

미생물 R&D 동향조사 및 이슈분석에 관한 기획연구
(A Study on Microbial R&D trend and Issue analysis)

연구기관 : 한국생명공학연구원

과 학 기 술 정 보 통 신 부

안 내 문

본 연구보고서에 기재된 내용들은 연구책임자의
개인적 견해이며 미래창조과학부의 공식견해가
아님을 알려드립니다.

과학기술정보통신부 장관 유 영 민

제 출 문

과 학 기 술 정 보 통 신 부 장 관 귀하

본 보고서를 “미생물 R&D 동향조사 및 이슈분석에 관한 기획연구“의
최종보고서로 제출합니다.

<목 차>

요약	vii
I. 추진배경 및 주요이슈	1
1. 추진배경	1
2. 최근이슈 및 동향	4
II. 연구 필요성	9
1. 기존 연구의 한계	9
2. 이슈에 따른 주요 시사점 및 전문가·학회 제언	10
III. 미생물 주요 분야별 내용 연구	16
1. 항생제 내성 대응의 시급성 및 노력	16
2. 환경/정화	21
3. 합성생물학의 핵심기술	23
4. 마이크로바이옴	26
5. 미생물다양성	28
6. 미생물의 유전체 진화	31
IV. 미생물 원천 R&D 추진을 위한 주요 분야별 도출 과제(안) ...	34
1. 기획연구 개요	34
2. 도출 과제의 차별성 및 기대효과	36
3. 미생물 원천 R&D 6대 핵심과제(안)	40
(과제1) 산업미생물 시스템 재설계 원천기술	40
(과제2) 산업미생물 고도화 기반 구축	62
(과제3) 소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성 기술 개발	81
(과제4) 에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴	104

(과제5) 마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로바이옴 리모델링)	122
(과제6) 신변종 감염병 치료기술 개발	135
 [참고문헌]	154
[붙임1] 미생물 R&D 정부투자 조사 및 분석	161
[붙임2] 미생물 관련 글로벌 기업리스트	167

<표 목차>

<표 1> 미생물 연구 성과의 파급 기술 예시	2
<표 2> 미생물 분야 기술세대	3
<표 3> 미국 연방 정부기관별 중점 지원분야	5
<표 4> 요양기관별 반코마이신 내성 장알균(E.faecium)	18
<표 5> 합성생물학	23
<표 6> 합성생물학 스타트업 투자 사례	25
<표 7> 산업미생물 재설계 핵심기술의 정의 및 범위	44
<표 8> 고균별 유전자 전달방법	70
<표 9> 유산균 food-grade vector의 예	72
<표 10> 메타제노믹기술에 의한 상업화 사례	106
<표 11> 에코바이옴 기능유전체 분석 핵심기술의 정의 및 범위	108
<표 12> 염기서열 기반 분석법에 의한 효소 생산 유전자 발굴	109
<표 13> Polyketides (PKSs) 와 non-ribosomal peptide 합성효소 ..	112
<표 14> 신변종 감염병의 주요 이슈와 기술 수요	139
<표 15> 국내 다제내성균 감염증의 발생현황	145
<표 16> 감염병 치료제 개발 전략 요약	150
<표 17> 미생물 분야 정부연구비 및 과제수 현황('13~'15)	163
<표 18> 미생물 분야 부처별 투자현황('13~'15)	164
<표 19> 미생물 연구단계별 투자현황('13~'15)	166
<표 20> 미생물 부처별/연구단계별 투자현황('15)	167

<그림 목차>

<그림 1> 바이오 융합 기술	1
<그림 2> 미생물을 이용한 바이오 기술	2
<그림 3> 분류에 따른 최신 미생물 연구 및 유망 분야 사례	15
<그림 4> 2050년의 주요 사망요인 전망 및 비교	18
<그림 5> 항생제 내성균의 발생 및 전파 경로(1)	20
<그림 6> 항생제 내성균의 발생 및 전파 경로(2)	20
<그림 7> 합성생물학 시장규모와 적용 분야	24
<그림 8> 장내 마이크로바이옴 불균형과 인체질환 간 상관관계	27
<그림 9> 심각한 기후변화 및 생물다양성 파괴 문제 전망	30
<그림 10> 실험실 적응진화의 미생물 생명공학 적용(Microbial cell factories)	33
<그림 11> 본 연구를 통한 미생물 R&D 생태계의 완성	37
<그림 12> 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개념도	43
<그림 13> 대장균 W, K-12, B 및 C 균주간의 orthologous CDS 유전자 비교	49
<그림 14> 대사체 분석을 통한 rate-limiting pathway 발굴과 이를 적용한 대사공학 방법	51
<그림 15> 석유화학 대비 바이오화학의 비중 증가	52
<그림 16> 바이오화학으로 생산할 수 있는 물질과 제품	54
<그림 17> 유전체정보기반 대사체기술을 이용한 고성능 산업균주 개발	57
<그림 18> 재조합 GRAS 미생물의 치료기술 활용	64
<그림 19> 산업미생물 고도화 기반 구축 연구의 추진체계	76
<그림 20> 소시오마이크로마이올로지의 활용 가능 분야	84
<그림 21> Phytobiome 개념도	89
<그림 22> 지구마이크로바이옴 프로젝트	90

<그림 23> MaCuMBA 프로젝트 콘소시엄 분포 현황	91
<그림 24> 미국 National Microbiome Initiative	92
<그림 25> 소시오마이크로바이옴 기술개발 전략 개념도	96
<그림 26> 메타제노믹 기반 유전자 발굴 개념도	105
<그림 27> 마이크로바이옴 연구 방향의 전환 개념도	125
<그림 28> 장(腸)내 공생 바이러스의 크론병 억제 기전 개념도	128
<그림 29> '87년 이후 항생제 발견의 공백	138
<그림 30> 외 감염병 지속발생 및 바이러스성 감염병의 경제적 피해 ·	140
<그림 31> 항생제 내성의 전 세계적 위협	141
<그림 32> 항생제 종류에 따른 승인제품 수의 변화	142
<그림 33> 주요국 항생제 시장규모 및 전망(미, 일, 프, 독, 영, 이탈리아, 스페인)	143
<그림 34> 신변종 감염병 치료기술 개발 중점 분야 및 목표	147
<그림 35> 미생물 분야 정부연구비 및 과제수 현황('13~'15)	164
<그림 36> 미생물 분야 부처별 투자현황(연도중심, '13~'15)	165
<그림 37> 미생물 분야 부처별 투자현황(부처중심, '13~'15)	165
<그림 38> 미생물 연구단계별 투자현황('13~'15)	166
<그림 39> 미생물 부처별/연구단계별 투자현황('15)	167

[요 약]

1. 추진배경 및 필요성

□ 4차 산업혁명과 바이오경제의 핵심은 유망 융합 R&D

- 미래의 인류 난제를 해결하고 경제성장을 이끌 새로운 경제 패러다임으로서 바이오경제 시대 도래 예상

※ OECD는 ‘The Bioeconomy to 2030(’09)’를 통해 바이오경제 시대를 전망

□ 신개념 미생물 원천연구를 통한 고품질 성과 및 신산업 견인 필요

- 미생물 연구는 BT + ICT·NT 등 융합연구를 통해 감염병, 고령화, 신재생에너지, 친환경소재 등 사회 전반의 현안 및 생애 전주기적 인류 난제를 근본적으로 해결할 수 있는 방안으로 부상

※ 글로벌 미생물 시장 : (’14) 1,401억불 → (’23) 5,267억불, CAGR 17.7%(Occams research, ’17)

※ 세계경제포럼(World Economic Forum)은 미래 유망기술로서 마이크로 바이옴 치료제 및 시스템대사공학(미생물 세포공장) 기술 선정(’14 ~’16)

- 신개념 미생물 원천기술* 개발을 통한 고품질의 바이오 성과 창출을 위해, 미생물 자체의 ‘본질’과 ‘원리’를 연구하여 ‘기초’, ‘응용’을 연결하고 성과를 창출하는 ‘가교적 미생물 원천연구’ 필요

* 미생물 유래 원천기술 CRISPR 유전자 가위의 가치는 ’20년 1,300억 불 추정(Occams research, ’16)

< 미생물 연구 성과의 파급 기술 예시 >

구분	관련 및 파급 기술 예시
건강, 의약	▲ 당뇨, 비만, 고지혈 등 만성질환의 장내미생물 연관 연구 ▲ 항생제 내성 슈퍼박테리아 제어기술 등
농업, 식품	▲ 식품생산 미생물 발효기술, ▲ 농작물 병해방지기술 등
환경, 생태	▲ 하수처리, 오염물질 분해 등 생태계유지 등
산업자원, 소재	▲ 친환경 바이오플라스틱 생산 등 미생물 이용 화학공정 대체 ▲ 바이오에너지 등

2. 기존 연구의 한계

□ 고전 연구기법 및 기술의 한계

- 지금까지의 미생물 연구는 고전적 배양법을 이용한 배양가능 미생물 중심으로 진행되었으며, 그 결과 실제 자연환경 내에서의 미생물 기능·특성 규명 및 산업적 활용에 한계점 봉착

※ (예) 지구 물질순환 및 환경 유지 역할을 담당하는 미생물 조류(algae)의 이해 및 제어를 위해서는 개별 배양연구가 아닌 군집단위의 조류권(phycosphere) 형성 연구가 필수적

□ 현장 생태계 관점의 연구 개념 도입 미흡

- 유용미생물 발굴 또는 실제 활용을 위해서는, 각종 서식 환경에서 얻어지는 다양한 미생물 메타유전체 라이브러리 확보를 통해 현장생태계 관점의 신개념 접근이 필수적
- 이를 위해 해외*는 국가적 추진 전략을 마련하고 있으나, 국내 연구는 개별적 추적형 연구 수준에 머물러 있음

* 미국, 국가 마이크로바이옴 이니셔티브(National Microbiome Initiative,) 발표('16)

□ 기초·원천 기술의 산업적 활용 제고 절실

- 유용 산업 미생물에 대한 유전자 재설계 기술이 부족하여, 세포 시스템 조작을 통한 생산성 증대가 아닌 배양조건 조절에만 의존

※ (예) 치료·미용으로 널리 사용되는 보톡스 생산균주의 경우 유전자 조작기술 미확보 및 고위험균으로서, 재설계를 통한 산업적 효율 증대 및 안전성 확보 시급

- 항생제의 남용으로 인해 슈퍼박테리아 등 항생제 내성 문제가 인류의 위협으로 대두되고 있으나, 기존의 항생제 개발 방식은 미생물의 방어 진화를 따라잡기 역부족

※ ① WHO는 '87년 이래 혁신적 항생제 발견의 공백(discovery void) 우려

(’14), ② 세계경제포럼(WEF)은 신규 항생제 개발을 위한 각국의 지원을 촉구(’16)

3. 이슈에 따른 주요 학회 및 전문가 제언

□ 전문학회 및 주요 거점중심의 미생물 기술개발 방향 마련 필요

- 미생물분야 전문가들과의 소통을 통해 bottom-up의 전략을 도출하고 현재 기술문제 해결 및 미래 대응을 위한 준비 필요
- 미생물 산업현장 수요 대응 연구 및 기술개발 필요

□ 난배양 및 미배양 미생물의 가능성에 주목 필요

- 국내 미생물 발효산업 기술 연구는 환경 및 조건에 따른 생산성 변화 등 균주의 한계에 봉착
- 진핵 미생물을 포함한 난배양 미생물의 배양기술 확보, 신규 미생물의 발굴 및 자원화 방안 모색 필요

