발 간 등 록 번 호
11-1543000-000936-01

농림축산식품
미생물 유전체 R&D 중장기계획

전략사업별 추진전략

[3. 부처공동연구 분야]

2015. 7

농림축산식품
미생물유전체전략연구사업단
Strategic Initiative for Microbiomes in Agriculture and Food

목 차

제1장 사업의 개념 ····· 3

제1절 전략사업 정의 ····· 3

제2절 전략사업 범위 ····· 3

제3절 중점분야 도출 ····· 3

제4절 전략목표 ····· 4

제5절 전략사업 기술개발 로드맵 ····· 4

제2장 국내외 연구개발 및 산업 현황 및 전망 ····· 7

제1절 식물병원성 미생물 ····· 7

1. 식물병원성 진균 ····· 7
2. 식물병원성 세균 ····· 10
3. 식물병원성 바이러스 ····· 13

제2절 동물병원성 미생물 ····· 16

1. 동물병원성 진균 ····· 16
2. 동물병원성 세균 ····· 21

제3절 공생미생물 ····· 27

1. 근권 미생물 ····· 27
2. 장내미생물 ····· 29
3. 지의류 ····· 35

제3장 세부추진계획 ····· 43

제1절 식물병원성 미생물 ····· 43

1. 식물병원성 진균 ····· 43

2. 식물병원성 세균 ····· 47

3. 식물병원성 바이러스 ····· 51

제2절 동물병원성 미생물 ····· 55

1. 동물병원성 진균 ····· 55

2. 동물병원성 세균 ····· 59

제3절 공생미생물 ····· 65

1. 근권 미생물 ····· 65

2. 장내미생물 ····· 70

3. 지의류 ····· 75

<표 목 차>

[표 1] 국내·외 기술개발현황 ····· 17
[표 2] 항진균제 세계시장 전망 분석 ····· 19
[표 3] 아졸계 항진균제 관련 국내 기술 동향 ····· 19
[표 4] 제네릭 항진균제 관련 국내 기술 동향 ····· 20
[표 5] 항진균제 관련 국내외 업체 동향 ····· 20
[표 6] 동물용 의약품의 세계 시장 규모 추이 ····· 23
[표 7] 한우 육질 및 육량 등급 출현율 ····· 29
[표 8] 세계 생물농약 시장의 매출액 동향 및 전망 ····· 30
[표 9] 사료 배합 비율(왼쪽)에 따른 홀스테인 종의 장내 미생물 군집 변화 (오른쪽)· 34
[표 10] 천연물 시장 규모 ····· 36

<그 림 목 차>

[그림 1] 부처공동연구분야 기술개발 로드맵 ····· 4
[그림 2] 항진균제 관련 의약품(경구제, 외용제) ····· 16
[그림 3] 동물의약품 내수시장 추이 ····· 22
[그림 4] 수입 동물용 의약품 판매 추이 ····· 22
[그림 5] 브루셀라 및 살모넬라균 감염 시 발병기전 규명 기술과 관련된 논문의 연도별 게재 현황 ····· 26
[그림 6] 작물 보호제 시장 성장 전망 ····· 31
[그림 7] 복합미생물 생균제의 한우 증체량 증가 효과 ····· 32
[그림 8] 홀스테인 종의 반추위 내 미생물 군집 조사 ····· 33
[그림 9] Microarray기반 반추 동물의 결장 미생물 군집 분석 결과 ····· 33
[그림 10] Brizilian Nelore steer의 장관 내 각 부위 별 미생물 군집 연구 ····· 34

제 1 장

사업의 개념

제1장 사업의 개념

제1절 전략사업 정의

○ 정부 여러 부처(미래창조과학부, 환경부, 보건복지부, 농촌진흥청, 산림청 등)의 업무 내용에 따라 중복 수행될 수 있는 미생물 유전체 연구개발 분야 중 농작물과 경제동물의 생산성에 막대한 영향을 끼치는 병원성, 독성, 공생 미생물 집단의 유전체 연구를 농림축산식품부 주관 부처공동연구 전략사업으로 규정함

○ 이 사업의 목표는 농림축산식품산업의 주요 생산품인 식물과 동물(host)의 병원성, 독성, 공생 미생물 관련 기주(숙주)-미생물 상호작용 메커니즘의 규명과 방제 및 활용 기술의 개발임

제2절 전략사업 범위

○ 연구 개발 대상 후보로는 미생물 분류군(진균, 세균, 바이러스)에 따른 주요 농작물과 경제동물의 병원성 및 독성 미생물과 이들 host 내 존재하는 공생 미생물로 선정함

○ 이들 유해·공생 미생물의 기초적인 유전체 연구를 바탕으로 기주(숙주)-미생물 상호작용 차원의 발병 및 공생 메커니즘 규명과 이를 활용한 농작물과 가축 질병의 방제 관련 기초 정보 제공 및 방제 기술을 확보하고자 함

제3절 중점분야 도출

○ 중점 연구 분야와 대상은 국내 주요 농작물 및 가축 질병의 경제·사회적 심각성, 잠재적 위험성, 병원균 유전체학 관련 분야 국내 연구진의 규모와 역량, 국내외 공동연구 효과, 사업단 운영을 통한 국내 연구의 활성화 및 국제 경쟁력 향상 가능성, 최종 성과물의 실용적 가치 등을 엄밀히 분석하여 도출함

○ 위와 같은 기준을 바탕으로 주요 농작물의 병 방제 기술 및 전략 구축을 위해 대표적인 진균, 세균, 바이러스 병원균 집단을 도출하고, 식물-미생물 상호작용 관련 발병 유전체학 수준에서 식물 내 병 발생 메커니즘을 규명하고자 함

○ 주요(인수공통감염성) 가축의 대표적인 병원균과 독성 미생물을 대상으로 숙주-미생물상호작용과 독성 이차대사산물 생합성 경로 관련 유전체 연구를 수행함

○ 농작물과 가축 내 주요 공생미생물(근권 미생물과 장내 미생물) 과 지의류의 공생 관련 유전체 연구를 통해 농작물과 가축 병원균 방제 및 독소발생 저감화에 필요한 유용 유전자 발굴 및 실용화 전략을 개발함

제4절 전략목표

□ 부처별 미생물 유전체 연구·개발 관련 중복 및 분산 투자 방지

○ 농림축산식품부 주도의 범부처 미생물 유전체 연구·개발 분야의 도출

- 농림축산식품 산업의 생산성과 안전성 저해 유해 미생물의 유전체 연구를 통한 문제 해결 중심 연구개발 전략 수립

□ 농림축산식품산업의 유해 미생물 관련 유전체학의 연구·개발 전략 정립

○ 주요 농작물과 가축의 감염성 질병과 독성관련 유해 미생물 중심의 연구개발 전략 수립

○ 기주(숙주)-미생물 상호작용 중심 발병 및 공생 유전체학을 통해 질병 방제 전략에 필요한 기초 정보 및 실용화 기술 개발

- 발병/공생 유전체학 정보를 활용한 병 발생 및 공생 기작의 이해

- 병 방제를 위한 유전체 차원의 실용 기술(진단 마커, 항균제 개발 목표 유전자 산물) 개발

제5절 전략사업 기술개발 로드맵

[그림 1] 부처공동연구분야 기술개발 로드맵

제 2 장

국내외 연구개발 및 산업 현황 및 전망

제2장 국내외 연구개발 및 산업 현황 및 전망

제1절 식물병원성 미생물

1. 식물병원성 진균

가. 식물병원성 진균 산업 현황 및 전망

□ **식물병원성 진균 진단 시스템 개발**

○ 분자 생물학적 기법을 활용하여 검역 대상 식물병원성 진균 및 국내 발병 식물병원성 진균의 진단을 위한 진단 키트 개발 시장이 확대되고 있음

○ 병원균 정보, 분자 표지 정보, 계통분류학적 정보 관리 시스템 구축을 위한 산·학·연 협력이 활발함

○ 현장 활용 진단키트를 위한 ELISA 키트를 포함하여 독소 진단용 바이오센서 및 소형 분석 기기가 활용되고 있음

○ 집단 분석을 통해 집단 내에 존재하는 개별대립유전자를 활용하여 병원균 동정을 위한 프라이머 개발 및 집단 간의 유전형 이동을 억제하기 위한 시스템 구축

○ 대상으로 분자 생물학적 기법을 활용하여 검역 대상 식물병원성 진균 및 국내 발병 식물병원성 진균의 진단을 위한 진단 키트 개발 시장이 확대되고 있음

○ 대학 내 식물진단학센터를 중심으로 지역에서 발병하는 식물병에 대한 진단 및 방제법을 해결하기 위한 노력이 활발하게 수행되고 있으며 이를 위한 전문 인력 양성 및 전문기술개발이 활발히 이루어지고 있음

□ **식물병원성 진균 방제를 위한 생물제제 개발**

○ 친환경 농산물에 대한 수요 증가로 천연식물보호제에 대한 관심이 증가하고 있으며 친환경 농산물 출하량 중 2014년 기준 50% 이상이 무농약 농산물임

○ 식물 및 미생물 추출물을 활용한 작물 곰팡이병 방제 친환경농자재 시장이 급성장하고 있음

○ 생물적 방제제로 활용하기 위한 미생물 확보 및 작용 기작에 대한 체계적인 시스템 마련이 필요함

○ 친환경농자재의 대량생산 시스템이 부족하며 목표대상에게만 제한적으로 영향을 미치는 단점 극복이 필요함

○ 생물적 방제제 활용을 위해 토양, 근권, 환경오염 지역으로부터 다양한 미생물이

동정되고 그들의 활성검정이 이루어지고 있음

○ 길항미생물의 대량생산 및 제재화에 대한 시장 수요가 증가하고 있음

○ 유전체 정보를 기반으로 길항미생물의 길항력 향상을 위한 연구와 형질전환체 개발에 대한 연구가 수행되고 있음

○ 단일 미생물에 의한 길항력 뿐 아니라 집단 내에 존재하는 다양한 미생물간의 상호작용에 의한 효과 검정으로 관심 분야가 이동하고 있음

□ 진균독소 저감화 및 관리를 통한 안전성 확보

○ 최근 우리나라 평균기온이 상승함에 따라 독소를 생성하는 진균에 의한 식물병 발생이 증가하고 있으며 이로 인하여 농산물의 독소 오염에 우려가 커지고 있음

○ 진균 독소 위해평가가 전 세계적으로 이루어지고 있으며 최대 허용기준, 지침 등이 설정됨에 따라 진균 독소를 분석하고 관리하는 분야가 성장하고 있음

○ 진균 유전체를 활용하여 독소 저감에 관여하는 유전자를 동정하고 활용함으로써 독소 오염 피해를 완화시킬 수 있을 것으로 기대함

○ 유전체를 활용하여 독소 오염을 간단히 진단할 수 있는 키트 개발이 필요함

○ 곰팡이 독소의 국제기준 설정 및 위해성 평가가 국제식량농업기구, 세계보건기구, 국제연합환경계획, 국제노동기구 등을 중심으로 이루어지고 있음

○ 국제적으로 통용될 수 있는 기준안을 마련하고 각 국에 권고함으로써 농산물 생산 및 유통 중에 안전성을 확보하기 위한 노력을 기울이고 있음

○ 진균독소 간이진단키트 개발을 위한 연구가 산업계를 중심으로 활발히 이루어지고 있음

○ 유전체를 활용하여 독소 오염을 간단히 진단할 수 있는 프라이머 개발 및 바이오센서 개발이 이루어지고 있음

나. 식물병원성 진균 연구개발 동향

□ 식물병원성 진균 진단 시스템 개발

○ 검역 대상 식물병원성 진균 진단을 위한 PCR 증폭용 프라이머가 개발되었으며 농작물 독소오염 진단을 위한 바이오센서가 개발되었음

○ 유전체 기반 분자표지 개발을 위해 주요 병원균의 대표 균주의 유전체가 해독되었으며 이를 활용하여 계통분류학적 정보 관리 시스템을 구축하기 위한 연구가 활발

히 수행되고 있음

○ 진단의 정확도와 신속성을 높이기 위해 병원균, 식물병, 기주 정보 및 유전체 정보가 지속적으로 업데이트되는 것이 필요함

○ *Fusarium* 속 곰팡이를 대상으로 종별, 종내 집단별 개별대립유전자가 동정되어 이를 기반으로 진단용 프라이머가 개발되었음

○ 대학 내 식물진단학센터를 중심으로 식물병원성 진균에 대한 진단 및 방제법에 대한 매뉴얼이 제작됨

○ 다양한 지역에서 행해지는 진단 절차, 결과 및 데이터를 공유할 수 있는 시스템 구축이 필요함

□ 식물병원성 진균 방제를 위한 생물제제 개발

○ 식물병원성 진균 방제를 위한 생물적 방제제는 *Bacillus*를 비롯한 몇 개 속의 세균에 집중되어 있으며 이들로부터 항진균활성을 보이는 물질이 분리되어 동정됨

○ 미생물을 활용한 친환경농자재의 제제화를 위한 연구가 산·학·연 협력연구를 통해 활발히 수행되고 있음

○ 유전체, 대사체학적 접근방법을 통해 미생물제제의 작용기작 이해를 위한 연구가 필요함

○ 식물병원성 진균에 대한 세균 및 진균을 활용한 방제제 개발이 이루어졌으며 이들의 작용기작에 대한 연구가 활발히 수행 중에 있음

○ 유전체 및 대사체를 기반으로 생태계에서 생물제제와 병원균, 타 미생물, 식물과의 상호 관계를 규명하기 위한 연구가 필요함

□ 진균독소 저감화 및 관리를 통한 안전성 확보

○ 농촌진흥청, 식약처, 대학 연구소를 중심으로 진균독소의 안전성 확보를 위한 시스템 구축에 대한 연구가 진행되고 있음

○ 진균 독소 별 유해성평가를 기초로 최대 허용기준, 지침 등을 설정하기 위한 연구를 수행 중에 있음

○ 유전체를 활용하여 독소 저감에 관여하는 유전자를 동정하고 그 기능을 구명하기 위한 연구가 수행되고 있음

○ 유전체를 활용하여 일부 독소에 대해 오염을 간단히 진단할 수 있는 바이오센서가 개발되었으며 다양한 독소를 대상으로 연구가 확대되는 것이 필요함

○ 진균 유전체를 기반으로 동정한 독소 저감 유전자를 활용하여 식물 형질 전환체를 제작하여 병에 대한 저항성을 증가시키고 독소 오염을 낮추기 위한 연구가 진행 중에 있음

○ 미생물 제제를 활용한 독소 저감화 방법에 대한 연구가 수행될 것으로 전망됨

○ 유전체를 활용하여 독소 오염을 간단히 진단할 수 있는 프라이머 개발 및 바이오센서 개발이 활발히 이루어질 것으로 전망됨

2. 식물병원성 세균

가. 식물병원성 세균 산업 현황 및 전망

□ 식물병원성 세균 진단 마커 개발

○ 주요 식량 및 원예 작물에 기존에 문제가 되어 왔던 식물병원세균들에 대한 진단 마커들은 이미 개발이 되어 사용되고 있지만, 최근 신규로 피해가 급증하고 있는 식물병원성 세균에 대한 진단 마커 개발은 매우 미진한 실정임

- 최근에 국내 발병이 보고된 키위 궤양병 Psa3 균주가 대표적임

○ 특히, 종자전염이 되는 식물병원성 세균이나 과수작물에 피해를 주는 식물병원성 세균들의 경우 국내에서 연구가 매우 미진할 뿐만 아니라 진단 마커들도 기존 논문에 기술된 정보들에 의존하는 경우가 대부분임

- 하지만, 국내 발생 병원세균들의 유전적 특성 규명을 통한 특이적인 진단 마커개발이 필수적임

○ 개발된 진단 마커들이 매우 제한적이며, 대부분이 단순한 PCR 마커이거나 multiplex PCR 혹은 chip의 형태로 개발되어져 있음

○ 국내의 미발생 혹은 국내 유입 가능성이 높은 식물병원세균의 경우 많은 경우 진단 마커가 개발되어져 있음

- 특히, 유전체 분석이 용이해져서 유전체간 비교, 분석을 통해 균주가 특이 마커 개발이 활발히 이루어지고 있음

○ 진단 마커의 경우 PCR 마커, multiplex PCR 마커, chip 이외에도 최근에 이용이 증가하고 있는 loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 기술을 이용한 진단 마커 개발도 활발히 진행되고 있음

□ 식물병원성 세균 제어법 개발

○ 식물병원성 세균의 제어를 위해 아그리마이신과 같은 주로 항생제 기반의 약제들

이나 구리동제 기반의 약제들이 개발되어 산업적으로 사용되고 있지만, 이들에 대한 저항성 균주들의 등장으로 인한 효율성 감소가 큰 문제임

○ 친환경적인 방법을 응용한 제어법 개발 분야 중 대부분이 PGPR (plant growth-promoting rhizobacteria) 자체나 이들의 분비하는 항세균 활성 물질을 이한 분야임

- 국외의 기업에서 개발된 식물병저항성 유도체를 이용한 식물병원성 세균 제어도 미미하지만 이용되고 있음
- 매우 제한적으로 최근에 박테리오파지를 이용한 phage therapy을 적용하고자 하는 시도들의 나타나고 있음.

○ 국내에서와 유사하게 항생제 기반 항세균 제제들이 많이 개발되어져 사용되고 있고, 친환경 제어법으로 PGPR과 이들이 분비하는 항세균 물질을 이용한 방법들도 활발히 사용되고 있음

- Messenger, actigard와 같은 식물병저항성 유도물질들이 많이 개발되어져 있음

○ 일본, 독일, 미국 등지의 기업들에서 농약의 형태로 이들을 이용한 기술들이 개발되고 있음

○ Bayer를 비롯한 거대 농약회사들이 최근에 식물병원세균에 대한 제어법 개발에 관심을 보이기 시작함에 따라 향후 식물병원세균 제어법에 대한 시장이 커질 가능성이 높다는 것을 의미함

○ 미국의 Omnilytics라는 회사의 경우에는 phage therapy를 위해 다양한 주요 식물병원세균에 효과적인 박테리오파지의 분리 및 확보를 진행하고 있고, 여러 나라들의 연구기관들과의 협력을 통해 이들을 이용한 제어법을 개발 중에 있음

나. 식물병원성 세균 연구개발 현황 및 전망

□ 식물병원세균 유전체 연구

○ 식물병원세균의 유전체 연구의 경우 차세대바이오그린의 유전체연구사업단에서 관심을 가지고 진행을 해 왔으며, 개별 대학 연구실을 중심으로 진행되고 있음

○ 대상 식물병원세균들을 보면 최근까지 주요 작물의 주요 식물병원세균들을 대상으로 하였는데, 최근에 신규로 발견되는 균들이나 마이너 작물의 병원세균들로까지 유전체 연구가 확대되고 있지만 지원이 더 필용한 실정임

○ 이들 유전체 정보를 이용한 식물병원성 기작에 대한 분석도 매우 미미한 실정임

○ 염기서열 분석 기술의 발달로 게놈 크기가 작은 세균 염기서열 분석이 매우 용이

한 상황이며, 앞으로는 유전체 염기서열 정보를 이용한 다양한 오믹스 적용이 주를 이룰 것으로 전망됨.

○ 분석된 유전체 정보 공유를 위한 데이터베이스 구축이 매우 필요함

○ *Pseudomonas, Xanthomonas* 속에 속하는 식물병원세균들에 대한 유전체 연구가 매우 활발히 진행되어져 왔고, 특히나 같은 종 내의 서로 다른 pathovar들에 대한 비교 유전체 연구를 바탕으로 기주특이성 분석도 매우 활발히 진행되고 있음

○ 분석된 유전체 정보 공유를 위한 데이터베이스 구축도 활발히 진행되고 있음

○ 비교 유전체 연구뿐만 아니라 기능 유전체나 다양한 오믹스 기술들이 활용되어 식물병원세균들의 병원성 기작이나 진화상의 연관성 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있음

○ 기주 침입 시에 특이적으로 발현되는 유전자들에 대한 분석이 유전체 정보와 RNAseq 기술을 이용하여 다양한 식물병원세균들을 대상으로 진행되고 있음

□ 식물병원세균 진단 마커 개발 연구

○ 진단 마커의 개발은 주로 농촌진흥청 소속 연구기관, 농림축산검역본부 식물검역부나 대학 세균병 전문 실험실을 중심으로 이루어지고 있음

○ 주요 작물의 주요 식물병원세균을 중심으로 마커 개발이 진행되어오다가 최근에는 마이너 작물의 식물병원세균들이나 신규 발병 식물병원세균들로 마커 개발이 확대되고 있으나 아직은 충분치 못한 실정임

○ 또한, 식물검역 관련해서 국내 미 발생 식물병원세균들 진단을 위한 마커 개발은 필요성이 점점 증대되고 있는 상황임.

