

## A2. 유전자재조합 농산물의 식품 안전성

### Safety assessment of food derived from genetically modified plants

박 선희

식품의약품안전청 식품미생물과

#### 서 론

유전자재조합 식품이란 유전자재조합 기술로 만든 동식물 또는 미생물을 이용한 식품을 말한다. 유전자재조합 기술은 1973년 코헨과 보이어가 포도상구균의 유전자를 대장균에 도입하는 데 성공한 이래, 미생물뿐만 아니라 동식물의 품종개량에 폭 넓게 이용되어, 불과 20년만인 1994년에는 이 기술에 의해 개발된 숙성해도 물렁해지지 않는 토마토가 식품으로 유통이 허용되기 시작했다. 그후 제초제내성 대두, 옥수수 등이 50종 가량이 세계 각지에서 생산 재배되어 식품으로 이용되고 있다.

유전자재조합기술이 개발되기 시작한 초기부터 기술 그 자체에 대한 안전성 문제가 우려되어 왔다. 그러나 지금까지 그 기술이 위험하다는 과학적 근거는 발견되지 않아 기술 그 자체에 대한 안전성에는 문제가 없는 것으로 판단되고 있다. 그러나 유전자재조합 기술은 사람이 직접 섭취하는 식품에서는 응용경험이 적어, 유전자재조합 기술을 이용한 식품 및 식품첨가물에 대해서는 과학적 근거에 기초한 신중한 안전성 검토가 요구되고 있다.

이에 본 고에서는 새로운 식량자원으로서의 유전자재조합농작물을 식품으로 이용할 때의 안전성 평가방법에 대해 고찰해보고자 한다.

#### 본 론

##### 1. 안전성 평가 개념 - 실질적 동등성 개념

유전자재조합 식품의 안전성 문제는 개발 초기단계에서부터 국제적으로 다루어져왔다<sup>1,2)</sup>. OECD<sup>3,4)</sup>와 WHO/FAO<sup>5-8)</sup>는 유전자재조합 농작물의 식품으로서의 안전성을 평가하기 위하여 '실질적 동등성(Substantial equivalence)'이라는 개념을 정립하였다<sup>9)</sup>.

실질적 동등성의 개념이란 유전자재조합식품의 안전성을 평가할 때 안전성 기준을 경험적으로 안전하다고 보고 있는 기존의 식품에 둔다는 것이다. 즉 유전자재조합식품의 안전성을 평가할 때, 식품으로 사용되고 있는 비교대상이 되는 기존의 농작물과 영농특성, 주요영양소, 미량영양소, 항영양소, 독소, 알레르겐 등의 성분조

성, 수확 후 수집, 유통, 가공 등 전 과정의 공정 방법 등을 비교 검토하고, 유전자 삽입에 의해 부과되는 특성에 의한 안전성을 (1) 그 유전물질의 공여체 또는 숙주의 유전적 유래에 관한 정보, (2) 사용된 벡터나 표식유전자 및 전이기술, (3) 변형에 의한 제2의 영향이 있을 가능성, (4) 새로운 식품에서 발견되는 성분이나 특이 물질의 특징의 파악하여 평가한다.

그 결과, 개발에 사용된 재료들이 인체건강에 유해한 영향을 미칠 우려가 없으며, 유전자재조합 식품의 영양성분조성, 항영양성분, 독소량 등이 기존 식품에서 품종간, 재배지역간의 평균편차범위 내에 있고, 사용법과 섭취방법뿐만 아니라 제조공정이 유사할 때, 그 유전자재조합 식품은 기존의 식품과 실질적으로 동등하다고 본다. 이들 유전자재조합 식품이 기존의 식품과 실질적으로 동등하다고 판단되면, 안전성이나 영양학적인 면에서도 유사하게 취급할 수 있다. 이때 섭취방법에는 섭취되는 식품 성분, 섭취 형태 및 소비자의 특성 등과 같은 변수도 고려할 수 있다. 이러한 접근 방법은 식품의 안전성과 영양학적 품질을 평가하는 기본이 되기도 한다.

