

유산양 (dairy goat)을 이용한 축산업생명공학 산업화의 가능성

김 갑 수
카프로바이오텍

시작하면서.....

최근 10여년간 분자생물학과 발생공학 등의 이른바 축산관련 생명공학기술개발이 대단히 빠르게 진행되어 왔으며, 이러한 첨단기술은 가축의 개량이나 생산성 증대는 물론 21세기의 의약품 개발과 식량난 해소를 위한 유용한 기술로서 발전되고 있다. 이러한 추세에 힘입어 선진국에서는 고부가가치 형질전환가축생산 기술의 개발을 통해 고가치료용 의약품의 생산, 질환모델동물의 생산, 인공장기의 생산 등 인류의 삶의 질 개선에 획기적인 기여를 할 수 있는 방향으로 연구가 진행되고 있으며, 최근에는 가축복제기술을 이용하여 복제동물을 생산하기에 이르렀다.

하지만 이러한 생명공학 기술은 경제적인 요인과 깊이 관련되어 있고 또한 대단히 빠른 속도로 발전되어 가고 있기 때문에 독창적인 아이디어를 응용한 신속한 개발전략이 요구되고 있다.

일반적으로 포유동물을 동물 생체반응기(animal bioreactor system)로 하여 그 동물의 유즙에서 유용물질을 생산하는 것은 안정성, 생산원가 절감, 사육이 용이한 점 등의 이점이 있어 젖소, 면양, 산양 등이 이용되고 있다. 특히 산양은 질병에 강하고 사육이 간편하며 환경 친화적인 특성을 가지며, 젖소보다 체중대비 산유량이 2배나 높은 특성을 지녀 산업적 이용가치가 큰 가축이다. 산양이 생산하는 산

양유는 그 자체가 완전식품이라고 할 수 있을 정도로 많은 이점을 지니며, 주된 유단백질 성분은 알레르기를 일으키는 알파S-1 카제인이 아닌, 베타-카제인이어서 우유를 대신하는 대체유로서의 역할도 크게 기대되고 있다. 또한 우유에 포함되는 당성분인 lactose가 위에서 제대로 분해되지 않는 것이 원인이 되는 lactose intolerance도 산양유에서는 일어나지 않아, 산양유를 유아들의 이유식에는 물론 노인의 영양공급원으로 이용하는 것도 가능하다. 이 밖에도 항산화 작용, 제독활성, 소화의 용이함 등 생체의 기능조절에 관련하는 각종 생물학적 작용이 산양유로부터 발현되는 것으로 알려져 있다.

이러한 의미에서 산양유는 그 자체로서도 높은 생리활성효과를 지니며 기능성 식품으로서의 개발의 가능성이 크다고 할 수 있다. 아울러 선천적으로 저항력이 강하며, 수태기간이 짧고 좁은 공간에서 사육이 가능하다는 점 등을 고려하면 유용 생리활성물질을 대량생산해 내기 위한 Bioreactor (형질전환가축)로서의 이용도 크게 기대되는 바이다. 또한 산양의 유전학적인 특성과 체질적인 면을 고려했을 때, 생명공학 산업의 연구개발에 중요한 기법으로 알려진 면역학적 분석에 널리 쓰이는 항체 및 2차항체의 제조에도 적합한 가축인 것으로 사료된다. (유영춘, 2000 강원도 산지축산개발을 통한 농가소득 증대방안)

이상에서 언급한 바와 같이 산양은 유제품이나 육제품과 같은 축산식품의 공급원으로서의 역할 이외에도, 기능성 식품이나 유용 생리활성물질 및 의약품의 제조 등에 응용가능한 고부가가치성 가축으로서의 개발의 여지도 대단히 크다고 할 수 있다. 특히 유산양은 다른 가축과 비교하여 한국형 농업생명공학 산업에 적합한 특징을 지니고 있으며 그 특성을 잘 활용함으로써 고부가가치 산업의 창출이 가능한 것으로 사료된다. 유산양 및 산양유의 특성과 산업화 응용가능성을 서술하면 다음과 같다.