○ 기존에 피해가 거의 없다가 새롭게 다시 문제가 되는 식물병원세균들에 대한 마커 개발 부분도 또한 지원이 더 필요한 상황임

○ 다양한 식물병원세균의 유전체 정보 확보로 각 식물병원세균별 특이적인 진단 마커 개발이 엄청난 속도로 진행되고 있음

- 국내 유입 가능성이 높은 식물병원세균들의 경우에도 진단 마커 개발은 활발히 진행되고 있음

○ 기존에 주로 사용되어져 왔던 PCR이나 multiplex PCR을 이용한 진단법 이외에도 검출의 민감도를 높이기 위해서 LAMP와 같이 최근에 개발된 기술들도 적용이 되고 있음

□ 식물병원세균 제어법 개발 연구

○ 현재 식물이나 미생물 유래 천연 항세균 물질을 이용한 식물병원세균 제어기술 개발이 활발히 진행되고 있으며, 이는 친환경 제어법 개발이란 최근의 경향과도 맞아서 앞으로 계속 확대될 것으로 판단됨

○ 박테리오파지를 이용한 식물병원세균 제어기술이 무름병을 대상으로 개발이 시도되었고, 현재는 다양한 식물병원세균을 대상으로 박테리오파지 분리가 진행되고 있음

- 현재까지 실제 병 방제에 적용된 경우는 없음. 병 방제 효과 검정 시 처리 방법에 대한 검증이 이루어지면, 향후 계속 확대될 것으로 판단됨

○ Actigard, isotianil과 같은 전신유도저항성 유도 물질들을 이용한 식물병원세균 제어 약제들이 이미 많이 개발되어져 왔음

- 세균 자체를 죽이기보다 식물의 저항성을 전체적으로 높임으로써 병원세균에 의한 병을 제어하는 방법들이 많이 시도 되고 있음

○ Bayer, Roche와 같은 거대 다국적 기업들에서도 식물병원세균에 대한 제어약제 개발 연구에 대한 관심이 증가하고 있어서 향후에 시장성은 더 확대될 것으로 판단됨

○ 사과 배 화상병에 효과적인 박테리오파지 제어 기술 연구가 오랫동안 이루어져서 현재는 유사한 비병원성세균을 이용한 박테리오파지 운송체에 대한 연구까지도 진행되어져 왔음

○ Omnilytics와 같은 사기업에서는 박테리오파지를 이용한 phage therapy 기술을 전문화한 경우인데, 향후 연구가 확대될 것으로 판단됨

3. 식물병원성 바이러스

가. 식물병원성 바이러스 산업 현황 및 전망

□ 식물바이러스 진단 시스템 개발

○ 국내 식물바이러스 연구의 주된 목적중의 하나는 식물바이러스 진단 시스템 개발에 있음

○ 다수의 작물로부터 알려지거나 새로운 바이러스들을 동정하고 있으며, 동정된 결과를 바탕으로 바이러스 특이적 또는 기주 중심으로 다수의 바이러스를 동정할 수 있는 multi-plex RT-PCR을 이용한 시스템 개발이 이루어지고 있음

○ 현장 진단용 바이러스 진단 키트가 가장 유용성이 높으며, 실제 현장에서도 높은 유용성을 보이고 있다. 국내 농촌진흥청, 농림축산 검역본부 및 대학 등을 중심으

로 immuno-strips이 개발 및 활용되고 있음

○ 식물바이러스와 관련된 해외 시장도 국내와 마찬가지로 크게 3개 분야로 나누어질 수 있으며 그 중 대표적인 것이 식물바이러스 진단시스템 개발임

○ 대부분 개발되는 시스템의 경우 바이러스 특이적 프라이머를 디자인하여 개발한 PCR 및 RT-PCR 기반 진단시스템이 주를 이루며, ELISA kit와 최근에는 loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 기술을 이용한 진단 시스템이 개발 및 유통되고 있음

□ 바이러스 무병묘 개발

○ 국내 주요 작물 중 영양번식을 주로 하는 작물 및 화훼류를 대상으로 바이러스 무병묘 개발에 많은 연구가 현재 진행되고 있으나 현실적으로 생장점 배양에 의한 무병묘 생산에 많은 어려움이 있으며, 개발된 무병묘에 대한 확실한 검증 절차도 없음

○ 미국, 유럽 및 일본을 비롯한 선진국의 경우 영양번식으로 재배되는 식물들을 대상으로 오래전부터 생장점 배양을 통한 무병묘 개발 및 보급이 활발하게 이루어지고 있음

○ 중국, 인도를 비롯한 개발도상국의 경우 연구 및 개발이 이루어지고 있으나 아직 현재 초창기이며 개발된 무병묘의 경우 바이러스 감염률이 아직은 매우 높은 편임

□ 바이러스 내병성 식물 육종 및 개발

○ 바이러스 저항성 내병성 식물을 개발하기 위하여 벼, 고추 등 국내 주요 작물들을 대상으로 바이러스 저항성과 관련된 유전자 동정 및 기능 연구들이 수행되고 있으나 현실적으로 적용하기에는 많은 시간과 노력이 필요함

○ 특히 경제적으로 중요한 주요 바이러스들이 RNA를 게놈으로 가지고 있어 자연변이 빈도가 상당히 높기 때문에 단일 저항성 유전자를 함유한 저항성 품종 재배 시 포장에서 2-3년 내에 저항성을 극복하는 새로운 변이 바이러스의 출현이 보고되고 있으므로 2개 이상의 작용기전이 다른 저항성 유전자를 함유한 품종을 보급하려는 노력이 필요함

○ 따라서 향후 바이러스의 변이 또는 진화 분석 및 더 유용한 저항성 관련 유전자들의 동정하고 이들을 활용하는 연구가 필요함

○ 바이러스 내병성 식물들을 개발하기 위하여 식물-바이러스에 대한 연구뿐만 아니라 매개체인 벡터에 대한 심도 있는 연구를 통한 내병성에 관련된 유전자 연구 및

식물들을 개발하고 있음

○ 바이러스 내병성 식물 육종과 관련하여 전문 인력들이 양성되고 있으며 바이러스 진화 및 생태학 연구를 통한 복합 바이러스 저항성 식물 개발 시도도 진행되고 있음

나. 식물병원성 바이러스 연구개발 현황 및 전망

□ 국내 식물바이러스 유전체 연구

○ 국내 식물바이러스 유전체 연구는 주로 대학 및 연구소를 중심으로 연구가 진행되고 있음

○ 과거에는 병징을 보이는 식물 샘플로부터 바이러스 동정 뒤 참고 유전체를 바탕으로 PCR에 의한 cloning방법을 통해 개별적인 식물바이러스 유전체 연구가 진행됨

○ 최근에는 next generation sequencing (NGS) 방법을 이용하여 많은 종류의 식물바이러스들이 동정되고 있으며, 얻어진 부분 염기서열을 바탕으로 다시 PCR에 의한 cloning을 수행하여 유전체 연구를 수행하고 있음

○ 단일 식물바이러스에 대한 유전체 연구들이 대부분 수행되고 있으며, 기주 또는 바이러스를 중심으로 바이러스 생태 및 진화를 연구하기 위한 연구는 시도되지 않고 있음

○ 최신 연구기법들을 이용하여 big data를 생산하고, 효과적인 분석 시스템 개발을 통해 환경 변화 및 기주 식물에 따른 식물바이러스들의 생태학적 연구가 필요함

○ 현재 일부 대학 연구팀이 식물바이러스를 대상으로 메타지노믹스 방법을 도입한 식물바이러스 생태학 연구를 수행하고 있음

□ 국외 식물바이러스 유전체 연구

○ NGS기술을 바탕으로 대규모 식물바이러스 동정 연구가 이루어지고 있으며, 동정된 식물바이러스에 대한 유전체 연구도 수행되고 있음

○ 바이러스 순수 정제 및 NGS을 통해 식물바이러스 유전체 조립이 이루어지고 있으며, small RNA sequencing을 통해 식물바이러스 유전체 조립이 이루어지고 있음

○ 새롭게 보고되는 식물바이러스 종류가 점차 증가하고 있으며, 다양한 생물정보학 프로그램들을 이용하여 식물바이러스 유전체 조립, 변이 및 진화에 대한 연구가 시도되고 있음

○ 하지만 동물바이러스에 비교하여 식물바이러스 유전체에 대한 전 세계적인 연구진행 및 성과는 아직 매우 미비하다고 할 수 있음

제2절 동물병원성 미생물

1. 동물병원성 진균

가. 동물병원성 진균 및 치료를 위한 항진균제 산업 현황 및 전망

□ 항진균제 시장의 정의 및 범위

○ 크립토코쿠스증, 칸디다증, 아스퍼질러스증 등의 전신성 진균증은 최근 암 환자, 장기이식자, 에이즈 환자와 같이 면역력이 약화된 환자의 사망 원인이 될 정도로 위험하며, 이 환자에 대한 임상치료에 많은 어려움이 있음

○ 진균은 사람과 같은 진핵세포생물이기 때문에 항진균제가 진균에 작용하는 약리기전이 사람에게도 공통될 경우 부작용이 나타나기 쉬우며, 이러한 이유로 인하여 항진균제의 개발은 항균제나 항바이러스제에 비해 그 개발이 어려움이 있음

○ 항진균제는 곰팡이(진균)의 생장을 억제하거나 사멸시키는 기작을 가지는 물질을 의미하는 것으로, Polyene계 종류의 항진균제는 에르고스테롤(Ergosterol)을 묶어두어 세포막의 원래상태를 방해하고, Polyosin 종류의 항진균제는 세포벽의 키틴의 합성을 방하하며, Azole과 Allylamine 종류의 항진균제는 에르고스테롤의 합성을 방해하는 기작을 가짐

경구제

분 류	종 류	주요 적응증	특 징
Azole계	**Triazole계** Fluconazole Itraconazole **Imidazole계** Ketoconazole	피부사상균증 어루러기 피부 칸디다증 구강 칸디다증 칸디다성 질염	광범위한 항진균 스펙트럼 **Fluconazole** 간독성 극소화, 식사와 상관없이 복용 가능 **Ketoconazole** 간독성, 상호작용을 일으키는 약물 다수, 성호르몬 분비 감소, 위산분비 상태에서 복용해야 효과적 **Itraconazole** 간독성, 위산분비 상태에서 복용해야 효과적, 상호작용을 일으키는 약물 다수,
Allylamine계	Terbinafine	피부사상균증	칸디다증에만 효과 피부질환 효과 없음 현탁액 – 체내 흡수 안됨 소아사용 가능
Polyene계	Nystatin	소화관 칸디다증 구강 칸디다증	Griseofulvin : triazole계보다 효과 미흡 물에 잘 녹지 않아 체내 흡수 어려움 좁은 항진균 스펙트럼(피부사상균에만 효과)
기 타	Griseofulvin Potassium iodide	Griseofulvin : 피부사상균증 Potassium iodide : 스포로트리뭄증	어루러기, 칸디다균 효과 없음 다양한 부작용으로 사용 감소

외용제

분 류	종 류	제 형	주요 적응증	특 징
Azole계	**Imidazole계** Clotrimazole Miconazole Ketoconazole Econazole Oxiconazole Sulconazole Bifonazole	연고, 크림 질정, 크림 Clotrimazole, Miconazole	피부사상균증 어루러기 피부 칸디다증 칸디다성 질염 (Clotrimazole, Miconazole)	경구요법과 병용시 효과적 증상이 심하지 않고 병소가 넓지 않은 경우 사용
Allylamine계	Terbinafine Naftifine	연고, 크림, 외용액	피부사상균증 피부칸디다증 어루러기	증상이 심하지 않고 병소가 넓지 않은 경우에 사용
Polyene계	Nystatin	질정, 연고	칸디다성 질염 피부, 점막 칸디다증	칸디다성 질염 : 효과 미약
기 타	**Amorolfine** **Ciclopirox** **Tolnaftate** **비특이적 보조제** Sodium thiosulfate Selenium sulfate Zinc pyrithione Potassium permanganate	네일라카 : Ciclopirox Amorolfine 심푸, 현탁액	Ciclopirox, Amorolfine : 손발톱 무좀 Sodium thiosulfate Selenium sulfate Zinc pyrithione Potassium permanganate : 두부백선 Selenium sulfate Zinc pyrithione : 어루러기	네일라카 : 초기 표면 감염시만 효과(4~12개월 치료) 손발톱에만 국소적 적용

[그림 2] 항진균제 관련 의약품(경구제, 외용제)

○ 대상기술은 상기에서 제시된 바와 같이 현 기술 트렌드에 부합하는 항진균제에 관한 기술이며, 향후 기술의 개발에 따른 활용분야가 매우 다양할 것으로 예상되는

데 응용시장에서의 대상기술을 활용함으로써의 이점은 다음과 같음

- 대표적으로 크립토코쿠증, 칸디다증, 진균성 폐렴, 어루러기, 피부사상균에 의한 체부백선, 고부백선, 진균성 각막염, 손 발톱 간균증, 편도선염 및 뇌수막염 등의 진균 감염 질환의 치료를 위한 항진균제 의약품 제조에 활용될 수 있음
- 또한, 항균진제 개발을 위한 바이오 마커 및 스크리닝 시스템에 활용 가능함
- 마지막으로, 제약 산업뿐만 아니라 살균제, 사료첨가제, 샴푸 등 진균 감염 예방을 위한 다양한 생활용품 등에도 활용 가능함

□ 국내 항진균제 시장 동향

○ 항진균제는 2000년 기준으로 국내 시장규모는 700억 원으로 추정되며, 시판 중인 제제는 글리세오풀빈 제제, 케토코나졸 제제, 이트라코나졸 제제, 터비나핀 제제, 플라코나졸 제제로 구분할 수 있음(2005년 항진균제 관련 세계시장 대비 국내시장은 0.7%를 차지함).

○ 항진균제의 국내 시장도 2005년에서 2007년 사이 연평균 -6.2% 성장률로 감소하다가 2007에서 2015년 사이 연평균 4.3%의 성장률로 성장하여 2005년 948억 원에서 2015년 1,168억 원의 시장을 형성할 것으로 전망됨.

○ 항진균제 중 이트라코나졸 제제는 2000년 450억 원의 시장을 형성하고 있으며, 터비나핀이나 플루코나졸 제제도 각각 100억 원 정도의 매출을 기록하고 있음.

[표 2] 국내·외 기술개발현황

업체	개발현황
한미약품	- 2009년 3월 항진균제인 보리코나졸 제조방법에 대한 국내특허 및 제품화 연구 진행중 - 2006년 항진균제 '이트라'의 연매출이 137억 원 기록
유한양행	- 2008년 1월 한국얀센과 항진균제인 '스프라녹스'에 대한 공동마케팅 계약을 체결하고 '라이포실'이라는 브랜드로 발매 - 2002년 매출의 5.8%에 해당하는 181억 원을 항진균제 등의 연구에 투자
중외제약	- '이트라코나졸'이 유럽 내 원료의 약품 인증기관인 EDQM으로부터 COS인증 획득 - 2008년 R&D에 265억 원 투자 - 2008년 이트라코나졸 등을 일본, 베트남, 브라질 등에 판매하여 3000만 달러의 매출을 기록함
대웅제약	- 항진균제 '푸루나졸' 주사제 발매 - '트라콘정' 시판중 - 항진균에 적용되는 DWJ205제품에 대해 개발진행 중 - 2007년 매출의 6.5%인 390억을 R&D에 투자해 14건의 신약 개발 - 2009년 상반기 '푸루나졸'이 74억 원의 매출을 기록
한국화이자	- 항진균제 '브이펜드' 시판중 - 항진균제 에락시스 판매 예정 - 2012년까지 R&D에 3억달러 투자 예정
한국얀센	- 항진균제 '스포라녹스' 판매 중 - 2007년 '스프라녹스'는 연매출 157억 원을 기록 - 2008년 국내 임상연구에 100억 원 투자 예정
노바티스	- 2009년 갈더마코리아와 항진균제 '라미실' 정에 대한 영업 위탁 계약 체결 - 2013년까지 5년간 국내 R&D에 1억 달러 투자 예정

□ **해외 항진균제 시장 동향**

○ 2007년 3월에 발행된 BCC Information의 'Global Markets for Antifungal Agents'에 의하면, 세계 항진균제 시장은 2005년 내지 2007년 사이 연평균 6.2%의 성장률로 감소하다가 2007년 내지 2015년 상이 연평균 4.3%의 성장률로 성장하여 2005년 135억 달러에서 2015년 167억 달러의 시장을 형성할 것으로 전망하고 있음

- 2005년 이후 항진균제 시장은 오히려 감소하는 형태를 보이다가 2007년 이후에 다시 성장하는 것으로 조사됨

- 즉, 항진균제 시장은 향후 지속적인 성장세에 있을 것으로 판단됨

○ 항진균제 시장은 약물 내성 증가와 HIV 환자 등의 감염률 증가로 성장 기회를 맞고 있음

○ Kalorama Information의 "감염증대처; 항진균제시장보고"에 의하면 지난 2004년 59억 달러를 기록해 피크를 이루었던 항진균제 시장이 2006년에는 58억 달러로 소폭 하락했으나, 2006년부터 2011년까지 상기 시장이 연평균 4.1%로 성장을 지속함

○ 현재 항진균제 시장의 73% 안팎을 점유하고 있는 경구용 및 비 경구용 전신성 항균제 부문의 경우 진균 감염질환의 발생률이 증가하는 현상을 보이고 있으며, 신약개발에도 활기를 띄고 있으므로 항진균제의 성장이 지속될 것으로 판단됨

○ **인간용 항진균제:** 2007년 3월에 발행된 BCC Information의 'Global Markets for Antifungal Agents'에 의하면, 인간용 항진균제 시장은 2005년 129억 달러에서 2007년 112억 달러로 감소했으나, 2012년 140억 달러까지 성장을 지속하여, 2007년 내지 2012년 연평균 성장률이 4.5%를 기록

○ **동물용 항진균제:** 2007년 3월에 발행된 BCC Information의 'Global Markets for Antifungal Agents'에 의하면, 동물용 항진균제 시장은 2005년 10.5억 달러에서 2007년 10.7억 달러로 소폭 상승했으며, 2012년 11억 달러 시장규모를 계속 유지

○ **농업용 항진균제:** 2007년 3월에 발행된 BCC Information의 'Global Markets for Antifungal Agents'에 의하면, 농업용 항진균제 시장은 2005년 58억 달러에서 2007년 58억 달러로 성장이나 하락 없이 현 상태를 유지하고 있으며, 또한, 2012년까지도 현재의 상태를 유지

[표 3] 항진균제 세계시장 전망 분석

(단위: 백만달러, %)

기업/연도	2005년	2006년	2007년	2012년	연평균 성장률 '07~'12년
Human	12,850.0	11,480.0	11,227.0	13,985.0	4.5
Veterinary	105.6	105.0	107.0	110.7	0.7
Agriculture	581.0	580.0	581.0	585.0	0.1
총 합계	16,536.6	12,165.0	11,915.0	14,680.7	4.3

출처 : BCC Research, "Global Markets for Antifungal Agents" (2007.03)

○ 즉, BBC Information의 'Global Markets for Antifungal Agents'에 따르면, 인간용, 동물용 및 농업용 항진균제 시장은 동물용 및 농업용 항진균제 시장은 그 규모를 계속 유지하나, 인간용 항진균제 시장은 연평균 4.5%로 성장을 할 것으로 전망하고 있음

나) 동물병원성 진균 및 치료를 위한 항진균제 연구개발 현황 및 전망

□ 국내 항진균제 연구개발 동향

○ 지금까지 아졸계 항진균제에 대한 국내 기술 동향은 화학연구원, 생명공학연구원 및 유항양행, 한화 등에서 항진균제에 대한 연구가 수행되고 있음

○ 국내 제약업체의 경우 연구개발 인력의 부족으로 항진균제 분야에 실질적인 연구를 수행하고 있는 회사는 2개사에 불과해 미흡한 수준이나, 항진균 활성을 나타내는 리드 화합물을 제공한다면 3-4개사 이상이 연구 개발 투자를 할 것으로 예상됨

○ 항진균제 관련 국내 기술 기반(인력, 시설, 자금 등)은 선진국에 비하여 뒤지지만 타 분야와 비교에서는 동등한 수준인 것으로 판단되므로, 현재 사용 중에 있는 제품의 문제점을 해결하기 위한 목표 지향적 연구가 필요함

[표 4] 아졸계 항진균제 관련 국내 기술 동향

기관	연구수준	연구대상	비교
한국화학연구원	*in vitro, in vivo*	azole	국내외 특허출원
생명공학연구원	*in vitro*	천연물	국내특허출원
유한양행	*in vitro, in vivo*	azole	국내외 특허출원
(주)한화	*in vitro*	천연물	국내외 특허출원
(주)중외제약	-	-	신약 탐색

출처 : 2006 보건산업백서, 한국보건산업 진흥원(국내 항진균제 연구동향)

○ 한편 국내 제네릭 항진균제의 연구 형황은 한미약품 보령제약, 씨트리 등에서 기존에 개발되어 물질 특허가 종료된 제네릭 항진균제의 경제적 합성 방법에 대한 연구가 수행되고 있음

○ 국내 제약업체의 경우 연구개발 인력의 능력 및 연구개발비 부족으로 신규 항진균제 창출 연구를 수행하고 있는 회사는 극소수이나 현재 매출액이 큰 항진균제를 대상으로 국산화 및 신균 합성 방법의 개발 연구가 진행되고 있음

[표 5] 제네릭 항진균제 관련 국내 기술 동향

회사	연구대상	비고
보령제약	Fluconazole	공정개발
(주)씨트리	Tervinafin	공정개발
한미약품	Itraconazole	공정개발

출처 : 2006 보건산업백서, 한국보건산업 진흥원(국내 제네릭 항진균제 연구동향)

○ 한국의약품수출일입협회에 따르면 2003년 의약품 수출시적은 총 8억 9440만 달러임

○ 중외제약은 1998년 국내 순수기술로 이트라코나졸 원료합성에 성공한 이래 지속적인 제제연구개발을 통해 기존제품의 문제점인 난용성(물에 잘 녹지 않아 흡수율이 낮음)을 특수가용화제를 이용해 개선, 안정성과 용출률, 생체 이용률을 높임

- 2001년 국내 최초로 특허를 획득한 데 이어 2002년 하반기부터 미국, EU 등 세계 주요 선진국에서 특허 등록을 추진, 현재 미국, 캐나다, 유럽 8개국 등 14개국에서 특허 등록을 마침

[표 6] 항진균제 관련 국내외 업체 동향

업체명	주요 사업내용	특이사항
한미약품	-2009년 3월 항진균제인 보리코나졸 제조방법에 대한 국내특허 및 제품화 연구 진행중	-2006년 항진균제 '이트라'의 연매출이 137억 원 기록
유한양행	-2008년 1월 한국얀센과 항진균제인 '스프라녹스'에 대한 공동마케팅 계약을 체결하고 '라이포실'이라는 브랜드로 발매	-2002년 매출의 5.8%에 해당하는 181억 원을 항진균제 등의 연구에 투자
중외제약	- '이트라코나졸'이 유럽 내 원료의 약품 인증기관인 EDQM으로부터 COS인증 획득	-2008년 R&D에 265억 원 투자 -2008년 이트라코나졸 등을 일본, 베트남, 브라질 등에 판매하여 3000만 달러의 매출을 기록함
대웅제약	-항진균제 '푸루나졸' 주사제 발매 -'트라콘정' 시판중 -항진균에 적용되는 DWJ205제품에 대해 개발진행 중	-2007년 매출의 6.5%인 390억을 R&D에 투자해 14건의 신약 개발 -2009년 상반기 '푸루나졸'이 74억 원의 매출을 기록

한국화이자	-항진균제 '브이펜드' 시판중 -항진균제 에락시스 판매 예정	-2012년까지 R&D에 3억 달러 투자 예정
한국얀센	-항진균제 '스포라녹스' 판매 중	-2007년 '스프라녹스'는 연매출 157억 원을 기록 -2008년 국내 임상연구에 100억 원 투자 예정
노바티스	-2009년 갈더마코리아와 항진균제 '라미실' 정에 대한 영업 위탁 계약 체결	-2013년까지 5년간 국내 R&D에 1억 달러 투자 예정

출처 : 각사 IR 자료, 전자신문, 매일경제 게제 자료 재 작성

□ **해외 항진균제 연구개발 동향**

○ 최근 항진균제 분야의 개발 연구는 Pfizer, Janssen, Schring, Hoechst, Merck, Bristol-Myers Squibb, Takeda, Sankyo, Eisai, Morishita, Meiji 등 유명 제약회사들에 의해 이루어지고 있으며, 연구는 주로 합성 화합물을 대상으로 시도되고 있음

○ 이들 가운데 Pfizer, Janssen은 초기부터 아졸계 항진균제를 개발한 이후 현재까지 시장을 양분하고 있으며, Ketoconazole, Itraconazole, Fluconazole 등 우수한 약제를 개발하여 현재에 이르고 있음

