

축산 산업에서 박테리오파지를 이용한 위해 세균의 제어 및 응용

Biocontrol and Application of Pathogenic Bacteria by Bacteriophages in Livestock Industry

이영덕 · 박종현*

Young-Duck Lee and Jong-Hyun Park*

가천대학교 식품생물공학과

Department of Food Science and Biotechnology, Gachon University

I. 서론

오랜 과거부터 축산물은 사람들에게 기본적인 먹을거리를 제공함과 동시에 가죽과 털 등은 의복으로, 뼈 등은 집을 짓는 등 다양하게 이용되어 왔으며, 현재까지도 인류에게 영양학적 측면과 기능성 측면 등에서 매우 중요하게 인식되고 있다. 이러한 축산물의 생산은 극지를 제외한 지구의 약 30%에서 이루어지고 있고 최소한 약 1조 달러의 가치를 갖는 것으로 평가되고 있으며, 축산 관련업에 종사자들의 고용 효과 또한 매우 높은 것으로 나타났다(Thornton, 2010). 그리고, 최근 축산업의 빠른 발전으로 인해 세계적으로 농축수산물 GDP(Gross Domestic product)의 약 40%를 차지하고 있으며, 개발 도상국에서는 약 30% 수준으로 농축수산업에서 축산업이 차지하는 비율이 매우 높고 중요한 것으로 보여지고 있다(World Bank, 2008; FAO, 2009). 또한 소득 증대에 따른 육류 소비 증

가와 식생활의 다변화, 무역 자유화 등에 의한 것으로 판단된다. 하지만, 선진국의 경우 개발도상국에 비해 육류 소비의 비율이 상대적으로 낮은 비율로 증가하거나 침체되는 경향을 나타내고 있는데, 이는 소비자들의 건강에 관심 증가로 인해 육류 소비 감소, 채식주의 또는 동물 복지의 관심 증가 등 다양한 원인인 것으로 보여진다(Thornton, 2010). 그리고, '2050년 축산식품 소비예측'에서는 동남아시아와 태평양지역의 축산식품의 소비량은 꾸준히 증가하여 전체 소비량은 증가할 것으로 예측하였으나, 미국, 유럽 등 선진국에서는 감소하거나 2010년 수준을 유지할 것으로 예측하였다(Anderson, 2010).

또한 국내의 경우도 이러한 세계적인 추세와 유사하게 돼지, 가금류(닭고기), 소 등의 축산 식품의 섭취가 꾸준히 증대됨에 따라 관련 산업도 함께 발전하고 있다. 하지만, 우리나라의 축산업의 경우 축산 농가의 현실, 정책, 수출입국의 상

Corresponding authors: Jong-Hyun Park
Department of Food Science and Biotechnology, Gachon University,
Seongnam, 461-701, Korea
Tel: 82-31-750-5523
Fax: 82-31-750-5501
E-mail: p5062@gachon.ac.kr



황, 질병 등의 다양한 대내외적 요인에 의해 민감하게 영향을 받고 있어, 이에 대해 안전성 증대, 기능성 축산 식품, 친환경 축산, 유통 마진 축소, 프리미엄급 제품 생산 등의 다양한 대응 방안을 통해 국내의 축산 산업의 발전을 도모하고 있다(Cho, 2012). 그러나, 이러한 방안은 해외 서구 선진국 또는 개발 도상국에서도 자국의 축산 발전을 위해 고민하고 있는 부분일 것이다. 그리고, 단순히 도축 후 생산되는 육류만으로는 국내외적 경쟁력이 상대적으로 낮기 때문에 다양한 기능성을 갖는 다양한 축산 식품 생산 또한 중요할 것이다. 특히, 축산 식품에서 안전성은 무역 자유화를 통한 국가간의 교역 증대, 소비자들의 건강 유지와 보다 안전한 식품 섭취에 대한 관심이 높아지고 있기 때문에 매우 중요하게 인식되고 있다.

II. 본론

1. 영양기능성과 안전성 측면에서의 축산 식품

1. 1. 축산 식품의 영양기능성

축산 식품은 사람에게 영양적인 측면에서 에너지원, 단백질, 무기질 등의 다양한 영양원을 제공하기 때문에 매우 중요한 식품이다. 특히, 단백질 원으로서의 축산 식품은 사람이 생산하지 못하는 몇몇 아미노산을 공급해 주며, hemoglobin, myoglobin 등의 성분으로서 철분(iron)과 체내의 유전자 발현

이나 세포 분열에 중요한 역할을 하는 아연(zinc)과 이외에 비타민, 공액리놀렌산(conjugated linoleic acid) 등을 제공한다(Table 1).

또한, 최근에는 이러한 축산 식품으로서 사람에게 제공되는 영양원 공급이라는 1차적인 부분 이외에도 다양한 기능성을 부가에 대한 판매와 연구가 진행되고 있으며, 최근 소비자들의 웰빙 추구, 건강 관심 증대 등과 이를 위해 기능성을 갖는 고부가가치의 축산 식품의 생산이 전세계적으로 늘어나고 있다. 특히, 국내에서도 축산 식품들에 대한 기능성 도입 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 대표적으로 probiotics 또는 prebiotics 첨가 유제품, DHA 첨가 유제품, 식이 섬유나 천연 항산화 물질을 이용한 식육 제품 생산, 계란의 IgY, 생물 활성 peptide, 공액리놀렌산 등이 알려져 있다. 이와 함께 최근에는 생산성 향상과 원가절감에 치우친 경제적인 측면에서 환경 친화적 산업으로의 변화도 이루어지고 있다 (Decker and Park, 2010). 하지만, 이러한 축산 식품이 갖는 영양학적, 기능적 중요성에도 불구하고, 최근 경제 발전에 따른 축산 식품 섭취의 급격한 증가로 인해 비만, 고혈압, 당뇨, 심장병 등의 유발 원인 식품이 되고 있기도 하다. 따라서, 이에 대한 방지를 위한 소비자 교육, 홍보가 필요할 것이다. 또한, 이러한 축산 식품의 섭취 증가로 인한 부작용 이외에 가장 중요한 부분은 축산 식품의 안전성 확보가 반드시 수반되어야 할 부분일 것이다.

