

축산 바이오 산업 - 일본편 -

박 한 오

(주) 바이오니아

○ 축산개론 : 현재의 시장과 성장성

- 사육자의 고령화, 축산 인구의 감소 중,소 축산업자 가축 사육량 감소 그러나, 전년 비해 사육량 줄지 않은 것은 **축산업의 대형화**를 의미
- 경영 효율화, 배설물, 악취 등의 문제해결, 동물 공장 등 가축을 이용한 새로운 가치 창출에 **생명공학이 필수**
- 현재 소의 개량, 증식 축진을 목적으로 하는 수정란 이식이나 cloning, 사료 효율을 높이는 사료첨가물의 개발, 젖 속에 있는 유용단백질을 생산 동물공장 개발 등이 진행중
- 애완동물대상의 동물용 의약품 진행중
- 축산 바이오 산업은 사회의 허용 필요
 - 1999. 8 : 일본 농림수산성 수정란 복제-소 유전자 조작여부 명시 방침 발표
 - 체세포 복제 소 법령, 논의 기구 미정비 실정, 그러나 수년내 출하가능으로 예측
 - 사회적 허용 위해 개발단계에서부터 정보공개 및 홍보가 필수적

○ 연구개발동향과 실용화 상황

- 1999년 현재 체세포 복제 소 57마리 (생존수 35마리)
- 농림수산성 축산시험장, DNA level에서 축산물 품종 감별 방법 개발
 - 돼지 : 두 가지 유전자의 polymerphism 탐색하여 흑돼지와 잡종 구분. 사료 생산 재조합효모 이용
- 1999년 4월, 발효콩 제품 판매개시 : 니치모우사와 일본전약공업사 제휴하여 축산분야상대로 판매
 - 니치모우사 : 콩을 yeast로 발효, 효소분해하여 콩이 소프라본이소프라을 흡수하기 쉬운 어그리콘형으로 하는 것과 동시에 콩에 함유되어있는 피친산 분해기술과 발효한 제품에 유산균 증식시켜 병원성세균 저항력 갖도록하는 기술 확립

○ 피테이즈의 보급

- 효소 피테이즈 배합사료 매출신장: 인 등의 흡수율을 높이는 효과있는 효소 피테이즈를 배합한 사료.
- 일본농산공업
 - 피테이즈 배합사료 에코시리즈 판매량이 월간 5억엔 규모
 - 아밀레이즈 셀룰레이즈 헤미셀룰레이즈계 효소를 식물질 원료의 매합에 맞추어 최적량을 배합한 멀티엔자임 시스템 새로 개발
 - 그외 미쯔이화학은 사료첨가물로서 재조합효모 피테이즈의 개발을 진행 하고 있어현재 공업화를 목전에 둔, 먼저 EU에서의 사업화 시도
 - 교토대학의 group은 피테이즈를 사료에 첨가하면 인 뿐만아니라 Zn, Mg 의 흡수율을 향상시킬 수 있음을 확인함
- 사료 조절에 의해 광우병 점차 감소