실질적 동등성을 적용한 예로서 감자에서 검출되는 바이러스 코트 단백질에 대해 검토해본다<sup>10)</sup>. 감자에서 검출되는 바이러스성 코트 단백질은 바이러스 감염에 의한 것이나, 독성이 발견되지 않았고 사람이 오랫동안 섭취해 왔어도 안전성 문제는 일어나지 않았다. 따라서 감자에 코트 단백질 유전자가 도입되어 이 단백질이 발현되었을 경우 그 발현 정도가 자연적인 감염에 의한 발현 정도보다 심하지 않는 한, 의도적으로 삽입한 유전자에 의한 바이러스성 코트 단백질은 오랫동안 안전하게 섭취되어 온 감자와 실질적으로 동등하다고 간주할 수 있게 된다. 물론 새로운 유전자를 도입함으로써 의도하지 않고 예기치 못한 영향, 예컨대 알칼로이드 함량, 주요 영양성분, 전분 및 섭취 정도 등이 변화할 수도 있으므로 이들도 함께 고려하여야 한다.

실질적 동등성을 적용하고자할 때는 의도한 사용 및 노출의 정도에 대한 검토도 요구된다. 예컨대 식품 및 식품성분의 수준에 따른 효과와 섭취형태, 섭취하는 사람의 신체적 특성(예 유아, 성인, 면역기능이 약화된 사람)에 따라 그 식품에 의한 영향이 달라질 수 있다. 그밖에 제조가공 및 조리과정에서 발생할 수 있는 여러 효과도 평가할 필요가 있다. 예를 들어 콩과식물의 cowpea trypsin inhibitor와 같은 트립신 저해제는 적절하게 조리되기만 하면 안전하게 섭취될 수 있는 것으로 오랫동안 관습화되어왔다. 그러나 cowpea trypsin inhibitor가 다른 식물 특히 생식용 농산물에서 발견되는 경우 섭취시 이를 어떻게 불활성화시킬 수 있는가를 고려해야 한다.

한편 섭취하는 식품에 따라 새로운 유전물질이 다른 생물체에 전이될 가능성과 이에 대한 건강의 위해성을 판단할 필요가 있다. 예를 들어, 미생물에 적용되는 어

면 항생제 내성 표식유전자는 사람의 장내의 세균에 전이되어 발현되면 그 사람의 건강에 해로울 수 있으므로 잘 고려하여 사용하여야 한다.

그밖에 새로이 도입된 유전자와 그 생성물이 식품 및 식품성분의 영양적 측면에 미치는 영향도 고려되어야 한다. 대부분의 경우 이러한 변화는 발생하지 않으나, 삽입된 유전자가 주요영양소나 미량영양소의 대사경로와 관련된 유전자에 삽입되게 되면 영양가에 대한 손상이 야기될 수 있으며, 이로 인한 영양부족 등의 잠재적 위험을 초래할 수 있다.

이와 같이 비록 유전자재조합식품의 안전성 논란에서 ‘실질적 동등성’개념은 부적절하다는 일부 반대의견도 있으나, 여전히 CODEX전문가 회의 등에서 이 개념은 서로 비교 가능한 식품이 있다면 이를 검토하는 것이 가장 실질적인 안전성 평가방법이라고 평가되고 있다<sup>11)</sup>.

## 2. 항생제내성유전자의 안전성 평가

유전자재조합 농작물을 개발할 때 조직이나 세포 내에 원하는 유전자가 올바르게 삽입되었는지를 확인하기 위해 사용하는 선택용 표식유전자로 항생제내성 유전자가 사용되고 있어, 항생제 내성 유전자의 안전성 문제에 대해서도 검토되고 있다<sup>12-14)</sup>. 미국 FDA에서 검토한 52종의 유전자재조합 농작물 중 31종이 항생제 내성 유전자를 표식유전자로 사용하고 있으며, 이중 27종이 neomycin phosphotransferase II(nptII, APH(3')-II)이며 나머지는 hygromycin phosphotransferase(aphIV, hpt)이다. 이와 같이 현 단계에서 광범위하게 사용되고 있는 항생제 내성 표식 유전자는 이 유전자가 다른 미생물로 전이하여 항생제내성균이 증가하지 않는가 하는 문제에서부터, 이 유전자에 의해 만들어지는 단백질 그 자체의 잠재적인 독성 또는 알레르기성 여부의 관점과 경구 투여한 항생제를 불활성화시키지 않는 지하는 관점에서 안전성 문제가 다루어지고 있다.