1. 유산양 (dairy goat)의 특성

- ① 저항력이 강하여 질병에 잘 걸리지 않는다.
- ② 사육이 간편하며, 한국의 지형에 적합하다.
- ③ 잡식성이므로 조악한 사료의 활용이 가능하다.
- ④ 교배효율이 좋고, 수태기간이 짧아 번식이 용이하다.
- ⑤ 축산폐기물(분뇨 등)에 의한 환경침해가 없어 환경 친화적이다.
- ⑥ 체중대비 산유량이 많아 경제가치가 높다.
- ⑦ 농업생명공학 산업에 응용하고자 할 때 특허분쟁에서 유리하다.

2. 산양유 (goat milk)의 화학적 및 생물학적 특성 (tab 1-6)

- ① 모유와 가장 가까운 성분을 갖는 유즙 (milk) 이다.
- ② 알레르기를 유발하지 않아 유아식에 적합하다.
- ③ 무기염류가 많고 유지방구가 작아 소화기 용이하다.
- ④ 각종 미네랄 성분이 많이 함유되어 있다.
- ⑤ 면역작용과 항암활성 등의 생리활성을 갖는 유단백질의 함량이 높다.
- ⑥ 콜레스테롤의 함량이 낮다.

Table 1. Mineral contents of goat milk as compared with those of cow and human milks

Mineral	GOAT	COW	HUMAN
Amount in 100g			
Ca (mg)	134	122	33
P (mg)	141	119	43
Mg (mg)	16	12	4
K (mg)	181	152	55
Na (mg)	41	58	15
Cl (mg)	150	100	60
S (mg)	2.89	-	-
Fe (mg)	0.07	0.08	0.20
Cu (mg)	0.05	0.06	0.06
Mn (mg)	0.032	0.02	0.07
Zn (mg)	0.56	0.53	0.38
I (mg)	0.022	0.021	0.007

Data from Posati and Orr(1976), Park and Chukwu (1988,1989), Jenness (1980), and Haenlein and Caccese (1984).

Table 2. Vitamin contents of goat milk as compared with those of cow and human milks.

Vitamin	GOAT	COW	HUMAN
Amount in 100g			
Vitamin A (I.U.)	185	126	190
Vitamin D (I.U.)	2.3	2.0	1.4
Thiamine (mg)	0.068	0.045	0.017
Riboflavin (mg)	0.21	0.16	0.02
Niacin (mg)	0.27	0.08	0.17
Pantothenic acid (mg)	0.31	0.32	0.20
	0.046	0.042	0.011
Folic acid (Fg)	1.0	5.0	5.5
Biotin (Fg)	1.5	2.0	0.4
	0.065	0.357	0.03
Vitamin C (mg)	1.29	0.94	5.00

Data from Posati and Orr (1976), Park and Chukwu (1988,1989), Jenness (1980), and Haenlein and Caccese (1984).

Table 3. Concentration of total N, NPN, and phosphate in natural goat and cow milk and soy-based infant formulas.

Milk	Group N		Total N		NPN		PO	
	-		X	SD	X	SD	X	SD
Goat Milk								
Alpine	25		.390	.032	.048	.008	.166	.020
Nubian	25		.556	.013	.061	.013	.212	.015
Cow Milk								
Holstein	25		.392	.058	.033	.002	.173	.022
Jersey	25		.505	.043	.038	.004	.211	.118
Formula Milk								
Brand A	5		.227	.026	.020	.003	.211	.008
Brand B	5		.259	.016	.019	.003	.192	.053

Means with different superscripts within a same column are significantly different ($P < .01$).
 Expressed in grams per 100 ml.
 Number of determinations per mean value.
 Park (1991)

Table 4. Fatty acid compositions of total lipid and cholesterol esters of goat milk as compared with those of cow milk.