○ 하지만 장기 사용에 의한 내성균 발현 및 부작용(간 독성)이 지적됨에 따라 보다 안정성이 목표를 설정하여 연구 개발을 시도하고 있음

○ 한편 후발업체인 Schiring, Hoecht, Britol-Myers Squibb, Takeda, Sankyo, Eisai 등은 모두 아졸계 화합물을, Merck, Eli Lilly, Meiji 등은 천연물을 대상으로 보다 안전하며 내성균에 효과적인 항진균제의 개발 연구를 시도하고 있음

2. 동물병원성 세균

가. 동물병원성 세균 관련 산업 현황 및 전망

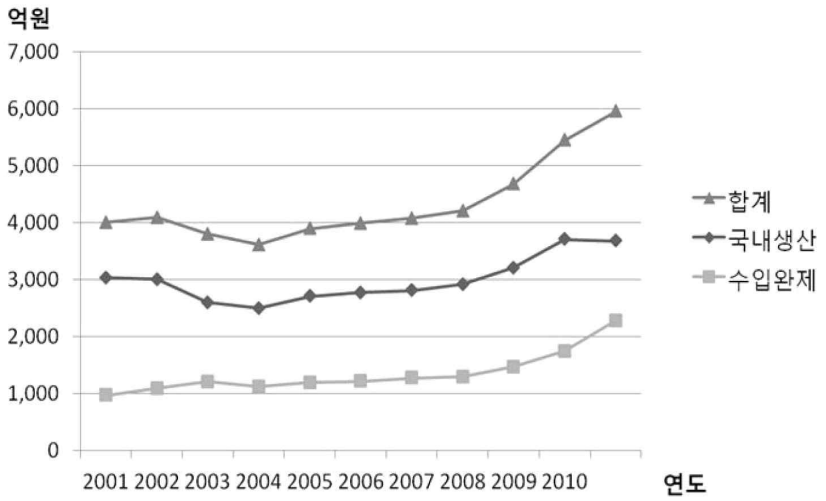
□ **국내 동물병원성 세균 관련 산업동향**

○ 동물용의약품 내수시장에서 국산과 수입산 비중을 비교해보면, 2001년 우리나라의 동물용의약품 산업은 지속적인 성장을 하고 있음

- 내수 시장 규모(국내 생산 내수용 제품과 수입 완제품 포함)가 2007년 4,076억 원에서 2011년 6,000억 원으로 확대되어 연평균 10%의 성장을 보이고 있고, 2012년은 6,600억 원까지 성장

- 수출 규모는 내수 규모보다 더 빠른 성장세를 보이고 있는데, 2007년 4,900만 달

러에서 2011년 1억 달러까지 연평균 30% 이상의 성장세를 시현하고 있고 2012년에는 1억 2천만 달러로 추정됨

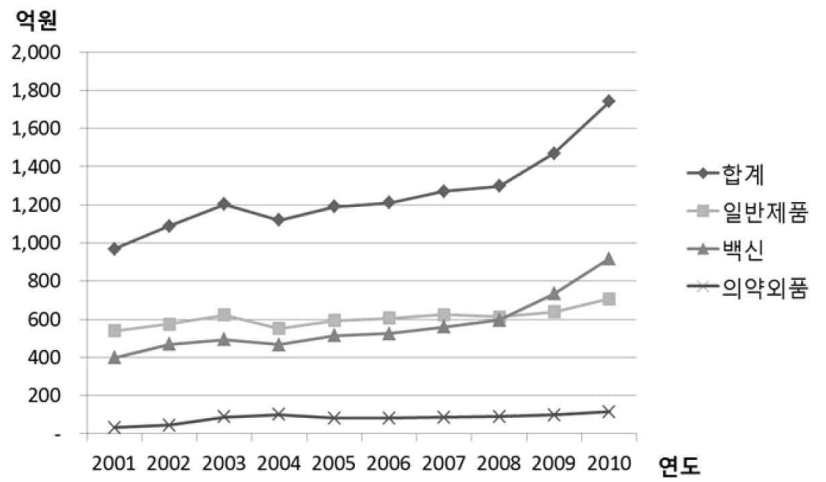


[그림 3] 동물의약품 내수시장 추이

출처 : 한국동물의약품협회 자료 일부 수정

○ 이상과 같은 원료용 수입 감소와 완제품 수입 증가는 우리나라 동물용의 약품 내수 시장에서 동물용의약품업체들이 해외 업체와의 경쟁에서 밀려나고 있음을 반영하고 있어 문제점으로 지적됨

- 특히, 비중이 증가하고 있는 완제품의 경우 대부분 동물용의약품산업 선진국 제품으로 상품 경쟁력에서 열위를 보이고 있음



[그림 4] 수입 동물용 의약품 판매 추이

출처 : 한국동물의약품협회 자료 일부 수정

□ 해외 동물병원성 세균 관련 산업동향

○ 동물용 의약품의 세계 시장은 지속적으로 증가하고 있는데, 2010년 기준 201억 달러(약 23조원)로 2006년 160억 달러에서 26% 증가한 수치임. 품목별로는 화학제재가 전체의 63%로 대부분을 차지하고 있고, 지역별로는 북미가 46%로 절반임. 또한 축종별로 보면 가축과 반려동물의 비중이 서로 비슷한데, 앞으로 반려동물 시장이 더 늘어날 것으로 전망됨.

- 품목별 판매 비율 :화학제제 63%,백신 25%,사료첨가제 12%
- 지역별 판매 비율 :북미 46%,유럽 33%,기타 21%
- 축종별 판매 비율 :가축 59%,반려동물 41%

단위: 억 달러

연도	2006	2007	2008	2009	2010
시장 규모	160	179	191	186	201

[표 7] 동물용 의약품의 세계 시장 규모 추이

출처 : 농림수산식품부 자료 일부 수정

○ 동물용의약품의 해외 시장 규모 확대는 우리나라 동물용의약품 산업에 좋은 기회로 다가올 수 있음. 특히, 국내 시장 규모가 세계시장의 3%가 되지 않는 상황에서 우리나라 동물용의약품 업체들이 내수 시장보다는 해외 시장을 보다 적극 공략해야함

○ 다만, 선진국과의 격차 심화와 WTO및 FTA확대 등에 따른 시장 경쟁 가속화는 우리나라 동물용 의약품 산업이 반드시 극복해야할 문제로 부각됨.

나. 동물병원성 세균 연구개발 현황 및 전망

□ 국내 동물병원성 세균 연구개발 동향

○ 백신 산업을 크게 구분하면, 인체용 백신과 동물용 백신으로 나눌 수 있으며. 그중 본 그룹에서 연구할 부분은 동물용 백신에 관련된 분야임

- 우리나라의 동물용 백신 사업은 크게 성장하여, 이제는 선진국과 경쟁 할 만큼 국내의 수의 미생물학 분야도 급속히 발전하여 국내 동물자원산업의 발전에 기여하고 있음

○ 동물용 백신 관련 기술은, 가축의 질병예방 뿐만이 아니라 전 세계적으로 이슈화되고 있는 생물무기(두창, 탄저균 등), SARS(중증 급성 호흡기 증후군), AI(조류 인플루엔자)등 인수공통전염병(Pandemic zoonosis)에 대한 대응기술개발에 많은 공

헌을 하고 있으며, 국가적으로도 전략 사업으로 인식되고 있음

○ 국내 브루셀라감염증 및 살모넬라 감염증에 의한 피해는 전 세계적으로 가장 심각한 수준임(수천억 이상 추정)

○ 이러한 문제로 인하여 국내의 연구는 진단, 역학 및 예방분야에 집중되어 있으며, 숙주와 균의 상호작용에 기초한 연구는 전무한 실정이며, 기존의 균측 인자 해석에 중점을 둔 발병기전 해석과 감염 시 숙주의 반응에 기초한 오믹스 분석은 기초단계로 미흡한 실정이며, 실험동물 및 목적동물 감염 후 나타나는 시스템 생물(System Biology)분석이 미흡하여 이에 대한 대책이 요구되고 있음

○ 브루셀라균 및 살모넬라균은 세포내 기생하며 질병을 유발하기 때문에 숙주와 균의 상호작용에 기초한 연구가 필수적인 사안임

○ 전 세계적으로 브루셀라균 및 살모넬라균의 탐식기전 및 세포내 증식기전에 대한 연구는 진행되고 있으나, 브루셀라균의 탐식세포 내 탐식기전 및 증식기전 연구는 미흡한 실정임

○ 브루셀라균 및 살모넬라균의 숙수 세포 및 감염동물에서 발현되는 병원성 인자 및 발병기전에 대한 연구가 미흡한 실정임

○ 최근 병원체-숙주 상호작용을 총괄 분석하는 시스템 생물학(System Biology)은 질병의 발병기전 및 치료법 개발을 위해 활발하게 진행되고 있으며, 이를 토대로 한 세포내 기생성 세균 감염증 발병기전 해석이 기대되고 있음

○ 선진국의 경우 숙주의 수용체 매개 내재성 제어기전을 이용한 난치성 세균 감염병 치료 및 예방법의 개발에 박차를 가하고 있으며, 이는 감염의학의 획기적 발전을 구축할 것으로 기대됨

○ 국내의 경우 브루셀라 및 살모넬라 관련 전문가의 부족, 편향된 연구, 정책적 지원 부족 등으로 인하여 본 질병에 의한 피해가 매년 되풀이 되고 있으며, 국민보건에 상당한 위협을 초래하고 있음

○ 세균성 질병에 대한 백신 개발 : Gram 음성세균 백신의 경우 균체 성분인 LPS (lipopoly-saccharide) 에 의한 발열반응 등의 부작용이 있는 한편, 항원 분자가 너무 커서 항원제시 세포가 항원을 특이적으로 인식하지 못함으로 인해 백신의 효과가 떨어지는 경우가 많음

- 돼지 호흡기의 세균성 질병의 원인체인 *Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Actinobacillus* spp., *Hemophillus* spp. 등은, 균체 또는 균체를 파쇄하여 단백질만을 정제, toxoid화 시킨 subunit 백신이 단일 또는 복합 형태로 개발되어 성공적으로 사용되고 있음.

○ 그 중 살모넬라 관련 질병은 면역 기전의 특성상 사균 보다는 생균백신이 효과가 좋으나, 병원성을 없애기 위해 균체의 병원성 유전자를 제거하는 기술이 백신 개발의 관건임

- 닭의 병원체인 *Salmonella gallinarum*, *S. Typhimurium*, *S. enteritidis* 등으로부터 nutritional drift mutant를 이용한 비병원성 생균 백신주가 개발됨으로써 질병을 효과적으로 예방하고 있음

○ 기존의 연구들이 이미 알려진 병원성 인자에 대한 발병기작에 대한 단편적이고 일차원적인 연구가 대부분인 것에 비해, 다양한 오믹스 기법을 활용하여, 병원성 인자의 통합적 분석 및 표적 생체분자를 통하여 병원성 기작에 대한 통합적 연구를 토대로 본 질병을 제어 할 수 있는 연구가 추후 진행 될 것으로 판단됨

□ 해외 동물병원성 세균 연구개발 동향

○ 동물약품 세계시장규모는 2008년을 기준으로 볼 때 $17,000 million(약 19조) 수준으로 이 중 백신류는 전체 매출액의 약 24%(약 4조원)를 점하고 있음

- 시장의 나머지 45%는 동남아시아와 남미, 중동지역 등이 차지하고 있는데, 이 지역들은 주로 가축중심의 백신이 주를 이루며, 현재 동남아시아를 중심으로 점점 동물백신의 시장이 커져가고 있는 상황임

○ 국내 동물의약품 시장은 2008년 기준 5,663억 원이고 이중 동물백신시장은 1,171억 원으로 시장규모가 작은 편이지만, 최근 동물백신시장이 급속히 커지고 있으며, 매년 ~25%의 성장세를 보이고 있음

- 항생제에 대한 규제강화로 인한 대체효과와 치료대신 예방이라는 인식의 변화로 인해 최근 동물백신에 대한 수요가 커진 것으로 보여 짐

○ 일반적으로 화학제제에 비하여 상대적으로 고가의 제조설비와 전문기술이 요구되는 백신류 제조는 대개 소수의 다국적 선도기업이 주류를 이루는 것이 국제적인 추세로 보여 지며 국내 상황도 대동소이하여 제조업소는 5개 업체에 불과한 반면 수입업은 28개 업소가 등록되어 있음.

○ 기존의 불활화백신 생산기술로 다양한 가축 전염병 변이체 인자에 대해 신속하게 가축을 예방할 수 없으므로 이를 대체할 새로운 백신생산 기술이 필요함

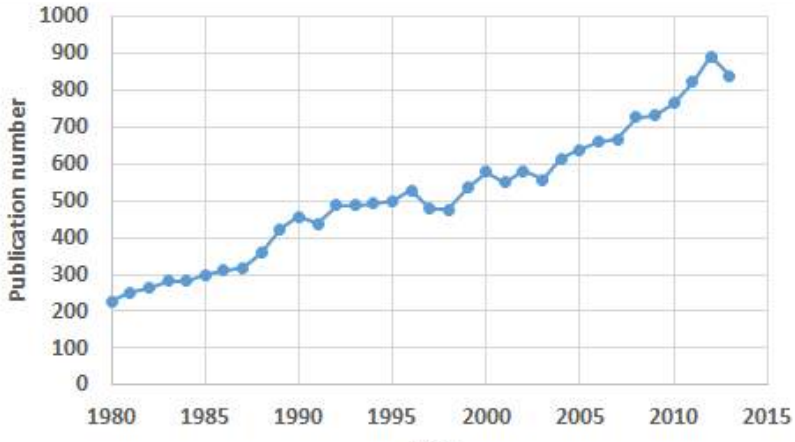
- 2010년 하반기부터 국내에 창궐한 구제역 전염병으로 약 3조원의 물질적인 피해와 이보다 더 심각할 수 있는 환경과 국민정신건강에 대한 피해를 고려해 볼 때, 매년 새로운 변종이 생기는 구제역과 조류인플루엔자 바이러스 등에 신속하게 대처할 수 있는 가축전염병 예방용 백신 개발기술이 절실함.

- 현재 사용되고 있는 동물 질병 백신들은 대부분 불활화백신으로 백신의 투여가 오히려 감염을 초례할 수 있다는 단점을 가지고 있으며, 특히 구제역과 조류인플루엔자 바이러스에 대한 불활화 백신은 연구시설의 부재와 고감염성 가축전염병 관련 연구 규제에 의해 국내 생산이 불가능함.

○ 국가 재난형 가축전염병의 효과적인 방제기술의 일부로 새로운 가축용 백신소재의 개발이 절실함

- 동물용 백신은 가축질병의 예방뿐만 아니라 전 세계적으로 이슈화되고 있는 생물무기(두창, 탄저균 등), SARS(급성 중증 호흡기 증후군), AI(조류인플루엔자) 등 이른바 Pandemic Zoonosis에 대한 가장 효과적인 관리방안으로 인식되고 있음.

○ 브루셀라 및 살모넬라균등 병원성을 나타내는 균의 감염 시 나타나는 유전체 발현 양상의 변화와 관련된 유전체 분석 기술과 관련하여 최근 20여 년 간 관련 논문 편수가 증가하는 것으로 보아 꾸준히 연구되는 기술임을 알 수 있음



[그림 5] 브루셀라 및 살모넬라균 감염 시 발병기전 규명 기술과 관련된 논문의 연도별 게재 현황

○ 브루셀라 및 살모넬라균등 병원성을 나타내는 균의 감염 시 생성되는 발병기전과 관련된 유전자의 발현 기작과 메커니즘에 관련하여 최근 20여 년 간 관련 논문 편수가 꾸준히 증가하는 기술임을 알 수 있었음

- 그러나 발현되는 유전자와 관련하여 백신 생성 기술에 연구는 아직 미비한 단계

제3절 공생미생물

1. 근권 미생물

가. 근권 미생물 관련 산업 현황 및 전망

□ 국내 근권 미생물 산업동향

○ 국내외에 친환경 미생물 후보는 다양하게 발굴되고 매년 미생물 농약, 미생물 비료의 특허건수가 증가하고 있는 상황에 비해 이들을 상품으로 개발하여 일부는 제품화 하여 보급되고 있음

○ 대부분 근권 미생물이나 내생 미생물을 배양을 하여 직접 이용 또는 유용 물질을 발굴하거나 메타유전체를 바탕으로 유용 유전자를 발굴하여 생물농약으로 개발하고 있으나, 근권의 메타전사체나 메타볼롬 분석기반의 접근은 전무함

□ 해외 근권 미생물 산업 동향

○ 생물농약의 연평균 증가율은 9.9%이며 중국의 경우 매년 미생물 농약 및 비료시장은 급속히 팽창하고 있음

- 2011년 중국 전체 농약의 12%가 생물농약이고, 미생물비료 매출액은 8조원으로 추산되며 이는 1억 2천만 톤 규모임. 이러한 중국의 생물농약 및 비료시장의 팽창은 국가적 차원의 지원을 바탕으로 한 지속적인 기초연구가 이뤄지기 때문임

○ 메타전사체의 특허 현황은 지금까지 국제적으로 오직 3건의 특허등록만이 있으며 연관성이 있는 특허 등록은 단 1건이고, 이는 포유류의 질병 상태와 연관된 미생물군집의 상태와 대사적 활성 분포를 나타내는 내용임

○ 근권 미생물의 메타유전체를 제외한 다양한 오믹스를 바탕으로 발굴된 유용유전자의 상품화는 미비한 편임

나. 근권 미생물 연구개발 현황 및 전망

□ 근권의 오믹스 연구

○ 국내의 메타게놈 연구는 환경의 다양성 분석 및 기능성 유전자 탐색에 초점이 맞추어져 있으며, 작물의 생육시기 및 재배 환경에 따른 근권 미생물의 메타게놈 분석은 연구가 매우 미흡함

○ T-RFLP 활용을 통한 형질전환 수박의 근권 세균 및 진균 군집에 대한 연구가 있었지만 국내에서 식물 근권에서 메타전사체와 메타볼롬을 분석하기 위한 연구는

시도된 적이 없음

○ NGS 기술의 도입으로 유전체 정보 기반 하에 배양이 어려운 대다수 미생물을 포함한 다양한 미생물이 식물 근권에 내생함이 밝혀지고, 특히나 식물의 생리조절에 관여하는 난배양 미생물에 대한 연구가 활발함

○ 작물환경에서의 전체 메타게놈(whole metagenome) 분석이 완료되지 않아, 전반적으로 메타전사체 연구가 미진한 실정임. 그나마 일부 토양의 메타전사체 분석 연구가 발표되었으나 작물 근권에서의 메타전사체와 메타볼로믹스에 대한 연구는 극히 부족함

○ 메타전사체 분석을 통해 밀, 귀리, 완두콩의 토양 환경 및 근권에서의 미생물군집 분석을 시도하였고, 각 환경에 따른 이질적인 결과를 확인함

- 밀이나 귀리에 비해 완두콩의 근권에서 훨씬 더 상이한 미생물군집을 확인하였으며, 진핵세포군은 완두콩 근권에서 5배 정도 더 풍부하게 존재함이 입증됨
- 이러한 메타전사체 분석은 다양한 샘플에서의 미생물군집 프로파일링을 가능하게 하고, 더 나아가 식물 종의 근권에 따라 상이한 kingdom(계) 레벨의 변화를 규명할 수 있었음

○ 애기장대의 유모기부터 개화기까지의 서로 다른 네 가지 발달 단계에 따라 근권 미생물 군집이 상이하게 나타났으며, 메타전사체 분석을 통해 각 발달 단계별로 81개의 특이적으로 나타나는 유전자의 발현을 확인함

○ 근권 미생물의 유전자 기능과 조절에 미치는 영향을 연구하기 위해 메타유전체학뿐만 아니라 메타전사체학 또는 메타볼로믹스의 융합적인 오믹스 연구를 통해 상호 보완적이고 포괄적인 연구로 확대되고 있음

□ 식물의 대사체 연구

○ 식물의 대사체 분석은 약용식물의 유전체학과 더불어 최근 많은 연구가 이뤄지고 있으며, 플라보노이드(flavonoids), 글루코시놀레이트(glucosinolates), 터페노이드(terpenoids), 알칼노이드(alkaloids), 그리고 폴리페놀(polyphenols) 계열의 대사물질 동정 및 기능 연구가 이루어지고 있음

○ 국내의 식물 대사체 연구는 태동 단계로 오배자, 이삭물수세미 등 자생식물 대사체에 대한 연구는 시도되었지만, 미생물군이나 자생 내생균의 변이에 따른 작물의 대사 물질대한 연구는 거의 전무함

○ 식물의 열매와 기능성 식물에 대한 대사물질 동정 및 기능 연구가 이루어지고 있음

□ 내생균의 기능 연구

○ 식물체 내 내생균의 기능에 대한 연구는 기주로 작용하는 곰팡이인 *Neurospora crassa*와 내생균 생활사의 상호적인 관계가 깨졌을 시 나타나는 기회성 병원균의 생활사 변화에 대한 연구를 제외하고는 국내외를 통틀어 거의 전무한 편임

2. 장내미생물

가. 장내미생물 관련 산업 현황 및 전망

□ 국내 축산업 현황

○ 국내의 농업 총 생산액 중 1/3 이상(38.3%, 2009년도)을 축산업이 차지하며 농산물 생산액 상위 10개 품목 중 6개가 축산 관련 분야임

- 이 중 한우는 현재 전국적으로 271만 1천 마리가 사육되고 있으며(2014년 1/4분기 가축동향조사, 통계청), 국민 소득 및 식생활의 변화에 따라 산업규모(4조원 이상)가 꾸준히 증가하고 있는 추세임

○ 1993년 축산법 제 43조에 의한 축산물 등급화 거래법에 따라 축산물 등급제가 적용되었고, 2001년 쇠고기 수입개방에 대응 “한우산업 발전대책”을 마련하여 2002년 축산물의 소비촉진 등에 관한 법률을 도입하였으며, 동년 8월부터 계란 품질등급제(4개 등급: 1+, 1, 2, 3)를 실시함

○ 쇠고기의 경우 소비자의 선택 기준으로 육질등급(5개 등급: 1++, 1+, 1, 2, 3)과 유통과정에서의 거래지표로 육량등급(3개 등급: A, B, C)로 등급을 표시하며 모든 국내산 쇠고기는 등급판정 후에 유통이 가능함

○ 2013년 기준으로 전국 한우 축산농가의 최상위 육질등급(1++) 출현 비율은 전체 959,751두 중 88,772두이며(9.2%, 표 1), 축산농가 소득과 밀접한 관련이 있는 등급별 경락단가의 편차가 쇠고기의 육질 등급에 따라 매우 크게 발생함