우선 항생제내성유전자에 의해 만들어진 단백질의 독성은 이를 섭취했을 때 소화되어 분해되는 지 여부, 식품 중의 다른 단백질과의 기능적 유사성, 이미 독성이 알려진 물질과 유사한 구조를 가지고 있는지, 문헌으로 보고된 독성이 없는 지 등에 대해 평가하여 판단한다. 한편 이들 단백질의 알레르기성은 일반 단백질과 같은 방법으로 검토한다.

또한 항생제 내성 유전자에 의한 경구용 치료항생제의 불활성화 문제는 식품 중 항생제내성 유전자산물이, 경구 투여된 임상적으로 유용한 항생제를 인체 내에서 불활성화하여 감염증치료를 어렵게 할지도 모른다는 우려에서 야기된다. 그러나 이 가설은 유전자산물이 쉽게 소화되거나 조리과정에서 불활성화되는 지를 분석함으로써 확인될 수 있다. 또한 유전자산물이 항생제를 불활성화하기 위해 보조인자를 필요로 한다면, 보조인자의 농도에 대한 검토도 필요하다. 끝으로 잠재적으로

불활성화될 수 있는 항생제에 대해서는 항생제가 영향을 받을 수 있으므로 식품과 함께 섭취해서는 안 된다는 주의사항을 제공하는 것과 같은 항생제의 복용방법에 대한 검토도 필요하다.

Calgene는 FLAVR SAVR 토마토를 시판하기 앞서 미국 FDA에 안전성과 관련하여 3년간에 걸쳐 자문을 받으며, APH(3')II를 식품첨가물로서 사용할 수 있도록 신청한 바 있다. 이때 *kan<sup>r</sup>* 유전자가 장의 상피세포로 잠재적 전이하여 발현할 가능성에 대해 검토했다. 그러나 DNA가 nucleases에 의해 분해되므로 항생제 내성 유전자는 거의 전이되지 않으며<sup>16-18)</sup>, 비록 일부가 소화되지 않고 전이되어 세포 내에 통합되고 발현된다고 해도 그 상피세포는 잠시 살다가 곧 소멸되고 새로운 세포로 교체되므로 안전성에 우려할 만한 영향을 미치지 않는다고 결론을 내렸다<sup>19)</sup>. 이러한 논리는 다른 항생제내성표식유전자의 평가에도 적용할 수 있다. 비록 매일 반복되는 식품섭취과정에서 식품에서 유래하는 DNA가 일상적으로 소화관을 지나도, 장세포에 유전자가 전이되어 게놈에 통합되어 발현했다는 보고는 없다. 일부 DNA가 장세포에 들어갈 수 있음을 확인했다고는 하나<sup>20)</sup>, 선택압(예컨대 카나마이신 투여 중이라든지)이 없는 경우 유전자가 세포내의 게놈에 들어가 발현한다는 것은 거의 있을 수 없다. 또한 이들 세포는 늘 일정하게 떨어져 나가 새로운 세포로 바뀌며, crypt cell이 떨어져나가지 않아 여기에 들어간 항생제내성유전자를 포함하는 DNA가 게놈에 통합된다고 해도 역시 선택압이 없으면 유전자가 발현할 수 없다.

한편 장내미생물로의 항생제 내성 유전자 전이 문제가 우려되는 바, 항생제내성 유전자가 식물의 게놈에서 장내 미생물로 전이한다는 가능성에 대한 검증이 필요하다. 그러나 식물의 genomic DNA가 미생물로 전이하는 기전은 알려진 바 없으며, 소화관내에서는 위산이나 핵산분해효소 등에 의하여 유입된 genomic DNA가 쉽게 분해된다. 한편 미생물은 자신에게 들어온 외래 DNA를 분해하는 시스템을 가지고 있으며, 미생물의 게놈에 효과적으로 통합될 수 있도록 하는 말단서열의 유사성이 없고, 정상적인 인체조건에서는 선택압이 없다. 그러므로 항생제 내성유전자가 식물의 게놈에서 장내미생물로 전이된다는 것은 거의 있을 수 없다.

