



분자농업(Molecular Farming) : 의료용 단백질 및 경구백신 생산

농업생명공학연구원
한범수 ● bshahn@rda.go.kr

▶ 농업생명공학의 국내외 현황을 바탕으로 한 분자농업의 타당성

생명공학을 이용한 고부가 가치의 작물 개발은 1970년대의 미국 증산을 통한 녹색 혁명으로 이루어진 식량 증산 문제를 해결한 농업 정책 이후로 다변화된 국내·외 농업의 어려운 문제점의 해결 실마리를 제공할 수 있는 대안으로 제시되고 있다. 현재 농업생명공학 연구는 크게 작물의 생산량 증대를 위한 초기의 연구(예, 제초제 저항성 작물 및 병해충 저항성 작물 개발)에서 작물에 신기능성 고부가 가치화 부여를 통한 연구(예, 의료용 단백질 생산, 식물 경구백신 작물 개발, 2차 대사물질 조절을 통한 기능성 부여 작물 및 바이오 에너지관련 작물 개발)로 진전되어가고 있다. 이러한 농업생명공학 연구를 가능케하는 국내·외 환경적 요인에 대해서 농업생명공학 적용의 실현을 위한 국제 서비스 (International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications, ISAAA)의 설립자 Clive James는 미래에 인구는 1999년 60억에서 2050년 90억으로 증가 할 것으로 예상하고 이러한 인구 증가폭에 비해

1인당 경작 가능면적은 1996년 0.45 헥타르에서 2050년 0.15 헥타르로 감소할 것으로 전망했다. 이러한 문제점 해결 방안은 2050년까지 현재와 동일한 약 15억 헥타르의 경작 면적에서 지속 가능한 방식으로 식량 생산을 2배로 증가시켜야 하는 숙제를 안고 있다.

그러나 전통적 품종 개량 방식으로는 2050년까지 식량 생산량을 2배로 증가시킬 수 없으며, 해결 방법으로는 어느 한 가지 방안만으로는 불가능하다. 생명공학/유전자 재조합작물이 유일한 해결방안은 아닐지라도 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 전망하였다.

농업생명공학을 기반으로 하는 세계적인 다국적 기업들은 일찍이 생명공학 기술을 이용한 몇몇 품종을 이용하여 세계적으로 재배되고 있는 작물들의 품종의 다양성을 몇몇의 종자로 전환하였으며, 이를 대표하는 몬산토와 신젠타 회사의 생산규모와 연구 개발비 투자 규모로 가늠하면 미래에도 지속적인 생명공학 기술로 생산된 작물이 세계적인 농업에 크게 기여하리라 생각된다. 몬산토는 농업생명공학을 주로하는 다국적 기업으로

생명공학 기법을 활용한 콩, 옥수수, 유채, 목화의 종자를 생산하는 회사로 2006년 73억 불의 판매액을 얻었으며, 그 중 콩 한 품목으로 17억불의 판매를 하였다(<http://www.monsanto.com/monsanto/layout/default.asp>). 또한 신젠타의 옥수수과 콩 종자의 60% 이상이 GMO로 판매액의 일정 부분을 차지하고 있다(<http://www.syngenta.com/en/index.aspx>). 현재 지속적인 품종 개량을 위해 몬산토와 신젠타는 판매액의 10%에 해당하는 연구 개발비(7~8억불)를 투자하고 있다(2006년 annual report, Monsanto company). 이들 기업은 생산량 증대를 위한 제초제 저항성 및 곤충 및 병원균에 대한 저항성을 유도한 생명공학을 이용한 작물 개발과 함께 라이신 증대 사료 작물의 개발을 통한 기능성 증대를 가져오는 작물들을 개발 보급하였다. 이러한 생명공학을 이용한 작물들의 재배 면적은 세계적으로 증가하는 추세에 있으며 생명공학적으로 생성된 종자는 농작물 생산성과 질적 증가를 가져왔다. 또한 ISAAA의 보고서에 따르면, 지난 10년간 GM

작물 재배 현황은 6개국 1백 7십만 ha에서 2006년 22개국 1억 2백만 ha로 증가하였고 지속적인 증가 추세를 나타낼 것으로 전망하였다.