□ 생물자원 권리 강화에 따른 글로벌 확보 경쟁 대응 필요

- 생물자원에 대한 글로벌 각국의 확보 경쟁이 치열하여, 미생물 자원 및 관련산물에 대한 권리 또한 강화

□ 미생물 분야의 최신 융합기술인 합성생물학의 적극적 도입 필요

- 기존 기술의 한계 극복 및 미생물의 산업 활용 극대화를 위해서 합성생물학 분야 투자 및 적극적 활용 필요

□ 실제 자연환경 및 군집 관점의 미생물 연구 패러다임 필요

- 자연계의 미생물은 군집, 특히 복합미생물 형태로서 다양한 생물권과 상호작용을 하고 있음에 주목할 필요

- 기존의 단독배양 연구기법으로는 생태환경에서의 미생물 역할 규명에 한계 및 산업화 활용에도 제한

□ 인체 공생 미생물 군집의 의학적 중요성 주목 필요

- 현재, 미생물을 포함한 바이오 분야의 주요 키워드는 ‘건강’
※ 미국 정부 National Microbiome Initiative(NMI) 발표('16)

□ 항생제 내성으로 인한 인류 위협 급증 및 대책마련 필요

- 각종 글로벌 감염 연구 보고서는 약물 내성으로 인한 인간의 사망 위협을 지속적으로 경고
※ 2050년 주요 사망요인 전망 : (항생제 내성균 감염) 1천만명, (암) 8.2백만명 (Review on Antimicrobial Resistance, '14)

□ 초고령화 사회에서 병원성 미생물 감염 중요

- 국내*는 물론 글로벌 초고령화 시대 진입에 따라, 병원성 미생물로 인한 인류의 질병은 지속적인 이슈 전망
* ('18, 고령사회) 인구비중 14.3% → ('26, 초고령화 사회) 인구비중 20.8%

□ 범용성 높은 통일된 산업미생물 플랫폼 개발 필요

- 현재의 산업미생물분야의 문제점은 지나치게 개별적 또는 프로젝트 지향적(특정 프로덕트의 성공 및 사업화 유무 등)이며, 통일된 접근방식 및 플랫폼이 부족

□ 미생물의 본질·가치에 대한 접근 및 연구적 시각 필요

- 미생물은 그간 목적형 연구를 위한 ‘도구, 수단’으로만 활용되었으며, 미생물 자체의 ‘본질’ 및 ‘가치’를 연구하려는 접근 시도·기회는 부족했으며, 장기적 관점의 연구가 필요

- 생명체인 미생물은 IT·기계와 달리 불가측성이 높고, 생명체 본질적 특성으로 인해 인간이 수립하는 연구 및 계획 내 bottle neck이 상시 발생

4. 미생물 원천 R&D 6대 핵심 도출과제(안)

[과제 1] 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발

연구분야	산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발
1. 연구목표	○ 최종목표 : 범용성 산업미생물균주의 효율과 부가가치를 높이고, 바이오 산업재산권을 지키기 위한 보안균주개발을 위한 미생물시스템 재설계 원천기술 개발 ○ 1단계 목표('17~'20) - 세포 유전체/대사체분석기반 미생물개량 원천기술 및 유전체공학기반 미생물 성장/돌연변이 빈도제어 기술 개발 ○ 2단계 목표('20~'22) - 대사체 기반 바이오케미칼 고성능 생산균주 개발 및 유출균주의 재사용 방지위한 미생물 제어기술
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계('17~'19 : 3년) - 유전체 편집기술: 최소유전체 산업미생물 플랫폼균주 개발 - 대사체 분석기술: 유전체정보기반 대사체 분석 통합기술 및 동적 대사 모델 개발 - 미생물 성장제어 기술: 유전체공학 기술기반 세포성장 제어 - 유전체 변이빈도 제어기술: 균주의 돌연변이 빈도의 조절로 미생물의 생존능력 제어 ○ 2단계('20~'21 : 2년)

- 생산성 증진 대사회로를 적용하여, 산업바이오 핵심물질 고생산균주 개발 - 동적모사 모델기반으로 대사표적인자 발굴 및 개량을 통한 고생산 미생물 개발 - 세포 성장제어 할 수 있는 고성능 바이오케미칼 생산 보안균주 개발 - 유전체 변이빈도 제어기술의 미생물 산업균주 적용	
3. 성과목표	○ 성과창출 및 성과 활용·확산 지표 및 목표치 - (1단계/기술적 성과) : 산업미생물 플랫폼 균주의 최소유전체 균주확보 1종 이상, 유전체정보기반 대사체 분석 통합기술 1건 개발, 미생물 성장제어 및 유전체 변이 빈도 제어 기술 각 1건 이상 - (2단계/기술적 성과) : 고성능 바이오 케미칼 생산 균주 3종 이상, 산업미생물 보안 균주 1종 이상 개발
4. 특기 사항	○ 본 사업은 5년(3+2)이며, RFP상의 “연구내용 및 범위”를 포함하는 총괄과제 형식으로 제안하고, 총괄과제 책임자는 세부과제(세부과제수 2개이상)책임자를 겸함 ○ 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정하고, 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음
5. 1차년도 예산(안)	20억 원 내외(1단계 총괄과제 2개 내외, 과제별 10억 내외)

[과제 2] 산업미생물 고도화 기반 구축

연구분야	산업미생물 고도화 기반 구축
1. 연구목표	○ 최종목표 : 유전자 조작이 어려운 현장형 산업미생물 (유산균, 방선균, 혐기균 등)의 유전자 재설계를 위한 기반 확보 ○ 1단계 목표('17~'19) - 산업미생물 유전자 전달 기반 확립 ○ 2단계 목표('20~'21) - 산업미생물 유전자 재설계 기반 확립
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2017~2019 : 3년) : 산업미생물 유전자 전달 기반 확립 - 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 기반 구축 · 형질전환(transformation)을 위한 물리적 화학적 방법 개발 및 검증 · 접합(conjugation)에 필요한 플라스미드 구축 · 형질도입(transduction)을 위한 박테리오파지 자원 및 유전체 정보 구축 - 산업미생물 재조합 시스템 및 유전자 안정성 연구 · 유전자 재조합(recombination) 효율 제고 · 유전자 제한-변형(restriction-modification) 시스템 극복 방안 연구 - 산업미생물 맞춤형 돌연변이 방법 개발 및 최적화 · 화학적 돌연변이 효율 제고 · 맞춤형 트랜스포존(transposon) 구축 및 재설계 · 유전자 기능 연구를 위한 포괄적 돌연변이 라이브러리 구축 ○ 2단계(2020~2021 : 2년): 산업미생물 유전자 재설계 기반 확립 - 산업미생물 맞춤형 발현 시스템 개발 · 산업미생물 맞춤형 유전자 발현 시스템 연구 · 합성 프로모터 및 전사개시 최적화 연구 및 검증

· RNA 안정성 및 번역 조절 최적화 연구 및 검증 – 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 프로토콜 고도화 · 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 방법 최적화 · 유전자 전달 및 조작을 위한 Toolkit 구축	
3. 성과목표	○ (1단계) 국내외 특허 출원 ≥ 3건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 5편 – 산업미생물에서 활용 가능한 유전자 전달 프로토콜 개발 ≥ 1종 – 산업미생물에서 활용 가능한 고효율 트랜스포존 개발 ≥ 1종 – 산업미생물에서 활용 가능한 고효율 플라스미드 개발 ≥ 1종 ○ (2단계) 국내외 특허 출원 ≥ 3건, 등록 ≥ 2건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 5편 – 고도화된 산업미생물 유전자 전달 프로토콜 개발 ≥ 1종 – 최적화된 산업미생물 맞춤형 합성 프로모터 개발 ≥ 1종
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 5년(3+2) – 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 – 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ 산업미생물은 산업현장에서 활용 가능한 특정 균주로서 유전자 조작이 어려운 미생물이면 어떤 것이든 관계없음 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 2개, 세부 과제 0개) – 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함
5. 1차년도 예산(안)	연간 20억원(총괄과제 2개)

[과제 3] 소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성 기술 개발

연구분야	소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성 기술 개발
1. 연구목표	○ 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 및 핵심 유용미생물 자원 확보 ○ 소시오마이크로바이옴 미생물 기능 및 군집조절 기술개발 ○ 소시오마이크로바이옴 미생물군집 재구성 기술을 통한 맞춤형 미생물제제 개발
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2018~2020 : 3년) : 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 및 핵심미생물 규명 - 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 · 다중메타오믹스 분석 기반 소시오마이크로바이옴 유전체 및 대사과정 재구성 · 소시오마이크로바이옴 미생물 및 대사과정 네트워크 분석 - 소시오마이크로바이옴 핵심 유용 미생물 규명 · 소시오마이크로바이옴 네트워크 기반 핵심 미생물 발굴 · 소시오마이크로바이옴 네트워크 상호작용 핵심인자 발굴 및 규명 ○ 2단계(2021~2022 : 2년): 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 자원 확보 및 특성 분석 - 컬처로믹스 기반 난배양성 핵심 유용미생물 확보 · 컬처로믹스 기반 난배양성 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 배양기술 확립 · 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 자원 확보 - 소시오마이크로바이옴 핵심미생물의 기능 및 특성 분석 · 오믹스 분석, 생리적 특성 분석을 통한 핵심미생물의 기능 및 특성 규명 · 핵심미생물의 소시오마이크로바이옴내에서의 기능 및 특성 규명 ○ 3단계(2023~2024 : 2년): 소시오마이크로바이옴 군집조절 및 재구성 기술개발 - 소시오마이크로바이옴 기능 및 군집조절 기술개발

- 핵심미생물 활성조절을 통한 소시오마이크로바이옴 기능조절
- 소시오마이크로바이옴 군집(천이) 조절기술 개발
- 미생물 상호작용 규명 및 미생물 군집 재구성 기술개발
- 확보한 핵심 유용미생물간 상호신호전달, 대사물질 교환 분석
- 핵심 유용미생물을 이용한 미생물군집 재구성 기술개발

3. 성과목표

- (1단계) 생물권내 상호작용 핵심미생물 발굴 20종 및 상호작용 신규 핵심인자 2건 이상
 - SCI급 논문(JCR 20% 이내) 10편 이상 및 국내외 특허 출원: 2건 이상
- (2단계) 난배양성 유용 핵심미생물 배양기술 개발 2건 이상
 - 생물권내 유용 핵심미생물 자원 확보 및 특성 분석: 20종 이상
 - SCI급 논문(JCR 20% 이내) 10편 이상, 국내외 특허 출원: 2건 이상 및 기술이전 2억 이상
- (3단계) 생물권내 고기능성 유용 미생물 기능 조절기술 개발 2건 이상
 - 생물권내 미생물 군집(천이) 조절기술 개발: 2건 이상
 - SCI급 논문(JCR 20% 이내) 10편 이상 및 국내외 특허 출원 6건 이상
 - 미생물 제제 개발 : 2건 이상, 상품화 1건 이상 및 기술이전 5억 이상

4. 특기 사항

- 과제기간 : 7년(3+2+2)
 - 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정
 - 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음
- 총괄-세부과제 형식(총괄 1개, 세부 과제 4개)
- 총괄-세부과제 형식(총괄 2개, 세부 과제 0개)
 - 총괄과제 책임자가 RFP 상의 '연구내용 및 범위'를 고려하여 결정함
 - ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함
- 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함

○ 응용 및 상업화에 성공적인 기술개발을 위한 산학협동 방안이 제시되어야 함	
5. 1차년도 예산(안)	연간 20억원(총괄과제 1개)