Table 1. Approximate nutrient composition of some animal source foods per 100g

Food	Energy (kJ)	Protein (g)	Fat (g)	Calcium (mg)	Iron (mg)	Vit. A (ug)	Vit. B ₁₂ (ug)
Cow milk	301	3.3	4.0	76	0.04	28	0.29
Beef	1101	18.5	20.0	7	3.2	0	2.4
Chicken	674	31.0	6.0	13	1.3	42	0.2
Goat	1126	13.4	3.4	17	3.7	0	1.2
Fish	356	17.0	5.6	37	8.4	14	0.6
Liver	586	19.9	3.8	7	6.5	0	0
Eggs	628	12.1	10.0	50	1.5	192	1.0

자료 : Neumann et al. (2003)

1.2. 축산 식품의 안전성

축산 식품의 특성 상 다양한 오염에 노출되어 있으며, 부패 또한 짧은 시간에 이루어지기 때문에 안전 관리가 매우 중요하다. 또한, 최근 다양한 환경 변화로 인해 새로운 위해요소들이 확인되고 있으므로 이에 대해 국내외의 다양한 요인에 대해 함께 평가가 이루어질 필요가 있을 것이다. 가축류의 사육을 위해 사용되는 사료 이외에 항생제, 호르몬제 등 화학첨가물의 경우 가축의 성장 촉진, 질병 예방 및 치료 등을 이유로 첨가되면서 가축의 생산성을 높여왔다. 하지만, 항생제 사용의 오남용 등으로 인해 항생제 내성 세균 증가, 잔존 항생제에 의한 영향 등으로 인해 최근에는 세계적으로 항생제의 사용이 점차적으로 제한되고 있으며, 국내에서도 항생제 사용이 가축 사육에 제한을 두고 있다(Cerniglia and Kotarski, 2005; Lynas et al., 1998). 이에 따라, 항생제 대체제로서 유산균, 유산균이 생산하는 박테리오파지, 항균물질, 각종 효소제제 등이 사료에 첨가되어 사용되고 있으며, 최근에는 박테리오파지를 이용하는 연구가 활발하게 진행되고 있다(Joerger, 2003). 그리고, 축산 식품의 특성 상 영양원이 풍부하기 때문에 미생물에 오염 및 증식이 쉽게 이루어지며, 이에 따라 식중독 질환과 인수 공통 질환의 원인인 다양한 병원성 미생물들의 위험에 노출되어 있다. 식중독의 경우에는 세균, 바이러스, 진균류 등이 오염된 식품의 섭취로 의해 유발되며, 매년 300 만명이 조기 사망하는 것으로 보고되고 있다(Adam and Brülisauer, 2010; Morgan and Prakash,

2006). 또한, 최근 장출혈성 대장균(시가 독소 형성 *E. coli*), 브루셀라증(brucellosis), 조류독감(avian influenza), 탄저(anthrax), 소결핵증(bovine tuberculosis), 중증급성호흡기증후군(SARS), 변종 크로이츠펠드-야콥병(vCJD), 큐열(Q-fever) 등의 인수 공통 질환이 지속적으로 관찰되고 있는데, 이는 사람과 동물 간의 병원 유발체가 전파되어 발생하게 된다(Newell et al., 2010; Mataragas et al., 2008). 특히, 인수 공통 질환에 의한 PANDEMIC(특정 전염성 질환이 전 지구적으로 급속도로 확산돼 유행하는 현상)이 올 가능성이 매우 높기 때문에 각국간의 지속적인 감시와 관리가 필요하며, 인수 공통 질환 치료를 위한 vaccine이나 치료제 개발에 대한 연구가 국가차원에서 필요할 것이다(Rich and Perry, 2011).

2. 축산 식품에서 미생물학적 위해성

가축부터 축산 식품 생산에 있어서 유발되는 다양한 미생물학적 위해 요인들에 대한 연구는 국내외적으로 많이 수행되고 있으며, 이것들에 대한 관리를 위해 HACCP, GAP, SSOP 등을 통해 이루어지고 있다. 하지만, 이러한 관리 체계들은 지속적인 업데이트를 통해서 미생물학적 위해 요인들에 대한 효과적인 제어가 가능 할 것이다. 최근까지 알려진 다양한 축산 식품에서의 대표적인 미생물학적 위해요인들은 다음과 같다(Table 2).

이러한 병원성 유발 미생물들은 축산 식품에 대체적으로 오염 가능성이 높은 것으로 그 동안의 연구 보고 등을 통해서 확인이 되었다. 하지만, 사

Table 2. Microbiological safety factors in livestock

Microorganisms	Types
Bacteria	<i>Salmonella enterica</i> , pathogenic <i>E. coli</i> , <i>Campylobacter jejuni/coli</i> , Enterococci, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Vibrio</i> spp, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Shigella</i> spp, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ...
Virus	Norovirus, Hepatitis virus, (Avian) Influenza virus, Japanese Encephalitis virus, Rabies virus, Newcastle Disease virus...
Parasite	<i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Neospora caninum</i> , <i>Babesia</i> spp...

자료 : Newell et al. (2010)



육장 환경 변화, 가축 상태, 계절, 사람, 전염병 유무 등의 여러 가지 원인들에 의해 보다 다양하게 나타나기도 한다. 그리고, 이들의 제어를 위해 다양한 물리적, 화학적, 생물학적 방법 등이 응용되고 있다.

기생충의 경우 과거 토양 매개성 선충이 주된 감염원이었으나, 최근 다양한 식품들을 매개로하는 기생충인 것으로 나타나고 있으므로, 식품에서의 기생충에 대한 관리가 필요할 것으로 판단된다. 기생충과 기생충난의 경우는 냉동, 가열 처리에 매우 취약하기 때문에 유통 및 소비 과정 중에 대부분 사멸되지만, 이것들은 이물로써 소비자들에게 시각적으로 매우 불쾌함과 불안심을 유발하기 때문에 제어에 유의할 필요가 있다(Chai, 2007). 바이러스나 병원성 세균의 경우 가축의 사육 중에 나타나는 질환을 확인하여 관련 이들 병원성 미생물에 대한 배양을 통한 분리, 유전자 검사, 항체 검사 등을 수행해 질환 여부를 확인하고 이를 바탕으로 관리한다. 그리고 가축은 도축 과정을 거친 후 유통 과정을 통해 원료육을 소비자가 섭취하거나, 축산 식품의 원료로서 다양한 부재료들과 혼합하거나 가공 공정을 거쳐 생산되게 된다. 따라서, 무엇보다도 축산 식품의 원료육으로 사용되는 가축이 사육부터 도축되는 동안에 미생물학적 안전성이 보장되어야만 축산 식품 생산자나 소비자나 안심하고 제조, 섭취 할 수 있을 것으로 판단된다. 하지만, 최근 병원성 미생물의 치료 및 예방을 위해 사용되어 오던 항생제 등이 사람과 가축류에 안전성에 문제가 지속적으로 대두되면서 사용에 문제가 되고 있다(Doyle and Busta, 2006). 이에 따라 항생제를 대체할 수 있는 다양한 물질들을 개발 중에 있으며, 대표적인 예로 probiotics로의 유산균제제의 사료 첨가, 소화 효소제 첨가, 천연 항미생물제제 첨가가 일반적으로 연구되어 왔다(Joerger, 2003). 또한, 최근 들어 박테리오파지를 이용해 사료 첨가제로 사용하여 병원성 세균들에 대한 제어가 가능하다는 연구 보고와 도축장 또는 양계장에서 박테리오파지 처리를 통해 병원성 제어 효과를 확인하였다. 그

리고, 최근에는 식품첨가물로서 *L. monocytogenes* 와 *E. coli* O157:H7에 대한 박테리오파지 혼합액이 미국 FDA에 승인을 받아 판매될 정도로 활발하게 연구되고 있다. 최근 국내에서도 이러한 박테리오파지를 이용한 병원성 세균 제어를 위한 생물학적 제어제로서 연구가 진행 중에 있다.