국내의 통계자료를 바탕으로 국내의 농업 기반 여건을 보면 총인구대비 농가 인구 3백 4십 1만명으로 세계농업 인구 비중 0.13%를 차지하고 있으며 경지면적 1,846 (1000ha)로 세계 95위로 비중은 0.12%이다(faostat.fao.org, 2006.1, 「FAO 농업생산연감」 2003, 농림부 「농림업 주요통계」 2005).

곡물전체 단위당 수량은 2004년 6,493kg/ha로 세계 3,348kg/ha를 능가하며 이중 쌀 단위당 수량은 6,729kg/ha로 세계적 4,017kg/ha를 능가하고 있다(faostat.fao.org, 2006.1, 「FAO 농업생산연감」 2003, 국립농산물품질관리원 「작물통계」 2004). 이러한 국내의 농업 기반 여건은 세계의 총생산량에 비하면 작은 경지 면적으로 인한 부분적인 생산력에 기여하고 있다 하겠다.

또한 생산력 증대의 문제는 선진국 수준에 이미 진입하였다. 그러나 넓은 경지 면적과 다국적 기업을 내세우는 국가들로부터 수입 개방 압력의 거센과 저가의 공세는 현 한국 농업에 어려운 문제점을 안겨주고 있다.

이러한 국내·외 연건을 바탕으로 생명공학을 이용한 농업의 고부가 가치화 작물 개발은 실현 가능할 것으로 생각된다. 그중 제 3세대 농업 생명공학으로 알려져 있는 식물 시스템을 이용한 단백질 의약품 및 경구백신 생산기술은 작물의 역할 중 고전적 측면인 인체와 동물에 필요한 기초 영양분을 공급하는 영양학적 역할과 식량생산기능을 산업화 소재 생산 기능으로 전환 할 수 있는 기술로 알려져 있다.

식물시스템을 이용하여 바이오 의약품 및 산업용 소재(biopharmaceuticals, industrial materials)를 생산하는 식물공장(plant factory) 연구개발의 필요성은 농업생명공학

연구 성과의 산업화 촉진 및 분자농업에 의한 새로운 농업생산 및 소득을 창출할 것으로 기대한다.

>> 분자농업

■ 단백질 의약품 시장 및 식물체 이용 의료용 단백질 생산연구

현재 동물세포와 미생물에서 주로 만들어지고 있는 의약품은 상용화 시 고도의 정제비용과 별도의 시설 투자비로 인한 생산단가의 가격 경쟁력을 낮추고 있으며, 또한 미생물을 이용할 때 문제로 제기되는 단백질 발현 후 변형(post-translational modification)이 이루어 지지 않아 재조합 단백질의 활성이 없는 경우가 있다. 또한 동물을 이용한 의약품 생산은 인수 공통 감염 병원성의 오염 위험성과 정제비용의

많은 부분을 차지하는 이유로 상용화에는 많은 난제가 있다. 이에 비해 식물체를 이용한 의약품 생산은 별도의 시설 투자비용이 필요하지 않으며, 필요량에 따라 언제든지 저렴한 비용으로 대량으로 생산이 가능하며, 인체에 감염할 수 있는 여러 질병원에 감염되지 않은 질 좋은 의약품을 생산할 수 있다는 장점을 가지고 있다 (그림 1).

재조합 단백질 의약품 시장은 현재에도 고부가 가치의 산업에 속하며, 미래에도 농업 생명공학 기술을 이용한 고부가 가치화에도 크게 기여할 기술 및 산업으로 예견되고 있다.

한국보건산업진흥원(2005년) 자료에 의하면 단백질 의약품 시장은 매년 증가 추세에 있으며, 2001년 271억불에서 2010년 590억불로 증가할 것으로 전망하였다 (표 1).