[과제 4] 에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴

연구분야	에코바이옴 아틀라스 구축
1. 연구목표	○ 다양한 자연생태계 미생물유전체의 확보 및 NGS/생물정보학 기술을 이용하여 신규 대사활성을 갖는 유전자를 발굴하고 농업, 환경, 의약 소재 자원으로 개발 ○ 또한, 잠재적 병원체에 대한 유전체 분석기반의 국내 지리적 발생 분포도를 작성, 돌발 병원체의 역학 및 대처 방안 수립을 위한 기초자료를 제공
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2018~2020 : 3년): 미생물의 다양한 서식환경으로부터 균류, 세균 메타제노믹 유전체 확보 및 잠재적 병원체 분포지도 구축 - 식물공생(근권, 엽권, 내생), 산림, 해양, 지의류(공생의 진균 및 세균), 습지, 온천 등의 자연생태계의 미생물의 메타지노믹 유전체 (500개 이상 샘플) 라이브러리 구축 · 다양한 자연환경샘플로부터 전체 DNA 분리 · BAC 등 적절한 vector를 사용한 랜덤 DNA 조각들의 shotgun cloning, 시퀀싱, 어셈블 · 메타제노믹 라이브러리 구축 및 유전체 분석 · 외래유전자 발현 시스템을 이용한 phenotype 스크리닝 · 메타트랜스크립토믹스 기반 유용 유전자 발현 스크리닝 - 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축 · 지역별 자연환경 및 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지능 확보 및 유전체 분석, 발생 지역 분포도 작성 ○ 2단계(2021~2022 : 2년): 균류, 세균의 메타제노믹 유전체로부터 신규 대사 활성 유전자 발굴 및 잠재적 병원체 분포지도 구축

- 균류, 세균의 메타제노믹 유전체로부터 신규대사 활성 유전자 기능 분석 · 메타지노믹 라이브러리로부터 phenotype 스크리닝 · 발굴 유전자의 생화적 특성 조사 - 잠재적 병원체 분포지도 구축 · 1단계에서 조사하지 못한 지역별 자연환경과 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지능 확보, 유전체 분석, 병원성 유전자 확인, 발생 지역 분포도 작성 등 수행	
3. 성과목표	○ (1단계) 국내외 특허 출원≥ 1 건 JCR 30% 이내 SCI급 논문≥ 2편 - 식물권, 토양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특허 출원 ≥ 1편 - 식물권, 토양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특성 ≥ 1편 - 국내 지역별 잠재적 병원체 분포 ≥ 1편 ○ (2단계) 국내외 특허 출원≥ 1 건, JCR 30% 이내 SCI급 논문≥ 2편 - 습지, 해양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특허 출원 ≥ 1편 - 습지, 해양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특성 ≥ 1편 - 국내 지역별 잠재적 병원체 분포 ≥ 1편
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 5년(3+2) - 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 - 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 1개, 세부 과제 2개) - 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함
5. 1차년도 예산(안)	연간 20억원(총괄과제 2개)

[과제 5] 마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로바이옴 리모델링)

연구분야	마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로바이옴 리모델링)
1. 연구목표	○ 최종목표 - 불균형이 유도된 질환 환경에서 최적의 공생미생물군집 분포를 회복시킬 수 있는 마이크로바이옴 재구축(re-construction) 기술 개발 ○ 1단계 목표('17~'19) - 마이크로바이옴 방향적 재구축 구현 ○ 2단계 목표('20~'21) - 마이크로바이옴 리모델링 기술의 질환 치료 적용
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2017~2019 : 3년) : 마이크로바이옴 방향적 재구축 구현 - 공생미생물 불균형과 관련된 인체 질환의 공생미생물 분포 특성 이해 · 불균형이 유도된 질환 특이 공생미생물 분포와 균형 잡힌 건강한 공생미생물 분포 특성 이해 - Directed Microbiome Evolution(DIME) 기술 개발 ※ DIME 기술: 공생미생물 군집의 인위적, 적극적 분포 조성 변화 유도 기술 · Nutrients/Prebiotics를 이용한 DIME · Bacteriophage를 이용한 DIME, · Quorum Sensing Modulation을 이용한 DIME, · Host inflammation 조절을 통한 DIME - 각 분야별 DIME을 통해 유도되는 공생미생물 군집 변화 패턴 database 구축 ○ 2단계(2020~2021 : 2년): 마이크로바이옴 리모델링 기술의 질환 치료 적용 - 임상 적용을 위한 각종 질환 구형 동물 모델 개발

· 비만, 대사질환, 염증질환, 아토피 질환 등 공생미생물 불균형 질환 동물모델 구현 · 각 동물 모델에서의 공생미생물 분포 특성(프로파일링)이해 - 각 동물 모델에서 마이크로바이옴 리모델링 시도 및 효능 검증 · 1단계를 통해 개발된 DIME 기술 적용 및 검증	
3. 성과목표	○ (1단계) 국내외 특허 출원 ≥ 2건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 3편 - 최적의 DIME 기술 개발 ≥ 1종 - DIME 유도 자원(영양소, bacteriophage, QS modulator 등) 개발 ≥ 2종 ○ (2단계) 국내외 특허 출원 ≥ 2건, 등록 ≥ 2건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 3편 - 최적화된 DIME 프로토콜 개발 ≥ 3종
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 5년(3+2) - 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 - 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ DIME 기술은 공생미생물 불균형과 관련된 인체 질환 치료를 대상으로 하며, 공생미생물군집 분포의 변화를 유도하는 어떤 기술도 가능 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 1개, 세부 과제 2개) - 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함
5. 1차년도 예산(안)	연간 30억원(총괄과제 2개)

[과제 6] 신변종 감염병 치료기술 개발

연구분야	신변종 감염병 치료기술 개발
1. 연구목표	○ 감염 방어기전 기반의 신규 치료제 또는 기존 개발 약제의 적용을 확장한 치료기술 개발 ○ 바이러스성 감염병에 대한 신규 항체치료제 개발 ○ 항생제 내성 박테리아에 작용할 수 있는 신규 항생제 및 대체 치료 기술 개발
2. 연구내용 및 범위	○ 감염 방어기전 기반의 신규 치료제 또는 기존 개발 약제의 적용을 확장한 치료기술 개발 - 바이러스 감염 숙주세포 오믹스 분석 기반 바이러스 감염병 병인론 및 무증상 감염 연구 - 병원성 관여 숙주인자 제어 물질 도출 - 바이러스 감염 억제 관여 숙주인자 발굴 - 바이러스 감염 제어 신개념 치료제 개발 - 기존 항바이러스 치료제의 임상 효과성 평가연구 - 기 승인된 치료제의 바이러스 감염병에 대한 효능 평가(drug repositioning) - 바이러스 감염 제어 적응증 추가 치료제 개발 ○ 감염병 대응 신규 항체치료제 개발 - <i>In silico</i> 분석을 통한 항체치료제 분자 타겟 발굴 - 국내 상존 바이러스(SFTSV, 한타바이러스 등)의 항체치료제 개발 - 해외 유입 바이러스(에볼라, 마버그 출혈열 등)의 항체치료제 개발 - 도출된 항체치료제의 중화 및 치료효능 검증(숙주세포 또는 감염 동물모델 이용) ○ 병원세균 제어 신기술 개발

- 숙주 선천면역 증진을 통한 병원세균 제어 물질 개발 - 모델 병원 세균 생존 억제 모델링 - 항체 기반 병원균 제어 물질 개발 - 내성 병원균 제어 신기술 기반 항생물질 개발 ○ 난제 세균 제어 신기술 개발(패혈증, 결핵, <i>Clostridium difficile</i>) - 난제 세균 병원성 기전 연구를 통한 임상 전단계 물질 개발 - 잠복기 세균 제어 신기술 발굴 기반 제어 물질 발굴 - 세균 종 특이 방제 기술 개발 ○ 항생제 내성의 근본적 대응을 위한 대체 기술 개발 - 항균제 사용 이외의 대체제를 이용한 다양한 항감염(anti-infective) 및 감염질환 치료 기술 개발 ※ 면역요법(immunotherapy), 항병원성(anti-virulence) 치료법, 병합요법, 파아지 치료(phage therapy) 등	
3. 성과목표	
○ 신변종 감염병 전임상 물질 3종 개발	
4. 특기 사항	
○ 고병원성 병원체를 다룰 경우 BLS-3 또는 그 이상의 특수 연구시설 필요 ○ 세포 및 소동물 검증 후 신약개발 가능성을 높이기 위한 중·대동물 연구 필요	
5. 1차년도 예산(안)	연간 30억원

5. 도출과제의 차별성 및 기대효과

□ 본 미생물 융합형 원천연구의 특징점 및 차별성

- 실제 환경 및 군집단위의 미생물 특성 파악, 상호작용기능 규명 및 제어기술 개발을 통해 전 분야(Red, Green, White)에서 활용될 수 있는 범용 원천 기술 개발 및 기존 연구의 한계 극복 가능
- 유용미생물 생존 및 기능 발현이 가능하도록 인체 공생미생물 군집 변화를 유도하는 유전체·대사체 기반 신개념 융복합 기술 개발

※ 마이크로바이옴 리모델링(마이크로바이옴 방향적 재구축)

- 신규 소재자원 개발은 물론 잠재적 병원체에 대한 국가 지리적 발생 분포도를 작성하여 돌발 병원체에 대한 재난 예방 및 국민 안전에 기여

※ 미생물 아틀라스 구축(에코바이옴 기능유전체 분석 및 분포지도)

- 실험실 내 조작된 환경이 아닌 실제 자연 생태계 상의 미생물 군집 조절 및 재구성 기술 개발을 통해, 식품·농축산·환경 등 산업 전반에 활용

※ 소시오 마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성

- 유용 산업 플랫폼 미생물의 특성발현 효율 증대를 위한 시스템 재설계 및 개발된 미생물자원의 유출방지 기술을 통한 국가 산업재산권 보호

※ 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발

- 유전자조작이 어려운 산업 미생물(유산균, 방선균, 혐기균 등)에

대한 원천기술 개발을 통해, 고부가가치 산업균주 글로벌 최초 확보

※ 산업미생물 활용 고도화 기반 구축

○ 기존 치료제 개발방식과 차별화된 신개념(숙주 내 원인/억제 인자 발굴, 항체기반 제어물질 개발, 기 승인 치료제의 repositioning 등) 치료기술 개발

※ 미래감염병기술개발 내 신개념 감염제어 기술 개발(신변종 감염병 치료기술 개발)



<본 연구를 통한 미생물 R&D 생태계의 완성>

I. 추진배경 및 주요이슈

1. 추진 배경

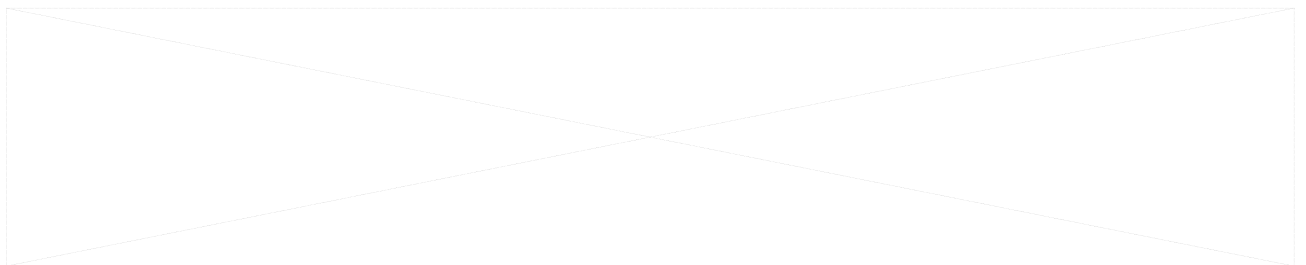
□ 4차 산업혁명과 바이오경제의 핵심은 유망 융합 R&D의 선도적 추진

- 미래의 인류 난제를 해결하고 경제성장을 이끌 새로운 경제 패러다임으로서 바이오경제 시대 도래 예상

※ OECD는 ‘The Bioeconomy to 2030(’09)’를 통해 바이오경제 시대를 전망

※ 세계경제포럼(WEF, ’16)은 4차 산업혁명의 핵심 요소로서 바이오 융합 기술을 지목

- 바이오 기술은 ICT·NT 등 분야 간 융합을 통해 신기술·신산업 등 새로운 부가가치 창출이 가능하여 4차 산업혁명 주도의 대표 융합 분야로 각광