새로 도입하는 유전자는 식물 게놈에 통합되면, 그 유전자는 식물체에서 보다 효과적으로 발현되도록 변형되어, 식물의 methylation pattern에 맞게 된다. 그러나 이 유전자가 미생물에 들어가면 이물질로 인식되어 미생물의 제한효소인 endonuclease에 의해 분해되어 게놈에 들어가 발현되는 일은 일어나지 않는다. 끝으로 유전자가 통합된다고 해도 일반적으로 서열 특이성이 없으므로, 항생제내성 유전자는 유전자를 도입하기 전의 원래 식품의 게놈유전자와 경합이 이루어지므로 통합될 가능성은 더욱 낮아진다<sup>21)</sup>.

그러나 항생제 경구 등에 의한 선택압이 존재하게 되면 앞서 우려한 일이 일어

날 수 있으며, 미생물은 세대시간이 짧으므로 형질전환된 미생물 집단이 확대될 가능성이 높아진다. 따라서 임상적으로 중요한 항생제에 대해 내성을 코드하는 표식 유전자는 유전자재조합 식품에 존재하지 않도록 해야한다. 예컨대 벤코마이신은 일부 *Staphylococcus* 및 *Enterococcus* 감염증에 대한 최후의 치료수단으로 이용된다. glycopeptides, fluoroquinolones, tetracycline, gentamicin 및 beta-lactam계 항생제의 유도체도 종종 치료용으로 중요하게 이용되기도 한다.

이상과 같이 항생제 내성 유전자가 표식유전자로 적절한 지는 항생제의 임상학적 중요성, 사용빈도, 사용방법(경구투여 등), 형질전환체를 선택하기 위한 선택압의 존재여부, 이미 환경 중에 항생제 내성이 있는지 등을 평가하여 판단해야 한다.

### 3. 알레르기성 평가<sup>22)</sup>

유전자재조합 식품의 안전성 확보를 위한 또 다른 문제는 최근 주목되기 시작한 식품알레르기이다. FAO(1995)가 정의한 알레르기란 특정한 알레르겐에 노출되어 초래되는 과민성 상태이다. 재차 노출이 면역반응에 의해 작용하는 작용력의 변화를 초래한다. 많은 사람들이 식품 과민증의 영향을 받으나, 실제 식품알레르기는 전체 인구의 2%정도인 것으로 알려져 있다<sup>23)</sup>. 일부 소수인의 경우 식품 알레르기는 과민성 쇼크나 사망에 이르기도 한다.

이미 알려져 있는 식품알레르기 유발물질은 대부분 단백질로, 주된 알레르기 식품으로는 땅콩, 대두, 호두, 우유, 달걀, 생선, 연체류, 갑각류, 밀이 알려져 있으며, 전체 알레르기 식품의 90%이상을 차지하고 있다. 유전자재조합 기술을 이용한 품종개량은 새로운 유전자를 도입하는 것으로, 그 유전자의 발현량은 적지만 한가지 이상의 새로운 단백질이 생성되게 된다. 따라서 이들 새로이 생성된 단백질에 대해 알레르기 유발성을 검토할 필요가 있다고 보고되고 있다<sup>24)</sup>.

유전자재조합 식품의 알레르기성 단백질의 존재여부는 ① 삽입한 유전자가 알레르기 유발성이 알려진 생물 유래인지, ② 삽입된 유전자에 의해 생성된 단백질이 알려져 있는 알레르기 유발 단백질과 유사성이 있는 지, ③ 외래유전자의 삽입에 의해 숙주 식물의 내재성 알레르겐의 잠재적 변화가 일어나는 지 여부를 검토함으로써 평가한다. 식품 알레르기를 유발하는 단백질은 대개 ① 소화 저항성이 있으며, ② 조리가공 저항성이 있고, ③ 분자량이 10-70 kDa이며, ④ 식품내 함량이 1%이상 함유되어 있어 이러한 특성과 아울러 이미 알레르겐으로 알려진 아미노산 서열과의 유사성을 검토하여 알레르기성을 예측할 수 있다<sup>25-26)</sup>.