Fatty Acid	GOAT		COW	
	Total lipid (g/100g fat)	Cholesterol esters (CE) (g/100g CE)	Total lipid (g/100g fat)	Cholesterol esters (CE) (g/100g CE)
C4:0		2.6	3.3	
C6:0		2.9	1.6	
C8:0		2.7	1.3	
C10:0		8.4	3.0	2.9
C10:1		tr	tr	0.3
C12:0		3.3	3.1	4.1
C12:1		tr	tr	0.2
C13:0		tr	tr	tr
C13:1		tr	tr	11.0
C14:0		10.3	9.5	6.9
C14:1		tr	tr	0.5
C15:0		tr	tr	2.1
C15:1		tr	tr	2.6
C 16:0		24.6	26.5	26.9
C16:1		2.2	2.3	11.9
C17:0		tr	tr	tr
C18:0		12.5	14.6	6.7
C18:1		28.5	29.8	13.7
C18:2		2.2	2.5	10.1

Data from Jenness (1980) and Juarz and Ramos (1986).
 b is only minor portion (approximately 0.4) of a.
 tr=trace amount

Table 5. Concentrations of caseins, minor proteins and enzyme contents of goat milk in comparison with those of cow and human milks.

Proteins	Goat	Cow	Human
Protein ()	3.5	3.3	1.2
Total casein (g/100ml)	2.11	2.70	0.40
(of total casein)	5.6	38.0	---
(of total casein)	19.2	12.0	---
(of total casein)	54.8	36.0	60-70.0
(of total casein)	20.4	14.0	7.0
Whey protein () (alb/glo) 0.6		0.6	0.7
Nonprotein N ()	0.4	0.2	0.5
Lactoferrin (/ml)	20-200	20-200	2000
Transferrin (/ml)	20-200	20-200	50
Prolactin (/ml)	44	50	40-160
Folate-binding P (/ml)	12	8	---
Immunoglobulin			
IgA (milk:	30-80	140	1000
IgA (colostrum	0.9-2.4	3.9	17.35
IgM (milk	10-40	50	100
IgM (colostrum	1.6-5.2	4.2	1.59
IgG (milk	100-	590	40-400
IgG (colostrum	50-60	47.6	0.43
Lysozyme	25	10-35	4-40
Ribonuclease	425	1000-2000	10-20
Xanthine Oxidase	19-113	120	---

Data from Chandan et al. (1968), Jenness (1980), Renner et al. (1989), and Remenf and Lenoir(1986).

Table 6. Total essential amino acids (EAA) and total branched-chain amino acids(BCAA) in primate and nonprimate milks

Species	n	Total Amino Acids g/L whole milk	EAA	BCAA
				mg amino acid/g -----total amino acid-----
Primate				
Human	6	8.5 ^{0.9}	400 ¹¹	209 ⁵
Chimpanzee	5	9.2 ^{1.7}	392 ⁷	209 ²
Gorilla	3	11.5 ^{2.5}	408 ⁷	212 ⁵
Baboon	5	11.5 ^{2.5}	408 ⁴	214 ³
Rhesus	6	11.6 ^{1.1}	421 ⁴	220 ⁴
Nonprimate				
Cow	4	33.6 ^{4.8}	427 ⁴	199 ³
Goat	2	25.7 ^{3.1}	433 ¹²	206 ⁴
Sheep	6	54.1 ^{2.4}	422 ⁵	196 ⁵
Llama	3	29.6 ^{6.9}	443 ¹	209 ²
Pig	3	35.0 ^{3.5}	379 ¹¹	175 ⁷
Horse	8	15.8 ^{3.5}	377 ⁶	178 ³
Elephant	3	37.1 ^{14.6}	411 ¹¹	203 ⁶
Cat	4	75.7 ^{12.7}	400 ³	208 ³
Rat	3	86.9 ^{7.7}	371 ⁶	176 ⁴

1. Values are means ^{SD} calculated from the sum of individual essential amino acids or branched-chain amino acids (in mg) divided by the total amino acids (in g, excluding tryptophan).