출처 : 제3차 생명공학육성기본계획

<그림 1> 바이오 융합 기술

□ 신개념 미생물 원천연구를 통한 고품질 성과 창출 및 신산업혁명 견인 필요

- 미생물 연구는 BT + ICT·NT 등 융합연구를 통해 감염병, 고령화, 신재생에너지, 친환경소재 등 사회 전반의 현안 및 생애 전주기적 인류 난제를 근본적으로 해결할 수 있는 방안으로 부상

※ 글로벌 미생물 시장: (’14) 1,401억불→(’23) 5,267억불 CAGR 17.7%(Occams research, ’17)

※ 세계경제포럼(World Economic Forum)은 미래 유망기술로서 마이크로 바이옴 치료제 및 시스템대사공학(미생물 세포공장) 기술 선정(’14~’16)



출처 : universe-review.ca

<그림 2> 미생물을 이용한 바이오 기술

- 따라서, 신개념 미생물 원천기술* 개발을 통한 고품질의 바이오 성과 창출을 위해, 미생물 자체의 ‘본질’과 ‘원리’를 연구하여 ‘기초’, ‘응용’을 연결하고 성과를 창출하는 ‘가교적 미생물 원천연구’ 필요

* 미생물 유래 원천기술 CRISPR 유전자 가위의 가치는 '20년 1,300억 불 추정(Occams research, '16)

※ 최근 미생물 관련 정부투자 분석 결과, ‘원천’ 연구 비중 상대적으로 **미흡** :
미생물 연구단계별 정부투자('15기준) : 기초(24.6%), 원천(7.6%), 응용(25.2%), 개발(42.5%)

<표 1> 미생물 연구 성과의 파급 기술 예시

구분	관련 및 파급 기술 예시
건강, 의약	▲ 당뇨, 비만, 고지혈 등 만성질환의 장내미생물 연관 연구 ▲ 항생제 내성 슈퍼박테리아 제어기술 등
농업, 식품	▲ 식품생산 미생물 발효기술, ▲ 농작물 병해방지기술 등
환경, 생태	▲ 하수처리, 오염물질 분해 등 생태계유지 등
산업자원, 소재	▲ 친환경 바이오플라스틱 생산 등 미생물 이용 화학공정 대체 ▲ 바이오에너지 등

- 글로벌 미생물 연구는 유전정보를 바탕으로 원하는 물질을 생산하는 합성생물, 인공세포 제작 등 5세대로 진화 중이며 이러한 핵심기술의 획득 및 기초 기술 간 연결을 위해서는 수준 높은 융합연구가 필수적

※ [참고] 미생물 기술세대 : (제1세대) 미생물 효소생산 → (제2세대) 화학제품 생산이용 → (제3세대) 신물질 생산 GM미생물 등장 → (제4세대) 유전정보이용 발현 과정 예측 → (현재, 제5세대) 유전자 부품을 통한 인공미생물의 출현

<표 2> 미생물 분야 기술세대

구분	1세대	2세대	3세대	4세대	5세대
연대	~1960	1960~1985	1985~2000	2000~2012	2012~
핵심 전환기술	심부배양법	고정화기술	비수계 반응	유전체, 오믹스	인공세포
생산기술	심부배양	유가식배양	재조합균주 발효	화학합성, 표면발현	합성생물학
자원	곰팡이	세균	세균, 곰팡이	유전체	유전체정보
반응기술	회분식	연속식	비수계	특이반응기	생체모방
사용기질	천연	천연, 반유기합성	천연, 유기합성	유기합성	생체합성
응용분야	식품, 향생제	정밀화학	특수화학	기기분석용	모든 산업

출처 : 유전체 시대의 미생물산업(biosafety, Vol.11)

□ 유용생물자원 가치제고를 위한 정부의 미생물 R&D 투자 강화 추진

- '18년도 정부연구개발 투자방향 및 기준 상 “나고야 의정서 발효에 따른 글로벌 생명자원 전쟁에 대비하여 질병 치료 및 신산업 창출에 기반이 되는 유용생물자원 가치제고* 연구 강화” 포함

* 마이크로바이옴 리모델링(장내미생물이식기술 등), 미생물 세포공장기술 등

2. 최근이슈 및 동향

□ 해외 동향

○ 미국, 국가 마이크로바이옴 이니셔티브(National Microbiome Initiative, NMI) 발표('16)

- 마이크로바이옴의 개념을 인체, 식물, 토양, 바다 등 특정 환경에 살고 있는 미생물 전체로 확대하여, 마이크로바이옴에 대한 이해 증진, 건강한 마이크로 바이옴 기능의 보호 및 복원을 목표

- ※ ① (투입비용) 향후 2년간 약 1.21억달러(약 1,450억원) 투입 예정
 ② (주요목적) 학제 간 연구, 플랫폼 기술개발, 마이크로바이옴 인력확대 등

목적	내용
학제 간 연구 지원 (Supporting interdisciplinary research)	다양한 생태계 마이크로바이옴에 관한 근본적인 질문에 대한 해답 탐색
플랫폼 기술개발 (Developing platform technologies)	다양한 생태계의 마이크로바이옴에 대한 통찰력 증진 및 지식 공유를 통해 마이크로바이옴 데이터 접근성을 향상시키는 플랫폼기술 개발
마이크로바이옴 인력확대 (Expanding the microbiome workforce)	대중과학, 공공참여 및 교육적 기회를 통한 마이크로바이옴 관련 인력확대

출처 : White House, Announcing the National Microbiome Initiative('16.5.)/ 생명공학정책연구센터 재가공

- 인체, 토양, 에너지, 우주과학 등 연방정부 주요기관별 특성에 따른 미생물 연구지원 추진

- (美 국립보건원, NIH) 미생물과 감염병, 비만, 정신건강 간 관계 등
- (美 과학재단, NSF) 생태계, 종 관점의 마이크로바이옴 연구 등
- (美 에너지부, DOE) 바이오연료 생산 등
- (美 농무부, USDA) 토양미생물의 작물 및 동물에 대한 영향 등

- (美 국립항공우주국, NASA) 외계생물 탐사 및 우주인에 대한 미생물 영향연구 등

<표 3> 미국 연방 정부기관별 중점 추진 분야

기관별 구분	주요 내용
미국 국립보건원 (NIH)	· NIH는 '미생물이 감염병, 비만, 정신건강에 미치는 영향' 연구를 위해 대규모 투자를 진행 중이며, 다양한 생태계 비교 연구, 마이크로바이옴 탐험 및 이해를 위한 새로운 툴을 디자인하기 위해 약 2,000만달러(약 240억원) 수준의 예산 증액 추진
미국 과학재단 (NSF)	· 美 과학재단은 다양한 생태계, 종, 생물 스펙트럼에 걸친 마이크로바이옴 연구를 위해 1,600만달러(약 190억원) 수준의 연구비 확보 추진
미국 에너지부 (U.S. DOE)	· 美 에너지부는 바이오연료 생산을 위한 연구분야에 약 1,000만 달러 규모의 연구비 투입 예정
미국 농무부 (USDA)	· 美 농무부는 '토양미생물이 작물과 동물에 미치는 영향'에 특히 관심을 보이고 있으며, 2,400만달러(약 280억원) 수준의 예산 요청
국립 항공우주국 (NASA)	· NASA는 '외계생물 탐사'와 '미생물이 우주인에게 미치는 영향' 등에 대한 연구를 추진 중이며, 생태계와 우주를 포함하는 마이크로바이옴 연구 확장을 위해 1,250만달러(약 147억원)의 연구비 확보 추진

출처 : White House, Announcing the National Microbiome Initiative('16.5.)/ 생명공학정책연구센터 재가공

○ 미생물 발효과학은 형질개량, 세포공장 및 합성생물학의 중심으로 신기술 개발을 통한 산업혁신을 견인

- 유전체 연구와 박테리아 대사·발효 과정의 조작을 통해 고부가 물질 획득 및 저비용 재료의 유용 자원으로 고속 전환 연구가 활발

※ 스타틴(*Aspergillus terreus* 유래 콜레스테롤 조절약물)/ 글루타메이트

생산(*Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032)/ 1,3-propanediol
합성(du Pont사 *Klebsiella pneumoniae* 유래 유전자 확보)/ Taq 중합
효소(*Thermus aquaticus* Brock & Freeze 1969에서 유래) 등

- 바이오에너지 생산을 위한 유용미생물 및 주요 유전자 발견
 - ※ 반추위 동물 및 흰개미 장내 미생물 군집 보고(바이오매스 분해 코딩 유전자 발견, '11/'13)
 - ※ 스트레스 환경에서 농업 및 도시 폐기물을 탄소원으로 이용, 이소부탄올로 전환 미생물 개발(MIT)
- 미생물 적응진화 연구를 통한 화학소재 생산 균주 확보
 - ※ 진화과정 연구를 통해 화학소재 생산에 필요한 부탄올 내성 균주 확보(미 텍사스 A&M 대학교, '12)
- 유독성 증기에 대한 제거 대사기능 도입 하여 환경정화에 활용 가능한 유전자 변형 미생물 개발
 - ※ 생태계에 축적되어 독성을 나타내는 파라치온 계열의 유기인산염 살충제를 분해하는 대장균 바이오 필터 개발(중국, '11)
- 인공효모 개발을 통해 천연물질 획득을 위한 세포발효 공장은 물론 스마트 생물 개발의 원천 기술 확보
 - ※ 합성효모게놈프로젝트 Sc2.0 진행중(미 뉴욕주립대, Science, '17)
- 자연계에 존재하지 않는 신규 대장균 개발에 성공하여, 산업적 활용도가 높은 인공대장균의 직접 설계 가능성을 높임
 - ※ 생명체 단백질 64종 중 57종만을 사용, 유전정보 전체의 재코딩을 통해 자연계에 존재하지 않던 신규 대장균 'rEcoli-57' 개발(미 하버드 의대, 프랑스 파리구립고등광산학교 공동, Science, '16)

□ 국내 동향

○ 우리나라는 균주 확보 측면의 양적 성장은 우수하나 질적 측면은 미흡

– WDCM(Culture Collections Information Worldwide) 데이터에 따르면, 전 세계 70여개 나라에서 보유하고 있는 균주는 약 250만개이며, 이중 상위 20개국이 200만 여개 이상의 균주를 보존·관리·유통 중

– 우리나라는 미국(약 26만), 일본(약 25만), 인도(약 19만), 중국(약 17만)에 이어 5번째로 많은 균주를 확보(약 16만 균주, 전체 대비 약 11%)

※ 출처 : BioINpro 17호(생명공학정책연구센터, '15)

– 그러나, 질적 측면에서 첨단 소재 및 신물질 개발 등 경제적 파괴력을 갖춘 균주가 우리나라에는 부족한 실정

○ 나프탈렌 분해하는 미생물 원리 최초 규명('16.3.)

– 국립낙동강생물자원관, 미생물 ‘알테로모나스 나프탈레니보란스’의 나프탈렌 등 방향족 탄화수소계열 물질을 정화 원리 규명

– 신규 개발 환경분석 기술인 ‘미생물 환경정화기능 분석기술’ 적용

※ 안정 동위원소 표지기법(SIP) 및 차세대 유전자발현 분석기술(RNA-seq)을 접목시킨 미생물 활성 관찰기술

– 난분해성 오염물질 정화분야의 유용생물자원 산업에 응용될 것으로 기대

○ 미생물로부터 친환경 바이오 플라스틱 생산기술 최초 개발('16.3.)