○ Clone 연구 관련

미국 하와이대학 해부생식생리부	체세포 클론-mouse (1999.6)	Mouse 꼬리 끝부분 세포에서 체세포 clone mouse 생산
영국 PPL Therapeutics사, 영국 Roslin Institute	체세포 클론-양의 telomere (1999.5.27)	체세포 복제 양의 telomere가 보통것 보다 짧았는데 체세포 핵이식에 쓰이는 세포의 유래와 배양기간이 telomere의 길이에 영향을 주고 있었다. 자연적인 발생에서는 발생초기에 telomere 신장기구가 있지만 체세포 핵이식에서는 이 기구가 역할을 하지 못하였다.
미국 Hawaii 대학	호놀룰루 cloning기술 (1998.7.22)	3세대, 50마리 이상의 체세포 복제 mouse 생산에 성공. G0기에 유도한 난구세포를 난모세포에 핵이식하여 활성화 처리하여 mouse의 자궁에 이식했다.
영국 Roslin Institute, PPL Therapeutics사	Dolly의 새끼 Bonnie (1998.4.23)	Dolly의 새끼 Bonnie 무사히 태어남
미국 Wisconsin-Madison	이종동물간의 핵이식 (1998.1.19)	5종의 포유류 성체의 귀에서 선유아세포를 분리하여 무혈 청상태로 2-9일간 배양, 이 세포를 핵 제거한 소의 미수정란에 도입하여 electrophoration으로 접합시켜 이오노마이신으로 활성화한 결과 소 27.2%, 양 31.6%, 돼지 42.8%, 원숭이 58.3%가 상실배에 발생하였다.
영국 Rosline Institute, PPL Therapeutics사	양, 성체세포 유래의 복제기술 (1997.2)	양 생체의 유선세포유래의 핵을, 핵을 없앤 난모세포에 이식, 체외배양한 후, 별도의 양의 자궁에 옮겨 새끼를 얻는데 성공. 분화된 체세포유래의 cloning은 세계최초. 유선세포를 3-6대 계대배양한 것, 배양액 속의 혈청농도를 낮추는 것이 성공의 열쇠였다.

○ 축산관련 유전자 해석 연구

일본중앙경마회	microsatelliteDNA polymorphism에 의한 '말' 개체식별, 친자판명 (1999.10.11)	종래의 혈액형검사를 대체하는 microsatellite DNA polymorphism을 이용한 분석의 개발에 성공
일본중앙경마회	말 유전자 해석 (1992년 연구개시)	친자감정법을 위한 개발이 첫 목표
농림수산선단기술산업진흥센터 (STAFF)	루멘 genome (94년 개시)	94년부터 루멘 공생미생물연구에 착수. 유용형질을 갖는 미지의 미생물 탐색, 루멘 미생물의 유전자지도의 작성, 유전자 재조합 등에 의한 유용한 미생물의 개발이라는 3가지 테마를 갖는다. 우선 벡터로 이용가능한 plasmid 탐색과 키시라네이즈 유전자의 해석에 착수.
미국 Ralsoton purina 사, 미국 Cornell 대학 등	개 유전자 해석 (1999.1.12 설립발표)	516가계 3세대의 실험가계 (refernce family) 작성. 그 sample을 세계의 연구자에게 배포계획

○ Prion 관련

미국 국립알레르기 감염증연구소 (NIAID), 프랑스 CNES등	Prion 단백질 (PrP)의 핵심부분 (prion)의 진행정지효과를 발견 (1999.8.2)	전달성 해면상뇌증 연구에 있어 PrP의 core 부분이 PrP 분자의 improper folding을 저해하는 것을 발견.
영국정부	광우병 (BSE) (1999.4)	광우병에 걸린 소의 뇌를 먹은 원숭이를 관찰하여 광우병의 감염성을 확인. 영장류에 전염 가능성을 신중히 확인할 필요가 있다고 발표.
프랑스 Montpellier 제2대학, 미국 뇌졸중연구소	광우병	소의 뇌를 먹은 원숭이를 관찰하여 영장류에 전염가능함을 확인.
미국 농무성 USDA	검사방법	병원성 prion이 축적되는 부분을 발견하여 prion에 대한 황체 설계 성공. 한 마리당 500달러이던 검사비가 25달러까지 내려감.