3. 박테리오파지를 이용한 축산 식품 산업에 적용

3.1. 박테리오파지의 특성

박테리오파지는 세균을 감염시켜 사멸시키는 바이러스로서 20세기 초반에 분리되어 감염성 질환의 치료제로서 관련 연구가 진행되다가, 부작용과 항생제의 개발 등으로 인해 연구가 주춤하였다. 하지만, 박테리오파지에 대한 기초 연구는 꾸준히 진행되어 왔으며, 최근 항생제 내성 세균에 대한 치료제 또는 식품, 축산식품 등에 위생처리제 등 이외 다양한 분야에서 응용 가능성이 확인되면서 다시 주목을 받고 있다(Casadesús and D'Ari, 2002; McGrath and van Sinderen, 2007). 박테리오파지는 일반적으로 용균성 생활환(lytic cycle-virulent phage)과 용원성 생활환(lysogenic cycle-temperate phage)을 거치면서 증식하게 된다. 용균성 생활환은 박테리오파지가 세균을 감염시킨 후 유전자 전달 등이 없이 오직 세균만을 사멸시키면서 밖으로 빠져 나오게 된다. 용원성 생활환을 거치는 동안 박테리오파지 유전자를 세균의 유전체에 삽입시킨 뒤 prophage 형태로 존재하면서 세균에게 독소 생성, 대사 산물 형성 등의 표현형을 나타낸다. 그리고, UV, 항생제, 열처리 등에 노출되면서 세균으로부터 박테리오파지 유전자가 나와서 용균성 생활환을 거치면서 세균을 사멸시키며 나오게 된다. 특히, 박테리오파지는 항생제와 달리 매우 높은 숙주 특이성을 나타내기 때문에 목적하는 병원성 세균만을 사멸시킬 수 있어서 side effect가 적다(Table 3). 또한, 항생제에 비해 비용이 적게 들며 처리가 비교적 단순하고, 자연계에 약 10³¹ 수준으로 세균에 비해 훨씬 많이 존재하기 때문에 손쉽게

Table 3. Comparison of the prophylactic and/or therapeutic use of bacteriophages and antibiotics

Bacteriophages	Antibiotics
Very specific	Antibiotics target both pathogenic microorganisms and normal microflora. This affects the microbial balance in the patient, which may lead to serious secondary infections.
Replicate at the site of infection and are thus available where they are most needed.	They are metabolized and eliminated from the body and do not necessarily concentrate at the site of infection.
No serious side effects have been described.	Multiple side effects, including intestinal disorders, allergies, and secondary infections have been reported
Phage-resistant bacteria remain susceptible to other phages having a similar target range.	Resistance to antibiotics is not limited to targeted bacteria.
Selecting new phages (e.g. against phage-resistant bacteria) is a relatively rapid process that can frequently be accomplished in days	Developing a new antibiotic is a timeconsuming process and may take several years

자료 : Kutateladze and Adamia (2010)

생산이 가능하다(Kutateladze and Adamia, 2010).
 이렇듯 항생제 사용에 사용에 의해 야기되는 다양한 문제를 해결할 수 있기 때문에 최근에는 항생제 대체제로서 박테리오파지가 각광을 받고 있으며, 이 외에도 박테리오파지는 그 특성에 따라 최근 다양한 연구 분야에 응용되어 사용되고 있다 (Clark and March, 2006; Haq *et al.*, 2012).

3.2. 박테리오파지의 응용 분야

박테리오파지의 대표적인 응용 분야로는 병원

성 미생물의 치료제로 주로 항생제 내성 세균의 치료에 사용되는 phage therapy, 박테리오파지 유전자를 이용한 용균 효소 등의 유용 효소의 생산, 병원성 세균의 검출, 특정 protein 또는 antibody를 만들어내는 phage display, 병원성 미생물의 typing, vaccine 관련 연구, 유제품에 있어서 lactic acid bacteria의 phage resistant 균주 개발, 환경 오염 지표, phage 유전자의 전이, phage의 host specificity와 밀접한 관계를 갖는 receptor 연구 등 매우 광범위하게 이용 및 연구되고 있다(Fig. 1).

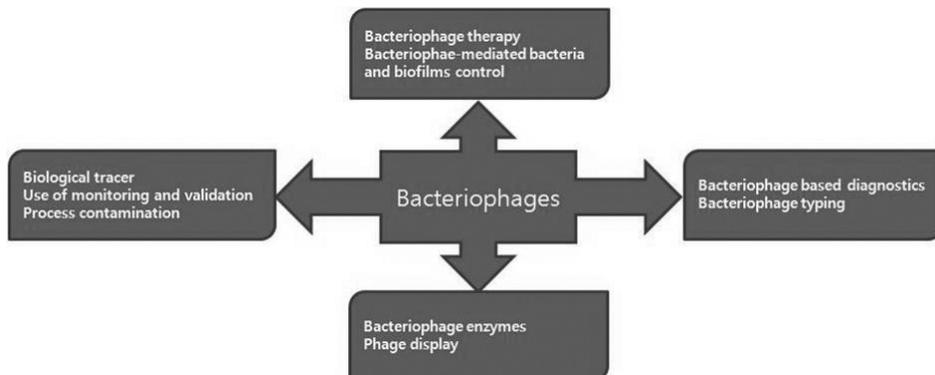


Fig. 1. Use of bacteriophages in various categories



3. 2. 1. 박테리오파지의 치료제로서의 적용

박테리오파지를 이용한 치료의 대표적인 예로는 사람의 화상 부위에 감염된 항생제 다제 내성 세균의 치료이다. 특히 *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*를 실제 환자에 적용하여 효과를 확인하였다. 다리의 화상 부위에 항생제 다제 내성 *P. aeruginosa*에 의해 감염된 환자에서 더이상 항생제를 통한 치료가 어려워져 박테리오파지를 상처에 직접 도포하는 방식으로 치료를 한 결과, 환부가 깨끗하게 치료되는 것을 확인하였다. 현재 유럽과 미국 등지에서 항생제 내성 세균에 감염된 환자들에게서 다양한 치료 효과를 확인하고 있다. 또한 Mouse를 이용한 *in vivo test*에서도 경구 또는 복강 투여를 통한 *E. coli* O157:H7, *S. enterica* Typhimurium, *S. aureus*, Enterococci, *Campylobacter jejuni* 등의 다양한 병원성 미생물의 감소를 통해 치료 효과를 확인하고 있다(Brüßow, 2005; Wills *et al.*, 2005; Biswas *et al.*, 2002; Hagens *et al.*, 2004). 특히 폴란드의 경우 항생제 다제 내성을 가지는 *S. aureus*에 사람에게 감염되어 항생제 치료가 불가해 질 경우 박테리오파지를 이용하여 치료를 허용하고 있으며, 경제적인 측면에서 항생제 내성 세균을 치료하기 위해 들어가는 항생제 처리 비용과 박테리오파지를 이용한 phage therapy의 비용을 비교를 나타낸 결과, 폴란드에서의 항생제 내성 세균인 MRSA를 치료하는데 소요되는 비용적인 측면을 산출한 것에서 보듯이 기존의 항생제를 이용한 치료는 불과 10일 치료하는데 최고 2620euro가 드는데 반해 phage therapy의 경우는 약 6.5 주간의 치료에 평균 524euro가 사용되는 것을 확인 할 수 있어 경제적인 측면의 효과도 많이 있음을 알 수 있었다(Miedzybrodzki *et al.*, 2007). 또한, 다른 지역에서도 박테리오파지를 이용하여 동물 모델을 통해 치료에 대한 효과를 확인하고 있다(Capparelli *et al.*, 2006; McVay *et al.*, 2007; Watanabe *et al.*, 2007).