- 미생물을 이용해 대표적 의료용 고분자인 폴리락테이트-co-글라이콜레이트(poly(lactate-co-glycolate), PLGA)를 생산
- 폐목재, 볏짚 등 재생가능한 자원인 바이오매스를 기반으로 폴리락테이트-co-글라이콜레이트를 생산하는 미생물(균주)을 개발, 기존 화학공정 대비 친환경적이면서 단순화된 공정 가능

○ 세계 최초로 미생물 이용 가솔린 생산('13.10.)

- 대사공학적으로 개발된 미생물을 이용하여 바이오매스로부터 가솔린(휘발유)을 생산하는 원천기술 개발(KAIST 이상엽 교수팀)
- 본 기술 응용 시, 재생 가능한 바이오매스를 전환하여 바이오 연료, 계면활성제, 윤활유 등으로 이용할 수 있는 알코올(Fatty alcohols) 및 바이오 디젤(Fatty ester)도 생산 가능할 것으로 전망
- 비록 생산 효율은 매우 낮지만(배양액 1L 당 약 580mg 가솔린 생산) 미생물을 대사공학적으로 개량, 가솔린을 최초 생산하게 되어 매우 의미 있는 결과로 평가

II. 연구 필요성

1. 기존 연구의 한계

□ 고전 연구기법 및 기술의 한계

- 지금까지의 미생물 연구는 고전적 배양법을 이용한 배양가능 미생물 중심으로 진행되었으며, 그 결과 실제 자연환경 내에서의 미생물 기능·특성 규명 및 산업적 활용에 한계점 봉착

※ (예) 지구 물질순환 및 환경 유지 역할을 담당하는 미생물 조류(algae)의 이해 및 제어를 위해서는 개별 배양연구가 아닌 군집단위의 조류권(phycosphere) 형성 연구가 필수적

□ 현장 생태계 관점의 연구 개념 도입 미흡

- 유용미생물 발굴 또는 실제 활용을 위해서는, 각종 서식 환경에서 얻어지는 다양한 미생물 메타유전체 라이브러리 확보를 통해 현장생태계 관점의 신개념 접근이 필수적
- 이를 위해 해외*는 국가적 추진 전략을 마련하고 있으나, 국내 연구는 개별적 추적형 연구 수준에 머물러 있음

* 미국, 국가 마이크로바이옴 이니셔티브(National Microbiome Initiative,) 발표('16)

□ 기초·원천 기술의 산업적 활용 제고 절실

- 유용 산업 미생물에 대한 유전자 재설계 기술이 부족하여, 세포 시스템 조작을 통한 생산성 증대가 아닌 배양조건 조절에만 의존

※ (예) 치료·미용으로 널리 사용되는 보톡스 생산균주의 경우 유전자 조작기술 미확보 및 고위험균으로서, 재설계를 통한 산업적 효율 증대 및 안전성 확보 시급

- 항생제의 남용으로 인해 슈퍼박테리아 등 항생제 내성 문제가 인류의 위협으로 대두되고 있으나, 기존의 항생제 개발 방식은 미생물의 방어 진화를 따라잡기 역부족

※ ① WHO는 '87년 이래 혁신적 항생제 발견의 공백(discovery void) 우려('14),
 ② 세계경제포럼(WEF)은 신규 항생제 개발을 위한 각국의 지원을 촉구('16)

2. 이슈에 따른 주요 시사점 및 전문가·학회 제언

□ 전문학회 및 주요 거점중심의 미생물 기술개발 방향 마련 필요

- 미생물분야 전문가들과의 소통을 통해 bottom-up의 전략을 도출하고 현재 기술문제 해결 및 미래 대응을 위한 준비 필요
 - 미생물은 의료, 식품, 농업, 환경, 생태, 산업소재, 에너지 등 광범위한 기술 및 산업분야에 활용되고 있으며,
 - 특히, 기초·원천 성과가 산업적 활용에 직결되는 특성이 있으므로, 미생물의 가치와 본질에 대한 장기적 안목의 연구를 통해 산업 응용 기술의 수준 제고 필요

○ 미생물 산업현장 수요 대응 연구 및 기술개발 필요

- 산업적 적용 가능성 및 현상을 발견하였으나, 원리와 기전 정보의 부족으로 인해 실제 현장 적용을 위한 기술 수준 제고가 어려운 실정이므로, 미생물 발효 산업 수요에 대응한 기초·원천 연구 병행 필요

※ 보톡스 등 전통적 미생물 배양 기법에 의존하고 있는 대사, 발효 공정 산물의 수율 증대 및 분자생물학 기법을 통한 공정 변경 등

□ 미생물 발효공정의 혁신을 위해서는 난배양 및 미배양 미생물의 가능성에 주목 필요

- 국내 미생물 발효산업 기술 연구는 전통적으로 사용되고 있는 주요 미생물 중심으로 추진되어온 경향 있으며, 환경 및 조건에 따른 생산성 변화 등 균주의 한계에 봉착
- 또한, 미생물 발효산업이 주로 배양 용이 미생물 중심으로 진행되어 왔으나, 신규 소재의 확보 및 개발을 위해서는 진핵 미생물을 포함한 난배양 미생물의 배양기술 확보, 신규 미생물의 발굴 및 자원화 방안 모색 필요
- 이와 함께, 국내 미생물 산업 환경에 특화된 유용 균주를 선별하고, 유전자 조작 플랫폼으로 함께 활용할 수 있는 대리 균주(surrogate strain)의 개발도 필요

□ 생물자원 권리 강화에 따른 글로벌 확보 경쟁 대응 필요

- 생물자원에 대한 글로벌 각국의 확보 경쟁이 치열하여, 미생물 자원 및 관련산물에 대한 권리 또한 강화
 - 생물다양성협약(CBD, '93)은 생물유전자원을 '인류공동재산'에서 '국가주권'으로 개념 전환
 - 나고야 의정서의 채택('10)에 따라 생물유전자원 보유국 또는 제공국가에 대한 권리 및 이익 공유 권리가 확대·강화

□ 미생물 분야의 최신 융합기술인 합성생물학의 적극적 도입 필요

- 기존 기술의 한계 극복 및 미생물의 산업 활용 극대화를 위해서는 융합생명공학 기술을 응용한 합성생물학 분야 투자 및 적극적 활용 필요
 - 미 DARPA(국방고등연구계획국)는 'Living Foundries' 프로그램을 통해 기존 화학공정의 생물학적 공정 전환 연구 추진 중

- 미 크레이그벤터 연구소(JCVI)는 기존 박테리아 대비 1/6 수준의 인공생명체 개발(Science, '16)
- 대사경로의 개량 미생물을 이용, 바이오매스로부터 가솔린을 생산하는 원천기술 개발(KAIST)

□ 실제 자연환경 및 군집 관점의 미생물 접근 방식 등 신연구 패러다임 필요

- 자연계의 미생물은 군집, 특히 복합미생물 형태로서 다양한 생물권과 상호작용을 하고 있음에 주목할 필요
 - 기존의 단독배양 연구기법으로는 생태환경에서의 미생물 역할 규명에 한계 및 산업화 활용에도 제한
- 최근 농업(생장 촉진제) 및 환경(미생물 제제)분야의 미생물 활용이 성공적인 결과를 얻지 못하고 있는 이유 중 하나로, 자연환경 내 미생물의 군집 조성 및 외부상호 작용 관점의 특성 이해 부족이 대두

□ 인체 공생 미생물 군집의 의학적 중요성 주목 필요

- 현재, 미생물을 포함한 바이오 분야의 주요 키워드는 ‘건강’
 - 세계경제포럼은 인체 내 공생 미생물 군집(Microbiome)과 질병과의 인과 관계 및 질병 치료(Human Microbiome Therapeutics)를 미래 주요기술로 포함
- 세계 주요국은 인체 내 공생 미생물 군집이 전 인류의 건강과 복지 증진에 핵심 요소가 될 것으로 전망하고 이에 대한 정부 차원의 정책을 마련하고 있으며, 우리도 한국인 특징적 체내 공생 미생물 연구가 시급

※ 미국 정부 National Microbiome Initiative(NMI) 발표('16)

□ 항생제 내성으로 인한 인류 위협 급증 및 대책마련 필요

- 각종 글로벌 감염 연구 보고서는 약물 내성으로 인한 인간의 사망 위협을 지속적으로 경고

※ 2050년 주요 사망요인 전망 : (항생제 내성균 감염) 1천만명, (암) 8.2백만명 (Review on Antimicrobial Resistance, '14)

- 미생물의 특정 항생제 내성 획득은 이외 다른 항생제에 대한 내성획득 가능성을 상승(항생제 계열 간 동일 성분을 공유)
- 농약에 의한 토양미생물 파괴는 장내 미생물의 변형 및 항생제 내성에 연결
 - － 유명 제초제(몬산토 글라이포세이트)의 경우, 토양미생물을 파괴하고, 체내 흡수 시 장내 미생물을 변형시키며 박테리아의 항생제 내성을 증가 시키는 문제 우려
- 항생제 개발에 필요한 미생물을 다양화 하여, 감염성 질환, 감염병, 신종 감염병 대응에 활용 필요
 - － 항생제(큐비신, 반코마이신 등 포함)의 약 70%가 방선균 및 곰팡이 등 미생물을 매개로 생산

□ 초고령화 사회에서 병원성 미생물 감염 중요

- 국내는 물론 글로벌 초고령화 시대 진입에 따라, 병원성 미생물로 인한 인류의 질병은 지속적인 이슈 전망
 - － 특히 우리나라는 선진국에 비해 고령화가 매우 빠른 속도로 진행 중이며, 국민 건강 등 각종 사회적 문제 예상
- ※ ('18, 고령사회) 인구비중 14.3% → ('26, 초고령화 사회) 인구비중 20.8%(약 1천만 명)

□ 범용성 높은 통일된 산업미생물 플랫폼 개발 필요

- 현재의 산업미생물분야의 문제점은 지나치게 개별적 또는 프로젝트 지향적(특정 프로덕트의 성공 및 사업화 유무 등)이며, 통일된 접근방식 및 플랫폼이 부족
- 필요 기술에 대해 연구자 또는 연구 집단 개별적으로 모두 준비하여 구현·재현하기에는 생물학분야는 점점 복잡화되고 있음
- 기술의 모듈화, 기반기술 제공, 디바이스 제공을 위한 플랫폼* 필요

* (예) ① 미국, 싱가포르의 바이오 fab 등

② 미국방부 산하 국방연구기획청(Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA) 생물공학 기술(living foundry)을 이용한 1,000개의 물질합성 프로그램을 추진 중

□ 미생물 개발과 사용에 대한 위기관리 및 근본적 고민 필요

- 미생물의 생명공학적 발명 및 개선을 통한 과학기술·산업의 지속가능한 발전을 위해서는, 미생물 분야 과학기술진흥 연구와 함께 미생물 개발/사용에 따른 위험요소 제거 기술 및 사회적 합의 도출을 위한 사회과학적 연구의 병행이 필요

□ 미생물의 본질·가치에 대한 접근 및 연구적 시각 필요

- 미생물은 그간 목적형 연구를 위한 ‘도구, 수단’으로만 활용되었으며, 미생물 자체의 ‘본질’ 및 ‘가치’를 연구하려는 접근 시도·기회는 부족했으며, 장기적 관점의 연구가 필요
- 생명체인 미생물은 IT·기계와 달리 불가측성이 높고, 생명체 본질적 특성으로 인해 인간이 수립하는 연구 및 계획 내 bottle neck이 상시 발생