[표 8] 한우 육질 및 육량 등급 출현율

종별		한 우				
성별		암(두)	수(두)	거세(두)	계(두)	출현 비율(%)
육	1++	16,486	13	72,273	88,772	9.2
질	1+	64,063	77	137,795	201,935	21
	1	154,130	651	142,732	297,513	31
	2	191,304	5,493	63,268	260,065	27.1
	3	81,598	21,234	5,028	107,860	11.2
	D	3,003	235	368	3,606	0.4
육	A	152,452	23,962	123,506	299,920	31.2
량	B	270,747	3,223	186,440	460,410	48
	C	84,382	283	111,150	195,815	20.4
소계		510,584	27,703	421,464	959,751	100.0

※ 출처: 축산물품질평가원, 시도:전국, 조회기간:2013.01.01~2013.12.31

□ 해외 친환경 생물 비료 및 생물 농약 개발 현황

○ 산업화 이후 전 세계적인 인구 증가에 따라 급격히 늘어난 식량 수요 증가는 농산물 생산의 기하급수적인 증가를 요구하였고 그에 따른 농산물의 질병 예방을 위하여 화학 비료, 농약 등의 사용 또한 급증하였음

○ 하지만, 최근 식량의 수요가 충당되고 인류의 삶의 질이 향상됨에 따라 농산물 재배에 있어 화학 비료, 화학 농약의 사용보다는 친환경 생물 비료, 생물 농약의 사용에 대한 관심과 수요가 높아지고 있음

○ 현재 화학 비료 및 농약을 사용하지 않는 친환경 농산물 및 식품 생산 증가의 세계적 추세 변화에 발맞추어, 국내에서도 화학 비료 및 농약을 사용하지 않거나 매우 저용량의 화학 농약의 사용을 허용하여 생산한 친환경 농산물, 친환경 식품의 시장 규모는 점점 증가하고 있음

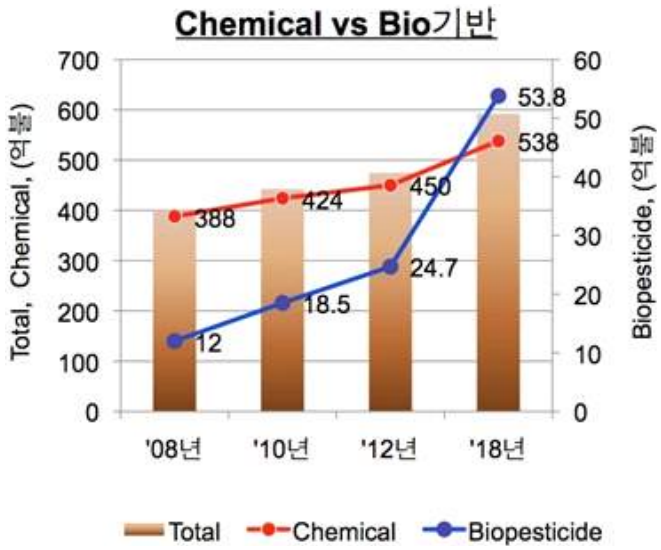
[표 9] 세계 생물농약 시장의 매출액 동향 및 전망

단위: 백만$

지역	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2010	성장률(%)
미국	211	218	226	242	278	317	352	445	7.8
캐나다	5	5	6	6	7	8	9	13	9.2
유럽	66	68	73	82	402	125	150	259	14.6
아시아	55	57	61	68	80	95	111	171	11.9
남미	43	44	45	48	53	58	63	74	5.7
기타	7	7	7	8	9	10	12	19	9.3
계	387	399	418	454	531	613	697	979	9.7

자료: Biopesticides- a grobal strategic business report, GIA, 2006, 김달수, 2007B, "생물농약의 개발현황과 전망(2) 산업으로서의 현황 및 발전방향," 「생활과 농약」 제28권 제3호 통권226호, 한국작물보호협회지에서 재인용

○ 화학 비료, 화학 농약을 사용하지 않거나 용량을 줄여 생산한 친환경 농산물 외에도 미생물 비료 등 생물 소재를 이용한 친환경 생물 비료, 생물 농약의 사용 역시 증가하고 있고, 2018년에는 생물농약의 사용이 화학농약의 사용을 앞설 것으로 전망하고 있음



[그림 6] 작물 보호제 시장 성장 전망

○ 화학 비료 및 화학 농약의 사용을 줄이고 생물 비료, 생물 농약 등을 사용한 친환경 농산물의 생산 증가가 요구되는 세계적 추세에 맞춰 실제 농작물 생산 환경으로부터 작물 생장 유용 미생물 및 기능성 유전자를 발굴하여 농·식품 산업에 응용함으로써 친환경 작물 생산의 증가 및 환경 보호에 기여할 수 있음

나. 장내미생물 연구개발 현황 및 전망

□ 반추 동물 장내미생물 연구의 국내 동향

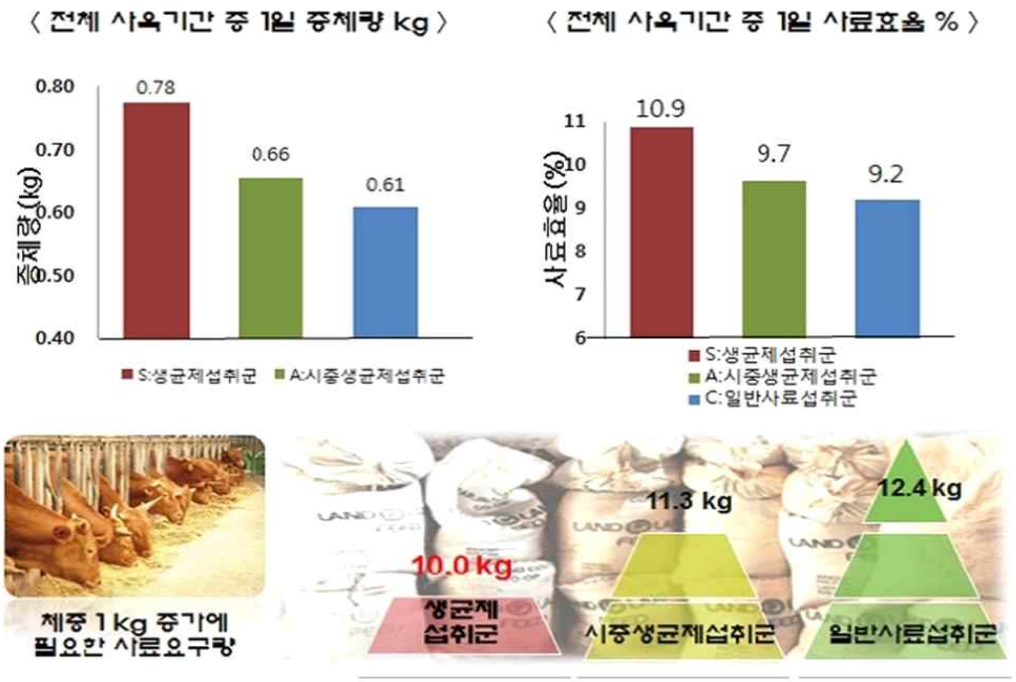
○ 반추 동물 미생물 연구 분야에서 국내 연구자 그룹에 의해 체계적으로 위장관 내 미생물 군집을 연구하는 분야는 아직 활발하지 않으며, 수행된 대다수의 연구가 반추 동물의 소화기관에서 균주를 분리/동정하여 보고하는 수준에서 머물고 있음

○ 최근 한국식품연구원 임성일 박사팀이 한우의 증체량 증가를 목적으로 쌀의 부산물인 미강을 원료로 미생물을 발효시켜 급여함으로써 한우의 생육을 촉진하여 주목을 받고 있음

○ 개발한 복합미생물 생균제를 급여한 실험군이 생균제를 섭취하지 않은 일반 사료 섭취군과 비교하여 사육기간이 4개월가량 단축됨이 보고되었으며, 이는 장기적으로 사료비 절감효과에 따른 축산농가의 경제적 어려움을 해소할 수 있는 방안을 제시할 수 있을 것으로 기대됨.

○ 고품질 한우 생산을 위해 복합미생물 생균제를 구성하는 각각의 단일미생물이 한우의 증체량에 미치는 영향을 규명하고, 차세대 염기서열 분석법으로 축적된 데이터와 미생물의 광범위한 분리/동정 기술을 교접하여 숙주의 증체량의 증가 및 감

소와 연관성을 가지는 미생물을 기능적 측면에서 이해하려는 후속 연구가 수반되어야 함

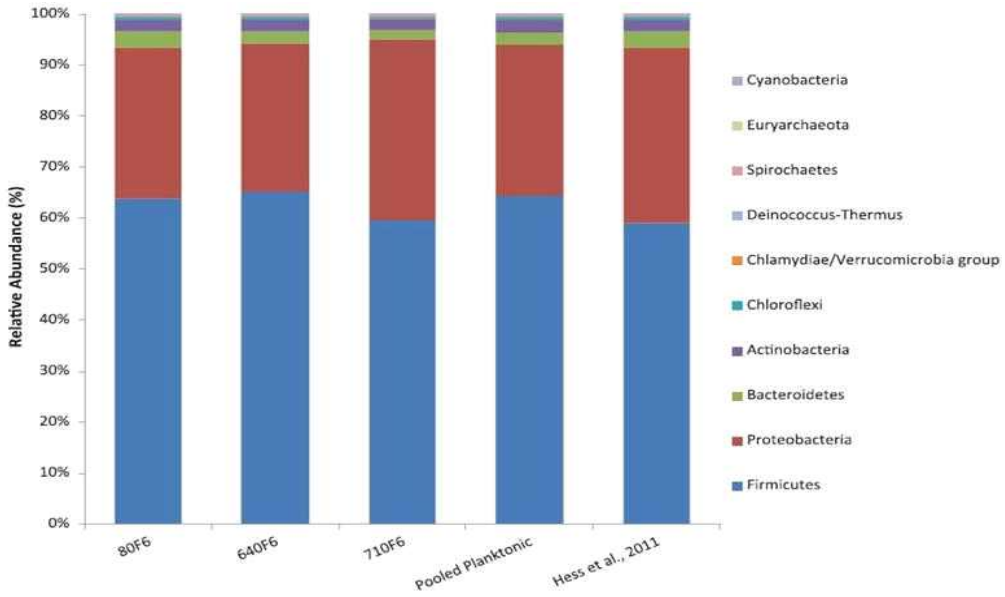


[그림 7] 복합미생물 생균제의 한우 증체량 증가 효과

□ 반추 동물 장내미생물 연구의 국외 동향

○ NGS 방법은 소, 돼지, 닭 등의 경제 동물의 위장관내 미생물 군집 연구에 활발히 적용되고 있음

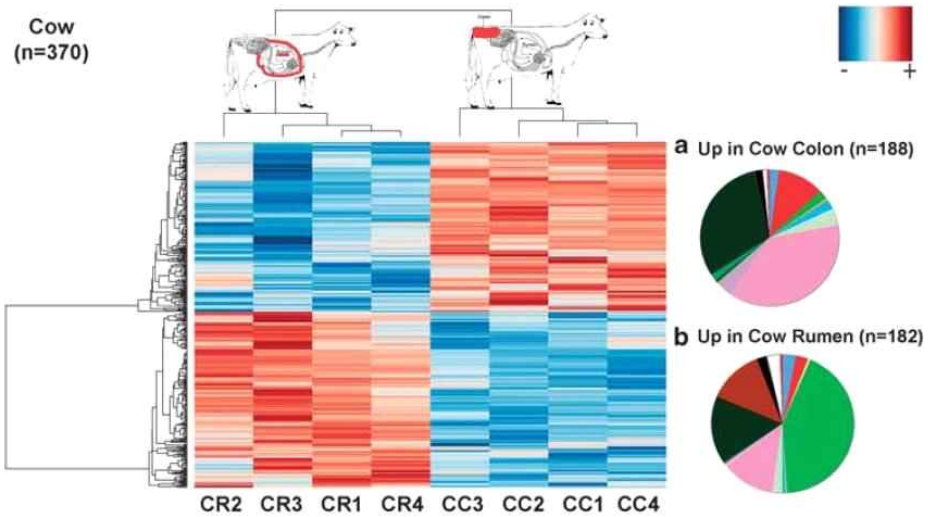
○ 반추 동물의 경우 우리에게 젖소로 알려진 홀스테인(Holstein dairy cow) 종의 반추위의 미생물 군집을 조사한 연구에서 phylum(문, 門)인 *Firmicutes*에 속하는 박테리아 그룹이 크게 우점하며, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*에 속하는 박테리아 그룹이 차례로 우점하고 있음이 보고된 바 있음



[그림 8] 홀스테인 종의 반추위 내 미생물 군집 조사

○ 홀스테인 종의 반추위 내 미생물 군집을 조사한 다른 연구에서 섬유질 배합을 달리한 사료를 급여하였을 때 조사료의 배합 비율이 높은 실험군의 경우 *Firmicutes*에 속하는 박테리아 그룹이 크게 우점하는 반면, 농후사료의 배합 비율이 높은 실험군에서 *Bacteroidetes*에 속하는 박테리아 그룹이 크게 우점하는 결과를 나타났음

○ 사료의 배합 비율 따라 반추위의 미생물 군집 간 상당한 차이가 있음을 알 수 있으며, 이는 최상의 사료 배합 비율과 반추위 내 미생물 군집의 상관성을 통계적인 지표와 함께 꾸준히 모니터링 할 경우 고품질 육우/낙농제품의 생산성을 증대시키는 효과를 기대할 수 있음



[그림 9] Microarray기반 반추 동물의 결장 미생물 군집 분석 결과

[표 10] 사료 배합 비율(왼쪽)에 따른 홀스테인 종의 장내 미생물 군집 변화 (오른쪽)

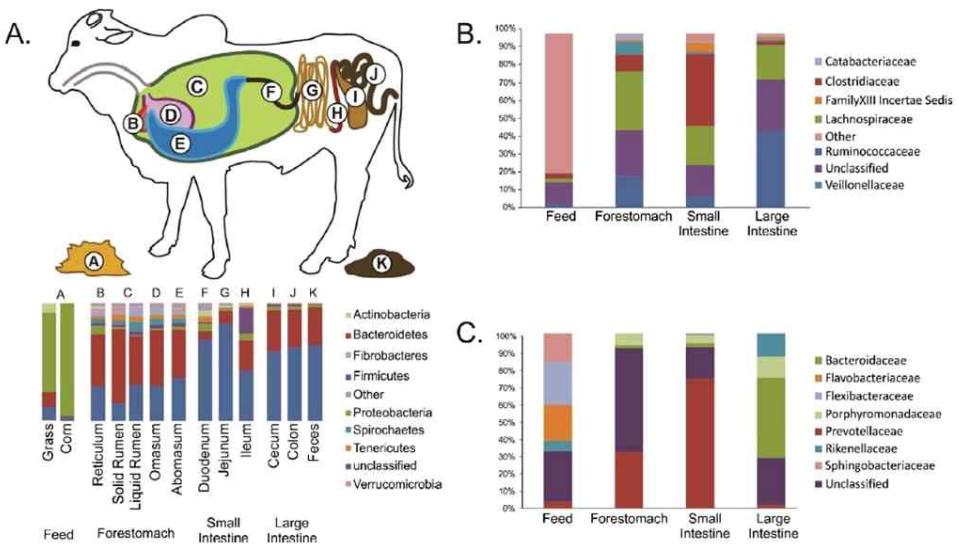
Ingredients (%)	G1	G2	G3
Soybean	4.0	4.8	4.9
Corn kernels	2.5	3.0	2.5
Rice bran	1.2	1.4	2.7
Dried cassava skin	0.4	1.9	3.5
Cassava	1.6	7.5	17.3
Sugar	1.0	2.3	2.3
Urea	0.2	0.4	0.6
Palm	1.2	2.4	8.3
Mineral premix	0.1	0.1	0.1
Salt	0.2	0.2	0.3
Purple guinea grass	87.6	76.0	57.5
Total	100	100	100

Phylum	Cow rumen		
	G1	G2	G3
Acidobacteria	0.01	0.00	0.01
Actinobacteria	0.06	0.02	0.20
Bacteroidetes	51.78	70.37	72.32
Fibrobacteres	1.37	0.97	0.32
Firmicutes	37.23	22.33	19.32
Proteobacteria	4.97	3.93	5.28
Spirochaetes	0.88	0.33	1.04
Tenericutes	1.19	0.54	0.14
Other	2.51	1.52	1.39
Total	100.00	100.00	100.00

○ 반추 동물의 장관 내 미생물 군집 연구는 상대적으로 보고된 논문 수가 많지 않으며 microarray 기술을 기반으로 맹장(cecum) 및 결장(colon)의 미생물 군집이 보고된 바 있음

○ 2013년에 이르러 NGS 기술이 적용되어 Brazilian Nelore steer의 십이지장(duodenum), 공장(jejunum), 회장(ileum), 맹장(cecum), 결장(colon), 및 분변(feces)에 존재하는 미생물 군집이 규명됨

○ 반추 동물의 장관 내 미생물 군집은 반추위의 미생물 군집과 상당한 차이를 나타내는 것으로 보고됨



[그림 10] Brizilian Nelore steer의 장관 내 각 부위 별 미생물 군집 연구

3. 지의류

가. 지의류 관련 산업 현황 및 전망

□ 지의류생물소재 연구 인프라 구축 및 활용

○ 한국연구재단 지원 연구소재은행사업을 통하여 한국지의류연구센터를 중심으로 국내외 미 연구 지의류 및 극한환경 서식 지의류에 대한 집중적인 생물소재 확보가 성공적으로 진행되고 있음

- 2015년 기준 지의류 생체시료 25,000여점, 지의류형성곰팡이 균주 1,500여점, 지의류내생곰팡이 균주 4,000여점, 지의류형성곰팡이 배양산물 chemical library 2,000여점이 확보. 지의류형성곰팡이와 배양산물과 관련한 지의류생물소재 확보 실적으로는 아시아뿐만 아니라 세계적으로도 제일의 지의류생물소재 확보 수준임
- 2014년 국내 지의류 연구소재활용실적은 10개 기관에서 총 49건으로 지의류형성곰팡이 273균주, 지의류형성곰팡이 배양산물 1,352점을 활용한 연구 및 산업적 활용이 이루어짐

○ 최근 국내에서 지의류생물소재의 산업적 활용은 화장품업계를 중심으로 이루어지고 있으며 새로운 기능성 화장품 소재로서 지의류생물소재에 대한 관심이 증대되고 있음

- 화장품 제조 시 사용되는 화학방부제 사용이 유럽을 중심으로 2015년부터 금지됨에 따라 천연방부제 개발이 시급한 실정이며, 특히 고가 화장품을 중심으로 글로벌 화장품 회사에서 이에 대한 수요가 급증함
- 국내 화장품 원료 공급 회사뿐만 아니라 대기업 생활용품 사업부분에서도 새로운 천연방부제로서 지의류 유래 천연물에 대한 탐색 및 산업화 시도가 이루어지고 있음
- 또한 국내에서 방부 기능이외에도 자외선 차단능, 미백 효과를 동시에 지니는 다기능성 화장품 소재로서 지의류 유래 천연물에 대한 산업화 시도가 활발하게 이루어지고 있음

○ 천연물 신약 개발을 위한 지의류생물소재의 활용도 꾸준하게 증가하고 있으며, 국내에서 지의류 유래 천연물의 약리활성과 관련되어 등록된 특허는 “제 2형 당뇨치료제”, “헬리코박터 치료용 항생제”, “치매개선제” 및 “항산화제” 및 “항암제” 등이 있으며, 최근 들어 줄기암세포(stem cancer cells) 치료제 개발을 위한 연구가 집중적으로 진행되고 있음

- 향후 새로운 기작과 작용점을 지닌 항암제 개발이 기대되고 있으며, 이와 더불어 약리활성이 확인된 지의류 유래 천연물의 산업화를 위한 대량생산 문제는 여전히

해결되고 있지 않은 상황에서 유전공학적 기법을 이용한 지의류 물질의 대량생산 연구가 국내 연구진들에 의해 활발하게 진행되고 있음

□ 국내외 천연물신약 시장 동향

○ 천연물신약은 미국 FDA의 최초 승인 이래 지속적인 성장 추세를 보이고 있으며 천연물 관련 의약품의 수와 시장의 규모 또한 지속적인 증가를 보이고 있음

○ 2008년 세계 제약시장은 7,730억 달러를 기록하였으며, 2010년 8,746억 달러, 2013년경에는 9,750억 달러 규모로 연 4~7%의 성장을 지속할 것으로 예상되고 있으며, 2020년에는 1.3조 달러까지 성장할 것으로 전망하고 있음

○ 2005년도 전 세계 천연물 유래 의약품 및 바이오 의약품 시장은 910억 달러 이상의 가치가 있으며, 전체 의약품(2005년 540억 달러)의 약 60%를 차지함

[표 11] 천연물 시장 규모

구 분	2012년	2013년	2014년
해외시장	779억 달러	888억 달러	1,012억 달러
국내시장	4.23억 달러	5.18억 달러	6.22억 달러

출처: 제 3차 천연물신약연구개발촉진계획 수립, 한국보건산업진흥원 (2011. 1)

○ 전 세계 천연물의약품 시장의 규모는 23조원 이상으로 추정되고 있으며(건강기능성 식품 제외) 이 중 전문의약품이 18조원 이상의 규모를 차지하고 있다. 또한 천연물의약품 시장은 연평균 30% 이상의 가파른 성장률을 보이고 있어 시장의 요구에 부합하는 천연물신약 개발은 성공 가능성이 높을 것으로 판단

○ 천연물신약 1개 개발 시 세계적으로 연간 1조원~2조원 규모의 매출과 매출의 20~50%순이익 창출이 가능하며(2010.1 한국바이오협회) 세계에서 판매되고 있는 상위 25개 제품 중 42%가 생물학 제제·천연물 의약품 또는 천연물 유래 단일물질이며, 현재의 약전에 수재된 의약품 중 25%는 식물유래 의약품임

○ 미국에서 허가받은 천연물의약품은 Veregen과 Fulyzaq이 있음

- 미국의 1호 천연물의약품인 Veregen은 녹차 잎 추출물을 이용해 만든 생식기사마귀(genital warts)의 치료제로 2006년 FDA 승인을 받은 이후에 미국, 스위스, 독일, 오스트리아 등 여러 국가에서 공격적으로 시장을 확장하고 있으며, 연매출은 1,700만 달러를 기록하고 있으며 연평균 158%의 높은 성장률을 보이고 있음

- Fulyzaq는 2012년에 FDA 승인을 받은 에이즈 환자의 설사치료제로 미국 최초의 경구 천연물신약으로 매출 규모는 2013년 1,800만 달러, 2014년 2,600만 달러로 예상되어 근시일 내에 Veregen을 넘어 미국 1위 천연물신약이 될 것으로 예상됨

- 현재 적응증 확장을 위한 임상 연구로 미국에서 소아 설사(임상 1상), 과민성대장증후군(임상 3상)에 대한 연구가 진행되고 있으며 적응증 확장이 성공적으로 이루어질 경우 미국 전체 천연물의약품 시장이 크게 확대될 것으로 기대