○ 성장호르몬

EC 국제과학위원회	미국 Monsanto사의 재조합 소 성장 호르몬 (bST)-발암 risk 상승 경고	bST를 투여한 소의 우유는 과다한 인슐린 성장인자를 포함하므로 유방암과 전립선암의 risk를 심각하게 높인다고 주장. FDA허가 철회가 필요함 강조.
캐나다 보건성	재조합 bST 製劑	Monsanto사의 제작 승인신청을 기각. 투여시 소의 건강 상 문제가 일어남을 이유로 됨.
싱가폴 China Continental사, 중국 Chengde Dafeng Agriculture and Animal Husbandry사, 뉴질랜드 TeMania Intenational사	Bull-염소의 중국 도입과 바이오사업 확립	Chengde Dageng사는 TeMania사의 지원을 얻어 Bull-염소와 교잡종의 사육 육종 센터를 중국에 설립, TeMania사의 인공수정, 폐식기기술 등을 이용 염소의 유전적개량을 목표.
미국 Embrex사, UCONN, BIO-INVESTIGATION사	닭 interferon(IFN) 기술	Embrex사는 UCONN가 개발하여 BIO-INVESTIGATION사가 권리를 갖는 닭-interferon 기술을 부화전의 계란에 적용하는 세계적 비독점적 권리획득.
미국 DEKALB Genetics사, UCONN(권리 공여)	닭 interferon	독점실시권 거래. 가축류의 virus 감염증대책 기술로서 개발.

○ 돼지

- 농림수산성 : SNP 이용한 돼지고기의 품종감별법 개발
- 유전자 재조합 돼지 사용, 이종간 장기 이식의 경우 돼지 내재적인 병이 유발될 가능성이 있다고 생각되었으나 장기를 이식한 환자 중 돼지 virus 병의 감염을 보이는 환자가 없어, 다른 종간의 이식용 재조합-돼지의 연구개발에 활력소가 됨
- 영국 Imutran사 : 돼지 장기 이식 환자 160명에 대하여 돼지 내재성 레트로 virus (PERV)의 감염을 보인 환자가 없었다. 이에 관하여 모회사인 스위스 Novartis사는 약제연구로 좋은 결과를 얻으면 소규모 임상시험을 검토하겠다는 방침

Novartis	이종이식용 재조합돼지	Imutran사가 개발한 Human 붕괴촉진인자(DAF) 유전자를 도입한 재조합 돼지를 이종이식용 장기로서 일본에서 연구중.
오오사카대학부속 바이오메디컬센터	CD66(DAF) 유전자도입 돼지 (1998.9 개발성공)	프로보터와 벡터의 재조합, 채란기에 과배란 처리, 卵을 이식한 돼지의 발정 동기화 등의 모든 조건을 검토하여 human DAF유전자를 도입한 돼지 난자 약 500개로부터 6마리의 DAF유전자도입 돼지를 생산
SLA 연구소, 생연기구, 동해대학, 삼공, 중외제약, 실험동물중앙연구소, 축산기술협회(출자)	실험용 미니돼지, 유전자도입 미니돼지개발-설립 (1994.3)	돼지배 조작기술, ES 세포화 기술, 유전자도입기술 개발
영국 Imutran사, Novartis	돼지 내재성 레트로 virus (PERV)의 인간에의 감염	Science지 99년 8월20일 발표.

미국 Infigen사, 영국 Imutran사	이종이식용 돼지	이종이식용 돼지 개발위한 gene targeting 기술과 핵이식 기술개발위해 제휴. Infigen사는 돼지 시표의 DNA를 정확하게 바꾸는 방면의 특허 보유.
미국 Baxter Healthcare 사, 미국 Nextran사 등	유전자 재조합 돼지 (1997.10.6. Phase I 개시)	혈액용 채외 순환시켜 ex vivo로 재조합 돼지의 간을 이용하여 혈중 독소를 없애는 용법으로 Phase I을 개시.
영국 PPL Therapeutics 사	이종이식용의 재조합 돼지 개발	돼지 배양세포를 사용하여 유전자 발현 억제하는 연구 개발 착수.
영국 PPL Therapeutics 사, 영국 RPMS Technology사 등	이종이식용 돼지	이종이식분야의 공동연구개시. 우선 심장 이식용 재조합 돼지 연구개발. PPL사는 연구비로 150만 파운드 출자.
미국 Alexion Pharmaceuticals 사, 미국 Tyco사	이종이식용 transgenic pig	USSC사가 개발한 제조기술 권리를 포함하는 이종이식의 전권리를 재획득. Alexion사는 척추장애, 파킨슨 병 등을 추가해서 보다 많은 환자를 대상으로 제품개발추진. 돼지 세포의 당쇄 발현을 차단하여 human 보체장애 단백질을 발현시킨 transgenic pig를 만들.
Yale 대학, Alexion사	Transgenic pig를 이용한 이종간 신경이식	외과적으로 척추를 제거한 동물에 인간 보체장애인자를 발현시킨 돼지의 세포를 이식하였더니 손상된 신경세포의 주위에 세포가 형성되어 거부반응 없이 통상적인 신경 signal이 전달됨을 확인.