2. Branched-chain amino acids differed in primates vs. nonprimates (P 0.001) and in humans and great apes vs. lower primates (P 0.001).

Data from Davis et al. (J. Nutr. 124:1126, 1994).

3. 산양유 (goat milk)를 이용한 제품화의 가능성

1) 식품으로의 이용

① 일반 시유로서의 응용

② 기능성 식품으로의 응용:

산양유의 생물학적 특징을 고려한 기능성 유제품을 개발하여 생리활성을 높이는 기능성 식품으로 제품화한다. 특히 산양유가 갖는 성분상의 특성과 관련하여 면역기능 및 항암활성의 증가, 유아의 건강식품, 성인병 예방에 유용한 유제품의 개발등이 가능할 것으로 기대된다. 고려할 수 있는 제품의 예는 다음과 같다.

- 면역강화 발효유
- 장기능 개선 요쿠르트
- 항암치료 보조용 유제품 (발효유, 요쿠르트)
- 항산화 기능성 유제품
- 모유를 대체할 수 있는 건강 이유식
- 노인용 건강보조 유제품 (노화방지, 골다공증 및 관절염의 예방)
- 임신 수유부를 위한 칼슘 및 미네랄 공급 유제품

③ 산양유의 유용성분을 식품첨가물로 이용

- 미생물 증식억제에 유효한 락토페린을 식품첨가제로 이용
- 산양유를 이용한 미용 및 화장품의 개발

2) 의약후보물질로 응용

① 산양유에 포함된 생리활성 물질을 분리·정제하여 의약품으로 개발한다.

- 락토페린: 면역증진, 항암, 항산화, 항균작용
- 오스테오펜틴 (osteofontine): Ca의 흡수 및 이용에 관여하며 골다공증의 예방 및 치료제로의 개발 가능
- CLA (cumulative linoleic acid): 항암효과
- 비타민류: 엽산(folic acid), vitamin B12
- 다기능성 펩타이드류: 항암, 순환기계 질병의

예방

- 기타 산양유에 포함된 지질류 (알파 리피드): 노화방지 및 성인병 예방

4. 유산양 (dairy goat)의 산업적 응용

- ① 동물성 단백질의 공급원 및 육가공품으로의 이용
- ② 산양유를 이용한 고급 유제품의 개발
- ③ 산양유의 성분을 이용한 유용생물자원 및 의학 자원의 개발
- ④ 유산양을 이용한 형질전환동물의 개발(Bio-reactor로서의 응용)
 - 생체유용물질의 대량생산
- ⑤ 유산양(특히 수컷)을 이용한 연구용 및 치료용 항체 생산
 - 다른 동물의 면역글로부린에 대한 2차 항체 생산(연구용)
 - 각종 독성물질에 대한 비치용 항체 생산 (봉독, 뱀독, 벼섯독, 세균유래 독소 등에 대한 항체의 생산)

근래에 유전자재조합기술, 동물복제기술 및 수정란이식기술의 발달로 인류에 유익한 유전자를 재조합하고 이를 여러 동물에 주입하는 기술이 가축을 중심으로 개발되고 있다. 형질전환동물(transgenic animals)은 특정 유전자를 수정란의 핵속에 주입 혹은 삼입 (gene transfer) 함으로써 새로운 형질 및 기능을 나타내는 새로운 생명체를 얻는 새로운 첨단 생명공학분야이다. 이러한 형질전환동물 생산 기술은 1) 가축에서 육질개선과 성장속도의 조절 등 생산성향상을 통한 효율적이고 질 좋은 축산식품의 생산, 2) 희귀한 단백질이나 약물을 양이나 소의 유선에서 생산하는 분야에 이용, 3) 동물의 질병에 대한 저항성 증가, 4) 질병과 생체기작에 관한 연구에 있어서 매우 독특하고 유용한 질환모델동물의 생산에 획기적인 기여를 할 것으로 기대된다.