○ 미국에서는 현재 임상 2상 진행 중인 후보물질은 20개이며 이 중 10개가 전문의약품에 해당되며, 임상 3상 연구 중인 17개의 후보물질 가운데 3개가 전문의약품에 해당

- 미국에서 개발 중인 대부분의 파이프라인 제품들은 상대적으로 unmet needs가 높은 중증질환을 타깃으로 하고 있으며 이는 미국에서 천연물신약이 보조 치료제가 아닌 합성신약과 대등한 의약품으로 인식되고 있음

○ 중국의 천연물의약품(TCM, Traditional Chinese Medicine)의 경우 전체 의약품 시장의 22.7%를 차지하고 있으며 전문의약품이 높은 비중을 차지하고 있음

- 최근 5년간 연평균 35%의 고성장을 기록해왔으며 향후에도 그 성장세가 이어질 것으로 예상됨

- 정부의 육성 지원책, 천연물 개발사들의 현대화 노력, 처방 천연물의약품의 보험급여, 인프라 확장, 환자들의 천연물 의약품에 대한 긍정적 인식 등이 조화를 이루어 급속한 성장을 뒷받침하고 있음

- 특히 중국에서는 천연물의약품이 일반 합성의약품과 대등한 치료제로 인식되고 있으며 경구뿐만 아니라 경피, 주사제 등 다양한 제형으로도 사용됨

- 심혈관계, 부인과, 근골격계 질환에 대한 의약품 개발이 집중되어 있고, 은행잎을 이용한 제품들이 파이프라인에 상당수를 차지하고 있음

- 중국에서는 풍부한 과거 천연물 사용 지식을 바탕으로 천연물의약품의 경쟁력을 구축하고 미국, 유럽 등 선진국 시장 진출을 계획 중에 있음

○ 국내 천연물신약 시장을 살펴보면 2005년 이후 국내 의약품 총생산은 꾸준하게 증가하고 있으며 5년간 연평균성장률(CAGR)은 4.5%로 국내총생산 연평균성장률(11.5%)과 제조업GDP 연평균장률(9.2%)에 못 미치지만, GDP대비 비율과, 제조업 GDP 대비비율은 꾸준히 증가하고 있음

○ 국내에서는 2010년 동아제약의 스티렌(850억), SK 케미칼의 조인스정(250억) 등 2개 제품의 매출액이 1000억 원을 넘은 것으로 조사 되었으며 보건복지부가 2010년 가을 국회에 제출한 “보건복지부 지원 신약 누적매출액”자료에 따르면 총 17개의 국내 개발 신약 중 천연물신약의 매출액 비중이 상당히 높으며 파급효과가 높음

○ 현재 천연물신약이 2011년 상반기에 3건이 허가되면서 신약시장에서의 천연물신약의 중요성이 강조되고 있는 실정이며 2010년 천연물관련 의약품의 신규품목허가는

60건에 이르며, 그중 70%가 관절염 치료제인 것으로 나타났으며, 2010 천연물신약 연구개발 특허 동향 조사보고서에 의하면 신경, 항암제 연구가 증가하고 있음

□ 지의류 활용 산업화 현황 및 문제점

○ 국외의 경우, 대부분 자연에서 채취한 지의류로부터 특정 물질(예를 들어 우스닉산)을 추출한 다음 여러 형태의 제품 원료로 이용하고 있음

- 대표적인 제품으로는 염증치료제가 개발되어 있으며, 향수 및 방향제 등 다양한 생활용품들이 개발되어 시판되고 있음
- 하지만 지의류 원료의 공급 측면에서 고부가가치의 신약이나 산업용 소재로는 이용에 많은 제한이 따르고 있어 지의류 물질에 대량생산을 위한 발효 공학적, 분자생물학적 기반기술 개발이 시도되어지고 있음

나. 지의류 연구개발 현황 및 전망

□ 지의류형성곰팡이의 whole genome sequencing (WGS)

○ 전 세계적 자낭균의 약 40% 차지하고 있는 지의류형성곰팡이는 현재까지 약 14,000종이 보고되어 있지만 2014년까지 지의류형성곰팡이 WGS는 공식적으로 보고된 바가 없을 정도로 다른 곰팡이 분류군에 비하여 생물정보학분야 및 유전체학 분야에서 연구가 이루어지 않은 미활용 미생물에 속함

○ 자연 상태에 존재하는 지의류는 조류(algae)와 공생하는 공생체로 존재하기 때문에 지의류형성곰팡이의 WGS를 위해서는 순수하게 분리된 지의류형성곰팡이 DNA 확보가 선결되어야하지만, 지의류형성곰팡이의 특성상, 분리 및 배양에 많은 어려움이 있어 현재까지 다른 곰팡이에 비하여 유전체학 연구가 활발하게 이루어지지 않고 있는 실정

○ 현재까지 WGS가 완료된 지의류형성곰팡이는 미국 1균주, 아이슬랜드 2균주, 일본 1균주, 중국 1균에 불과하지만 한국지의류연구센터에서는 6종의 지의류형성곰팡이의 WGS를 완료하여 이 중 5종의 지의류형성곰팡이의 WGS에 대한 학술보고를 완료한 상태로 전 세계적으로 지의류형성곰팡이의 WGS 분야에서 가장 많은 유전체 정보를 확보하고 있음

- 2014년에 최초로 지의류형성곰팡이의 WGS를 처음으로 공개, 현재 확보된 5종의 지의류형성곰팡이의 WGS에 대한 comparative genomics 분석을 실시 중에 있으며, 지의류공생관련 유전자, 극한환경 내성 관련 유전자 및 지의류 2차대사산물 관련 유전자 발굴을 시도하고 있음

□ **지의류형성곰팡이의 2차대사산물 생합성 관련 PKS 유전자군 탐색 및 이형질체 발현 시스템 개발**

○ 지의류형성곰팡이가 생합성하는 지의류 물질들은 대부분 지의류에 의해서만 생성되는 독특한 물질로 다양한 약리 및 생리활성을 지니고 있는 것으로 알려지고 있음. 하지만 지의류의 낮은 생장률과 적은 생물량(biomass) 때문에 유용물질을 확인하고도 실제 산업화에 성공한 사례는 없는 실정

○ 이러한 이유로 10여 년 전부터 자연 서식 지의류로부터 물질을 추출 확보하는 대신에 약리 및 생리활성이 우수한 지의류 2차 대사산물 생합성에 관여하는 PKS 유전자에 대한 탐색과 발굴, 이들 유전자 군을 생장이 빠른 사상성 곰팡이(예: *Aspergillus*)에 도입시킨 형질전환체를 개발하고 지의류 PKS 유전자의 이형질체 발현을 통한 지의류 물질의 대량생산 기술 개발이 시도되어 지고 있음

○ 한국지의류연구센터에서는 국내외에서 확보한 지의류형성곰팡이로부터 다양한 PKS 유전자들의 정보를 확보하여 새로운 지의류 PKS 유전자들을 여러 차례에 걸쳐 학술논문 보고를 완료하였으며, 이들 PKS 유전자 중 일부는 이형질체 발현시스템 개발을 통하여 지의류물질의 대량생산 기반 기술 개발을 추진 중에 있음

- 현재 상황에서 지의류형성 곰팡이의 PKS 유전자 관련 연구와 이형질체 발현시스템 개발 분야에서 세계적 수준의 연구 개발을 선도하고 있으며, *Aspergillus nidulas*를 이용한 이형질체 발현시스템에서 생성된 물질들의 구조 동정 및 생리활성 연구가 세계 최초로 진행 중에 있음

□ **지의류형성곰팡이의 유전자 기능 규명을 형질전환체 개발**

○ 지의류형성곰팡이의 유전자 기능 특히 2차대사산물 생합성 관련 PKS 유전자들의 기능 분석을 위해서는 반드시 형질전환체가 필요하지만, 2014년까지 지의류형상곰팡이의 형질전환체 개발이 이루어지지 않은 상태였다

- 이는 배양 가능한 지의류형성곰팡이는 형질전환체 필요한 포자나 young mycelia를 생산하지 못하기 때문에 여러 연구자들이 다양한 방법으로 시도를 해 왔지만 성공하지 못 한 상태임

○ 국내 연구진에 의해 지의류형성 곰팡이 중에서 이형성(dimorphism)을 띠는 지의류형성곰팡이의 효모형(psedoyeast) 세포를 이용하여 세계 최초로 지의류형성곰팡이의 형질전환체를 개발하여 지의류형성곰팡이 유전자 기능 분석을 위한 연구기반이 구축됨

○ 사상성(filamentous) 세포를 이용한 지의류형성곰팡이의 이형질체도 2015년에 개발되어 지의류형성곰팡이의 유전자 기능 분석 분야에서 세계 최고의 연구 수준을 보유하게 되어 향후 지의류 물질의 산업화를 위한 대량생산 기반 기술 개발이 가속화 될 것으로 전망되고 있음

□ 지의류형성곰팡이의 유전체 연구 개발 현황 및 전망

○ 국내에서 진행되고 있는 지의류형성곰팡이의 유전체 연구개발 분야 중에서 국외의 경우 지의류형성곰팡이의 WGS 분야만이 진행되고 있으며, 이 경우에도 생물학적 모델이 없는 생물정보학 기반 유전체 비교 분석이 주를 이루고 있음

○ 지의류 2차대사산물 생합성 관련 PKS 유전자의 이형질체 발현과 관련된 연구개발 분야는 현재까지 진행되지 못하고 있으며, 국내에서 개발된 지의류형성곰팡이의 형질전환체 시스템을 참고하여 자체적으로 형질전환체 개발을 추진하고 있는 것으로 알려지고 있음

○ 다만 미국에서 지의류 형성 곰팡이의 PKS 유전자군과 같이 크기가 매우 큰 유전자들을 이형질체 발현시킬 수 있는 시스템이 개발되어 국내 연구진과 공동으로 지의류형성곰팡이의 PKS 유전자군들이 생산하는 물질과 이들 물질들의 기능성 규명 연구를 본격적으로 시작하고 있음

제 3 장

세부추진계획

제3장 세부추진계획

제1절 식물병원성 미생물

1. 식물병원성 진균

유전체학을 기반으로 식물병원성 진균의 병원성 관련 유전자, 진균독소를 비롯한 이차대사산물 생합성 유전자, 환경스트레스 저항성 유전자를 동정하고, 기능 유전체학적 접근을 통해 유전자들의 조절기작을 유전체 수준에서 구명하여 식물병 방제 체계를 구축

➤ 배경 및 필요성

□ 식물병원성 진균에 의한 국내외 피해 심각

○ 친환경농법 및 유기농 확산으로 농약 사용량의 감소는 농생태계 내에서 다양한 미생물상 유지에 긍정적인 측면이 있으나 더불어 식물병원성 진균의 밀도가 폭발적으로 증가할 위험을 내포하고 있음

○ 최근 전 세계적인 기후 변화로 인하여 붉은곰팡이병, 키다리병, 균핵병, 잿빛곰팡이병과 같은 식물 진균병이 다발하고 있으며 심각한 수량 손실을 야기함으로써 안정적인 식량 공급을 위협하고 있음

○ 벼의 경우 키다리병 발생이 2005년 이후 지속적으로 발생하고 있으며 2014년 도열병이 전남지역에서 대발생하였고 붉은곰팡이에 의한 이삭마름병도 지속적으로 증가하고 있음

○ 시설재배지의 경우 특정 식물병원성 진균이 시설 내에 집적되고 있으며 약제저항성 균의 등장으로 방제에 어려움을 겪고 있음

○ *Fusarium*, *Alternaria* 등을 포함한 다양한 식물병원성 진균이 직접적인 수량 손실뿐 아니라 진균독소를 생성하여 작물을 오염시켜 이를 섭취한 인축에 진균독소중독증을 유발하여 심각한 사회 문제를 야기하고 있음

➤ 연구 개발 목표

□ 유전체학적 접근 방법을 통한 신규 병원성, 이차대사산물 생합성, 환경스트레스 저항성 유전자 발굴

○ 벼, 밀, 보리, 옥수수에 병을 일으키는 식물병원성 진균을 대상으로 유전체학적 분

석을 기반으로 신규 병원성, 이차대사산물 생합성, 환경스트레스 저항성 유전자를 대량 발굴

□ 기능 유전체학적 접근을 기반으로 유전자들의 기능 및 조절기작을 유전체 수준에서 규명

○ 발굴된 유전자들의 기능을 구명하기 위한 시스템을 구축하고 인터엑톰, 전사체학을 기반으로 유전자들의 기능 및 조절기작을 유전체 수준에서 규명하여 식물병 방제 체계 구축을 위한 자원 확보

➤ 주요 연구 개발 내용

□ 식물 병원성 진균의 유전체 분석

○ 주요 곡류 침해 식물 병원성 진균의 유전체 분석

○ 신규 병원성, 이차대사산물 생합성, 환경스트레스 저항성 유전자를 대량 발굴

□ *In plant* RNAseq 수행 및 분석

○ 식물에 해당 식물 병원성 진균을 접종 후에 발병 단계 별로 전사체 분석

○ 발병 단계별 공통적/특이적으로 발현되는 유전자 탐색

□ 기능 유전체학적 접근을 기반으로 유전자들의 기능 및 조절기작을 유전체 수준에서 규명

○ 기능 유전체학을 위한 형질전환 및 표현형 스크리닝 시스템 구축

○ 식물 병원성 진균의 변이균주 라이브러리 구축

○ 인터엑톰, 전사체학을 기반으로 유전자들의 기능 및 조절기작을 유전체 수준에서 규명하여 식물병 방제 체계 구축을 위한 자원 확보

□ 신규 발굴 유전자/단백질을 대상으로 항진균제 스크리닝

○ 변이균주 라이브러리의 표현형 분석을 통한 병원성 유전자, 이차대사산물 생합성 및 환경스트레스 저항성 유전자를 발굴하고 이를 저해하는 물질을 화합물 라이브러리를 이용하여 탐색

➤ 기술개발 체계

➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21 예산
식물병원성 진균	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**16**
유전체/전사체분석	1.5	1.5	1	0.9	0.4	0.4	0.2	0.2	6.1
대단위 돌연변이집단구축	0.5	0.5	1	0.9	0.7	0.7	0.2	0.2	4.7
유전자 기능 연구 및 조절 기작 연구				0.2	0.4	0.4	0.6	0.6	2.2
항진균제 발굴 및 최적화 기술개발					0.5	0.5	1	1	3
총예산대비 비중(%)	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	100.0%

➤ 기술개발 로드맵

중점연구영역		1단계				2단계				연구개발 목표
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
식물 병원성 진균 연구	식물 병원성 진균의 유전체/전사체분석	공기전반 진균의 유전체 해독			식물 병원성 진균의 비교유전체 연구					- 식물 병원성 진균 신규 유전체 해독 2건 - 식물 병원성 진균 *in plant* 전사체 분석 - 신규 병원성 관련 유전자 네트워크 구축 논문 2건
			공기전반 진균의 발병관련 전사체 해독							
				병원성 관련 유전자 및 환경스트레스 저항성 유전자 대량발굴						
					병원성 관련 유전자 발굴 및 유전체 네트워크 구축					
	병원성 규명을 위한 대단위 돌연변이체집단구축				대단위 돌연변이체 집단 구축					- 대단위 돌연변이주 1,000주 제작 - Phenome 분석 관련 논문 2건
					표현형 스크리닝 시스템 구축					
						Phenome 데이터베이스 구축				
	유전자기능 및 조절기작연구				인터엑톰 연구를 위한 clone-library 제작					- 식물-병원체 상호작용 관련 논문 2건
						식물-병원균 상호작용에 관련된 단백질분석				
	항진균제 발굴 및 최적화 기술 개발					항진균제 스크리닝법 확립				- 항진균 스크리닝법 5건 이상 확보 - 항진균 후보 약물 5건 이상 발굴 - 실용화/산업화 2건 이상
								항진균제 in vivo 검정 및 실용화		

'15~'21 투자계획(억원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	총 투자액
	2	2	2	2	2	2	2	2	16

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 전사체기반 데이터베이스 구축 및 제공을 통한 국제 연구진과의 정보 교류 및 식물병 방제 기반 구축에 기여

○ 식물 병원성 진균의 병원성, 스트레스 저항성 및 이차대사산물 생합성 관련 유전자 발굴 및 이를 활용한 진균 연구의 모델 제공

□ 경제/산업적 측면

○ 신규 식물 병원성 진균 유전자/단백질을 타깃으로 하는 항진균제 개발 및 지적재산권 확보

2. 식물병원성 세균

국내에 발병하거나 발병 가능성이 높은 주요 식물병원성 세균의 신규 유전체 정보 확보를 통한 특이 진단법을 개발하고, 다양한 오믹스 기법을 적용한 병원성 인자 규명, 그리고 박테리오파지나 화학유전체 기술을 이용한 제어 기술 개발

➤ 배경 및 필요성

□ 국내에서 식물병원성 세균에 의한 피해 가능성 증가 요인

○ 최근의 기후변화로 국내의 기후가 아열대성으로 변함에 따라 전체적으로 평균기온이 상승추세에 있음. 이로 인해 상대적으로 높은 온도를 좋아하는 식물병원성 세균에 의한 병 발생이 채소작물, 과수작물 등 거의 모든 작물에서 증가추세에 있음

- 특정 식물병원성 세균을 매개하는 해충의 유입으로 병 발생 가능성이 더욱 높아지는 추세임

○ 다양한 국가들, 특히 중국과의 FTA 체결로 인해 중국산을 비롯한 해외 산 농작물의 유입 가능성이 매우 높아진 상황이어서 이들과 함께 신규 식물병원성 세균들의 유입 가능성 매우 높아진 상황임

○ 해외 종자 채종이 대세인 상황에서 종자전염이 가능한 신규 식물병원성 세균의 국내 유입 후 피해 유발의 예들이 종종 보고되고 있음

○ 꿀벌 개체군의 감소로 인한 자연수분의 저조로 최근 인공수분이 대세인 상황인데, 국외로부터 수입되는 꽃가루에 식물병원성 세균의 감염 사례들이 보고되고 있음

□ 국내외 발병 혹은 발병 가능성이 높은 식물병원성 세균의 연구 현황

○ 박과 과실썩음병, 토마토 궤양병과 같이 종자전염이 가능한 식물병원성 세균들의 경우 방제제 개발 이외의 병원성 기작 및 유전체에 대한 연구는 매우 미미한 실정임

○ 최근 발병이 보고된 키위 궤양병 신 균주인 Psa3 균주에 대한 연구는 진단법 이외에는 전무한 실정임

○ 사과, 배 화상병이나 감귤류의 그린병과 같이 유입 가능성이 매우 높으며, 식물의 도관을 침해하는 식물병원성 세균들의 경우 침입 기작에 대한 연구가 매우 필요한 실정임

○ 최근 당근이나 딸기와 같은 작물에서도 신규로 식물병원성 세균에 의한 피해들이 증가하는 추세인데, 이들 세균들에 대한 연구도 매우 필요함

□ **국내외 발병 식물병원성 세균 제어 방법 개발 현황**

○ 식물병원세균의 경우 대부분이 항생제 개통의 약제에 의존하는 상황임. 이를 대체하기 위해 천연물이나 박테리오파지와 같은 친환경 소재를 이용한 병 제어 기술 개발이 활발히 진행되고 있음

○ 그럼에도 불구하고 위에 언급된 현재 발병되고 있거나 발병 가능성이 높은 식물병원성 세균의 경우 현재 마땅한 제어 방법이 없는 상황임

➤ **연구 개발 목표 및 주요 연구 내용**

[1단계: 식물병원성 세균의 신규 유전체 정보 확보 및 오믹스 기법을 이용한 병원성 관련 유전자 발굴]

□ **식물병원성 세균의 신규 유전체 정보 확보 및 특이 유전자군 분석**

○ 국내에서 발병이 보고된 식물병원성 세균 10종 이상의 신규 유전체 정보 확보

○ 확보된 유전체 정보를 이용한 식물병원성 세균의 역학 조사 및 각각의 특이 유전자군 분석

□ **다양한 오믹스 기법을 이용한 식물병원성 세균의 병원성 관련 유전자 발굴**

○ 기능 유전체 및 전사체 분석 등의 다양한 오믹스 기법을 이용한 effector 유전자를 비롯한 병원성 관련 유전자군 분석

○ Quorum sensing 관련 인자 분석

□ **식물병원성 세균의 제어 기술 개발**

○ 대상 식물병원성 세균에 효과적인 박테리오파지 분리 및 특성 규명

○ 기존의 식물병원성 세균 방제 물질에 대한 효과 검정을 통한 물질 선별

○ 화학유전체(Chemical genomics) 기술 응용을 위한 시스템 구축 및 library screening을 통한 물질 선별

[2단계: 식물병원성 세균 특이 진단법 및 제어 기술 개발]

□ **식물병원성 세균의 신규 유전체 정보 확보 및 특이 진단법 개발**

○ 확보된 유전체 정보를 이용한 식물병원성 세균 각각의 특이 진단법 개발

□ **다양한 오믹스 기법을 이용한 식물병원성 세균의 병원성 기작 규명**

○ 다양한 오믹스 기법을 통해 확보된 병원성 관련 유전자군의 기능유전체학적인 접근을 통한 기능 분석 및 병원성 기작 규명

□ 식물병원성 세균의 제어 기술 개발

○ 대상 식물병원성 세균에 효과적인 박테리오파지를 이용한 Phage therapy 기술 개발

○ 화학유전체(Chemical genomics) 기술을 응용한 quorum sensing 교란 기술 개발

○ 화학유전체 기술을 응용한 병원성 인자 특이적인 교란 기술 개발

➤ 기술개발 체계

➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21 예산
식물병원성 세균	-	-	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**12**
세균의 신규 유전체 정보 확보 및 특이 진단법 개발			0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	3.6
다양한 오믹스 기법을 이용한 식물병원성 세균의 병원성 관련 유전자 발굴			0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	3.6
식물병원성 세균의 제어 기술 개발			0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	4.8
			16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	100.0%

➤ 기술개발 로드맵

중점연구영역		1단계				2단계				연구개발 목표
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
식물병원성 세균 연구	식물병원성 세균의 신규 유전체 정보 확보 및 특이 진단법 개발			식물병원성 세균 10종 이상 신규 유전체 분석	확보된 유전체 정보를 이용한 비교유전체 분석	대상 식물병원성 세균 특이적인 유전자군 선별	대상 식물병원성 세균 특이적인 진단법 개발			- 신규 유전체 정보 10개 이상 확보 및 데이터베이스 구축 식물병원성 세균 특이적인 유전자군 50개(세균 당 5개 이상) 이상 발굴 식물병원성 세균 10종 이상 특이 진단법 개발
	다양한 오믹스 기법을 이용한 식물병원성 세균의 병원성 관련 유전자 발굴					대상 식물병원성 세균의 병원성 관련 유전자 분석 및 메커니즘 규명	대상 식물병원성 세균의 quorum sensing 인자 및 기작 규명			- 병원성 유전자 20건 이상 발굴 - 병원성 관련 기작 2건 이상 규명 - quorum sensing 기작 2건 이상 규명
	식물병원성 세균의 제어 기술 개발			박테리오파지 분리 및 분석	Chemical library screening system 구축 및 효과 물질 선별	박테리오파지를 이용한 병 제어 효과 온실 및 포장 검정	선별된 효과 물질을 이용한 병 제어 효과 온실 및 포장 검정			- 박테리오파지 100개 이상(세균 당 10개 이상) 확보 - Chemical library screening system 2건 이상 구축 - 효과 물질 10건 이상 확보
'15~'21 투자계획(억원)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	총 투자액
		-	-	2	2	2	2	2	2	12