○ 인공수정, 수정란 이식 등

동경대	미니돼지 난자 체외배양, 체외수정, 유전자 도입법	재조합 미니돼지의 효율적 생산위해 미니돼지 난포난자를 체외에서 배양, 체외수정하여 GFP 표지한 인간 유전자를 반자동으로 도입하기 위한 plate 개발 성공.
가고시마 대학, 동경대	미니돼지 체세포의 핵 이식	현미경 주입 핵 이식에 의함.
농림수산성	돼지 냉장정과 상체 에서부터의 동결정자	사망직후의 수능 개체에서 정과상체를 적출하여 실험실까지 냉장수송한 후 정과상체정자를 채취하여 동결보존하는 방법 고안. 세계최초로 이 동결정자를 써서 새끼 생산.

○ 돼지 genome 해석과 유전자 기능해석

농림수산성 축산시험장	SNP에 의한 돼지고기 품종 감별	색소 세포의 색소 합성에 관여하는 멜라노사이트 자극 호르몬 수용체 유전자(MC1-R유전자)와 털색에 관여하는 RFLP에 의한 돼지 육종 감별법 개발. 흑돼지 감별.
농림수산성	마이오신에 의한 돼지고기 맛 분석	
농림수산성	돼지 게놈 분석 프로젝트 착수 (1994.7)	

○ 출자, 제휴, 특허

영국 PPL Therapeutics 사, 미국 ProBio America 사	호놀룰루 cloning 기술 (1998.7.22)	호놀룰루 cloning 기술을 PPL사에 licencing 하는 것을 합의. PPL사는 돼지, 양 또는 다른 가축의 체세포 clone 제작에 사용할 계획. PPL사는 또한 이를 가지고 동물 clone을 만드는 국제연구조합에 참가한다.
미국 Alexion Pharmaceuticals 사	인간 보체제어인자 CD59를 발현하는 transgenic 동물 (1998.1.6)	미국 Oklahoma Medical Research Foundation 과 Yale대가 인간 보체제어 유전자 CD59를 발현하는 transgenic 동물을 커버하는 특허 획득. 독점적인 license를 가지는 Alexion사가 이 종류의 돼지를 만드는 중. CD59를 가지는 동물은 사람에의 이종이식의 좋은 donor이다.

○ 소

- 농림수산성, 1997년 수정란이식(ET) 실시 상황 조사
 - 전국의 ET송아지(체내 수정란이식) 수 : 15,035마리 (전년대비 대폭증가)
 - 체외 수정란 이식 송아지 수 : 2,123마리 (수태율 34%)
 - 체내 수정란 생산개수 : 107,384개
 - 유통가능한 정상란 개수 : 63,741개 (젖소 : 9,824 / 육용소 : 53,851)
 - 시장규모: 약 304억원
 - 젖소 수정란 : ~196억원 (200만원 × 9,824)
 - 육용소 수정란 : ~107억원 (20만원 × 53,851)

○ 연구개발동향

- 체세포 복제소 계속적 생산
- 수정란 복제소가 복제소임이 명시되지 않은채 유통, 소비자단체 반발 야기
- 이 문제의 추이에 의해 연구개발이 동요
- 일본 농림수산성의 자료
 - 일본 26개 자치단체, 체세포 복제 연구, 이를 사업화할 예정
 - 한편 PCR에 의한 암수판별 사업은 감소하고 있는데 이는 판별 후의 수태율이 통상적인 수태율에 비해 떨어지고 일반 농가에 PCR을 적용하기 어렵기 때문!