일부 선진국에서는 일부 형질전환동물을 산업화하는 수준에 까지 이르고 있으나, 이의 성공률은 매우 낮아, 주입된 수정란을 기준으로 1%에도 미치지 못하는 실정이다. 최근에 개발된 체세포복제기술은 형질전환동물 생산의 효율성을 증진시켜, 그동안 1% 미만에 그치던 형질전환 동물의 생산 성공률을 획기적으로 개선하는 계기를 마련하였다. 이미 일부 외국의 연구기관과 약품관련 회사에서는 이 분야의 연구에 엄청난 연구비를 투자하여 혈액응고인자, 혈청알부민, 락토페린 등의 물질을 생산하는 형질전환 복제가축의 생산에 성공하고 있다. 우리나라에서는 기존의 기술을 이용하여 생명공학연구소 등에서 lactoferrin을 유즙에서 분비하는 형질전환 젖소 및 사람 조혈인자 G-CSF를 생산하는 형질전환 산양 등의 생산에 성공한 바 있으며, 이 외에도 몇가지 인체 생리활성물질을 분비하는 형질전환동물 생산에 관한 연구가 수행되고 있다.

본 연구에서는 인간의 혈청 알부민을 생산하는 형질전환 유산양의 생산을 목표로 하고 있는데, 인간의 혈청 알부민 단백질은 고가의 생리활성 물질로서, 한국생산성본부의 자료에 의하면, 1998년 사람 혈청의 국내 생산량은 401,804 liter였으며, 수입량은 189,000 liter로서 매년 10% 이상 증가하고 있다. 1998년 국내에서는 88,000 liter의 알부민을 소모하고 있으며, 이를 의료보험 수가 기준으로 계산하면,

약 785억원이다. 미국내 일부민 연간 소요량은 315 × 100kg 으로서 약 1조 3440억원 규모이다. 따라서, 혈청 알부민을 생산하는 형질전환유산양 생산의 성공은 혈장 수입량의 국산화, 해외수출에 의한 외화획득 등에 크게 기여할 것으로 판단된다.

5. 주요 연구개발 내용 및 목표

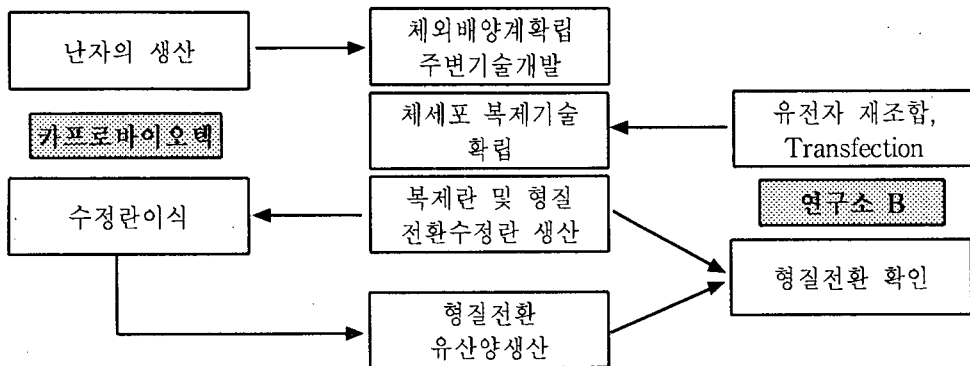
1) 연구개발 목표

- ① OPU 난자, 배란난자의 생산
- ② 체외수정 및 배양체계확립
- ③ hSA유전자의 클로닝
- ④ 유선특이적 고효율발현 프로모터의 클로닝
- ⑤ 형질전환 유산양의 생산을 위한 발현 백터의 재조합
- ⑥ 체세포내 DNA transfection, 세포주선발 및 분석, 배양세포 확립
- ⑦ 체세포핵이식, 형질전환 복제유산양 생, 검정
- ⑧ 형질전환 복제유산양 대량생산, 산업화