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 국내에서 피해는 주는 식물병원성 세균의 유전체를 비롯한 다양한 오믹스 분석 기술 및 병원성 유전자 탐색 기술 확보

○ 박테리오파지 분석 기술 및 병 검정법 확립

○ Chemical library screening 시스템 구축으로 다양한 형질에 적용 가능

□ 경제/산업적 측면

○ 대상 식물병원성 세균의 진단법 개발로 식물이나 종자검역의 효율성 증대 가능

○ 대상 식물병원성 세균의 제어기술 개발로 직접적인 경제적인 피해 감소에 기여

○ 유전정보 및 chemical library screening 시스템에 대한 특허 확보로 경제성 창

3. 식물병원성 바이러스

빅데이타(NGS 데이터) 분석을 통한 식물 바이러스 병원체(바이러스 및 바이로이드) 동정, 유전체 다양성, 변이 및 진화를 연구를 통해 식물 바이러스 방제 및 검역 시스템을 강화할 목적임

➤ 배경 및 필요성

□ 기후 변화 및 세계 무역 교류 증가에 따른 새로운 식물바이러스병 발병

○ 지구 온난화 및 급격한 기후 변화로 인해 새로운 식물바이러스에 의한 피해가 증가되고 있음

○ 증가된 무역 및 인적 교류로 인한 식물들의 수입을 통해 외래 유입 식물바이러스가 기존 작물뿐만 아니라 생태계 변화를 초래할 수 있음

○ 곡류, 채소류, 과일을 포함한 원예작물에 현재 다양한 식물바이러스 및 바이로이드들이 감염되어 피해를 주고 있으나 구체적인 피해 규모, 바이러스들에 의한 병징 및 감염 규모에 대한 통계수치가 없음

○ 많은 식물바이러스들이 직접적인 큰 피해를 일으킬 병징을 유발하지는 않지만 기후변화와 같은 외부 환경 변화에 의해 병원성 바이러스들로 돌변 가능성이 많아 작물별로 감염된 바이러스 리스트 및 진단 시스템 확보가 필요함

□ 국내외 식물바이러스 진단시스템 개발 현황 및 시장 동향

○ 각 바이러스별로 개별적인 진단시스템들이 국내외적으로 개발되었으나, 작물별 감염 바이러스 리스트 및 진단시스템의 경우 아직 매우 미흡함 실정이며, 바이러스 무병 종자 및 묘목 공급이 필요한 원예작물의 경우 진단시스템에 대한 요구가 매우 높음

➤ 연구 개발 목표

□ 빅데이타 활용을 통한 식물 바이러스 유전체 연구 기반 확립

○ NGS 기술을 이용한 바이러스 동정, 유전체 다양성, 변이 및 진화 연구

○ 10종 이상의 주요 작물 대상으로 다양한 식물 바이러스 및 바이로이드 동정

○ 미동정 또는 미보고 된 바이러스 및 바이로이드 발굴

○ 매년 총 10여개 이상의 식물 바이러스 및 바이로이드 유전체 완성

□ 식물 바이러스 유전체 연구를 통한 식물 검역 시스템 강화

○ 작물별 감염 식물바이러스 리스트 확보

○ 작물별 감염 식물바이러스 진단시스템 개발을 통한 국내 식물 검염 시스템 강화

➤ **주요 연구 개발 내용**

□ **식물 바이러스 유전체 연구를 위한 NGS이용 high-throughput 시퀀싱**

○ 10종 이상의 식물 기주로부터 샘플 채취

○ NGS용 라이브러리 직접 제작

□ **빅데이타(NGS) 활용 바이러스 유전체 연구 모듈 개발**

○ 빅데이타 활용 바이러스 유전체 조립, 동정, 바이러스 copy 연구 모듈 개발

○ 빅데이타 활용 바이러스 변이(SNP 및 InDel) 연구 방법 개발

○ 동정된 바이러스 유전체의 진화 연구(계통수, 재조합, 재배열) 방법 개발

□ **NGS를 이용한 대규모 식물바이러스 및 바이로이드 유전체 분석**

○ 변이균주 라이브러리를 통한 신규 병원성 유전자/단백질을 발굴하고 발굴된 유전자와 단백질을 저해하는 물질을 각종 화합물 라이브러리를 이용하여 탐색

○ NGS 데이타 이용 알려지거나 새로운 바이러스 및 바이로이드 동정

○ 생명정보학 모듈을 이용한 식물바이러스 유전체 조립

○ 미동정 또는 미보고 된 바이러스 및 바이로이드 발굴

○ 기주 내 식물바이러스 유전체의 copy 수 및 복제량 정량 계산

○ 빅데이타 활용 바이러스 변이 연구(SNP 및 InDel) 및 변이율 계산

○ 식물바이러스 유전체의 진화 연구(재조합 및 재배열 연구)

○ 식물바이러스 유전체 연구를 통한 식물 바이러스 방제 및 검역 시스템 재구축

□ **식물바이러스 유전체 연구를 통한 바이러스 진단 시스템 개발**

○ 유전체 정보를 이용하여 다양한 종류의 바이러스 진단 시스템 개발

○ 병원성 및 비병원성 바이러스 구분이 가능한 마커 개발

➤ 기술개발 체계

➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21 예산
식물병원성 바이러스	-	-	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**12**
샘플 채취 및 라이브러리 구축			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
바이러스 유전체 연구 모듈 개발			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
빅데이타 이용 바이러스 및 바이로이드 유전체 분석			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
식물바이러스 진단 시스템 개발			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
총예산대비 비중(%)			16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	100.0%

➤ 기술개발 로드맵

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">중점연구영역</th><th colspan="4">1단계</th><th colspan="4">2단계</th><th rowspan="2">연구개발 목표</th></tr>
<tr><th>2014</th><th>2015</th><th>2016</th><th>2017</th><th>2018</th><th>2019</th><th>2020</th><th>2021</th></tr>
<tr><td rowspan="4">식물 병원성 바이러스 연구</td><td>식물바이러스 유전체 연구를 위한 라이브러리 구축 및 NGS 시퀀싱</td><td colspan="8">작물별 이병 샘플 채취 및 라이브러리 제작 I → 작물별 이병 샘플 채취 및 라이브러리 제작 II</td><td>- 총 20여가지 이상의 작물로부터 이병 샘플 채취
- 50여개 이상의 라이브러리 제작</td></tr>
<tr><td>빅데이타 활용 바이러스 유전체 연구 모듈 개발</td><td colspan="8">빅데이타 활용 바이러스 유전체 조립, 동정, 바이러스 copy 연구 모듈 개발 → 빅데이타 활용 바이러스 변이 및 진화 연구 모듈 개발</td><td>- 빅데이타 활용 바이러스 유전체 연구 모듈 개발
- 빅데이타 활용 바이러스 변이 및 진화 연구 모듈 개발</td></tr>
<tr><td>NGS이용 대규모 식물바이러스 및 바이로이드 유전체 분석</td><td colspan="8">빅데이타 이용 바이러스 및 바이로이드 동정 → 빅데이타 이용 바이러스 및 바이로이드 유전체 연구
작물별 바이러스 동정 → 바이러스 변이 및 진화 연구</td><td>- 빅데이타 이용 바이러스 및 바이로이드 대규모 동정
- 유전체 연구를 통한 바이러스 변이 및 진화 연구</td></tr>
<tr><td>유전체 기반 바이러스 진단 시스템 개발</td><td colspan="8">바이러스 유전체 바탕 바이러스 특이적 진단 시스템 개발 → 바이러스 유전체 바탕 작물별 바이러스 진단 시스템 개발</td><td>- 바이러스 유전체 기반 바이러스 특이적 및 작물별 바이러스 진단 시스템 개발</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">'15~'21 투자계획(억원)</td><td>2014</td><td>2015</td><td>2016</td><td>2017</td><td>2018</td><td>2019</td><td>2020</td><td>2021</td><td>총 투자액</td></tr>
<tr><td>-</td><td>-</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>12</td></tr>
</table>

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 주요 작물 별 식물 바이러스 및 바이로이드 리스트 확보

○ 바이러스 유전체 분석을 통한 다양한 진단 시스템 개발

○ 바이러스 변이 연구를 통한 바이러스 방제 및 검역 시스템 재구축

□ 경제/산업적 측면

○ 식물바이러스 검역 및 방제를 할 수 있는 시스템 구축이 가능하며, 국내 식물생산량 증가, 농업 경쟁력 확보, 및 전 세계적으로 대규모 식물바이러스 진단 키트 개발의 선도자 역할을 할 수 있음

제2절 동물병원성 미생물

1. 동물병원성 진균

동물병원성 및 독성 진균의 기능 유전체학적 접근을 통해 신규 감염성/병원성/독성 유전인자를 대량으로 발굴/검증하여 병원성 및 독성 발현 조절기작을 유전체 수준에서규명하고, 이를 활용한 약물 스크리닝을 통한 차세대 항진균 치료제 및 치료법의 개발

➤ 배경 및 필요성

□ 국내외에 발병하는 진균증 및 독성 진균의 피해의 현황 및 심각성

○ 인구 고령화 및 항암치료/장기이식수술의 대중화로 인한 면역억제환자의 급속한 증가로 동물병원성 진균 관련 질환이 지속적으로 증가할 것으로 예상

○ 글로벌 기후 변화와 지구 온난화로 인한 병원성 진균은 환경과 생태를 심각하게 위협

○ 동물병원성 진균은 피부사상균증, 장출혈증후군, 곰팡이성 폐렴, 유방염, 전신감염, 아스페르길루스증, 칸디다증, 크립토코커스증 등으로 농축산 분야에 심각한 타격을 주고 있으나 이에 대한 진균학적 원인규명 및 대책 마련 연구가 미비함

○ 가축 생산력 측면에서 독성 진균에 의한 곰팡이독소 중독증은 상시적 위협요인임. 미국의 경우, 곰팡이독소 오염에 의해 연간 4억-16억 불의 손실 발생 추정

□ 국내외 동물 항진균제 개발 현황 및 시장 동향

○ 국내외 항진균제 시장은 약 10.5 억 달러로 추정되며 국내, 항진균제 시장은 인간용 항진균제를 중심으로 이루어져 있으나, 대부분 해외에서 개발되어 특허가 만료된 복제 약만 생산하고 있고, 동물용 항진균제 연구 개발 역시 매우 미흡한 실정임

➤ 연구 개발 목표

□ 기능 유전체학적 접근 방법을 통한 신규 병원성/독성 유전자 발굴

○ 인간을 비롯한 경제동물(소, 말, 돼지, 닭)을 감염시키는 인수공통 병원성 및 독성 진균을 중심으로 대용량 기능 유전체학적 분석을 통한 신규 병원성 및 독성 유전자 발굴

□ 동물 병원성/독성 유전자의 작용기작 분석을 통한 진균 병원성 조절 메커니즘의 이해

○ 대용량 기능유전체 분석을 통해 발굴된 유전자의 Host-Pathogen interaction 관련

메커니즘의 규명

□ 신규 병원성 및 독성 유전자/단백질 대상 항진균제 스크리닝 기반 기술 구축

○ 각종 화합물 라이브러리를 이용한 신규 병원성 유전자 및 단백질 저해 물질 발굴

□ 독성 곰팡이의 독성물질 생합성 경로조절을 통한 곰팡이 독소 저감화 기술 개발

○ 주요 곰팡이독소 생성 미생물의 유전체와 독소생성 조건에서 전사체 분석 등을 통해 독소생합성 조절체계를 유전체 수준에서 규명

○ 이를 바탕으로 독소생합성 경로 억제 기술의 탐색 및 개발

➤ 주요 연구 개발 내용

□ 동물 병원성 및 독성 진균의 대용량 기능 유전체학적 분석

○ 동물 병원성 진균의 유전체 수준의 변이균주 라이브러리 구축 및 유전체 분석

○ 확보된 대용량 유전자 변이균주의 형질분석을 통한 Phenome database 구축

○ 병원성 및 독성 진균 유전체 네트워크 및 관련 데이터베이스 구축

○ 병원체 관련 유전체간의 상호작용체(interactome) 분석

○ 병원성/독성 진균 유전자 변이균주에 대한 전사체(transcriptomics) 및 단백체(proteomics) 분석을 통한 통합적 진균 신호/대사 네트워크 구축

□ 동물 병원성 진균의 병원성 조절 메커니즘의 이해

○ 변이균주 라이브러리를 바탕으로 병원성/독성 관련 진균 유전자 대량 발굴하고 이를 통해 병원성 진균 감염에 주요한 신호전달기작 및 동물 숙주에서 질병을 일으키는 병원성 조절 메커니즘을 이해

○ 발굴된 병원성/독성 유전자의 Host-Pathogen interaction 관련 메커니즘 규명

○ 발굴된 병원성/독성 유전자의 타 병원성 진균에서의 범용적 형질 규명

□ 신규 병원성 및 독성 유전자/단백질을 발굴을 통한 항진균제 스크리닝 기반 기술 구축

○ 변이균주 라이브러리 분석을 통해 발굴된 신규 병원성 유전자/단백질을 저해하는 물질 탐색을 위한 각종 스크리닝 시스템 구축 및 확보

○ 구축된 항진균제 탐색기술을 통한 화합물 라이브러리 탐색

○ 개발된 항진균제 후보물질의 실용화 및 산업화 추진

□ 독성 곰팡이의 독성물질 생합성 경로조절을 통한 곰팡이독소 저감화 기술 개발

○ 주요 곰팡이독소 생성 균주 집단의 대용량 유전체 해독 및 비교 분석

○ 주요 독소생성 조건에서 전사체 대량 분석을 통한 독소 생합성 관련 일차/이차대사 경로와 조절체계의 종합적 이해

○ 독소 생합성 조절체계 관련 유전자의 대량 기능 분석

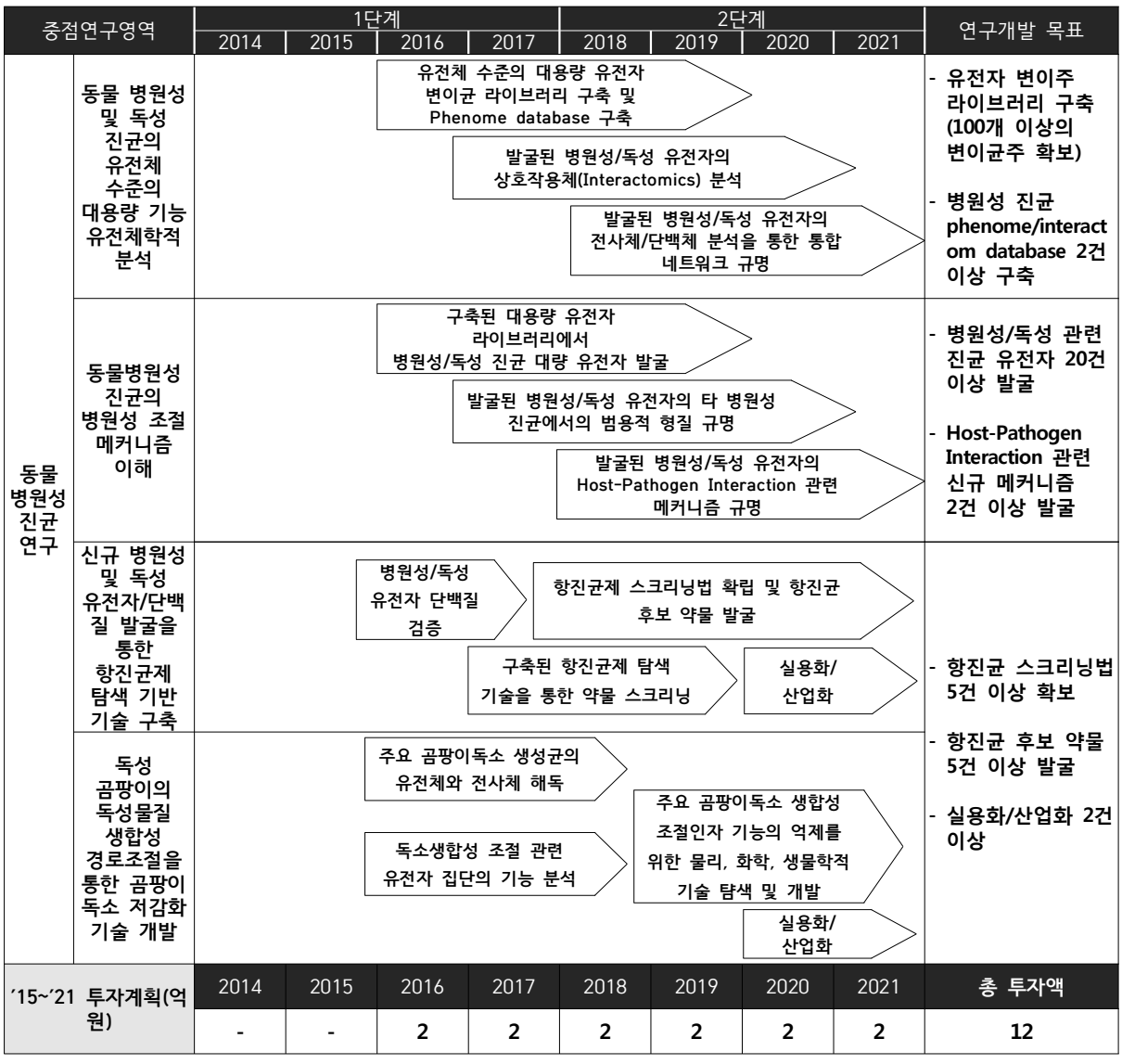
○ 독소 생합성 조절체계의 교란 또는 억제 가능한 물리, 화학, 생물학적 기술의 탐색과 개발

➤ **기술개발 체계**

➤ **연차별 투자계획**

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21예산
동물 병원성 진균	-	-	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**12**
병원성 및 독성 진균의 유전체 수준의 대용량 기능 유전체학적 분석			0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	4.2
동물병원성 진균의 병원성 조절 메커니즘 이해			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
병원성 및 독성 유전자/단백질 발굴을 통한 항진균제 탐색 기반 기술 구축			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.8
독성 곰팡이의 독성물질 생합성 경로조절을 통한 곰팡이 독소 저감화 기술 개발			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
총예산대비 비중(%)			16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	100%

➤ 기술개발 로드맵



➤ **기대효과**

□ **기술적 측면**

○ 동물 병원성 진균의 병원성 조절 메커니즘 및 관련 신호전달 네트워크 모델의 구축과 이를 활용한 다양한 병원성 진균 연구의 초석마련

□ **경제/산업적 측면**

○ 동물 병원성 진균의 신규 치료법 및 타깃 발굴을 통하여 연간 1조원 이상의 전 세계 동물 항진균제 시장에 진출할 수 있는 교두보 확립

2. 동물병원성 세균

국내 산업동물에서 막대한 경제적 손실을 유발하는 주요 세포내 기생성 세균(우형결핵, 브루셀라 균, 살모넬라 균, 리스테리아 균 등)의 유전체 분석을 이용하여 핵심 병원성 인자를 규명하고, 이들 병원균의 병원성 인자와 숙주세포와의 상호작용에 기초한 발병기전 및 숙주 내재성 제어기전 해석을 통해 산업동물의 피해를 최소화하며, 예방 및 치료가 어려운 난치성 세균성 질병을 근절하기 위한 토대 구축

➤ **배경 및 필요성**

○ *Brucella* 및 *Salmonella* 감염증은 대표적인 인수공통 전염병의 하나이며 국내는 물론 전 세계적으로 공중보건학적, 경제학적 심각한 문제를 야기함

○ 특히, 감염축은 특별한 외부 증상 없이 균을 장기간 보균하며, 지속적으로 균을 배출하여 인체와 건강한 동물에 감염증을 유발함으로써 감염율의 폭발적 증가를 유발함

○ 우형 결핵, 브루셀라 균, 살모넬라 균, 리스테리아에 감염된 가축의 경우 신체 각 부위(특히 간, 비장, 임파절, 혈액 등)에서 균이 높은 농도로 존재하게 되며, 가축에서는 만성 소모성 질병 및 폐사를 유발함.