- 수준 높은 원천연구를 통해 미생물 연구 불가측성의 원인 및 이유를 찾아내는 연구가 매우 중요

<참고사례> 일본 게이오 컬렉션

○ 유전자 조작 대장균 collection 확보를 통한 미생물 플랫폼 연구

※ 약 4,000개의 대장균의 유전자를 하나씩 knock-out 시켜 3,000 개 이상의 유전자 조작 대장균 컬렉션 확보

☞ ① 기초연구 업그레이드/ 미생물 중심의 연구/ 응용분야에 적용가능하며, 파급효과 높은 연구사례에 부합

② 본 사례의 아이디어를 적용한다면 우리나라도 유용 및 특정미생물 (예: 고온, 혐기미생물 등 극한미생물, 유용유산균)에 대한 collection 등의 플랫폼 확보 연구 추진 가능

※ 특정환경의 미생물 플랫폼 확보를 통해 생리활성, 소재, 효소연구 등이 가능하며, 기초·응용연구에 효과적으로 적용 및 제공 가능



<그림 3> 분류에 따른 최신 미생물 연구 및 유망 분야 사례

III. 미생물 R&D 주요 분야별 내용 연구

1. 항생제 내성 대응의 시급성 및 노력

□ 배경

- 항생제에 대한 내성균의 발생 및 유행은 ‘신종감염병’ 이상의 위험성을 가짐
 - 사망률 증가, 치료기간 연장, 의료비용 상승 등 공중보건에 큰 위협이 되면서 동시에 사회경제적 손실 초래
 - ※ 미국의 경우 연간 2백만 명이 항생제 내성균에 감염되어, 매년 23,000명의 사망 및 200억 달러 손실이 발생(CDC, '13 / White house, '15)
- 우리나라의 항생제 사용은 OECD 국제 평균치 보다 높은 수준이며, 주된 항생제 남용 처방처는 감기 등
 - ※ '14년 인체 항생제 사용량(DDD/1000명/일) 비교: (OECD 12개국 평균) 23.7/ (국내) 31.7
출처 : OECD Health Statistics 2016, 보건복지부
- 항생제 내성에 의한 전지구적 차원의 인류건강 및 보건안보 측면의 위협성 인식
 - WHO는 제 68차 세계보건총회에서 ‘항생제 내성 글로벌 행동계획 (Global Action Plan on Antimicrobial Resistance)’ 채택('15.5.)
 - ※ (주요목표) ▲ 사회적 인식제고(Awareness), ▲ 감시체계 구축(Surveillance), ▲ 예방을 통한 감염 감소(Prevention), ▲ 적정사용(Optimal use), ▲연구개발 추진
 - 미국 오바마 정부는 항생제 내성 박테리아에 대응하기 위한 국가 시행계획(National Action Plan to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria)을 발표('15.3.)하고, 이의 시행을 위해 8.8억달러 수준의 '17년 예산 요구

※ (주요목표) ▲ 내성균 출현을 늦추고 내성균 감염의 확산을 예방, ▲ 내성균과 싸우기 위한 국가적 단일 건강감시 강화, ▲ 내성균 확인 및 특징화를 위한 빠르고 혁신적인 진단 검사의 개발과 사용, ▲ 기초 및 응용 연구, 새로운 항생제, 다른 치료법, 백신 개발 가속화, ▲ 항생제 내성 예방, 감시, 통제, 항생제 연구와 개발을 위한 국가적인 협력 및 역량 강화

- 영국 ‘Jim O’Neil 항생제 내성 보고서’는 신세대 항생제 개발의 실패 시, 향후 35년간 세계 GDP의 3.5%(약 100조 달러)의 손실이 초래 될 것으로 예측

□ 주요내용

○ 항생제 내성의 발생 및 원인은 ‘항생제의 사용’

- 항생제 노출 미생물(박테리아, 진균, 바이러스, 기생충)이 자기복제 과정에서 내성 형질을 선택하여 저항성 유전자를 획득하고, 이를 자손 및 타 미생물에 전달

※ 인류 최초의 항생제 페니실린(1928년 발견/ 1943년 약제 도입)의 경우 1940년 내성 포도상구균(penicillin-R Staphylococcus)이 이미 발견

○ 항생제 내성의 전파 및 가속화

- 항생제 내성은 항생제 사용에 있어 피할 수 없는 현상이나, 항생제의 오·남용이 내성 획득 및 확산을 가속화
- 또한, 항생제 계열 간 동일 성분을 공유하는 경우가 많으므로, 미생물의 특정 항생제 내성 획득은 이외 다른 항생제에 대한 내성획득 가능성 상승

○ 약물내성 감염으로 인한 사망우려 증가

- 주요 해외 연구에 의하면, 약물 내성 감염으로 인해 2050년경 약 천만명 규모의 사망이 초래될 것으로 전망

※ 2050년의 주요 사망요인 전망 및 비교 : ▲ (항생제 내성균 감염) 1천만명, ▲ (암) 8백2십만명, ▲ (당뇨) 1백5십만명, ▲ (설사병) 1백4십만명, ▲ (교통사고) 1백2십만 명, ▲ (홍역) 1십3만명, ▲ (콜레라) 1십2만명, ▲ (과상풍) 6만 등



출처 : Review on Antimicrobial Resistance(2014), Techinsider(2015)

<그림 4> 2050년의 주요 사망요인 전망 및 비교

- 국내의 경우도 내성균 환자들이 종합병원, 요양병원, 지역사회 등으로 이동하게 되면서 내성균 확산이 진행 중에 있음

<표 4> 요양기관별 반코마이신 내성 장알균(E.faecium)

연도	종합병원	병원	의원	요양병원
‘07년(%)	26.0	15.5	5.0	20.5
‘14년(%)	36.5	22.1	24.7	49.1

※ 산출방법 : (반코마이신 내성 장알균 분리건수 / 장알균 분리건수) x 100

출처 : 2014 국가항균제내성정보 연보, 국가항생제내성 관리대책

- 축산과정에서 생산성을 높이기 위해 남용되고 있는 항생제로 인해 내성률 상승 및 생태계 축적 등이 발생 되고 있음

<항생제 내성 등장 및 전파의 주요 경로>

- ① **부적절한 처방** : 불필요한 처방, 부적절한 복용 기간 및 양 등
- ② **식품항생제 사용** : 축산업·식품산업의 항생제 사용에 의해 내성균이 들어 있는 고기 등의 음식을 섭취함으로써 항생제 내성이 사람에게 전파
- ③ **사람 대 사람 및 환경으로부터의 전파** : 저항유전자를 가진 세균이 사람에게서 사람으로 전파 또는 불결한 주변 환경으로부터 전파

출처 : 질병관리본부, 한국보건사회연구원 등

- 최근, 우리 정부도 질병관리본부의 주도로 국제항생제 내성 감시체계 (GLASS*)에 가입('16.7.), 항생제 내성관리 강화를 위한 노력을 본격화

* GLASS(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) :

- ① (설치) 세계보건기구(WHO) 중심의 국제 항생제 내성 관리 시스템으로서 '15년 시작
- ② (임무 및 기능) 세계적 차원의 항생제 내성 부담을 측정/ 새로운 내성균 출현 및 확산 감시/ 예방 및 제어 프로그램 마련 등
- ③ (수집정보) 국가 전체 인구, 감시사이트의 12개월간 외래 및 입원 환자 수/ 검체유형별 양성 및 음성배양 환자수/ 병원체-항생제별 감수성과 비감수성 환자수(연령군, 성별 및 의료관련감염/지역사회감염 구분) 등

- 이와 함께 ‘국가 항생제 내성 관리 대책('16~'20)’을 마련하여('16.8), 국민 보호를 위한 관계부처 간 대응체계의 강화 및 중점과제 시행을 추진

※ (비전) 국민을 항생제 내성으로부터 안전하게 보호

(목표) [인체] 항생제 사용량 20% 감소/ 급성상기도감염 항생제 처방률 50% 감소/ 호흡기계질환 항생제 처방률 20% 감소/ 황색포도알균 메티실린 내성률 20% 감소
[비인체] 수의사 처방 대상 항생제 품목 수 2배 증가/ 닭 대장균 플로르퀴놀론계 내성률 10% 감소



출처 : 한국보건사회연구원

<그림 5> 항생제 내성균의 발생 및 전파 경로(1)



출처 : 보건복지부, 질병관리본부

<그림 6> 항생제 내성균의 발생 및 전파 경로(2)

2. 환경/정화

□ 환경정화 분야 연구자 주요 의견 및 전망

○ 환경정화 분야에서 도출 할 수 있는 미생물 연구 분야는 유류, 중금속, 수처리, 하폐수 처리, 독성물질 처리 등

– 최근의 이슈에 대응하기 위한 미생물 연구로는 미세먼지 대응, 방사능(원전방사능 및 생활방사능) 대응 등을 생각해 볼 수 있으나 실제 연구현장에서 제대로 연구되고 있지 못하고 있음

※ ▲미세먼지에 붙어 국내로 유입되는 미생물, 병원균에 대한 예방·제어책 마련, ▲미세먼지의 흡입에 대응한 유용 미생물의 생산 물질 활용 연구 등

□ 환경정화분야 미생물 이용 연구 아이디어

○ 미세먼지

– 미세먼지는 세균, 곰팡이, 바이러스 등의 병원균을 옮기는 것으로도 알려지고 있으며(Smets, W. et al., 2016),

– 미세먼지는 당사국뿐만 아니라 주변 국가들에게도 영향을 미치며 광범위한 지역을 오염시키므로 위험성이 강조

· 일본의 미세먼지에서 발견되는 세균과 고비사막에서 발견되는 세균 간 높은 일치도 보고(Hua, N.P., et al., 2007)

– 미세먼지를 통해 중국에서 국내로 유입되는 병원성 미생물의 종류, 농도, 분포, 경로 등의 이해 및 국내 발생 미세먼지 매개로 전국적 확산되는 주요 병원성 미생물에 대한 연구 필요

- 미세먼지를 흡착, 제거할 수 있는 유용 미생물 연구 필요

○ 방사성 물질

- 방사성 물질에 대해 저항성 높은 다양한 미생물 연구 아직 초기 단계

- 후쿠시마 원전 사고 이후, 방사성 물질을 신속히 제거하기 위한 미세조류, 식물체 검색연구 세계적으로 진행 중 (Fukuda, S., et al., 2014)

- 방사성 폐기물이나 원전 사고에 의한 오염 외에도, 국내에서는 건물 내부에서의 라돈 등 생활방사선에 대한 오염에 대한 해결책이 실질적으로는 더 필요한 상황

※ (참고) https://iaqinfo.nier.go.kr/leinfo/radon_influence.do(라돈의 인체 내 영향, 생활환경정보센터)

· 특히 지하시설에서 많이 방출되는 라돈의 경우, 비흡연자의 폐암 제1원인으로 지목

- 다양한 생활방사선 물질에 의한 피해를 줄이기 위해, 흡착, 제거능이 뛰어난 미생물의 선별 및 적절한 적용 방법에 대한 연구가 향후 이의 해결에 중요한 역할을 할 것으로 기대

3. 합성생물학의 핵심기술

※ 본 내용은 생명공학정책연구센터 ‘Bioinwatch 16-35’를 인용함

□ 합성생물학

- 세포의 행동을 제어하기 위해 유용한 기능을 수행하는 DNA를 합성하여 실제 세포에 도입하고 예측 가능한 기능을 수행하도록 하는 연구 분야

<표 5> 합성생물학

구분	유전자 변형	합성생물학
기술	DNA를 읽고 분석함 (Reading/Analysing DNA)	DNA를 쓰고 합성함 (Writing/Synthesis of DNA)
적용	존재하는 생물학 체계의 적응 및 변형	새로운 생물학 체계의 디자인, 건설, 모듈화

