiter plate를 이용한 *in vitro*의 스크리닝 방법에 대하여 생각해 보는 것도 바람직하다. 지금까지 전통적으로 각 농약회사들이 수행해 온 *in vivo*의 스크리닝에서는 일년에 약 1만개의 화합물을 스크리닝하고 있지만, 앞으로는 새로운 선도화합물을 선발하기 위해서 일주일에 1만개의 화합물을 다량으로 스크리닝할 수 있어야 한다⁸⁾. 그러기 위해서 다량의 화합물을 합성할 수 있는 combinatorial chemistry와 특이한 작용점에 대한 *in vitro*의 스크리닝이 가능한 high throughput screening(HTS)의 기법이 조화롭게 병행되어야 할 것이다. 또한 HTS의 결과를 조사하고 자료를 정리할 수 있는 자동화 시스템의 도입이 필요하다. 그러나 HTS를 수행하기 위해서 대상으로 삼을 *in vitro*의 target은 무엇으로 선정할 것인가는 신중히 고려할 대상이다. 왜냐하면 곰팡이의 세포를 사용할 경우, 화합물이 세포내로 흡수되는데 있어서 세포벽과 세포막이 방해가 되며, 화합물이 흡수된다고 할지라도 세포내에서 대사될 가능성이 높아 원하는 target에 대한 정확한 결과를 얻기가 어렵다. 효소검정법(cell-free biochemical assay)을 이용한다면 특정한 효소에 대한 특이적인 억제효과의 결과는 얻을 수 있으나, 이 경우 *in vivo*의 스크리닝의 결과와 부합할 수 있는지의 여부는 다시 한 번 고려해야 할 것이다.

in vivo 스크리닝 결과가 *in vitro* 스크리닝과 연계성을 갖는 효소검정법을 확립하여 HTS에 도입하기 위해서 새롭게 개발된 살균제들의 신규 작용점을 알아보는 것도 참고가 되리라고 본다.

표 11에서 보여주는 새로운 작용점은 앞으로 신규 살균제의 개발에 중요한 target

이 되리라고 본다. 특히 차세대 살균제는 식물병원균에 대한 직접적인 살균작용이 없는 분비 저해, 멜라닌 생합성 저해, 병저항성 유도와 같은 작용점을 지녀야 할 것이다. 예를 든 작용점 이외의 살균제의 새로운 target은 생화학과 분자생물학을 이용한 병원균의 생리, 유전 등에 대한 기초연구의 결과를 이용하여 새롭게 선정할 수도 있다. 또한 최근 문제시되고 있는 저항성 문제의 해결을 위해서 저항성의 기구를 규명하여 신규 살균제의 *in vitro* 스크리닝의 target으로 선정할 수도 있다.

결론적으로 신규 살균제 개발을 위해서는 기초연구를 통해 새로운 target을 선정하고, HTS 등과 같은 효율적인 *in vitro* 스크리닝에서 선도 화합물을 선별하여야 한다. 선별된 화합물의 활성 확인과 최적화는 *in vivo* 스크리닝을 통하여 이루어져야 한다.

표 11 신규 살균제의 작용점

화 합 물	작 용 점
·Soraphen A:	- acetyl-CoA-carboxylase의 활성 억제
·Phenylpyrroles:	- glucose의 대사 저해 (fenpiclonil, fludioxonil)
·Strobilurins:	- cytochrome bc1 complex의 Q ₀ 에서 ubiquinol의 산화 억제 (Azoxytrobin, Kresoxim-methyl)
·Oxazolidinedione:	- strobilurins와 동일 (famoxadone)
·Anilinopyrimidines:	- cystathionine-β-lase의 활성을 저해하여 methionine의 생합성 저해, 세포막의 분비 저해 (pyrimethanil, mepanipyrim)
·Phenoxyquinoline:	- dihydroorotate dehydrogenase(DHO-DH)의 활성을 억제하여 pyrimidine 생합성 저해 (quinoxifen)
·Spiroxamine:	- ergosterol 생합성 저해(Δ ¹⁴ -reductase 억제)
·Carpropamid:	- melanin 생합성 과정의 scytalone의 탈수저해
·Benzothiadiazole:	- 식물체의 병저항성 유도

6. 맺는말

금세기에 들어와 인류가 안고 있는 심각한 문제 중의 하나는 식량의 증산이다. 환경오염의 확산과 폭발적인 인구의 증가는 식량 문제의 심각성을 한층 심화시키고 있다. 인류는 그간 식량증산을 위해 많은 방법을 연구하고 실용화하며 노력하고 있으나, 농약의 사용만큼 확실한 식량증산의 수단은 찾아보기 어려웠다. 농약의 사용

이 최근 생태계에 대한 오염과 약제 저항성의 문제 등 사회적인 면에서나 방제하는 실질적인 면에서 부작용을 초래하고 있는 것도 사실이다. 그러나 인류의 생존과도 직결되는 식량증산이라는 문제의 해결을 위해서는 현재의 문제를 해결할 수 있는 새로운 농약에 대한 연구가 필요하다.