한편 알레르기의 메커니즘에 대한 정보를 얻기 위한 실험동물로는 유전자재조합 식품내 알레르겐에 대한 IgE 반응을 평가용 마우스(mouse), IgE를 통한 과민성 반응을 실험용 흰쥐(Brown Norway rat)와 모르모트(guinea pig), 천식 연구용의 개(dog) 및 면역치료용 단백질 항원결정기와 면역질환을 연구하기 위한 mouse가

있다. 그러나 알레르겐, 실험 동물의 종류, 품종 및 연령에 따라 반응이 다양하므로, 사람의 알레르기성을 예견하기 위한 신뢰할 만한 실험동물계의 개발이 요구되고 있다.

알레르기 유발성을 실험하기 위한 *in vitro* 실험법으로는 RAST (radioallergosorbent test)와 RSTA inhibition 실험이 있다<sup>27)</sup>. RAST는 알레르기성인 사람의 혈청과 고체상에 부착시킨 식품의 추출물을 배양하여, 특이적인 IgE 항체가 알레르겐과 결합하는 확인하는 방법이며, RSTA inhibition 실험은 시험하고자 하는 식품 추출물의 IgE 결합력을 추출물의 농도별로 고체상에서 알레르기성 사람의 혈청과 배양하여 분석하는 것이다. 고체상과 시험용 추출물과의 IgE 결합에 경쟁이 일어나고, 고체상에 결합한 IgE 양을 요오드 표식한 항사람 IgE를 이용하여 측정한다. RSTA inhibition 실험은 식품내 알레르기 유발성 단백질의 양을 검색하는데 이용될 수 있다. 또한 식품알레르기를 일으키는 농작물의 유전자를 이용한 경우 알레르기유발성의 검증이 필요한 데, 이 경우 double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC)에서 양성반응을 보이거나 그 물질에 심한 IgE를 통한 면역반응을 보인 경험이 있는 환자의 혈청을 이용하여 검증할 수 있다. RAST 시험은 신개발식품을 시험하는 데에 skin-prick 시험보다 보다 쉽게 이용할 수 있고, RAST inhibition 시험은 신개발식품과 기존 식품과의 알레르기 가능성을 직접 비교할 수 있기 때문에 RAST 시험보다 더 유용하다.

그러나 이상에서와 같은 알레르기성 실험은 식품 알레르기를 일으킨 환자의 혈청을 필요로 하여 각국에서 혈청은행을 구성하고 있으나 다양한 혈청 확보의 어려움이 있다.

알레르기성을 검사하기 위한 생체내 실험법으로 skin-prick test와 challenge test가 있다. 보편적으로 사용하는 skin-prick test는 1:10 또는 1:20으로 희석한 식품추출물을 이용한다. 양성 결과는 10-30분내에 대조군을 이용하여 판단한다. challenge 시험으로 DBPCFC는 종종 식품에 대해 유해한 반응을 진단하는 데 사용된다. 알레르기성 시험에서는 식품알레르기를 일으켰던 사실이 잘 기록된 환자와 skin test나 RAST에서 양성반응을 보인 환자를 선택한다. 비록 open challenge나 single blind challenge를 선호하는 경향이 강하다고 해도, 음성이라면 전형적으로 준비된 조건에서 유해한 반응이 일어나지 않는다는 것을 재확인하도록 open challenge뒤에 DBPCFC이 따라져야 한다. 신개발식품의 시험에 이용할 때 DBPCFC에 이용되는 위약(placebo)은 전통적으로 실질적 동등성을 결정하는 데 사용하는 부분이며, 신개발식품에 도입된 변화의 직접적인 비교가 가능하다.

그러나 최근 WHO/FAO의 전문가 회의에서 알레르기성을 확인하는 방법을 검토한 결과, 이상과 같은 인체실험 대신 동물실험이나 문헌적 고찰에 의한 평가방법을 채택할 것을 권고했다<sup>28)</sup>.