출처 : BioInwatch(생명공학정책연구센터, '16)

□ 활용범위 및 분야

- 합성생물학을 통해 제작된 인공 미생물을 활용하여 바이오 연료, 화학제품 및 신약개발 분야에 혁신을 유도
 - 컴퓨터를 사용한 설계, 표준화된 바이오부품 및 공학적 원칙을 사용하므로, 사전설계, 최적화, 대량생산 등 기존 제조업과 유사한 특징이 있어 파급효과가 광범위

※ 합성생물학 세계시장은 2013년 이후 연평균 22.8%로 성장하여 2020년 147억달러(약.15조원)의 규모가 될 것으로 전망(Allied Market Research, '16.1)

- 최근 자원 고갈 및 환경오염에 대한 대안으로, 필요한 화학 원료와 에너지를 생물학적 기법을 통해 합성하고자 하는 기술적

패러다임 전환 진행 중

- 합성생물학은 단기적으로 천연물이나 석유 화학물질 대체 연구가 진행되고 있으나, 장기적으로는 정교한 게놈 편집 기술을 이용한 개인 맞춤형 치료 연구로 확대 될 것으로 전망



출처 : 매일경제, 미래기술 50년 - 합성생물학('06)

<그림 7> 합성생물학 시장규모와 적용 분야

□ 최근 연구개발 성과

- 현재 공업화학적 공정을 생물학적 공정으로 대체하려는 미생물 공장 개념 대두
 - 박테리아 대사과정 조작을 통해 바이오매스, CO₂, 폐목제 등 값싼 탄소원으로 고부가 화학물질이나 천연 의약품원료를 대량으로 생산하는 연구 진행
 - 말라리아 치료제인 artemisinic acid를 대사과정 변형 효모를 이용하여 기존 연구에 비해 약 20배 이상 생산성을 향상 (미국 버클리대) 및 Butanediol 등 바이오디젤의 상업용

생산기술 개발(미국 Genometica사) 등

- 최근에는 단일 품목의 생산 연구에서 벗어나 최초 아이디어의 *in silico* 설계에서부터 DNA 합성, 다양한 균주 적용 및 프로토타입 구축까지 빠르게 구현하는 ‘Biological Foundries’ 또는 ‘Biofoundry’ 개념 등장

□ 실리콘밸리 스타트업 투자 증가

- 합성생물학 기술 보유 스타트업 대한 실리콘밸리 투자 확대 추세

<표 6> 합성생물학 스타트업 투자 사례

업체명	설립	사업영역	자금 조달액 (백만불)	중요 투자자
트위스트 바이오 사이언스	2013	DNA합성	\$82.11	유리 밀너 (인터넷 기업 투자자)
자이머젠	2013	미생물계열 적정화	\$44	오비어스벤처스, 에릭 슈미트(알파벳 회장)
징코 바이오웍스	2008	미생물 조작	\$54.12	멧 오코(페이스북 및 징가 투자자)
볼트 스투즈	2009	고성능 식물	\$40	피터 틸, 막스 레브친 (페이팔 공동창업자)
리핀(Rittyn)	2014	소프트웨어	\$1.8	오레일리 알파테크 벤처스
에메랄드 세라퓨틱스	2010	기술 플랫폼	\$34	피터 틸, 막스 레브친

출처 : Nature, Synthetic biology lures Silicon Valley investors('15.11)

4. 마이크로바이옴

□ 인체 마이크로바이옴(Microbiome)

- 인간의 몸에 서식하고 있는 전체 미생물과 그 유전자의 총합으로서, 최근 개인 건강과의 밀접한 관련성에 대해 활발히 연구되고 있음
 - 최근 초고속 대용량염기서열분석기술의 급격한 발달로 인체 마이크로바이옴에 대한 분석이 가능해지면서, 제2의 장기로 인식되어지는 장내 마이크로바이옴에 대한 연구가 활발
 - 특히, 장내 마이크로바이옴은 인간에게 미치는 영향과 미생물 군집의 복잡성을 측면에서, 인체 마이크로바이옴의 핵심으로 여겨짐
 - 유산균과 같은 프로바이오틱스 (probiotics) 섭취를 통한 건강 증진 방안 연구
 - 장내 미생물 활성을 조절할 수 있는 섬유성물질 프리바이오틱스 (prebiotics) 연구

□ 관련 최근 이슈

- 질환 연관성
 - 인간의 장 내에는 1천종 이상의 다양한 종류의 미생물이 세포수로 10^{14} 이상 서식하고 있으며 대사질환(비만/당뇨), 면역질환(아토피), 정신질환(자폐증) 등의 다양한 질환과의 상관관계가 밝혀지고 있음
- 관심 급증
 - 미국의 Human Microbiome Project, 유럽의 MetaHit Project와 해외 대형 마이크로바이옴 분석 프로젝트 시행

○ 관련 산업 영향

- ‘건강한 마이크로바이옴 = 건강한 신체’라는 인식의 급격한 확산으로 인해, 식품 선택의 기준 패러다임 변화 및 식품 시장의 새로운 소비경향 발생(<http://humanfoodproject.com>)



출처 : <http://www.clasado.com>

<그림 8> 장내 마이크로바이옴 불균형과 인체질환 간 상관관계
□ 마이크로바이옴 분야의 주요 연구범위

- 장내 마이크로바이옴의 구성 요소와 건강 및 질환 간의 상관관계 규명
- 질병 원인 또는 치료 기능을 갖는 유해 및 유익 장내 세균 또는 대사 물질 규명
- 식품 섭취 및 생활 습관과 장내 마이크로바이옴의 반응에 대한 연구

□ 미래 유망 분야

- 건강한 마이크로바이옴의 정의 및 마이크로바이옴 조절을 통한 건강증진에 대한 연구
- 신규 난배양성(절대혐기성) 장내 미생물의 발굴 및 배양
- 난배양성 세균의 유전체 편집 기술 개발을 통한 마이크로바이옴 기능연구

5. 미생물다양성

□ 다양한 미생물 서식 환경 및 상호작용 존재

- 일반적으로 고등생물이 살 수 없는 극한 환경(강산, 강염기, 고염, 혐기조건, 고온, 저온 등)에도 미생물은 존재
 - 다양한 생지화학적 프로세스에서 미생물의 역할은 매우 중요(탄소, 질소, 인, 황 등의 순환)
- 자연환경에서 일어나는 여러 가지 미생물학적 프로세스와 미생물 상호작용을 발굴하여 미생물다양성의 자원화 가능

□ 연구 범위

- 신규 미생물 유전자원의 발굴 및 이용(환경 정화, 난분해 물질 분해, 유용 물질 생산)
- 환경조건의 변화와 연계된 미생물 군집의 변화 또는 미생물 군집의 기능 변화 연구

□ 최근 이슈

- 생물다양성 보존
 - '16년 세계경제포럼 연례보고서와 세계위기보고서에 따르면 환경분야의 미래 요구되는 기술로서 기후 변화 대응 방안 및 생물다양성 보존이 주요 이슈로 부상
- 생물다양성 협약
 - '10년 나고야 의정서가 채택됨에 따라 자국 내의 생물자원과 발생하는 이익에 대한 자원보유 국가의 생물 주권이 인정
 - 자국의 생물 종 다양성의 파악과 확보가 국가경제 및 경쟁력의 중요한 요소로 대두
- 유용 자원의 발굴
 - 현대 사회적 요구와 국익에 부응하는 차별화된 전략적 신규자원 발굴 방안 모색 필요
 - ※ 일본 교토대 연구진 페트병 분해 미생물 발견(Yoshida S et al, Science, '16)
- 기후변화 및 생태계 보존
 - 지구 Non-CO₂ 온실가스(예, CH₄, N₂O)의 발생 및 저감에 미생물이 주요한 역할을 담당

- 기후 변화와 환경 오염에 따라 생물 다양성 감소 문제가 지속적으로 제기

□ 미래 유망 분야

- 국내 미생물다양성 및 유전자원 확보 및 분석
- 사회적 요구와 국익에 맞는 필요한 신규 미생물 자원 발굴 및 확보
- 온실 가스 발생 및 저감에 대한 환경미생물학 메커니즘 이해와 이용



출처 : World Economic Forum Annual Meeting 2016,, Global risk report 2016

<그림 9> 심각한 기후변화 및 생물다양성 파괴 문제 전망

6. 미생물의 유전체 진화

□ 개념

- 미생물은 여러 가지 조건(환경, 인체, 반응기)에서 자연/인위 돌연변이를 통하여 계속해서 적응하고 진화

□ 연구 범위

- 진화 메커니즘 연구
 - 특정 조건의 비가역적인 미생물의 적응은 유전체의 변화를 필수적으로 동반
- 유전체 진화와 타 분야 간 연관성
 - 세대 기간이 짧고 유전체의 크기가 비교적 작은 미생물의 특징은 환경 적응과 진화 연구에 용이
 - 미생물의 유전체 진화는 최신 미생물학의 전 분야와 연관되어 있으며, 특히, 환경미생물, 진화공학, 발효공학, 미생물 유전학 등을 포함함

□ 최근 이슈

- 유전체 진화의 방향성
 - 미국 콜롬비아대학의 연구는 새로운 환경에 처한 미생물에서 유전자변이를 통한 기능획득(gain of function)보다는 기능결실(loss of function)을 통한 적응이 더 많이 발생함을 보고 (Hottes AK et al. 2013)
 - 최근 미생물의 유전자 변이속도 및 형질변화의 관계 등에 관한 실증적 연구가 유전체 분석을 토대로 연구 중

○ 항생제 내성 획득 기작 연구

- 중국과학원은 미생물의 항생제 적응 연구를 위해, 유세포 분석기를 이용한 스트레스 적응 연구 방법론을 개발(Wang X et al. 2014)
- 미생물의 진화 기작의 이해는 슈퍼박테리아의 출현에 의한 다제내성균의 출현을 조절 및 감염병 제어 연구에 응용 가능

○ 산업균주의 신규 형질 개량

- 미국 텍사스 A&M 대학교 연구팀은 미생물의 적응진화를 통하여, 화학소재 생산에 필요한 부탄올에 내성을 갖는 균주를 확보하고 실시간의 진화과정 가시화 연구를 보고(Reyes LH et al. 2012)
- 미생물 발효균주의 유전체 안정성을 조절할 수 있는 기법 개발(발효과정에서 미생물의 유전체 변화를 최소화 등)을 통해 미생물 발효공정의 강건성(Robustness)을 개선 가능

□ 유전체 진화 관련 미래 유망분야

- 미생물 유전체 진화의 방향성 연구
- 유전체 진화 기작의 실시간 모니터링 방안
- 유용 물질 대량 생산 미생물 진화공학기술 개발
- 산업적 이용 균주의 유전체 견고성 유지 기술



<그림 10> 실험실 적응진화의 미생물 생명공학 적용(Microbial cell factories)

IV. 미생물 원천 R&D 추진을 위한 주요 분야별 도출 과제(안)

1. 기획연구 개요

□ 연구목표

- 미생물 원천 R&D 활성화를 위한 유망 연구 아이템 발굴 및 과제안 도출

□ 주요 추진경과 및 내용

- (의견수렴 및 기획 실무위원 구성) 미생물 전분야에 대한 범위 설정을 지양하고, 현장연구자 제안 및 글로벌 이슈에 근거한 추진분야 설정

— 주요 관련 연구자 단체 간담회('16.11.), 인터뷰 및 학회 업무 협조 등을 통한 기획 시행

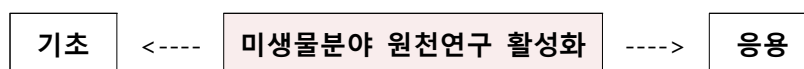
※ ① (관련단체) 대한미생물학회, 한국균학회, 한국미생물생명공학회, 한국미생물학회, 대한바이러스학회 등 한국미생물학회연합 5개 회원 학회