3. 2. 2. 박테리오파지 유래 용균 효소

박테리오파지의 다양한 응용 분야 중 최근 각광을 받고 있는 용균 효소의 경우 대표적으로 endolysin과 holin이 있으며, 용균 효소의 경우 특히 식품의 보존제로 좋은 예가 될 수 있을 것으로 제안하고 있다(Borysowski *et al.*, 2006). 특히 endolysin은 세균의 cell wall의 구성 요소인 peptidoglycan을 분해하여 세포를 파괴하고, 그 분해 특성에 따라 N-acetylmuramidase, endo- β -N-acetylglucosaminidase, lytic transglycosylase, endopeptidase, N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase가 다양한 박테리오파지에서 보고되고 있다. 또한 holin의 경우는 periplasmic membrane에 작용하는 것으로 알려져 있다. 하지만 박테리오파지와 마찬가지로 용균 효소들 역시 숙주 특이성이 높아, 적용할 때 숙주가 제한적이라는 단점이 있으나, 최근 endolysin을 이용하여 치료제 또는 위생처리제로서 응용하여 효과를 확인하였다(Loessner, 2005).

3. 2. 3. 박테리오파지를 이용한 병원성 세균 검출

박테리오파지를 이용한 세균의 검출은 박테리오파지가 갖는 host specificity의 특성을 기반으로 하고 있으며, 소요 비용이 매우 저렴하고 정확도와 민감도가 높은 것으로 알려져 있다(Rees and Loessner, 2005). 대표적인 방법으로는 박테리오파지에 형광 유전자를 삽입하여 감염 후 형광 활성을 검출하는 것이고, 다른 하나는 phage amplification assay로 박테리오파지의 용균성 생활환 후에 만들어지는 plaque의 형성 유무를 확인하여 하는 방법이다(Fig 2).

특히 이 방법은 검사 비용이 매우 적으며 비 숙련자도 쉽게 현장에서 적용이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 현재 박테리오파지를 이용한 병원성 미생물의 검출은 짧은 시간과 특이적 검출이 가능하기 때문에 해외에서 많은 연구가 진행 중에 있다. 현재 박테리오파지를 이용하여 폐, 혈액, 기타 조직 sample에서 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*)

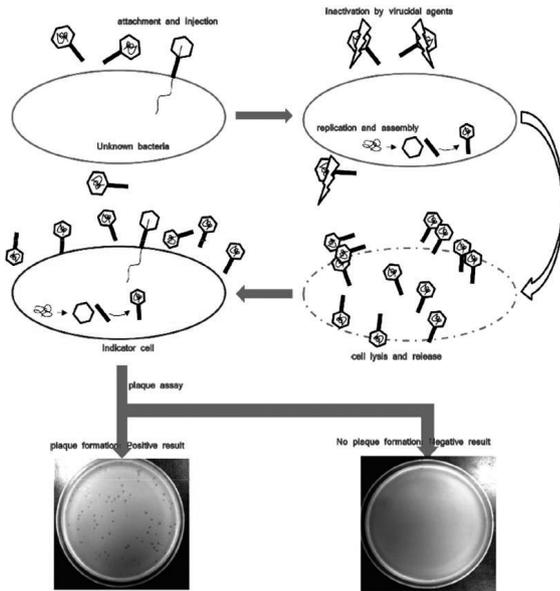


Fig. 2. Schematic representation of the bacteriophage amplification assay for the detection of unknown bacteria.

을 검출하는 kit가 상용화되어 시판 중에 있다 (Alcaide *et al.*, 2003).

3.3. 축산 식품에서 박테리오파지의 적용 현황

최근 국외에서는 박테리오파지의 특정 균주를 특이적으로 사멸시킬 수 있는 특징을 이용하여 축산 식품 산업에서 여러 병원성 미생물들의 예방과 치료에 적극적으로 이용하고 있다. 박테리오파지의 응용을 위해서 일반적으로 다양한 환경으로부터 목적 병원성 세균에 대한 박테리오파지를 분리한 후 숙주 저해 범위 혹은 용균 특성 등을 분석하고, 이 외에 다양한 환경 조건에서의 안정성 및 생리 특성 확인, genome 분석 등의 분자생물학적 특성 등을 분석한다. 그 후 박테리오파지 처리는 일반적으로 가축을 사육하면서 병원성 미생물에 대한 예방이나 치료를 위해 경구 투여, 복강 주사, 사료 또는 물에 첨가하거나, 공기 중에 분무를 통해 섭취하게 하며, 위생처리제로서의 사용을 위해 박테리오파지에 침지하거나 도포하는

형식을 이루어지고 있다.

3.3.1. *E. coli* O157:H7

병원성 대장균은 독소, 부착 인자의 생산 능력, 임상증상 등을 기초로 하여 장관병원성 대장균 (Enteropathogenic *E. coli*, EPEC), 장관독소원성 대장균 (Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC), 장관침입성 대장균 (Enteroinvasive *E. coli*, EIEC), 장관출혈성 대장균 (Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC) 등 4가지 주요균으로 분류하고 있으며, 이외에도 Enter adherent *E. coli* (EAEC), Enter aggregative *E. coli* (EAaggEC), Uropathogenic *E. coli* (UPEC), cytolethal distending toxin 생산 *E. coli*가 알려져 있다 (Nataro and Kaper, 1998). EHEC의 경우 shiga 독소를 생산하는 주요한 특성을 가지고 있어 shiga toxin producing *E. coli* (STEC)로도 불리우고 있으며, 감염되었을 때 치명적인 병원성을 유발시키고 또한 세계적으로 발병률 또한 매우 높은 것으로 보고되고 있다. 대표적으로 알려진 EHEC인 *E. coli* O157:H7는 소, 양과 같은 반추동물, 개, 토끼, 돼지 등의 장관에 상주하고 있으며, 주로 소가 주된 오염원이다. 일반적으로 알려진 *E. coli* O157:H7는 음식, 물, 사람을 통해 전파되는 것으로 알려져 있는데, 음식의 경우 햄버거 패티 등의 소관련 음식물 또는 부산물의 섭취, 비살균 주스, 산성 식품 등의 섭취를 통해 발생하거나 소분변이 오염된 물이나 이를 사용한 비료를 이용하여 재배된 과일, 채소 등에 오염되기도 한다. 그리고, 보균자 또는 환자에 의해서 전파가 되는데 이는 *E. coli* O157:H7이 1~100개의 매우 적은 수로도 발병되기 때문에 감염이 쉽게 전파되는 것으로 알려져 있고, 증상 또한 복통, 발열, 혈변, 급성 장염 등 다양하게 나타난다 (Gyles, 2007). 최근 이러한 *E. coli* O157:H7 제어를 위해 박테리오파지를 이용하는 다양한 연구가 시도 및 응용되고 있다. Raya 등 (2006)은 박테리오파지를 *E. coli* O157:H7과 함께 양에 투여했을 때 장내 *E. coli* O157:H7의 분포가 감소하였다고 보고하였다. 또한, Sheng 등 (2006)은 송아지와 양에 경구 투여 혹은 물로