#### 4. 독성평가

유전자재조합식품의 안전성 평가 시에는 독성도 중요한 문제가 된다. 그러나 식품 그 자체에 대한 독성실험은 기존의 특정 화학물질 등을 대상으로 하는 독성실험과는 달라, 적절한 평가도구 예컨대 실험동물 등이 없어 어렵다. 이에 실질적 동등성을 평가하여 상이한 물질 예컨대 삽입된 유전자에 의해 만들어진 단백질 또는 이로 인하여 2차적으로 만들어져 기존의 식품과 성분 또는 함량이 다른 부분에 대해 단회투여독성, 반복투여독성 또는 필요시 생식독성, 유전독성, 발암성, 유전독성 등을 동물실험 등을 통해 평가한다.

#### 결 론

그밖에 실질적 동등성을 평가하기 위해서는 기존의 식품에 대해 주요 성분분석뿐만 아니라 항영양인자, 알칼로이드 등 특정성분에 대한 분석자료의 데이터 베이스가 필요하다. 이러한 식물 육종가들의 육종 목적은 생산량 증가, 품질 개선, 스트레스저항성 증강 등으로 영농특성에 대한 정보는 많이 확보하나, 안전성과 관련된 정보는 확보하지 않고 있기 때문에 비교대상이 되는 기존 식품의 정보를 확보하는데 있어서 어려움이 있다. 감자의 알칼로이드, 호박의 cucurbitacin 등과 같은 일부 농작물의 안전성과 관련된 특정 구성성분은 그 농작물의 품질을 결정하기도 하여 실험 연구되고 있으나, 농작물의 종류에 따른 항영양인자에 대한 정보는 거의 없는 실정이다.

따라서 식품의 영양소, 독소 및 알레르겐 함량, 식품에서 발견되는 단백질성 독소와 알레르겐의 아미노산 서열, 식품제조에 이용되는 생물체의 분자분석, 식품제조에 이용되는 유전적으로 변형된 생물체의 분자, 독소, 영양소의 함량에 대한 데이터베이스 구축이 필요하다. 또한 유전자재조합 식품의 성분조성이 기존 식품의 품종간의 편차범위 내에 있는 지를 판단하기 위해서는 기존 품종간의 편차를 구하기 위해서는 실험건수, 분석항목설정, 분석방법, 결과에 대한 통계분석 방법 등의 실험설계에 대한 정립도 필요하다.

이들 안전성평가는 시중 유통되는 유전자재조합식품의 안전성을 확보하기 위해 선진각국을 중심으로 제도화되고 있다. 미국은 1992년부터 안전성평가제도를 마련하여 시장유통에 앞서 안전성 평가를 하도록 하여 평가 완료된 것이 50종에 이르고 있으며, 일본에서는 1996년에 제도를 마련하여 업체가 자율적으로 정부에 안전성 확인을 받도록 하여 지금까지 29종의 농작물에 대한 식품으로서의 안전성이 확인되고 있다. 한편 EU는 1997년 제도를 마련하고 있으나, 미국이나 일본과 달리 안전성 평가를 법적 의무화하고 있으며, 현재까지 10종에 이르는 농산물 또는 그

가공식품의 시장유통이 허용되고 있다.

우리 나라도 1999년 8월 '유전자재조합식품·식품첨가물안전성평가자료심사지침'을 식품의약품안전청장 고시로 마련하여 업체 자율로 안전성 확인을 하도록 제도화하였다<sup>29)</sup>. 본 지침의 목적은 1차적으로는 시장 유통되는 식품의 안전성 확보에 의한 국민건강보호이며, 아울러 안전한 식품의 개발을 유도하는 데 있다고 할 수 있다.

유전자재조합식품의 안전성에 대한 일반 소비자의 막연한 불안을 해소시키기 위해서도 유전자재조합식품의 안전성 평가가 제도화되고 과학적 평가에 의한 안전성 입증은 필요하며, 계속적으로 이들 제도를 보완, 개선함으로써 건전하고 지속적인 연구개발이 이루어질 수 있도록 해야할 것이다.