2) 연구 추진전략 및 방법

(1) 추진전략

- ① 난자의 확보는 카프로 바이오텍이 보유하고 있는 유산양을 이용하며, 생산된 수정란 (체외수



자료제공: 정희태 (강원대학교 수의학과)

Fig 1. 형질 동물 생산의 권소시움 흐름도

정란, 복제란 형질전환란)의 이식, 생산 사육도 카프로 바이오텍 직영 연구농장에서 관할한다.

② 복제수정란 및 형질전환 수정란의 생산을 위한 체외수정, 배양, 동결보존 등의 기초기술개발과 체세포 복제, 형질전환복제기술 개발 및 생산은 연구소 A에서 실시한다.

③ 유용 유전자의 확보, 재조합, 세포내 transfection, 세포내 유전자 분석 및 출생된 형질전환 가축에 대한 유전형질 분석은 연구소 B에서 주관한다.

(2) 연구개발 추진체계

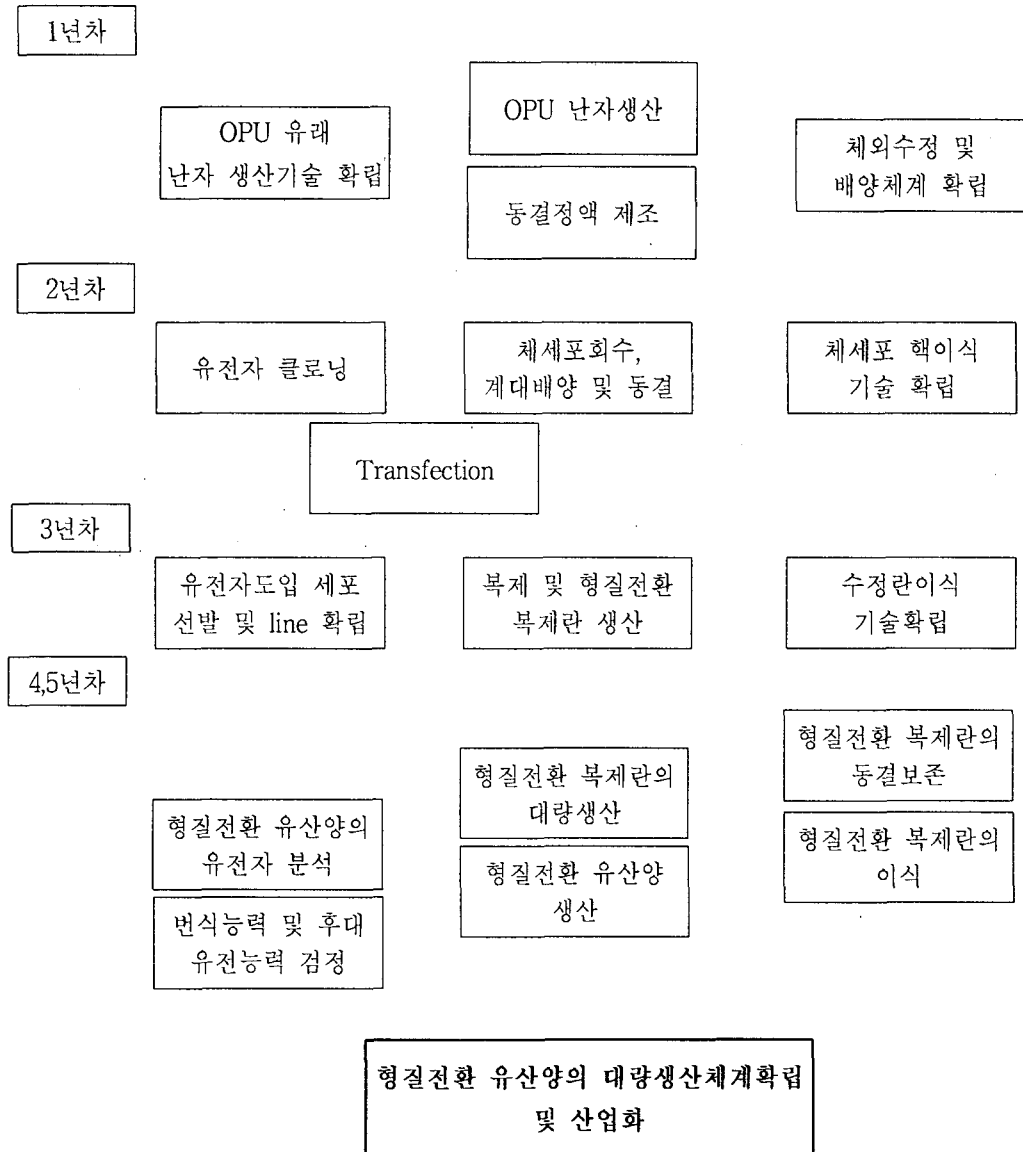


Fig 2. 형질전환동물 생산 흐름도

축산 생명공학의 도입은 정자의 액상보존 및 동결보존의 성공으로 인공수정이 보편화되었으며, 이로 인하여 수정란의 확보가 가능하여짐으로 다양한 종류의 복제기술의 개발이 가능하여지게 된 것이다.

특히 이러한 기술의 도입으로 동물은 더 이상 단순한 1차적인 단백질을 생산하는 식량자원을 제공한 "food reserve"의 기능을 벗어나 인간의 질병을 치료하는 새로운 물질을 생산하는 animal bioreactor (동물생체반응기)로 발전하게된다. 최근에 들어 이러한 생체반응기는 높은 안정성, 생산원가의 절감효과, 동물의 정상적인 작용을 이용하며, 일반적인 농장에서도 사육이 가능하며, 또한 단시간내에 증식이 가능하다는 등의 장점으로 각광을 받고 있다.