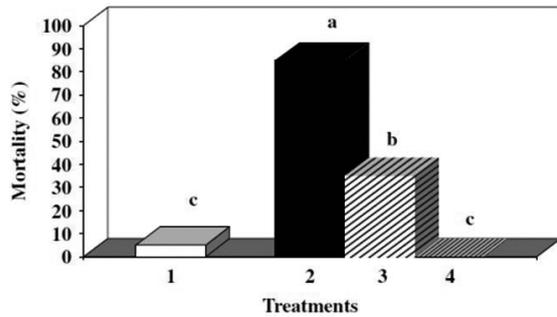


Fig. 3. Effect of mixing *E. coli* with bacteriophages prior to challenge Treatments: 1, Control; 2, *E. coli*, 10⁴ CFU; 3, *E. coli*, 10⁴ CFU, mixed with 10⁴ PFU of bacteriophages; 4, *E. coli*, 10⁴ CFU, mixed with 10⁸ PFU of bacteriophages. (Huff *et al.*, 2002)

섭취하는 방법 등 여러가지 방법으로 박테리오파지 혼합액을 처리한 결과 *E. coli* O157:H의 제어에 효과가 있음을 확인하였고, 이외에도 다양한 연구자들이 소와 같은 반추동물에서 박테리오파지 처리를 통한 제어 효과를 확인하였다. 가금류의 경우, Smith 등(1982)은 닭에 박테리오파지를 접종하여 *E. coli*에 의한 패혈증을 예방하고 닭의 사망률을 낮출 수 있다고 보고하였으며, Huff 등(2003)은 *E. coli*만을 접종한 경우는 85%의 사망률을 나타냈으나 박테리오파지를 투여했을 때는 약 65%의 생존률을 확인하였다. 또한, 시간에 따라 박테리오파지를 공기 중에 분사하여 *E. coli*의 감염증 치료를 확인한 결과(Fig. 3), 감염 후 3일 정도 이후에 박테리오파지를 처리하여도 감염증을 제어하여 생존률을 높일 수 있었다고 보고하였다(Huff *et al.*, 2002). 그리고 Jamalludeen 등(2007)은 병원성

대장균에 감염된 돼지에 6주의 박테리오파지를 이용하여 치료와 예방 효과를 설사증 심각성, 지속 시간, 체중 감소 등을 바탕으로 확인하였다.

3.3.2. *Salmonella enterica*

*Salmonella enterica*에 속하는 수많은 혈청형들은 사람과 동물에서 동시에 병원체로 작용하며, 주로 설사, 복통, 발열 증상이 나타나며 가끔 구토나 현기증 등이 수반되는 경우도 있다. *Salmonella enterica*는 세포벽에 lipopolysaccharide(LPS)로 되어 있는 균체 항원이 있고 편모에 편모 항원이 있으며, 이들 항원의 조합에 의하여 다시 세분되어 현재까지 2,500여종의 혈청형이 알려져 있다. *Salmonella enterica*는 가금류, 계란 또는 연관 식품이 주된 오염원이며, 이외에도 물이나 토양, 곤충, 환경의 표면, 부엌 표면, 동물 분변, 익히지 않은 고기, 해산물 등의 환경에 널리 존재 등으로 알려져 있다(Callaway *et al.*, 2008). 최근에 돼지에 감염된 *Salmonella enterica*에 대한 예방 또는 치료를 위해 사용되고 있으며, Harris (2000)은 약 26개의 박테리오파지 혼합액을 이용해 *Salmonella enterica*의 제어효과를 확인하였고, 또한 Felix-O1 박테리오파지를 이용하여 약 8 log CFU 수준의 *Salmonella enterica*가 제어 가능한 것으로 나타났다(Harris and Lee, 2003). Andreatti-Filho 등(2007)과 Higgins 등(2005)은 박테리오파지 혼합액을 양계장에서 투여하여 *Salmonella enterica*의 저감화를 확인하였다. Berchieri 등(1991)은 닭에 *Salmonella enterica*와 박테리오파지를 경구 또는 사료를 통해 투여하여 약 3시간 이후에 약 2 log unit

Table 4. Recovery of *Salmonella* Enteritidis from cecal tonsils of chicks treated by oral gavage with bacteriophages isolated from commercial broiler houses

Treatment	24h
Control(only <i>Salmonella</i> Enteritidis)	20/20* (100%)
CB40(10 ⁸ PFU/chicken)	13/20 (65%)
WT450 (10 ⁸ PFU/chicken)	14/20 (70%)
CB40 (10 ⁸ PFU/chicken), WT450(10 ⁸ PFU/chicken)	9/20 (45%)

* Number of positive chicks/number of challenged chicks
 자료 : Andreatti-Filho *et al.* (2007)

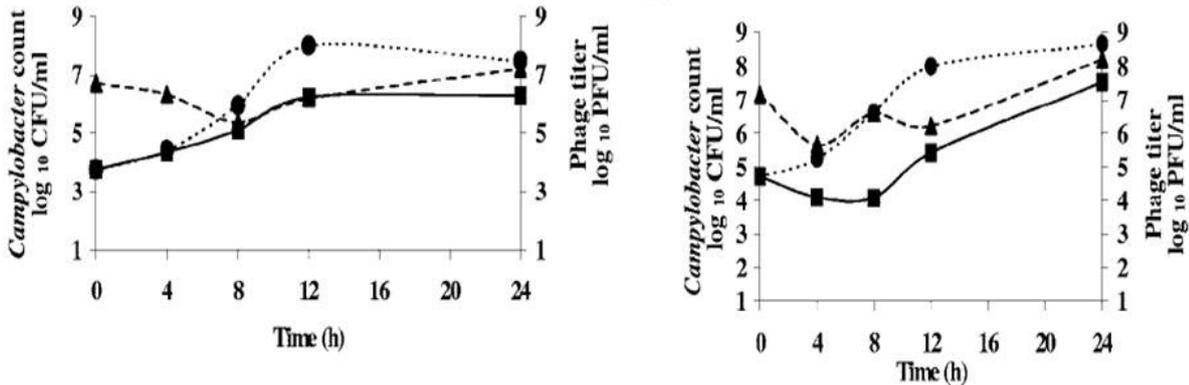


Fig. 4. In vitro replication of phages CP8 and CP34 with host *C. jejuni* HPC5 using different phage inoculation doses. (Loc Carrillo *et al.*, 2005)

이상 감소시켰으며, Atterbury 등(2007)도 *S. enterica* Enteritidis, Typhimurium, Hadar에 대해 박테리오파지 혼합액을 공기 중에 분사하거나 물로 섭취하게 하여 제어 효과를 확인하였다. Goode 등(2003)은 *Salmonella enterica*에 오염된 닭 표피에 박테리오파지를 처리하여 제어가 가능한 것을 확인하였다. 또한, 근래에는 미국에서는 가축의 사육부터 도축까지 *E. coli* O157:H7과 *Salmonella enterica*의 저감화를 위해 박테리오파지에 대한 응용연구가 활발하게 진행되고 있다.