○ 대부분의 세균성 난치성 질병은 병의 경과가 매우 느리며, 특히 세균성 감염증이나 항생제의 치료가 어려운 특징을 보임

○ 우리나라의 식문화 특성상 육회, 간, 비장, 위 등을 날것으로 섭취하는 경향이 높아 이들 균에 대하여 심각하게 노출되어 있고, 이에 대한 국가적 대책 마련이 시급한 실정임

○ 세포내 기생성 세균 감염증의 정확한 이해를 위해서는 균 측 병원성 인자 뿐 아니라 숙주세포와의 유기적 관계를 이해함은 필수적임. 따라서 본 연구팀은 선행연구에서 규명된 균 측 병원성 인자의 해석, 균-숙주 상호작용을 이용한 발병기전, 감염숙주의 내재성 제어기전의 규명이 가능하며, 이는 국가의 경제적, 정책적 지원이 뒷받침이 될 때 가능한 사안임

➤ 연구 개발 목표

□ 주 세포 감염에서의 주요 세포 기생성 세균(우형 결핵, 브루셀라, 살모넬라 및 리스테리아)의 병원성 유전자 발현양상 규명

○ 주 세포내 침입 및 증식기전에 대한 해석

○ 균-숙주 상호작용 해석을 위한 균 측 및 숙주 측 요인 해석

○ 세포내 증식에 필요한 각 병원균의 병원성 인자 해석

○ 숙주 세포내 증식 및 병원성 발현에 미치는 숙주 세포의 탐식 기전 해석

○ 숙주의 고병원성 및 저병원성 병원균 감염에 나타나는 숙주 면역반응 분석

○ 숙주의 면역 반응에 따른 병원성 균의 제어기전 규명

○ 병원성 관련 인자 동정 및 생리적 기능 규명

○ 병원성 인자의 항원성 탐색

○ 감염 시 발현되는 인자 유도 탐식세포 및 실험동물 및 목적동물의 면역반응 규명

○ 감염 시 발현되는 인자 활성 및 억제를 통한 탐식세포 및 실험동물 및 목적동물의 제어기전 규명

□ 목적동물 감염에서의(소 및 돼지) 주요 세포 기생성 세균(우형 결핵, 브루셀라, 살모넬라 및 리스테리아)의 병원성 유전자 발현양상 규명

○ 산업동물 주요 세포 기생성 세균의 세포 및 동물 감염 시 나타나는 전사체(transcriptome), 단백체(proteome), 대사체(metabolome) 등 기본적인 오믹스 분석

○ 병원성 인자의 상호작용체(interactome) 분석

○ 병원성 관련 RNA 결합단백질의 RNA 구조체(RNA structure seq.) 분석

□ 산업동물 주요 세포 기생성 세균의 세포 및 동물 감염 시 발현되는 인자와 질병간의 상관관계 및 숙주 제어기전 규명

○ 기생성 세균에 의한 숙주세포의 생리활성 변화 및 관련인자 규명

○ 기생성 세균에 의한 숙주세포의 생리활성 변화 경로 규명

○ 진단용 바이오 마커 발굴

□ 발병인자들의 경제동물 진단/예방/치료용 표적분자로서의 타당성 검증

○ 진단용 마커로서의 유용성 검사

○ 예방용 표적분자로서의 유용성 검사

□ 고면역원성 기생성 세균 유발 병원균 제어 단백질 백신 소재 원천기술 개발

○ 시험관내 단백질 합성시스템을 이용한 항원성 최적화

○ 주사용/경구용 백신 개발을 위한 단백질 항원 발현 재조합 균주 제작

➤ 기술개발 체계

○ 사업단내 유사 연구그룹 및 국내외 전문 연구자와의 긴밀한 협력연구를 통해 브루셀라, 살모넬라, 리스테리아, 결핵균과 같은 세포내 기생성 감염증에 대한 발병기전 및 예방기법에 대한 연구 추진

○ 주요 세포내 기생성 세균의 병원성 인자와 숙주의 제어기전 규명

○ 균-숙주 상호작용에 기초한 발현/억제 유전자 분석 및 단백체 해석을 확립하고 NABIC/KOBIC 참여 유도하여 연구 성과물 등록 추진

○ 균측 병원성 인자 및 숙주 방어인자에 기초한 신개념 치료법과 예방기법 추진

➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	‘14~’21 예산
동물병원성 세균	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**16**
주요 세포 기생성 세균의 발병기전 해석	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	4
목적동물 감염에서의 주요 세포 기생성 세균의 오믹스 분석	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	3.2
산업동물 주요 세포 기생성 세균의 세포 및 동물 감염 시 발현되는 진단용 바이오 마커 발굴	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	4.8
질병제어 단백질 백신소재 발굴 및 상업화	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	4
총예산대비 비중(%)	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	12.5%	100.0%

➤ 기술개발 로드맵

중점연구영역		1단계				2단계				연구개발 목표
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
동물 병원성 세균	발병기전 해석	탐식/증식기전 해석								- 균/숙주 상호작용 각 5종 이상 - 신규면역반응물질 5종 이상
		숙주 면역기전								
		병원체 인자 해석								
	숙주 오믹스 분석	단백체/구조체 해석								- 세포내 기생 세균의 목적동물에 대한 숙주 동물별 숙주반응 해석
		대사체 해석/상호작용해석								
	진단용 바이오마커 발굴	진단용 바이오 마커 발굴								- 진단용/예방용/치료용 각 5종 이상의 바이오 마커 발굴 - 해외 전문 저널 10건 이상 발표
		치료용/예방용 바이오 마커 발굴								
	질병제어 단백질 백신소재 발굴 및 상업화	백신소재, 안전성 및 주사용/경구용 백신소재 산업화								- 기술이전 5건
'15~'21 투자계획(억원)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	총 투자액
		2	2	2	2	2	2	2	2	16

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 균-숙주 상호작용에 기초한 병원성 인자 발굴 및 발병기전 해석

○ 숙주 내재성 제어기전을 이용한 난치성 세균성 질병 치료방법 개선 및 예방기법 구축

○ 세포내 기생성 균의 숙주세포 내 침입 및 증식 기전 해석

○ 타 감염성 질병의 치료제 개발에 모델 시스템 제공

○ 백신 산업을 크게 구분하면, 인체용 백신과 동물용 백신으로 나눌 수 있으며. 그중 본 그룹에서 연구할 부분은 동물용 백신에 관련된 분야임

- 우리나라의 동물용 백신 사업은 크게 성장하여, 이제는 선진국과 경쟁 할 만큼 국내의 수의 미생물학 분야도 급속히 발전하여 국내 동물자원산업의 발전에 기여하고 있음

○ 동물용 백신 관련 기술은, 가축의 질병예방 뿐만이 아니라 전 세계적으로 이슈화

되고 있는 생물무기(두창, 탄저균 등), SARS(중증 급성 호흡기 증후군). AI(조류 인플루엔자)등 인수공통전염병(Pandemic zoonosis)에 대한 대응기술개발에 많은 공헌을 하고 있으며, 국가적으로도 전략 사업으로 인식되고 있음.

○ 세균성 질병에 대한 백신 개발 : Gram 음성세균 백신의 경우 균체 성분인 LPS (lipopoly-saccharide) 에 의한 발열반응 등의 부작용이 있는 한편, 항원 분자가 너무 커서 항원제시 세포가 항원을 특이적으로 인식하지 못함으로 인해 백신의 효과가 떨어지는 경우가 많음

- 돼지 호흡기의 세균성 질병의 원인체인 *Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Actinobacillus* spp., *Hemophillus* spp. 등은, 균체 또는 균체를 파쇄하여 단백질만을 정제, toxoid화 시킨 subunit 백신이 단일 또는 복합 형태로 개발되어 성공적으로 사용되고 있음

○ 그 중 살모넬라 관련 질병은 면역 기전의 특성상 사균 보다는 생균백신이 효과가 좋으나, 병원성을 없애기 위해 균체의 병원성 유전자를 제거하는 기술이 백신 개발의 관건임

- 닭의 병원체인 *Salmonella gallinarum, S. Typhimurium, S. enteritidis* 등으로부터 nutritional drift mutant를 이용한 비병원성 생균 백신주가 개발됨으로써 질병을 효과적으로 예방하고 있음

○ 본 연구의 살모넬라 관련 유전체 분석 및 발병기전 규명을 통하여, 새로운 항체 개발에 도움을 줄 수 있으며, 선행 연구를 통하여 가진 핵산 전달 기술을 통하여 전통적으로 연구 개발되었으나 현재까지도 상용화가 진행되지 않은 바이러스성 벡터의 안전성과 효율성 측면을 해결하고, 기술개발이 지속적으로 이루어질 경우 차세대 벡터로 인정받은 비 바이러스성 벡터를 대체할 수 있는 기술이 될 수 있을 것으로 기대됨

□ 경제/산업적 측면

○ 동물용의약품의 해외 시장 규모 확대는 우리나라 동물용의약품 산업에 좋은 기회로 다가올 수 있음

- 국내 시장 규모가 세계시장의 3%가 되지 않는 상황에서 우리나라 동물용의약품 업체들이 내수 시장보다는 해외 시장을 보다 적극 공략

○ 고면역원성 기생성 세균 유발 병원균 제어 단백질 백신 제품 개발

○ 300억 달러 규모의 세계 백신시장에서의 경쟁력 확보

○ 산업동물 질병 저감에 의한 농가 소득 증대

제3절 공생미생물

1. 근권 미생물

근권에서의 친환경 미생물, 병원성 미생물, 그리고 작물의 상호작용을 오믹스 접근을 통해 규명하여 농업생산성 향상에 기여함을 목표로 함. 서로 다른 미생물 처리 후 또는 서로 다른 작물의 생육 단계에서 비교 메타게놈과 메타전사체 분석을 통한 작물과 생육환경에 따른 유용 미생물 발굴/작물의 생육 시기와 미생물 처리 후 메타볼로믹스 분석을 통한 작물의 유용 대사물질 분석/ 내생 미생물의 작물의 조직 내 분포 및 기능연구를 세부목표로 함.

➤ 배경 및 필요성

□ 근권 미생물이 농업환경과 작물생산에 미치는 영향

○ 작물의 생육을 촉진시키고 작물 병원균을 억제하는 친환경 미생물들을 활용하여 농업환경을 보전하며 생산성을 높이기 위해 오믹스 기술을 이용한 기초연구가 필요함

○ 작물의 생육 시기와 근권 생물 간의 상호 작용을 연구를 통해 특정 생육 시기와 연관이 있는 미생물을 발굴하여 작물의 시기에 따른 맞춤형 친환경 미생물 처리에 활용함

○ 친환경 미생물 또는 생물 농약을 처리에 반응하는 작물의 대사 물질에 대한 연구를 통해 생산량을 향상시키는 연구가 필요함

○ 작물의 기능성 대사물질 생산에 영향을 주는 근권 미생물과 작물의 상호작용에 대한 연구를 통해 작물의 질을 향상시키는 연구가 필요함

□ 유전체학적 접근을 통한 근권 미생물의 활용

○ 다양한 환경에서 여러 가지 작물의 근권에서 미생물 군집 변화에 대한 연구를 메타유전체를 통해 수행되어 지고 있으며, 구축된 메타 유전체의 결과에 대한 활용이 필요함

○ 근권 미생물들 간의 상호작용과 근권 미생물과 작물과의 상호작용 연구를 오믹스학적 접근을 통해 작물의 생육을 촉진과 병원성 미생물의 억제 기작에 대한 연구가 필요함

□ 국내외 근권 미생물에 대한 연구에 대한 동향

○ 국내의 메타게놈 연구는 환경의 다양성 분석 및 기능성 유전자 탐색에 초점이 맞추어져 있었으며, 작물의 생육시기 및 재배 환경에 따른 근권 미생물 메타게놈 분석은 연구가 매우 미흡함

○ NGS 기술의 도입으로 유전체 정보기반 하에 아직 배양이 되지 않는 대다수의 미생물을 포함한 수많은 미생물이 식물 근권에 내생함이 밝혀지고, 식물의 생리조절에 관여하는 난배양 미생물에 대한 연구가 활발함

○ 작물환경의 전체 메타게놈(whole metagenome) 분석이 완료되지 않아 메타전사체의 연구가 작물 환경에서는 미진한 실정임. 다양한 토양의 메타전사체 분석연구가 발표되었으나 작물 근권에서 메타전사체와 메타볼로믹스에 대한 연구는 극히 부족함

➤ 연구 개발 목표

□ 오믹스 접근을 통한 근권 미생물들 간의 상호작용 연구

○ 서로 다른 작물들의 메타게놈 분석을 통한 근권 미생물들 간의 군집을 비교 분석

○ 작물의 서로 다른 생육시기에 따른 메타게놈 분석을 통한 근권에서 미생물의 발굴 및 기능 연구

○ 자생 및 다양한 재배 장소에 따른 근권의 메타게놈 분석을 통한 작물의 생산량과 질적 향상에 영향을 주는 미생물의 발굴 및 기능 연구

○ 작물의 뿌리 내생 미생물과 근권 미생물과의 군집 비교 분석

□ 오믹스 접근을 통한 근권 미생물과 작물간의 상호작용 연구

○ 근권에서 친환경 미생물 또는 병원성 미생물 처리에 따른 근권 미생물과 작물의 전사체와 메타볼로믹스 분석

○ 작물의 생육 시기와 재배 환경에 따른 전사체와 메타볼로믹스 분석을 통한 작물의 특정 발달 시기와 근권 미생물과의 상호 작용 연구

○ 내생 미생물의 작물 내 조직에서 분포 및 기능 규명

➤ 주요 연구 개발 내용

[1단계 (2014-2017): 다양한 환경에서의 작물별 근권 미생물의 오믹스 기반 유전자 및 대사체 연구]

□ 작물별의 근권 미생물의 군집 분석

○ 서로 다른 작물에서 근권 미생물의 군집비교 분석

○ 자생 및 다양한 재배 장소에 따른 메타게놈 분석을 통한 작물의 질에 영향을 주는 미생물 및 유전자 발굴

□ 작물의 근권에서 미생물 유전자 발현 분석

○ 재배 환경에 따른 근권 미생물의 비교 메타전사체 분석

○ 병원성 미생물 또는 친환경 미생물을 처리 한 후 메타전사체 분석을 통한 근권에서의 미생물 유전자 발현 분석

□ 작물의 생육 조건과 미생물 처리에 따른 근권 및 작물의 메타볼로믹스 분석

○ 재배 환경에 따른 근권 및 작물의 메타볼로믹스 분석

○ 병원성 미생물 또는 친환경 미생물 처리 후 근권 및 작물의 메타볼로믹스 분석

[2단계 (2018-2021): 근권 미생물과 내생미생물의 오믹스 기반 기능연구]

□ 작물 생육시기에 따른 근권 미생물과 내생 미생물의 군집 분석

○ 작물의 생육 시기에 따른 메타게놈 분석을 통한 작물의 특정 발달 시기와 근권 미생물과의 상호 작용 연구

○ 작물의 뿌리 내생균과 근권 미생물과의 군집 비교 분석

□ 내생 미생물 유전자 발현 분석

○ 작물의 생육시기에 따른 내생 미생물 메타전사체 분석

□ 작물의 생육 조건과 미생물 처리에 따른 근권 및 작물의 메타볼로믹스 분석

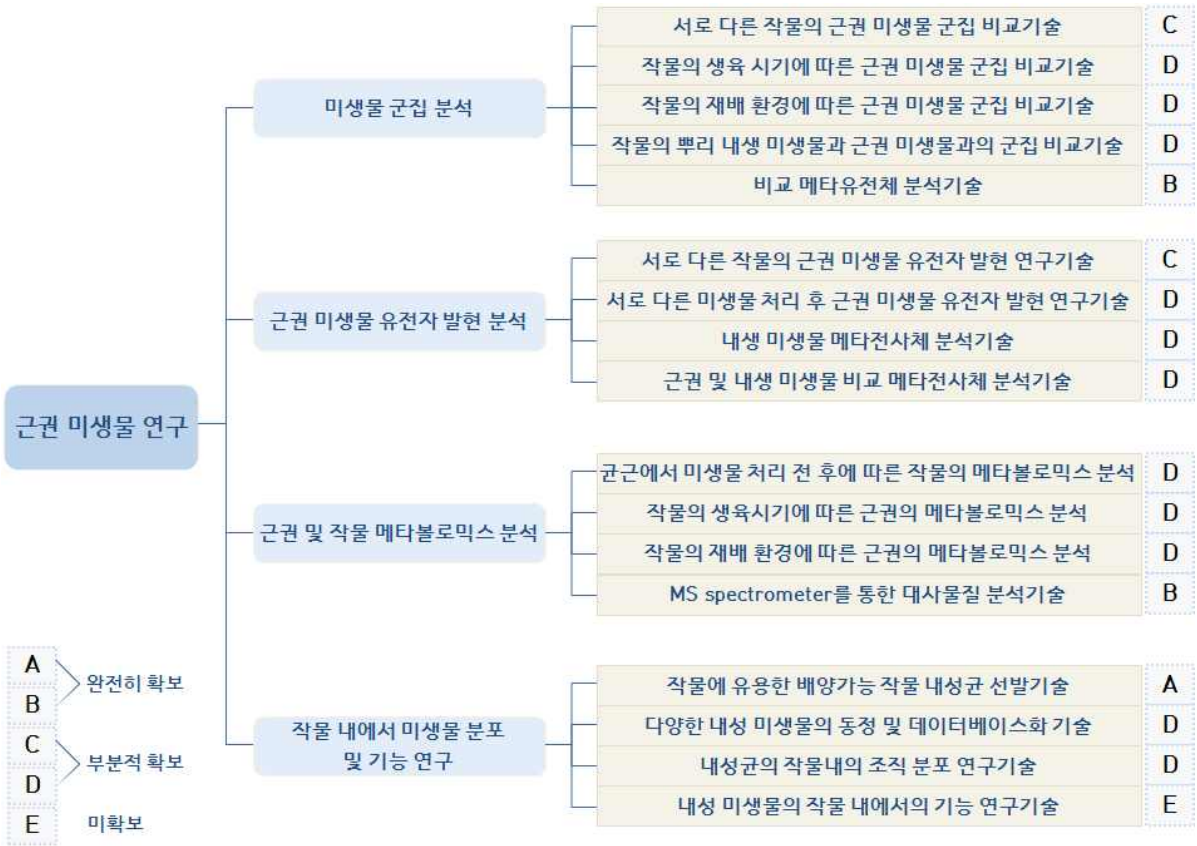
○ 작물의 생육 시기에 따른 근권 및 작물의 메타볼로믹스 분석

□ 친환경 미생물의 작물 내 조직에서 분포 및 기능 연구

○ 내생 미생물의 조직 내에서의 분포 및 기능 연구

○ 병원균 처리 시 내생 미생물의 작물 조직 내에서의 분포 및 반응 조사

➤ 기술개발 체계



➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21 예산
근권미생물	-	-	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**12**
작물의 근권 미생물과 내생 미생물의 군집 분석			0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	3.6
작물의 근권에서 미생물 유전자 발현 분석			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
근권 및 작물 메타볼로믹스 분석			0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	3.6
친환경 미생물의 작물 내 조직에서 분포 및 기능 연구			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.8
총예산대비 비중(%)			16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	100.0%

➤ 기술개발 로드맵

중점연구영역		1단계				2단계				연구개발 목표
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
근권 미생물 연구	작물의 근권 미생물과 내생미생물의 군집 분석			서로 다른 작물의 근권 미생물 군집 비교		작물의 생육시기에 따른 근권 및 내생 미생물 비교유전체 분석				- 서로 다른 작물 또는 작물의 생육시기에 따른 근권 미생물 메타 유전체 database 2건 이상 구축 - 작물의 생육시기 및 서로 다른 작물에 따른 특이적인 미생물 발굴 4권 이상 발굴
				작물의 재배 환경에 따른 근권 미생물 군집 비교		작물의 뿌리 내생균과 근권 미생물과의 군집비교				
				비교 메타유전체 분석						
	작물의 근권에서 미생물 유전자 발현 분석			다른 작물의 근권 미생물 유전자 발현 연구		내생 미생물 메타전사체 분석				- 근권 및 내생 미생물 전사체 database 2건 이상 구축 - 근권 및 내생 미생물의 특이적 발현 유전자 탐색 및 기능 분석 4건 이상
				서로 다른 미생물 처리 후 근권 미생물 유전자 발현 연구		근권 및 내생 미생물 비교 메타전사체 분석				
	근권 및 작물의 메타볼로믹스 분석			균근에서 미생물 처리 전 후에 따른 작물의 메타볼로믹스 분석		작물의 생육시기에 따른 근권의 메타볼로믹스 분석				- 균근 미생물 처리에 반응하는 작물의 메타볼로믹스 database 2건 이상 구축 - 작물의 생육시기와 작물환경에 따른 근권의 메타볼로믹스 database 2건 이상 구축 - 유용 대사물질 발굴 4권이상
				작물의 재배 환경에 따른 근권의 메타볼로믹스 분석						
				MS spectrometer를 통한 대사물질 분석 기반 마련						
	미생물의 작물 조직 내에서 분포 및 기능 연구					작물에 유용한 배양가능 작물 내성균 선발				- 작물 내성균에 대한 database 1권 이상 구축 - 작물 내성균의 역할 규명 2권이상
						작물병 다양한 내성 미생물의 동정 및 데이터 구축				
						다양한 내성균의 작물 내의 조직 분포 연구				
						내성 미생물의 작물 내에서 기능 연구				
'15~'21 투자계획(억원)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	총 투자액
		-	-	2	2	2	2	2	2	12

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 근권 미생물 및 내생 미생물에 대한 메타게놈과 전사체 분석 결과는 친환경적 작물생산을 위한 미생물의 적절한 활용과 유사 미생물 탐색 선발의 기술개발을 가능하게 할 것임

○ 오믹스 기반의 친환경 미생물 기능 분석 및 연구 시스템 개발과 이에 반응하는 작물의 메타볼로믹스 연구를 통하여 작물생산을 위한 새로운 유용 유전자의 발굴이 기대됨

□ **경제/산업적 측면**

○ 작물 근권 미생물과 내생미생물의 오믹스 연구를 통해 친환경 미생물의 유용 유전자를 효율적으로 발굴하는 기술은 농업에 활용가능 한 유용 소재의 개발과 생산을 촉진함으로서 농산업에 광범위한 산업적 파급 효과를 유발할 것으로 기대됨

○ 오믹스 접근을 통한 농산업에 근권 미생물과 내생미생물 활용을 최적화 하는 방안이 마련되면 유사한 친환경 미생물 분야에 적용하여 농산업 발전효과를 기대함

2. 장내미생물

○ 경제동물의 장내미생물의 다양성 및 숙주-미생물-환경의 상호작용을 규명하여 장내미생물 군집 조성 변화를 통해 가축의 생산성을 향상시키고 항생제 및 호르몬재제 사용을 줄여 친환경 농축수산물을 공급함으로써 농가소득 증대와 소비자 신뢰를 강화시킴

○ 경제 동물의 환경 적합성을 높여주는 장내미생물 군집 조성을 위한 사료첨가제 개발은 농/산업 미생물 개발 및 전문기업의 육성으로 이어져 국내 친환경 고품질 축산물 생산 촉진 및 수출시장 개척을 가능하게 함으로써 국가의 경제적 이익 창출 효과를 기대할 수 있음

➤ **배경 및 필요성**

□ 국민 소득 및 식생활의 변화에 따라 성장하는 축산업

○ 국내의 농업 총 생산액 중 1/3 이상(38.3%, 2009년도)을 축산업이 차지함

○ 농산물 생산액 상위 10개 품목 중 6개가 축산 관련 분야에 속하며 이 중 한우는 현재 전국적으로 271만 1천 마리가 사육되고 있음(2014년 1/4분기 가축동향조사, 통계청)

○ 축산물 등급제도 시행으로 한우산업에서 연간 2,138억 원의 소득증대 효과가 발생한 것으로 보고됨(축산물품질평가원)

□ 축산물 등급 별 경락단가 편차에 따른 축산 농가 소득 불균형

○ 축산물은 식품으로서 영양적 가치가 높더라도 맛을 결정짓는 식감이 나쁘면 경제

적 가치가 반감되므로 맛과 관련이 큰 근육 내 지방 함량이 절대적으로 요구되며 근육 내 지방 축적은 고급육을 위한 축산업의 핵심 목표임

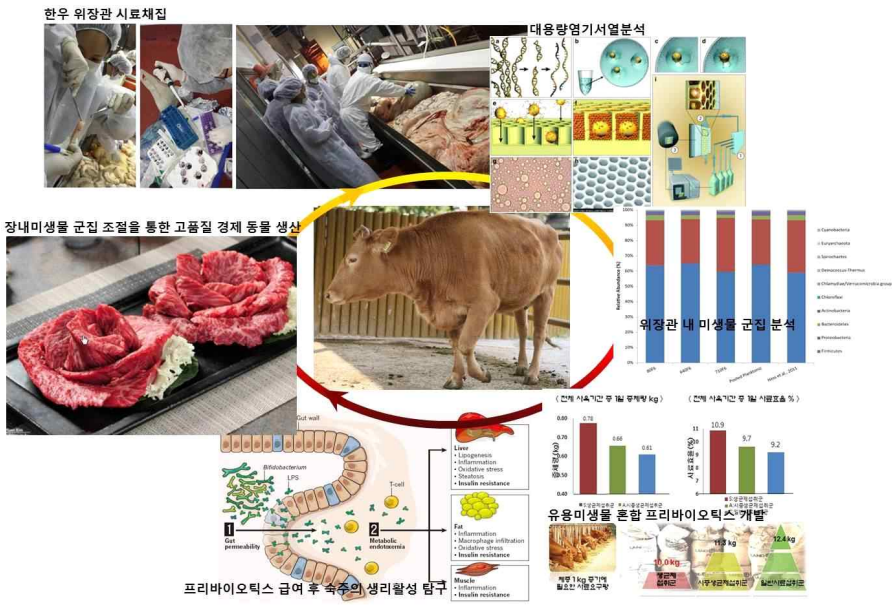
○ 2013년 기준으로 전국 한우 축산농가의 최상위 육질등급(1++) 출현 비율은 전체 959,751두 중 88,772두이며(9.2%), 이는 축산농가 소득과 밀접한 관련이 있는 등급별 경락단가의 편차가 쇠고기의 육질 등급에 따라 매우 크게 발생함을 의미함.