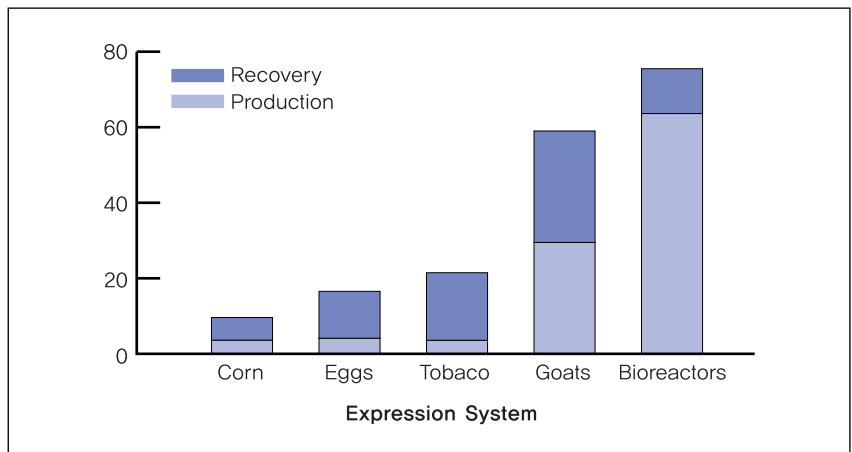


그림 1. 재조합 단백질 생산을 위한 발현 시스템간의 생산비 비교(Biotechnology, CEP 2003)

표 1. 단백질 의약품 시장 분석 및 전망

구분	2001년	2002년	2004년	2006년	2008년	2010년
전체	27,111	30,295	38,092	45,842	52,603	59,070

(단위 : 백만 불)

국내·외 유전자 재조합 단백질 의약품 현황을 살펴보면 다음과 같다. 해외 연구동향으로는 인슐린(Eli Lilly사, 1982년)의 개발을 시작으로 28개 제품이 시장에 시판중이며, 일본의 경우는 1970년부터 국가적 중점 육성 산업 기술로 생명공학 관련 기술 육성책을 펴고 있으며, 보유하고 있는 대표적인 기술로는 α -interferon, β -interferon, B형 간염백신(1980년 후반), EPO등을 생산 및 시판(1990년) 중에 있다. 미국은 1988년 생명공학 경쟁조정법을 통과 시켰고 생명공학 진흥책 추진을 통한 정부의 적극적 기반 조성하에 다국적 기업인 Eli Lilly, Dupont, Monsanto 등이 기술 개발을 주도하고 있다. 이에 비해 국내 연구동향은 1990년 중반 이후 본격적인 연구 개발에 박차를 가하고 있으며, 인간 성장 호르몬 국내 자체 기술 개발(LG화학, 동아제약, 녹십자, 1990년 중반)을 비롯한 현재 B형 간염백신을 비롯한 14개 단백질 의약품 개발 및 시판 중에 있다(B형간염백신, 인슐린, 인간 성장 호르몬, GM-CSF, G-CSF, 인터페론 알파, 인터페론

감마, EPO, 상피세포성장인자, PTH, FSH/LH, HCG, 혈소판 응집억제 항체, Factor VIII과 IX). 대표적인 단백질 의약품은 EPO(erythropoietin)가 단일 제제로는 세계 시장에서 최고의 판매액을 나타내고 있으며, 그 외에 혈액제제관련 단백질 의약품도 상위 5위안에 판매량을 나타내고 있다(표 2).

이러한 국내·외 여건을 바탕으로 하는 고부가 가치 산업인 단백질 의약품 시장에서 분자 농업의 기술이 경쟁력을 가질 수 있는 최대 장점은 식물의 수확양에서 근거를 찾을 수 있다. 예로, 알팔파(25톤/ha), 담배(100톤/ha), 밀(3톤/ha), 벼(6톤/ha), 옥수수(12톤/ha) 등의 생산량에 근거하여, 별도의 시설 투자비용 없이 대량으로 유용한 단백질 생산 기반을 구축할 수 있다.