3.3.3. *C. jejuni/coli*

*C. jejuni/coli*는 세계적으로 위해성이 매우 증대되고 있는 식중독 세균으로서, 사람에게 세균성 설사 및 급성 염증 다발 신경변인 Guillain-Barre syndrome 등을 유발시키면서 선진국이나 개발도상국에서 *Salmonella enterica*나 *E. coli* O157에 비해 감염률이 높아지고 있다. 특히 일반적인 식중독 세균에 비해 아주 적은 20-500개만으로도 식중독 증상을 유발할 수 있으며, 주된 오염원으로는 물, 가공류, 육류 등으로 알려져 있다. 또한, *C. jejuni/coli*의 중요한 특징 중에 하나로 외부 산화적 스트레스, 영양 고갈 등에 의해 viable-but non culturable cell(VBNC: 살아있으나 배지를 이용한 배양 불가) 상태로 변하면서 형태학적 특성 또한 변하게 된

다(Dasti *et al.*, 2010). 이러한 Campylobacteriosis의 저감화를 위해 양계장에서 박테리오파지를 적용한 결과, Wagenaar 등(2005)은 저감화와 예방 효과가 있는 것을 확인하였다. 또한, Atterbury 등(2005)은 닭 표면에 오염된 *C. jejuni*에 박테리오파지 처리를 통해 저감화할 수 있는 것으로 나타났고, Loc Carillo 등(2005)은 *C. jejuni*를 닭에 감염시킨 뒤 박테리오파지를 경구 투여하면서 시간에 따른 치료 효과를 확인하였다.

3.3.4. *S. aureus*

*S. aureus*는 사람에게 의해 전파되는 주요한 병원성 세균으로써, 전세계적으로 높은 감염율과 발병률을 나타내고 있으며, 패혈증, 피부 질환, 폐렴, 식중독 등 광범위한 질환을 유발한다. 또한, *S. aureus*는 공기, 물, 토양, 동물 장관 등 광범위하게 존재하는 것으로 알려져 있으며, 일반적으로 내염성이 강하고, 반건조 식품 등 Aw가 낮은 식품에서도 생존이 가능한 등 우리가 섭취하는 거의 대부분의 식품을 통해 식중독을 유발할 가능성이 있다. 특히, *S. aureus*는 소에게 유방염을 유발하기 때문에 주로 우유에 박테리오파지를 적용한 연구가 많이 진행되어 있다. Tabla 등(2012)은 우유에서 박테리오파지 혼합액을 처리하여 *S. aureus*의 저감화를 확인하였으며, Garcia 등(2010)도 멸



균유에 박테리오파지가 생산하는 endolysin을 적용하여 *S. aureus*의 제어 효과를 관찰하였다. 또한, Gill 등(2006)은 *S. aureus*에 의해 유방염에 걸린 소에 박테리오파지를 처리하여 약 16%의 치료 효과를 확인하였다.

3.3.5. 바이오필름(Biofilms) 제어

바이오필름은 해양생태계, 산업 환경, 인체 등 미생물이 존재하는 지구상에 대부분에 만들어지면서, 미생물의 생육, 외부 환경에 대한 방어, 병원성 등의 기능을 하고 있다. 특히, 대부분의 식품은 미생물이 존재할 수 있기 때문에 바이오필름을 형성한 상태로 있을 가능성이 높다. 따라서, 바이오필름의 제어에 대한 연구가 매우 중요하게 인식되고 있으며, 이에 따라 식품 산업, 의료 산업, 환경 산업 등에서 관련 연구가 활발하게 진행되고 있다.

최근에는 바이오필름을 제거하기 위해 생물학적 제재인 박테리오파지를 이용하는 연구가 되고 있다. 바이오필름은 미생물이 생물학적 또는 비생물학적 표면에 부착하여 자라면서 형성한 3차원적 구조를 의미하며, 통상적으로 미생물과 미생물이 분비한 Extracellular Polymeric substance(EPS), 외부에서 부착된 물질들을 통칭한다(OToole *et al.*, 2000). 바이오필름을 형성한 미생물은 Extracellular polymeric substances (EPS)를 분비하여 미생물을 보호하게 되고, 그 결과 열, 낮은 pH, 낮은 수분활성도, 산화제 등의 환경스트레스 요인에 대하여 현저하게 증가된 저항성을 갖게 된다. 실제로 *L. monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella* spp., *Bacillus cereus* 등의 주요 식중독균들은 특정 조건에서 바이오필름을 형성할 수 있으며, 이 균들은 바이오필름을 형성한 후 살균제 및 다양한 환경 스트레스에 노출되었을 때 저항성이 증가하는 것으로 확인되었다(Stewart and Costerton, 2001) 일반적으로 exopolysaccharide로 바이오필름을 박테리오파지가 생성하는 depolymerase가 분해하면서 바이오필름을 제거하면서 target cell의 outer membrane

등에 부착하여 infection하게 된다(Hughes *et al.*, 1998). 또한, 최근에는 박테리오파지와 물리, 화학적 처리를 통한 병용 처리하여 바이오필름 제어를 통해 병원성 세균의 제어에 응용하는 연구가 활발하게 진행되고 있다.

3.4. 박테리오파지 응용을 위한 필요 조건

최근 박테리오파지의 응용 분야는 계속적으로 증가하고 있으며, 치료제나 위생처리제 등으로서의 효과도 입증되고 있지만 박테리오파지의 사용에 있어서 몇가지 고려해야 할 부분이 있다(Goodridge and Bisha, 2011). 넓은 숙주 감염 범위를 가지고 있어야 하며, 반드시 독성(virulent) 박테리오파지를 사용하여야 하고, 박테리오파지의 전체 유전자 분석이 되어 있어야 한다. 또한, transduction 관련 유전자가 없어야 하며, 병원성 인자나 독소 유전자와 알레르기 유발 단백질이 없고, 경구 섭취 시에 side effect가 없음이 확인되어야 한다. 그리고, 손쉽게 대량 생산이 가능하고 저장할 때 안정성이 있어야 한다. 또한, GRAS로서 식품에 적용이 가능해야 하는데, 박테리오파지는 오랜 기간 동안 식품 등을 통해 섭취되어 왔기 때문에 충분히 안전한 것으로 판단된다. 마지막으로 보다 폭넓은 박테리오파지 응용을 위해서는 관계 당국에서 승인이 필요하며, 박테리오파지에 대한 다양한 안전성 정보가 수집, 공유되어야 할 것으로 사료된다.