형질전환 가축이용 주요 의약품의약품 및 생리활성물질의 생산성을 비교하면

구분	F-VII	F-IX	Protein C	ATIII	Fibronectin	Albumin
소요량	304	4	10	21	150	315,000 (kg/년)
단가	2,900	40	10	7	1	0,00356 (천달러/g)
시장성	882	160	100	150	150	1,120 (백만달러/년)

구분	동물세포	대장균	형질전환동물
생산농도	33,5	460	100 (ml/L)
투자비	61	389	3,3 (백만불)
년간운영비	117	232,4	0,51 (백만원)
가격	10,2	20,9	10,0 (달러/g)

가장 최소의 투자 및 유지운영비로 최대의 효율을 나타낼 수 있다.

가장 최소의 투자 및 유지운영비로 최대의 효율을 나타낼 수 있다.

가축복제기술의 도입을 살펴보면

- 생쥐 세포핵치환에 의한 복제가축의 생산 (1981)
- 수정란 할구에 의한 복제면양의 생산 (1986)
- 복제양돌리의 생산 (1997, 영국)
- 형질전환 복제 젖소의 생산 (1998, 미국)
- 난구세포를 이용한 복제소 생산 (1998, 일본)
- 수정란을 이용한 복제송아지 생산 (1999, 한국)

끝으로 축산 생명공학이 산업으로 정착하기 위하여는 종합적인 기술 및 기초학문의 발달이 전제되어야 한다. 특히 수정란의 확보 및 이식기술, 형질전환 가축의 생리 및 관리의 기술, 발현물질의 안정성 확보를 위한 제반 기술등이 확보되어야 할 것이다.