식물을 이용한 의약품 단백질 생산을 위해서 현재 진행중인 국내·외 연구 동향은 병원성에 대한 예방 및 질병 치료제를 위한 항체생산과 치료용 의약품의 연구가 주로 추진되고 있다. 현재 의약품 단백질 개발 연구의 대표적인

예로는 충치균인 스트렙토코코스 뮤탄스 표면 항원에 결합하는 항체생산 연구, 허피스 심플렉스 바이러스 전이 방지 항체 생산 연구, 중앙 표면항원(칼시노엠브리오 항원 : CEA)에 결합하는 항체 생산 연구, 대장암 표면 항원 단백질 결합 항체 발현을 위한 식물 공장으로서 이용 연구 등과 치료용 의약품 생산을 위한 항응고 단백질 프로틴 C, 히루딘, 성장 호르몬, 표피성장호르몬, 혈청 알부민, 헤모글로빈, 콜라젠, 락토페린 등이 식물체에서 발현 연구가 진행되었다. 앞으로도 보다 많은 바이오 의약품의 생산을 위한 식물 공장으로서 분자 농업이 크게 기여하리라 전망된다.

■ 식물체 이용 경구백신 생산 연구

식물을 이용한 경구 백신(edible vaccine) 생산은 기존의 면역을 유도하기 위해 사용된 동물세포와 미생물에 비해 경제성과 안정성이 높다는 측면에서 농업 생명공학 연구의 주요한 분야의 하나로 여겨지고 있다. 기존 백신의 문제점과 사용상의 단점을 극복하고자 식물 단백질 발현체계를 이용한 경구 백신 생산 연구는 1992년에 미국 텍사스 A&M 대학교 메이슨 박사 등이 최초로 간염 바이러스의 표면 항원(HBsAg)을 담배에서 발현을 성공한 이래로 현재 세계적으로 연구들이 경쟁적으로 진행하고 있다.

현재 일반적으로 사용되고 있는 방법인 근육 접종을 통한 면역 반응 유도는 병원체 제거 및 차단을 위하여 일단 병원체의 감염이 일어난 후 항원 항체 반응/면역 세포반응이 주로 혈관계나 조직 내에서 일어나야 한다는 단점을 가지고 있다. 이러한 관점에서 경구나 비장 점막을 이용한 점막 면역반응 유도는 병원체의 생체 내 감염을 조기에 차단할 수 있고 면역 반응을 극대화시킬 수 있다는 점에서 더욱

표 2. 대표적 단백질 의약품 시장 분석

Recombinant product (human)	1996 (US\$ million)	1998 (US\$ million)	2005 (US\$ million)
Erythropoietin	2,800	3,900	5,300
Colony stimulating factor	1,600	2,100	3,060
Tissue plasminogen activator	390	1,700	1,100
Thrombolytics	-	1,200	520
Human growth hormone	1,220	1,500	2,000
Insulin	1,200	2,500	4,000
Interferons ($\alpha\beta\gamma$)	1,800	2,100	3,100
Totals	9,010	7,820	11,900

효과적인 질병 예방책이다. 점막 감염에 대한 방어, 혈액으로 과량의 항원 투과 방지, 음식물 항원 또는 공생하는 박테리아의 항원에 대한 tolerance를 주 기능으로는 하는 점막 면역계 (mucosal immune system)가 분포하는 조직으로는 gut associated lymphoid tissue(GALT), bronchus associated lymphoid tissue(BALT), nasopharynx associated lymphoid tissue(NALT) mammary glands, genitourinary lymphoid tissue 등이 있으며, 이중 점막 면역계의 70~80%를 차지하는 gastrointestinal track이 경구 백신의 주 표적 기관으로써 가장 연구가 많이 되어져 있고 GALT의 구조에서 장내 점막 면역반응의 첫 유도는 peyer's patch에서 일어난다고 알려져 있다.

현재 경구 백신의 개발을 위하여 진행 중인 연구는 크게 세균 및 바이러스에 의한 질병 예방을 위한 백신 연구 목적으로 진행되고 있다. 인체에 사용을 위한 연구 중인 백신 개발 연구는 간염바이러스의 항원 HBsAg, 홍역 바이러스 항원 hemagglutinin, 광견병 바이러스 CP, 로타바이러스 VP6등이 식물 세포에 발현을 통한 경구백신 연구가 진행되었으며, 동물의 질병 예방을 위해서 연구중인 백신 개발연구는 구제역 바이러스 항원 VP1, 돼지콜레라 바이러스 항원 E2, 토끼 출혈 질병 바이러스 항원 VP60 등이 식물세포에 발현을 통한 경구백신 연구가 되어 있다.