III. 결론

우리나라의 축산 식품에 대한 섭취는 과거 영양적인 측면에서 소비했었지만 소득 수준 증대, 건강에 대한 관심, 식습관 변화 등으로 인해 축산 식품에 대한 수요가 계속해서 증가하고 있기 때문에 보다 안전한 축산 식품의 생산과 공급이 요구되고 있다. 특히, 미생물학적 안전성에 문제가 생기게 되면 단순한 설사증부터 치명적인 각종 질환을 유발하게 됨으로 매우 중요하다. 축산 식품에서 미생물학적 안전성을 보장하기 위해 GAP

나 HACCP이 도입되어 있으나, 가축 등의 장관에 상시 존재하는 병원성 미생물들의 완전한 제어에는 어려움이 있다. 그리고, 최근 항생제 사용의 제한으로 인해 미생물에 대한 안전성 부분이 취약해져 있다. 따라서, 이러한 항생제 대체제로서 probiotics로서 유산균, 미생물이 생산하는 항균물질 등의 사용이 제안되고 있다. 또한, 최근 박테리오파지를 이용하여 가축의 사육부터 도축 그리고 식품 생산에 적용을 통해 치료제, 예방과 위생처리제로서 응용이 각광을 받고 있으며, 실제 박테리오파지를 적용하여 이러한 효과가 확인되었다. 하지만, 국내에서는 박테리오파지를 이용한 축산 식품에 적용은 이제 도입단계로서 몇몇 중소기업과 연구소에서 사료 첨가제로서 제한적으로 생산, 판매되고 있으며, 축산 농가에 박테리오파지의 사용 홍보도 부족한 실정이다. 또한, 도축된 육제품을 이용해 생산되는 축산 식품에 박테리오파지를 위생처리제로서 적용하기 위해서는 법적인 부분에 보완이 필요할 것이다. 그리고, 항생제 대체제로서 박테리오파지의 적용을 통한 안전한 식품 생산을 위해 학계, 산업계, 정부가 공동 연구를 수행하여 국내 실정에 맞는 박테리오파지에 대한 보다 폭넓은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 논문은 농촌진흥청 연구사업(과제번호: PJ009799)의 지원에 의해 이루어진 것임.

참고 문헌

1. Adam, K. and Brülisauer, F. (2010) The application of food safety interventions in primary production of beef and lamb: a review. *Int. J. Food Microbiol.* **31**, S43-S52.
2. Andreatti Filho, R. L., Higgins, J. P., Higgins, S. E., Gaona, G., Wolfenden, A. D., Tellez, G., and Hargis, B. M. (2007) Ability of bacteriophages isolated from different sources to reduce *Salmonella enterica* serovar Enteritidis *in vitro* and *in vivo*. *Poult. Sci.* **86**, 1904-1909.
3. Alcaide, F., Gali, N., Dominguez, J., Berlanga, P., Blanco, S., Orus, P., and Martin, R. (2003) Usefulness of a new mycobacteriophage-

- based technique for rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 2867-2871.
4. Anderson, K. (2010) Globalization's effects on world agricultural trade, 1960-2050. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **27**:3007-3021.
5. Atterbury, R. J., Van Bergen, M. A., Ortiz, F., Lovell, M. A., Harris, J. A., De Boer, A., Wagenaar, J. A., Allen, V. M., and Barrow, P. A. (2007) Bacteriophage therapy to reduce *Salmonella* colonization of broiler chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* **73**, 4543-4549.
6. Atterbury, R. J., Dillon, E., Swift, C., Conneron, P. L., Frost, J. A., Dodd, C. E., Rees, C. E., and Conneron, I. F. (2005) Correlation of *Campylobacter* bacteriophage with reduced presence of hosts in broiler chicken ceca. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 4885-4887.
7. Berchieri, A. Jr., Lovell, M. A., and Barrow, P. A. (1991) The activity in the chicken alimentary tract of bacteriophages lytic for *Salmonella typhimurium*. *Res. Microbiol.* **142**, 541-549.
8. Biswas, B., Adhya, S., Washart, P., Paul, B., Trostel, A. N., Powell, B., Carlton, R., and Merrill, C. R. (2002) Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect. Immun.* **70**, 204-210.
9. Borysowski, J., Weber-Dabrowska, B., and Gorski, A. (2006) Bacteriophage endolysins as a novel class of antibacterial agents. *Exp. Biol. Med.* **231**, 366-377.
10. Brüßow, H. (2005) Phage therapy: the *Escherichia coli* experience. *Microbiol.* **151**, 2133-2140.
11. Callaway, T. R., Edrington, T. S., Anderson, R. C., Byrd, J. A., and Nisbet, D. J. (2008) Gastrointestinal microbial ecology and the safety of our food supply as related to *Salmonella*. *J. Anim. Sci.* **86**, E163-E172.
12. Capparelli, R., Ventimiglia, I., Roperto, S., Fenizia, D., and Iannelli, D. (2006) Selection of an *Escherichia coli* O157:H7 bacteriophage for persistence in the circulatory system of mice infected experimentally. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**, 248-253.
13. Casadesús, J. and D'Ari, R. (2002) Memory in bacteria and phage. *Bioessays*. **24**, 512-518.
14. Cemiglia, C. E. and Kotarski, S. (2005) Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **28**, 3-20.
15. Chai, J. Y. (2007) Emerging Parasitic Diseases in Korea. *J. Kor. Med. Assoc.* **50**, 946-958.
16. Cho, S. J. (2012) Current issues of Livestock sector in Korea and measure to stabilize the production. *Kor. J. Agric. Manag. Pol.* **39**, 106-123.
17. Clark, J. R. and March, J. B. (2006) Bacteriophages and biotechnology: vaccines, gene therapy and antibacterials. *Trends Biotechnol.* **24**, 212-218.
18. Dastj, J. I., Tareen, A. M., Lugert, R., Zautner, A. E., and Gross, U. (2010) *Campylobacter jejuni* a brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. *Int. J. Med. Microbiol.* **300**, 205-211.