영국 PPL Therapeutics사	소 태아세포 유래 복제소 - Mr. Jefferson (1998.2.23 발표)	소 태아세포 유래의 핵이식에 의한 복제 소 생산
미국 Massachusetts대학, Advanced Cell Technology사	유전자 도입한 최초의 체세포 유래 복제소 (1998.1.20 발표)	소로서는 세계 최초. Roslin 연구소의 Dolly와는 다른 방법
네덜란드 Pharming사, 미국 Infigen사	핵이식 수소 탄생 (1998.12)	핵이식으로 젖속에 의약품을 함유하여 생산할 수 있는 수소를 처음으로 생산
미국 Wisconsin주립대, 미국 Gala Design사	유전자 재조합소 논문 발표 (1998.11)	Retrovirus vector를 사용하여 난모세포에 유전자를 도입시키는 'Transgenic' 기술에 의해 유전자 재조합소의 생산 효율을 종래보다 100배 가까이 향상시킴. 특허는 Gala Design사가 보유.

○ 동물 공장 - 현재 시장과 성장성

- 시장형성 및 시장규모 점차 증가
 - 1998년 5월, Genzyme Transgenics사(미국) : 유전자 재조합 염소로부터 생산한 인간 antitrombin III(AT III)의 Phase III를 개시
 - 1998년 4월, Pharming사(네덜란드) : 재조합 토끼로부터 생산한 인간 알파 glucosidase의 임상실험 개시
 - 1999년, 겨울부터 재조합 소로 생산한 인간 lactoferin의 임상시험 시작을 예정하고 있는 것 등으로 수년 안에 동물공장의 시장 형성될 것으로 예측
- 유전자 재조합으로 개발한 동물공장의 장점
 - 미생물이나 동물세포에서는 어려운 특수한 잔기의 결합이나 glycosylation이 가능
 - 알파 1 antitrypsin, 혈액응고제혈액응고제 IX인자, 당쇄가 결합된 거대한 단백질인 혈액응고제 VIII인자, 항체, Tissue plasminogen activator, 자가항체 등이 동물공장에서 응용가능
- 소 등의 대형동물을 이용한 동물공장
 - Albumin, 콜라겐 등 소비량이 많은 bulk 의약이나 화장품원료의 대량생산-> 기존 제품에 대한 경쟁력,
 - 다만, 병원성 prion, 미지의 virus 문제가 변수로 작용할 수 있다

○ 연구개발동향과 실용화 상황

- 동물공장 실용화 필수사항
 - 유전자 도입효율 향상
 - 유전자 도입한 동물의 효율적인 증식법 개발
- Genzyme Transgenics사 : 세계최초 유전자 재조합 clone 염소 개발
 - 3마리의 암연소 : Human antitrombinIII 유전자
젖속에 인간 ATIII 단백질 발현
- Gal Design사(미국) : 재조합 소 생산효율 100배 향상 기술 개발
 - 난모세포의 특정 DNA 영역에 retro virus vector를 써서 1 copy의 유전자를 역전사하여 안정적으로 도입하는 Transgametic기술임

- PPL Therapeutics사 : 표적부위에 유전자 재조합한 양의 새끼 얻음
 - 이제까지는 유전자를 도입하는 것은 할 수 있었지만 염색체에 random 하게 끼어들어가므로 폐단이 많았다.
- 농림수산성 : 동물공장 가이드라인 작성 착수

○ 특허

- 1999년 5월, 일본특허 2874751호 성립: 젓속에 치료용 단백질을 함유하는 Transgenic 동물 생산 특허 (Genzyme Transgenics사 출원)