저독성이며 환경친화적인 농약 개발을 위한 합성과 안전성의 연구가 수행되어야 하고, 병원균에 대한 직접적인 살균활성보다는 병원균의 병원성 관련 요인을 억제하거나, 식물체에 병저항성을 유기할 수 있는 새로운 기작의 화합물을 스크리닝한 것도 하나의 방법이라고 할 수 있다. 미생물을 직접 방제에 이용하는 생물농약의 개발과 모든 생물자원에서 얻을 수 있는 대사산물을 천연물 농약으로 개발하는 것도 바람직하리라고 본다.

식량의 증산이라는 인류의 당면 문제를 해결하기 위해서는 농약의 사용이 불가피하다. 따라서 주변 생태계에 안전한 저독성 환경친화형의 농약 개발은 어쩌면 우리가 해결하지 않으면 안되는 중요한 명제일 것이다.

7. 참고문헌

1. Agrochemical year book in Korea 1997. Production and Forwarding of Agrochemicals. Agricultural Chemicals Industrial Association.
2. Friedrich, L., K. Lawton, W. Ruess, P. Masner, N. Specker, M. G. Rella, B. Meier, S. Dincher, T. Staub, S. Uknes, J. Metraux, H. Kessmann and J. Ryals. 1996. A benzothiadiazole derivative induces systemic acquired resistance in tobacco. *Plant J.* 10:61-70.
3. Kato, T. 1986. Methods for evaluating activities of disease control on plants in a model system-factors affecting activities. in : In vitro and vivo evaluation of antifungal agents. pp 197-206. K. Iwata ed. Elsevier science publishers. Amsterdam.
4. Kim, H. T., Y. R. Chung and K. Y. Cho. 1991. Factors affecting the activity of benomyl against cucumber anthracnose caused by *Colletotrichum lagenarium*. *Kor. J. Plant Pathol.* 7:153-158.
5. Knight, S. C., V. M. Anthony, A. M. Brady, A. J. Greenland, S. P. Heaney, D. C. Murray, K. A. Powell, M. A. Schulz, C. A. Spinks, P. A. Worthington and D. Youle. 1997. Rationale and perspectives on the development of fungicides. *Ann. Rev. Phytopathol.* 35:349-372.
6. Kubo, Y., K. Suzuki, I. Furusawa and M. Yamamoto. 1985. Melanin biosynthesis as a prerequisite for penetration by appressoria of *Colletotrichum lagenarium* : Site of

- inhibition by melanin-inhibiting fungicides and their action on appressoria. *Pesticide Biochem. Physiol.* 23:47-55.
7. Lawton, K. A., L. Friedrich, M. Hunt, K. Weymann, T. Delaney, H. Kessmann, T. Staub and J. Ryals. Benzothiadiazole induces disease resistance in *Arabidopsis* by activation of the systemic acquired resistance signal transduction pathway. *Plant J.* 10:71-82.
 8. Major, J. S. 1995. Current screening practices in the pharmaceutical industry. *Proc. Brighton Crop Prot. Conf.-weeds* 1:89-96.
 9. Shephard, M. C. 1987. Screening for fungicides. *Ann. Rev. Phytopathol.* 25:189-206.
 10. Spencer, E.Y. 1997. History of fungicides, pp 1-17 in : *Antifungal compounds*. M.R. siegel and H.D. sisler, eds. Dekker, New York.
 11. Wood Mackenzie 1996(May). Update of the Products Section.
 12. Wood Mackenzin 1997(Sep.). Update of the companies Section Part 1 top 15 companies
 13. Wood Mackenzie 1997(Dec.). Update of the Countries Section.
 14. Wood Mackenzie 1998(May). Update of the Products Section.
 15. Wood Mackenzie 1998(May). Update of the Crops Section.
 16. Yamaguchi, I. 1982. Fungicides for control of rice blast disease. *J. Pesticide Sci.* 7:307-316.
 17. Yamaguchi, I., S. Sekido and T. Misato. 1982. The effect of non-fungicidal anti-blast chemicals on the melanin biosynthesis and infection by *Pyricularia oryzae*. *J. Pesticide Sci.* 7:523-529.