19. Decker, E. A. and Park, Y. (2010) Healthier meat products as functional foods. *Meat Sci.* **86**, 49-55.
20. Doyle, M. P. and Busta, F. F. (2006) Antimicrobial resistance: implications for the food system. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **5**, 71-137.
21. FAO (2009) State of Food and Agriculture(SOFA). Livestock in the balance. FAO, Rome, Italy.
22. García, P., Martínez, B., Rodríguez, L., and Rodríguez, A. (2010) Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill *Staphylococcus aureus* in pasteurized milk. *Int. J. Food Microbiol.* **15**, 151-155.
23. Gill, J. J., Pacan, J. C., Carson, M. E., Leslie, K. E., Griffiths, M. W., and Sabour, P. M. (2006) Efficacy and pharmacokinetics of bacteriophage therapy in treatment of subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis in lactating dairy cattle. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 2912-2918.
24. Goode, D., Allen, V. M., and Barrow, P. A. (2003) Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages. *Appl. Environ. Microbiol.* **69**, 5032-5036.
25. Goodridge, L. D. and Bisha, B. (2011) Phage-based biocontrol strategies to reduce foodborne pathogens in foods. *Bacteriophage* **1**, 130-137.
26. Gyles, C. L. (2007) Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. *J. Anim. Sci.* **85**, E45-E62.
27. Hagens, S., Habel, A., von Ahsen, U., von Gabain, A., and Bläsi, U. (2004) Therapy of experimental *Pseudomonas* infections with a nonreplicating genetically modified phage. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 3817-3822.
28. Haq, I. U., Chaudhry, W. N., Akhtar, M. N., Andleeb, S., and Qadri, I. (2012) Bacteriophages and their implications on future biotechnology: a review. *Viol. J.* **9**, 9.
29. Harris, D. L. (2000) Reduction of *Salmonella* by bacteriophage treatment. Available at <http://www.pork.org/FileLibrary/ResearchDocuments/99-230-Harris-ISU.pdf>. Accessed Apr 1, 2013.
30. Harris, D. L. and Lee, N. (2003). Compositions and methods for reducing the amount of *Salmonella* in livestock. US Patent 6,656,463.
31. Higgins, J. P., Higgins, S. E., Guenther, K. L., Huff, W., Donoghue, A. M., Donoghue, D. J., and Hargis, B. M. (2005). Use of a specific bacteriophage treatment to reduce *Salmonella* in poultry products. *Poult. Sci.* **84**, 1141-1145.
32. Huff, W. E., Huff, G. R., Rath, N. C., Balog, J. M., and Donoghue, A. M. (2002) Prevention of *Escherichia coli* infection in broiler chickens with a bacteriophage aerosol spray. *Poult. Sci.* **81**, 1486-1491.
33. Huff, W. E., Huff, G. R., Rath, N. C., Balog, J. M., and Donoghue, A. M. (2003) Evaluation of aerosol spray and intramuscular injection of bacteriophage to treat an *Escherichia coli* respiratory infection. *Poult. Sci.* **82**, 1108-1112.
34. Hughes, K. A., Sutherland, I. W., and Jones, M. V. (1998) Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: the role of phage-borne polysaccharide depolymerase. *Microbiol.* **144**, 3039-3047.
35. Jamalludeen, N., Johnson, R. P., Friendship, R., Kropinski, A. M., Lingohr, E. J., and Gyles, C. L. (2007) Isolation and characterization of nine bacteriophages that lyse O149 enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* **124**, 47-57.
36. Joerger, R. D. (2003) Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poult. Sci.* **82**, 640-647.
37. Kutateladze, M. and Adamia, R. (2010) Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol.* **28**, 591-595.
38. Loc Carrillo, C., Atterbury, R. J., el-Shibiny, A., Connerton, P. L., Dillon, E., Scott, A., and Connerton, I. F. (2005) Bacteriophage therapy to reduce *Campylobacter jejuni* colonization of broiler chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 6554-6563.
39. Loessner, M. J. (2005) Bacteriophage endolysins-current state of research and applications. *Curr. Opin. Microbiol.* **8**, 480-487.
40. Lynas, L., Currie, D., McCaughey, W. J., McEvoy, J. D., and Kennedy, D. G. (1998) Contamination of animal feedingstuffs with undeclared antimicrobial additives. *Food Addit. Contam.* **15**, 162-170.
41. Mataragas, M., Skandamis, P. N., and Drosinos, E. H. (2008) Risk profiles of pork and poultry meat and risk ratings of various pathogen/product combinations. *Int. J. Food Microbiol.* **15**, 1-12.
42. McGrath, S. and van Sinderen, D. (2007) Bacteriophage: Genetics and Molecular Biology. Caister Academic Press. Norfolk, UK.
43. McVay, C. S., Velásquez, M., and Fralick, J. A. (2007) Phage therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a mouse bum wound model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 1934-1938.
44. Miedzobrodzki, R., Fortuna, W., Weber-Dabrowska, B., and Górski A. (2007) Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. *Postepy. Hig. Med. Dosw.* **61**, 461-465.
45. Morgan, N. and Prakash, A. (2006) International livestock markets and the impact of animal disease. *Rev. Sci. Tech.* **25**, 517-528.
46. Nataro, J. P. and Kaper, J. B. (1998) Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* **11**, 142-201.
47. Neumann, C. G., Bwibo, N. O., Murphy, S. P., Sigman, M., Whaley, S., Allen, L. H., Guthrie, D., Weis, R. E., and Demment, M. W. (2003) Animal source foods improve dietary quality, micronutrient status, growth and cognitive function in Kenyan school children: Background study and baseline findings. *J. Nutr.* **1333**, S3941-S3949.
48. Newell, D. G., Koopmans, M., Verhoef, L., Duizer, E., Aidara-Kane, A., Sprong, H., Opsteegh, M., Langelaar, M., Threlfall, J., Scheutz, F., van der Giessen, J., and Kruse, H. (2010) Food-borne diseases - the challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge. *Int. J. Food Microbiol.* **30**, S3-S15.
49. O'Toole, G. A., Kaplan, H. B., and Kolter, R. (2000) Biofilm formation as microbial development. *Annu. Rev. Microbiol.* **54**, 49-79.
50. Raya, R. R., Varey, P., Oot, R. A., Dyen, M. R., Callaway, T. R., Edrington, T. S., Kutter, E. M., and Brabban, A. D. (2006) Isolation and characterization of a new T-even bacteriophage, CEV1, and

- determination of its potential to reduce *Escherichia coli* O157:H7 levels in sheep. *Appl. Environ. Microbiol.* **72**, 6405-6410.
51. Rees, C. E. D. and Loessner, M. J. (2005) Phage for the detection of pathogenic bacteria. In: Bacteriophages : biology and applications. Kutter, E. and Sulakvelidze, A. (ed.) CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 267-285.
 52. Rich, K. M. and Perry, B. D. (2011) The economic and poverty impacts of animal diseases in developing countries: new roles, new demands for economics and epidemiology. *Prev. Vet. Med.* **1**, 133-147.
 53. Sheng, H., Knecht, H. J., Kudva, I. T., and Hovde, C. J. (2006) Application of bacteriophages to control intestinal *Escherichia coli* O157:H7 levels in ruminants. *Appl. Environ. Microbiol.* **72**, 5359-5366.
 54. Smith, H. W. and Huggins, M. B. (1982) Successful treatment of experimental *Escherichia coli* infections in mice using phage: its general superiority over antibiotics. *J. Gen. Microbiol.* **128**, 2-18.
 55. Stewart, P. S. and Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet.* **358**, 135-138.
 56. Tabla, R., Martínez, B., Rebollo, J. E., González, J., Ramírez, M. R., Roa, I., Rodríguez, A., and García, P. (2012) Bacteriophage performance against *Staphylococcus aureus* in milk is improved by high hydrostatic pressure treatments. *Int. J. Food Microbiol.* **1**, 209-213.
 57. Thornton, P. K. (2010) Livestock production: recent trends, future prospects. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **27**, 2853-2867.
 58. Wagenaar, J. A., Van Bergen, M. A., Mueller, M. A., Wassenaar, T. M., and Carlton, R. M. (2005). Phage therapy reduces *Campylobacter jejuni* colonization in broilers. *Vet. Microbiol.* **109**, 275-283.
 59. Watanabe, R., Matsumoto, T., Sano, G., Ishii, Y., Tateda, K., Sumiyama, Y., Uchiyama, J., Sakurai, S., Matsuzaki, S., Imai, S. and Yamaguchi, K. (2007) Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 446-452.
 60. Wills, Q. F., Kerrigan, C., and Soothill, J. S. (2005) Experimental bacteriophage protection against *Staphylococcus aureus* abscesses in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 1220-1221.
 61. World Bank (2008) Agriculture for development. World Development Report 2008. The World Bank, Washington D.C., USA. <http://www.econ.worldbank.org/website/external/extdec/extresearch/extwdr/extwdr2008/>