## 참고문헌

1. Watt, V.M., Ingles, C.J., Urdea, M.S., Rutter, W.J.. 1985. "Homology requirements for recombination in *Escherichia coli*." *Proc Natl Acad Sci USA* 82:4768-4772
2. IFBC (International Food Biotechnology Council). 1990. *Biotechnologies and food: Assuring the safety of foods produced by genetic modification*. Regul. Toxicol. Pharmacol. 12:S1-S196.
3. ILSI (International Life Sciences Institute). 1995. *The safety assessment of novel foods*. ILSI Europe, Brussels.
4. OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 1993. *Safety evaluation of foods produced by modern biotechnology: Concepts and principles*. OECD, Paris.
5. OECD. 1996. *Food safety evaluation*. OECD, Paris.
6. World Health Organization, 1995. *Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology*. Report of a WHO Workshop. World Health Organization, Geneva. WHO/FNU/FOS/95.1
7. World Health Organization, 1996. "Biotechnology and Food Safety: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation," Geneva, Switzerland
8. World Health Organization, 1997. "Biotechnology and Food Safety, Food and Nutrition paper61, Food and Agriculture Organisation of United Nations, Rome
9. World Health Organization, 1991. *Strategies for assessing the safety of foods*



- produced by biotechnology. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. World Health Organization, Geneva.
10. OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). 1993. Safety evaluation of foods produced by modern biotechnology: Concepts and principles. OECD, Paris.
  11. Codex alimentarius commision, 2000. Consideration of proposed draft general principles for the risk analysis of foods derived from modern biotechnology at step 4. CX/FBT 01-4
  12. World Health Organization, 1993. "Health aspects of marker genes in genetically modified plants: report of a WHO workshop," Geneva, Switzerland. (WHO/FNU/FOS/93.6)
  13. Fuchs, R. L. et al., 1993. "Safety Assessment of the Neomycin Phosphotransferase II (NPTII) Protein," *Biotechnology*, 11:1543-1547.
  14. Karenlampi, S., 1996. "Health Effects of Marker Genes in Genetically Engineered Food Plants," Nordic Council of ministry, Copenhagen, Denmark.
  15. Nordic Council of ministry. 1996. Health effects of marker genes in genetically engineered plants. Tema Nord 1996:530. Copenhagen.
  16. McAllan, A. B., R. H. Smith, 1973. "Degradation of Nucleic Acids in the Rumen," *British Journal of Nutrition*, 29:331-345.
  17. McAllan, A. B., 1980. "The Degradation of Nucleic Acids in, and the Removal of Breakdown Products form the Small Intestine of Steers," *British Journal of Nutrition*, 44:99-112.
  18. Nap, J.P., J. Bijvoet, and W. J. Stiekema, 1992. "Biosafety of Kanamycin-Resistant Transgenic Plants," *Transgenic Res.*, 1:239.
  19. Calgene, Inc.. 1990. "Request for advisory opinion Kan gene : safety and use in the production of genetically engineered plants." FDA Docker Number : 90A-0416.
  20. Schubbert, R., D. Renz, B. Schmitz, and W. Doerfler, 1997. "Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:961-966.
  21. Hoskins, L. C., 1978. "Host and Microbial DNA in the Gut Lumen," *The Journal of Infectious Diseases*, 137:694-698.
  22. Astwood, J.D. and R.L. Fuchs. 1996. Food biotechnology and genetic engineering. In: *Food Allergy: Adverse reactions to Foods and Food*

- Additives, 2nd edition, edited by D.D. Metcalfe, H.A. Sampson and R.A. Simon. Blackwell Scientific Publications, Boston, MA, 65-92.
23. Sampson H.A. 1992."Food hypersensitivity: Manifestations, diagnosis and natural history. Food Technol. 46:141-144.
  24. International Food Biotechnology Council and International Life Sciences Institute - Allergy and Immunology Institute. 1996. Allergenicity of foods produced by genetic modification, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, Supplement to vol. 36., CRC Press, Florida, USA.
  25. Fuchs, R. L., Astwood, J.D. 1996. "Allergenicity assessment of foods derived from genetically modified plants. Food. Tech. 83-88.
  26. OECD. 1997. Safety assessment of new foods : results of an OECD survey of serum banks for allergenicity testing, and use of databases. OECD, Paris.
  27. Sampson, H.A., Albergo, R. 1984. "Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 74:26-33.
  28. FAO/WHO, 2001. Report of Joint FAO/WHO Expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology.
  29. 식품의약품안전청 1999. 유전자재조합식품 · 식품첨가물안전성평가자료심사지침. 고시제1999-46호.