□ 가축의 생산력을 향상시키기 위한 위장관 장내미생물 군집 기초 데이터 확보

○ 신선하고 안전한 식품에 대한 소비자의 지불의사가 높아지면서, 고품질 안전 농산물의 소비가 증가하고 있으며, 건강의 중요성이 커지면서 항생제 및 호르몬제재 등을 사용하지 않은 친환경 축산물에 대한 소비자의 인식이 증가하고 있음

○ 경제적 가치가 높은 가축의 표현형은 DNA 염기서열의 차이에서 기인하는 표현형을 포함하여 영양, 환경 조건 및 장내미생물과의 복합적인 상호작용에 의한 결과이므로 이러한 차이를 이해하고 경제성과 효율성을 고려하여 사양관리 조건에 반영하려는 노력이 수반되어야 함

○ 경제동물의 장내 미생물 군집 조성을 조절함으로써 보다 저렴한 사양 비용으로 단기간 동안 건강하게 살찌우는 고품질 경제동물을 생산할 수 있음



➤ 연구 개발 목표

□ 메타지노믹스 기반 경제동물의 장내 미생물 군집 분석

○ 첨단 생명공학기법(예: 대용량염기서열분석법)을 이용하여 한우 육질등급 별 장내 미생물체(미생물 & 바이러스)의 유전체 정보 대량 분석 통해 유용 미생물 군집 분

석 및 데이터베이스 구축

○ 분석된 장내미생물 군집 정보 바탕으로 장내 기능성 바이오소재 발굴하여 가축의 건강한 성장을 돕는 미생물 혼합 프리바이오틱스 제작

➤ 주요 연구 개발 내용

□ 축산물의 육질등급 별 장내 미생물 군집 및 대사체 연구

○ 육질등급 별 축산물의 도축 과정에서 각 장기 별 시료 샘플링 및 시료의 특징(pH, 잔존 사료량 및 위장관계 병리소견 등) 기록

○ 채집한 축산물 장기 시료의 미생물 유전체를 추출하여 16S rRNA gene의 V1-2 region을 PCR 증폭한 후 NGS 기반 대용량 염기서열 분석

○ Qiime, Mothur 등의 분석 tool을 이용하여 시퀀스로부터 해당 미생물 군집조사

□ 우수 육질등급 축산물의 장내에 우점하는 미생물 군집 정보 획득

○ 위장관 협착 미생물 군집과 내용물 시료의 프리-플로팅(free-floating) 미생물 군집을 각각 분석하여 한우 육질등급 별 경제위 내 미생물 군집의 데이터베이스 확보

○ 통계 분석 방법(Predictive Analysis for Microarrays, PAM; Linear Discriminant Analysis (LDA) effect size, LEfSe)을 통해 축산물의 육질등급 별 증체량 증가/감소 및 근육 내 지방 축적 증가/감소와 관련된 후보 미생물 선정

□ 건강하게 살찌우는 후보 장내미생물의 분리 및 유전체 분석

○ 축산 개체의 과체중 표현형 및 지방 축적 증가와 관련된 후보 장내미생물의 광범위한 분리 및 동정

○ 차세대염기서열분석법(pyrosequencing + Ion torrent PGM + Illumina Hiseq 2000)을 통해 분리된 미생물의 유전체 분석

□ 생균제 제작 및 섭취된 장내미생물의 경제동물 정착 과정 모니터링

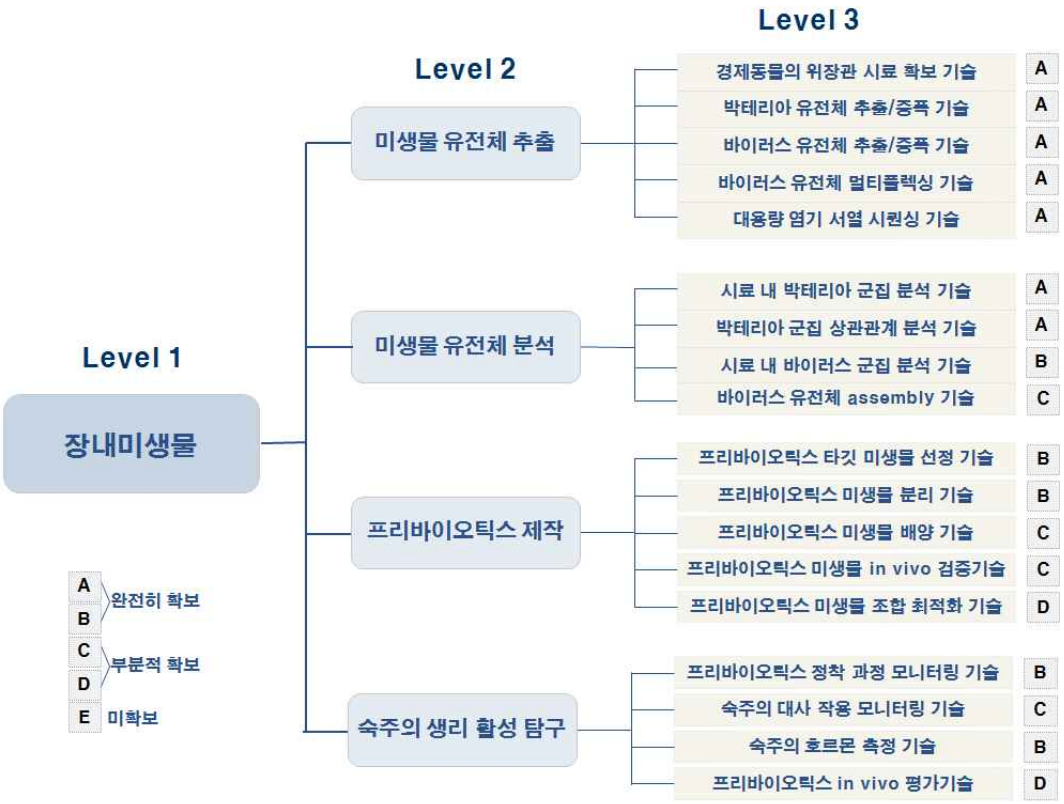
○ 분리된 후보 미생물을 이용하여 단일 미생물 생균제 및 복합 미생물 생균제 제작

○ Fistula 모델 이용 생균제 급여 후 경제동물의 장내 내용물의 지속적인 샘플링을 통해 생균제 정착과정 모니터링

□ 생균제 섭취군의 대사회로(metabolic network) 작성

○ 생균제 섭취 경제동물의 장 조직 및 지방 조직 샘플의 메타볼로믹스(metabolomics) 분석 및 메타트랜스크립토믹스(metatranscriptomics) 분석 통해 장내미생물에 의한 경제동물 개체 표현형 변화와 관련된 대사회로 작성

➤ 기술개발 체계



○ 경제동물 위장관 각 부위(예: 반추위, 십이지장, 회장, 공장, 맹장, 결장, 및 분변) 별 시료 샘플 채집은 안전과 위생이 검증된 도축 시설에서 수의사와 공조하여 진행함

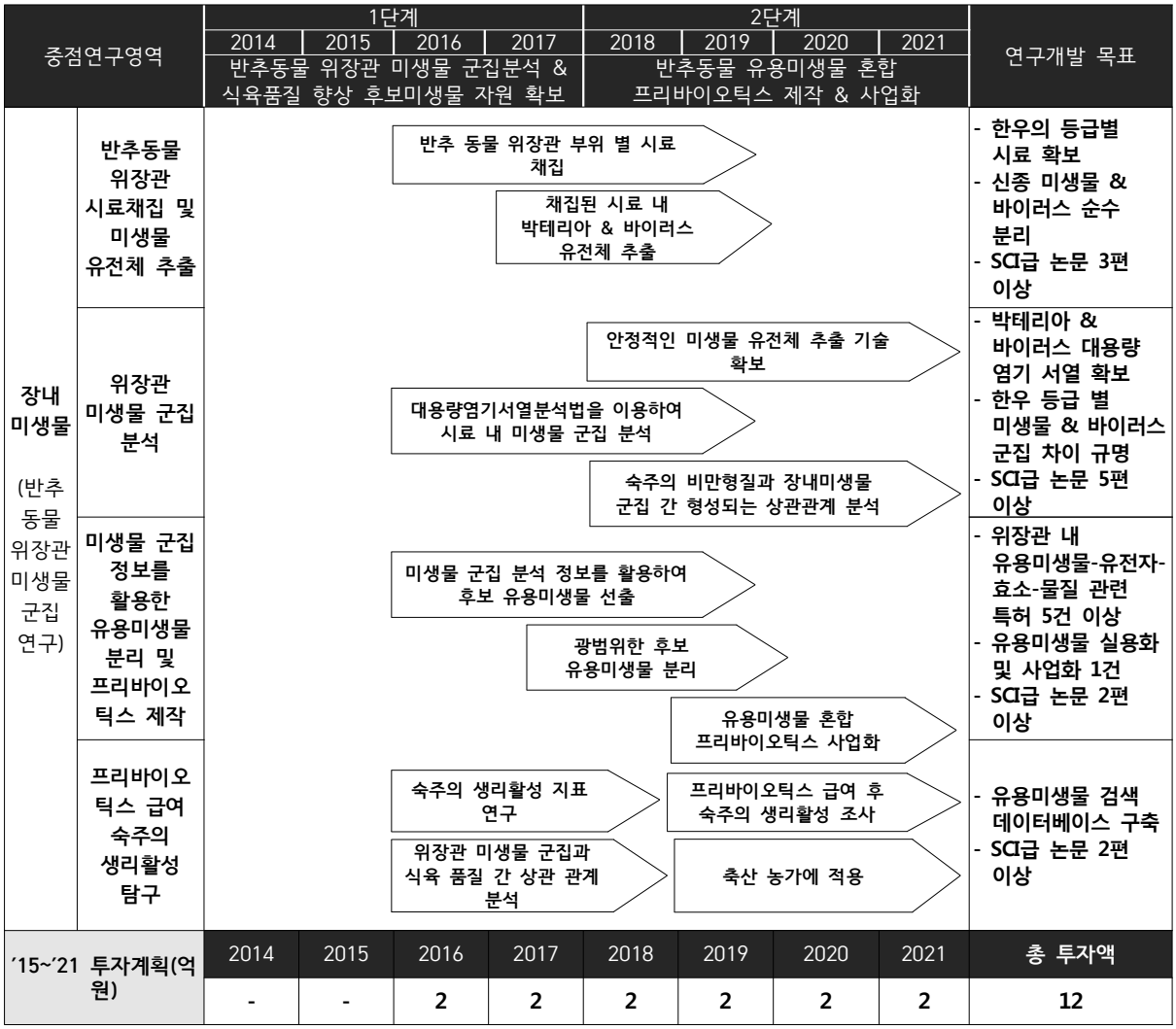
○ 박테리아/바이러스 메타지놈 확보를 위한 대용량염기서열 시퀀싱은 국내 전문 기관에 위탁하여 진행함

○ 생산 및 가공된 데이터의 등록 및 사후 관리에는 NABIC/KOBIC 등의 전문기관에 협조를 요청하여 생명정보 연구 성과물 등록 관리 시스템과 연계하여 관리함

➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21 예산
장내미생물	-	-	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**12**
경제동물 위장관 시료채집 및 미생물 유전체 추출			1.1	1.1	0.3	0.3	0.2	0.2	3.2
위장관 미생물 군집 분석			0.5	0.5	0.7	0.5	0.2	0.2	2.6
미생물 군집 정보를 활용한 유용미생물 분리 및 프리바이오틱스 제작			0.2	0.2	0.5	0.5	0.6	0.6	2.6
프리바이오틱스 급여 숙주의 생리활성 탐구			0.2	0.2	0.5	0.7	1	1	3.6
			16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	100%

➤ 기술개발 로드맵



'15~'21 투자계획(억원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	총 투자액
	-	-	2	2	2	2	2	2	12

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 경제 동물의 장내미생물의 다양성 및 숙주-미생물-환경의 상호작용을 규명하여 장내미생물 군집 조성 변화를 통해 경제 동물의 생산성을 증가시킴

○ 항생제 및 호르몬재제 사용을 줄여 친환경 농축수산물을 공급함으로써 농가소득 증대와 소비자 신뢰를 강화시킴

□ 경제/산업적 측면

○ 장내미생물 군집 조성을 위한 사료첨가제 개발은 농/산업 미생물 개발 및 전문기업의 육성으로 이어져 국내 친환경 고품질 축산물 생산을 가능하게 함

○ 경제동물의 수출시장 개척을 가능하게 함으로써 국가의 경제적 이익 창출 효과를

기대할 수 있음

○ 각급 축산 관련기관에서의 실제 축산업 현장으로의 유용미생물 보급, 공급 및 기술 지도를 위한 기초 정보로 활용

3. 지의류

글로벌 마켓을 겨냥한 신약 및 새로운 농·산업용 생물소재 개발 성공 잠재성이 높은 미활용 지의류 2차대사산물의 산업화 기반 기술 개발을 위한 지의류형성 곰팡이 유전체 분석 및 활용

➤ 배경 및 필요성

○ 천연물 기반 타겟형 신규 항암제, 항생제, 질병치료제 등을 개발하기 위한 선진국 연구개발 치열

○ 전 세계적으로 2015년부터 화학방부제 사용금지로 화장품용 천연방부제 개발 시급

○ 천연물 기반 살충 및 제초용 농업 신소재는 차세대 글로벌 선도 제품으로 부상

○ 식물이나 다른 미생물 유래 천연물과 근본적으로 차별화되는 지의류 유래 천연물들은 아직까지 본격적인 산업화 성공 사례가 없는 미활용 천연물의 보고

○ 지의류의 생물학적 특성상 지의류 유래 유용 천연물의 산업화를 위한 대량생산 기반 기술 개발이 전무

○ 지의류 유래 천연물의 대량생산을 위한 한계 극복형 기반기술 개발을 위하여 지의류형성곰팡이의 유전체 분석 및 활용 연구가 절대적으로 필요

○ 관련 분야 국내 연구수준 및 인프라 구축이 세계적 수준으로 성공 가능성 매우 높음

➤ 연구 개발 목표

□ 지의류 유래 유용 천연물질 산업화를 위한 기반 기술 개발

○ 지의류 유래 유용 천연물 생합성 및 조절 관련 유전자군 규명

○ 지의류 형질전환 시스템 개발을 통한 2차대사산물 생합성 유전자 규명 및 이를 이용한 대량생산 체계 구축

□ 지의류 유래 천연물 기반 신약 후보물질 농·산업용 범용 생물소재 개발

○ 암 전이 및 재발 억제를 위한 타겟 기반형 신규 항암제 후보물질 선발

○ 동·식물 병원성 세균 제어를 위한 quorum sensing inhibitor 신규 항생제 물질 선발

○ 화학방부제를 대체할 화장품 및 생활용품용 천연방부제 후보물질 선발

➤ **주요 연구 개발 내용**

□ 모델 지의류형성곰팡이의 유전체 분석 및 유전자 기능 연구를 통한 지의류 2차대사산물 생합성 관련 유전자군 규명

○ *Umbilicaria muehlenbergii* 지의류형성곰팡이의 유전체 분석을 통한 2차대사산물 생합성 관련 유전자 및 유전자 cluster 규명

○ *U. muehlenbergii* 형질전환체를 이용한 2차대사산물 생합성 관련 유전자 기능분석

□ 지의류 유래 유용 천연물 대량생산을 위한 platform 개발

○ 다양한 지의류형성곰팡이 유전체 분석을 통한 다양한 지의류형성곰팡이 PKS 유전자 정보 수집 및 database 구축

○ *U. muehlenbergii* 형질전환 시스템 기반으로 지의류물질 생합성 관련 PKS 유전자 도입을 통한 유용 지의류물질 생산 시스템 개발

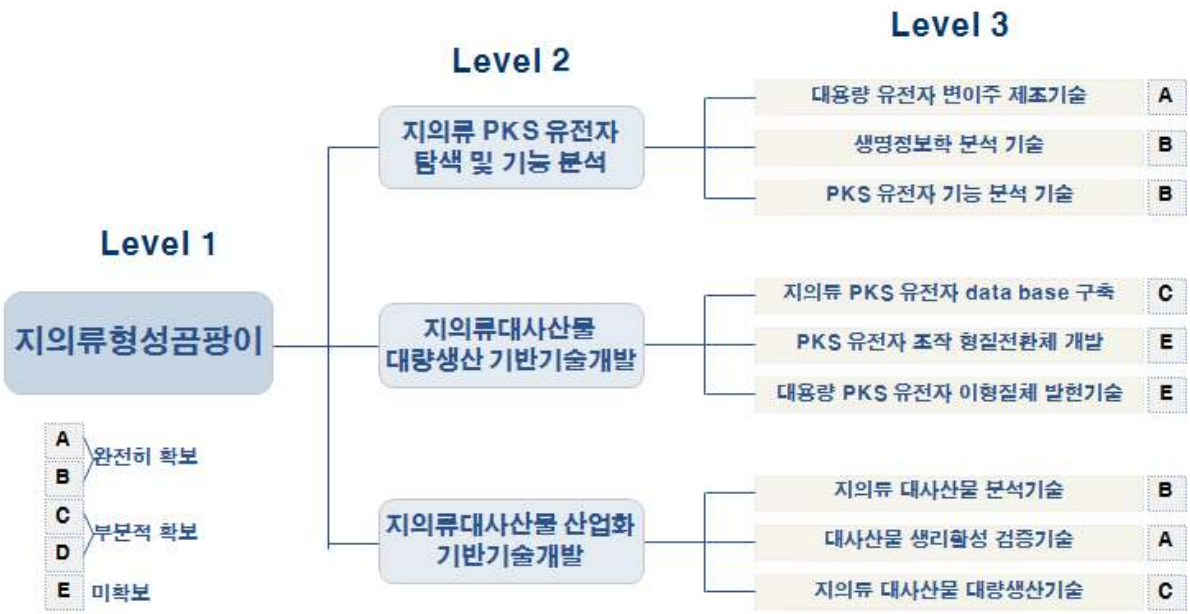
○ 지의류물질 생합성 관련 PKS 유전자의 *Aspergilus nidulans* 이형질체 발현을 통한 유용 지의류물질 생산 시스템 개발

□ 지의류 유래 유용 천연물의 산업화 기반 기술 개발

○ 지의류 유래 유용물질 생산 균주 대량 배양을 통한 물질 확보 및 생리활성 검증

○ 생리활성물질의 대량 생산 산업화 프로세스 개발

➤ 기술개발 체계



➤ 연차별 투자계획

구분(억 원)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	'14~'21 예산
지의류	-	-	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**2**	**12**
지의류 PKS 유전자 탐색 및 기능 분석			0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3.2
지의류대사산물 대량생산 기반기술개발			0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	4.8
지의류대사산물 산업화 기반기술개발			0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	4
총예산대비 비중(%)			16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	16.7%	100.0%

➤ 기술개발 로드맵

중점연구영역		1단계				2단계				연구개발 목표
		지의류 유전체 기반구축 연구				지의류 유전체 활용 산업화 연구				
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
지의류	지의류 PKS 유전자 탐색 및 기능 분석	지의류 PKS 유전자 탐색 및 기능 분석 →								- 지의류형성곰팡이 PKS 유전자 기능 규명(5개 유전자 이상) - 유전자 변이주 라이브러리 구축 (300개 이상의 변이균주 확보) - 대용량 지의류 PKS 유전자 라이브러리 구축(200개 이상의 이형질체 균주 확보)
		PKS 변이균주 라이브러리 구축 →								
		대용량 지의류 PKS 유전자 발현 이형질체 library 구축 →								
	지의류대사산물 대량생산 기반기술개발	지의류 게놈 및 PKS 유전자 data base 구축 →				지의류 PKS 유전자 조작 형질전환체 이용 기술 →				- 6개 이상 지의류 형성곰팡이 PKS 유전자 및 cluster 유전자 정보 D/B 구축 - 유용 지의류물질생산 형질전환균주 2건 및 이형질체 균주 3건이상 발굴
						지의류 대용량 PKS 유전자 이형질체 발현기술 →				
	지의류대사산물 산업화 기술개발	대사산물 생리활성 검증기술 →								- 지의류대사산물 D/B 동정용 D/B 구축 - 신약후보물질 2건 이상 및 천연물 산업화 신규물질 2건 이상 발굴 - 실용화/산업화 1건 이상
		지의류 대사산물 분석기술 →								
						실용화/산업화 →				
'15~'21 투자계획(억 원)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	총 투자액
		-	-	2	2	2	2	2	2	12

➤ 기대효과

□ 기술적 측면

○ 세계 최초로 미활용 생물소재인 지의류 유래 천연물의 대량생산 및 산업화 기반 구축을 통한 기술 혁신 달성 및 관련 천연물 산업분야 선도

□ 경제/산업적 측면

○ 글로벌 시장 선도 지의류 유래 천연물 생물소재 산업화 달성

○ 글로벌 시장 겨냥 지의류 유래 유용 천연물 신약후보물질 도출

○ 지의류 유래 천연물 활용 농·산업용 차세대 생물소재 개발을 위한 후속 연구 개발 및 후속 제품 개발에 필요한 혁신형 산업 생태계 구축

미생물 유전체 R&D 중장기계획

전략사업별 추진전략(부처공동연구 분야)

▣ 발행일 : 2015년 8월 7일

▣ 발행처 : 농림축산식품 미생물유전체전략연구사업단

▣ 발행인 : 사업단장 김지현

▣ 기획/편집 : 오평록, 김진묵

▣ 주소 : 서울특별시 서대문구 연세로50, 연세대학교 첨단과학기술관
(www.imaf.or.kr)

이 책에 수록된 내용과 관련하여 문의사항이 있으시면
아래 연락처로 연락주시기 바랍니다.

농림축산식품 미생물유전체전략연구사업단 김진묵 ☎ 02-2123-8126