또한 미생물 항원을 이용한 경구백신 연구 동향은 현재 소화기 및 호흡기에 감염하는 enterotoxigenetic *Escherichia coli* (ETEC), *Vibrio cholerae*, *Mannheimia haemolytica A1*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* 등 이들 질병 유발 세균의 감염을 예방하고자 연구되는 항원은 속주 세포

또한 사회내의 GMO에 대한 상호 의견 교환을 통한 생명공학에 작물에 대한 지식기반 판단을 통한 공감대 형성이 이뤄져야 한다고 생각된다. 이러한 국내외적 생명공학적인 환경을 바탕으로 분자농업의 기술을 이용하여 경제적, 효과적, 효율적이며, 환경친화적인 새로운 제품을 생산할 수 있을 것으로 기대되며 새로운 농업생산 및 제조업을 창출할 것으로 전망한다.

기관 부착에 필요한 부착성 단백질들과 속주에 독성을 나타내는 독소가 주로 경구 백신의 생산을 위한 실용화 연구가 진행 중이다.

이러한 식물체를 이용한 경구백신 개발은 새로운 농가 소득원으로 기여할 수 있으며, 예방을 위한 접종에 필요한 노동력 및 경비 절감을 통한 새로운 농업 고부가 가치의 작물 개발 연구 분야로 자리를 잡을 것으로 전망된다.

▶ 분자농업의 미래

ISAAA의 보고서에 따르면, 생명공학 기술은 미래에도 식량 증산과 인류의 보다 좋은 건강과 환경 친화적인 농작물을 생산하고자 새로운 기능성 부어를 통한 가치 창조에 크게 기여할 것으로 예상하였다. 또한 생명공학작물의 바이오 연료(에탄올과 바이오 디젤)로서의 이용 연구는 여타 많은 나라에서 주요 신규 개발이 있을 것으로 전망하고 있으며, 식물을 이용한 의약품 소재, 및 백신 등의 개발 연구가 가속화 및 실용화로 이어질 것으로 전망하였다.

식물을 단백질 생산을 위한 공장 개념으로 이용하겠다는 여러 성공적인 연구 결과를 바탕으로 초기의 연구에는 비교적 형질전환이 쉬운 담배를 발현 시스템으로 사용하였으나 현재는 감자를 비롯한 파리, 토마토, 당근, 시금치, 알팔파 등에서 경구백신 및 생의약품의

생산을 위한 연구가 진행되어졌고 앞으로는 여타의 식물에 비해 단백질 함량이 높은 콩과류에 대한 연구가 한층 더 진행되리라 생각한다. 면역 접종이 어려운 국가의 여건에 맞는 바나나와 같은 유사한 식물체에 형질 전환이 이뤄지리라 생각하고 저개발국의 질병 치료에 커다란 도움이 될 것이며, 인체를 대상으로 할 때 비교적 알레르기 유발 물질이 적은 쌀을 비롯한 채소류를 이용한 경구 백신 및 치료의약품 연구도 진행되리라 생각된다.

다른 한편으로 생명공학을 이용해 생성된 작물의 문제점으로 지적되고 있는 GMO (genetically modified organism)의 환경 유해성, 인체 유해성 문제 해결 방안으로는 신뢰성 있고 효율적인 책임관리를 통한 유전자 이동에 따른 생물 다양성 보존 및 공존 방향을 모색해야하며, 식품 안정성을 위한 표시제 및 추적 가능성의 검토가 이루어져야한다고 생각한다. 또한 사회내의 GMO에 대한 상호 의견 교환을 통한 생명공학에 작물에 대한 지식기반 판단을 통한 공감대 형성이 이뤄져야 한다고 생각된다. 이러한 국내외적 생명공학적인 환경을 바탕으로 분자농업의 기술을 이용하여 경제적, 효과적, 효율적이며, 환경친화적인 새로운 제품을 생산할 수 있을 것으로 기대되며 새로운 농업생산 및 제조업을 창출할 것으로 전망한다.