② (실무기획팀 구성) 학회별 추천 및 부처 협의

▲ 박만성 고려대학교, ▲ 류충민 생명(연) 감염병연구센터장, ▲ 윤상선 연세대학교 교수, ▲ 이상준 중앙대학교 교수(全 생명(연) 대사제어연구센터 책임연구원), ▲ 전체옥 중앙대학교 교수, ▲ 조윤희 차의과학대학교 교수, ▲ 천세철 건국대학교 교수

☞ 각 위원 소속기관 및 근무처는 기획 기간 내 소속처를 표기

- (기획 포지션) 미생물 원천연구 활성화를 위한 차세대 가교형 미생물 원천연구 추진



- (기획 방향) 약 5년 내 가시적 성과 창출이 가능한 ‘가교적 미생물 원천연구’ 추진
 - 목적형 연구를 위한 ‘도구’ 또는 ‘수단’으로서의 미생물 활용을 넘어 미생물 자체의 ‘본질’과 ‘가치’를 연구하여, ‘기초’와 ‘응용’을 연결하고 높은 잠재력 및 파급력을 가진 성과 창출이 가능하도록 하는 ‘가교적 미생물 원천연구’를 추진

□ 추진방향(안)

- (목표성과물) 5~10년 후 산업적 파급력 획득이 가능한 목적 기초형 미생물 원천연구 아이템, 추진전략 및 상위개념 과제 제안
 - ※ (주요요건) ▲ 미래지향적, ▲ 창의성, ▲ 문제해결형(문제제기 및 해결), ▲ 국가적 시급성, ▲ 차별성, ▲ 혁신성, ▲ 기술적 한계극복, ▲ 기반적인 기술지식 탐구, ▲ 부가가치 창출에 필수 불가결한 독창적 기술, ▲ 국제적 경쟁력 또는 경쟁 극복 가능성, ▲ 산업계의 갈증 해소를 위한 연구계의 역할, ▲ 다양한 기술 분야 응용 가능성, ▲ 현실성
- (형태 및 지원방안) 지원기간 5~9년/ 기술허브형 사업단 또는 센터 형태 연구
- (콘텐츠 수준) 차년도 정부 R&D 계획 내 반영 가능한 구체적인 사항 필요
- (상시 네트워킹) 신규 사업 기획 과정에서 지속적인 연구자 의견 수렴을 통한 연구과제 RFP 구체화를 추진하며, 과제 시행 후 연구자 집단과의 상호 피드백을 통해 향후 발전방안 모색

2. 도출 과제 of 차별성 및 기대효과

□ 본 미생물 융합형 원천연구의 특징점 및 차별성

- 실제 환경 및 군집단위의 미생물 특성 파악, 상호작용기능 규명 및 제어기술 개발을 통해 전 분야(Red, Green, White)에서 활용될 수 있는 범용 원천 기술 개발 및 기존 연구의 한계 극복 가능
- 유용미생물 생존 및 기능 발현이 가능하도록 인체 공생미생물 군집 변화를 유도하는 유전체·대사체 기반 신개념 융복합 기술 개발

※ 마이크로바이옴 리모델링(마이크로바이옴 방향적 재구축)

- 신규 소재자원 개발은 물론 잠재적 병원체에 대한 국가 지리적 발생 분포도를 작성하여 돌발 병원체에 대한 재난 예방 및 국민 안전에 기여

※ 미생물 아틀라스 구축(에코바이옴 기능유전체 분석 및 분포지도)

- 실험실 내 조작된 환경이 아닌 실제 자연 생태계 상의 미생물 군집 조절 및 재구성 기술 개발을 통해, 식품·농축산·환경 등 산업 전반에 활용

※ 소시오 마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성

- 유용 산업 플랫폼 미생물의 특성발현 효율 증대를 위한 시스템 재설계 및 개발된 미생물자원의 유출방지 기술을 통한 국가 산업재산권 보호

※ 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발

- 유전자조작이 어려운 산업 미생물(유산균, 방선균, 혐기균 등)에 대한 원천기술 개발을 통해, 고부가가치 산업균주 글로벌 최초 확보

※ 산업미생물 활용 고도화 기반 구축

- 기존 치료제 개발방식과 차별화된 신개념(숙주 내 원인/억제 인자 발굴, 항체기반 제어물질 개발, 기 승인 치료제의 repositioning 등) 치료기술 개발
- ※ 미래감염병기술개발 내 신개념 감염제어 기술 개발(신변종 감염병 치료기술 개발)



<그림 11> 본 연구를 통한 미생물 R&D 생태계의 완성

[참고] 美 National Microbiome Initiative('16)과 본 기획의 주요 핵심과제 간 연관성

주요 영역 및 내용	주무기 관	관련된 본 기획 주요 핵심과제 및 관련기술
미생물과 감염병, 항생제 내성, 비만, 정신건강 간 관계 등	NIH	(과제1) 마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로바이옴 리모델링) ※ (관련기술) ▲마이크로바이옴 방향적 재구축, ▲마이크로바이옴 리모델링 기술의 질환 치료 적용, ▲항균제 사용 억제 및 대체기술을 통한 감염질환 대응 등 (과제6) 신변종 감염병 치료기술 개발 ※ (관련기술) ▲병원체 대응 신개념 치료제 또는 Drug repositioning 개발, ▲병원세균 및 난제 세균 제어 신기술 개발 (과제4) 에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴 ※ (관련기술) ▲신종, 돌발, 잠재적 병원체 분포 지도 구축 등
생태계, 종 관점의 마이크로바이옴 연구 등	NSF	(과제3) 소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성 기술 개발 ※ (관련기술) ▲마이크로바이옴 상호작용 및 핵심미생물 규명, ▲자원확보 및 특성 분석, ▲소시오마이크로바이옴 군집 조절 및 재구성, ▲물질순환 및 지구환경변화 대응 등 (과제4) 에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴 ※ (관련기술) ▲다양한 서식환경 등 자연생태계의 미생물 메타지노믹 유전체 라이브러리 구축, ▲신종, 돌발, 잠재적 병원체 분포 지도 구축, ▲신규대사 활성 유전자 기능 분석 등
토양미생물의 작물 및 동물에 대한 영향 등	USDA	(과제3) 소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집 제어 및 재구성 기술 개발 ※ (관련기술) ▲오염물질 분해 증진, ▲온실가스 저감, ▲청정환경 및 친환경 기술, ▲물질순환 및 지구환경 변화 대응 등

주요 영역 및 내용	주무기 관	관련된 본 기획 주요 핵심과제
토양미생물의 작물 및 동물에 대한 영향 등	USDA	(과제4) 에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴 ※ (관련기술) ▲다양한 서식환경 등 자연생태계의 미생물 메타지노믹 유전체 라이브러리 구축, ▲신규대사 활성 유전자 기능 분석 등
바이오연료 생산	U.S. DOE	(과제1) 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발 ※ (관련기술) ▲플랫폼 균주 유전체 편집, ▲고생산성 균주 개발, ▲보안배양, ▲돌연변이 빈도제어 등 (과제2) 산업미생물 고도화 기반 구축 ※ (관련기술) ▲맞춤형 유전자 전달 및 최적화, ▲제조 합 안정성, ▲맞춤 발현 시스템 등
외계생물 탐사 및 우주인에 대한 미생물 영향연구 등	NASA	※ 해당없으나 환경변화로 인한 인류의 건강 및 체내 미생 물 변화연구는 (과제1) 마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로 바이옴 리모델링)에 관련됨

3. 미생물 원천 R&D 6대 핵심과제(안)

[과제 1] 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발

가. 추진배경 및 연구 중요성

(1) 추진배경

□ 미래를 선도할 시스템대사공학

- 시스템대사공학(Systems Metabolic Engineering)은 세계경제포럼이 선정한 ‘2016년 10대 떠오르는 기술’에 선정되어, 4차 산업혁명*의 새로운 성장 동력이 될 것으로 기대

* 인공지능, 로봇기술, 생명과학이 주도하는 차세대 산업혁명

- 국내 미생물생명공학 분야의 연구자들은 바이오파이너리 구축을 위한 대사공학 분야의 다양한 연구를 통해 세계적인 수준으로 인정받고 있음

- 기존의 대사공학에 시스템생물학, 합성생물학 기술 등을 통합하여 미생물세포공장에서 바이오 연료와 바이오 화학물질 생산이 가능하도록 하는 연구를 수행

□ 높은 수준의 국내 미생물 유전체 기반 기술

- 21C 프론티어사업 미생물유전체활용기술개발 사업 등의 중대형 국가연구개발 프로그램을 통하여 연구인력, 학문적 기반 등을 기 보유

- 미생물 분야는 균주의 연구개발이 바로 산업에 연계될 수 있으며, 후발주자로 시작하더라도 집중적인 육성을 통하여 기술격차를 빠르게 줄일 수 있는 분야임

- CJ제일제당은 세계적인 미생물 발효기업(일본의 아지노 모토 등)과 글로벌 바이오시장에서 경쟁할 수 있도록 효율적인 바이오시스템 구축을 위한 유전체공학 기술력 제고를 위해 노력 중

□ 미생물 대사체 연구 증가

- 국내에서도 미생물 대사체 분석을 수행이 활발해지고 있으며, 이를 활용한 연구결과가 최근 증가 추세
 - CJ제일제당 등이 주도적으로 대사체분석을 기반으로 다양한 표현인자를 확보하고 대사공학을 위한 target발굴에 활용 중
 - 매우 다양한 산업용 미생물을 개발 및 보유하고 있어, 산학 연계를 통한 대사체 분석 및 관리시스템 구축이 실현된다면 해외 선두그룹 수준의 대사체 기반 미생물 플랫폼 기술 개발이 가능할 것으로 기대

□ 미생물 자원 유출 우려 상존

- 현재 미생물균주 개발에는 많은 노력을 기울이고 있으나, 상대적으로 미생물자원을 지키기 위한 노력은 상대적으로 낮은 형편이며, 최근 국내에서도 산업균주의 유출로 인하여 자원 분쟁이 발생(예, (주)메디톡스의 보톡스 생산균주 유출 이슈 등)
- 국내 발효기업이 개발한 균주가 국외공장에서 반출이 될 경우 국가적으로 경제적 손실로 이어지며, 최근 생물주권을 인정하는 나고야 의정서 발효에 대응하여 개발된 균주자원에 대해 국제적으로도 논의되어야 할 필요성이 있음
- 자원유출 방지에 관련된 요소기술(생물정보학, 유전체편집, 유전학, 미생물생리학, 합성생물학, 유전자회로)은 국내에도 기 확보되어 있으므로, 이의 통합적 연구 마련이 필요

(2) 추진 필요성

□ 전통 식품 및 단순 발효 연구의 한계성 탈피 필요

- 그간의 국내 산업 미생물 연구는 전통 발효 및 단순 기능 부여를 위한 연구 중심
 - 장류, 발효식품 등의 전통적 발효 분야에서 식품을 제조하거나 식품에 포함되어 있는 미생물의 종류 및 발효기술에 대한 연구가 주로 수행되었으며,
 - 미생물이 생산하는 대사산물이나 바이오소재 생산 분야에서도 미생물에 단순한 기능부여를 통한 균주개발 연구가 중심이 되었음
- 이러한 방식의 연구는 단순히 미생물의 종류를 열거하거나 환경이나 조건에 따라서 균주의 생산성이 달라지는 등 연구 자체의 한계성 상존
 - 연구 한계성을 극복하기 위해서는 균주와 발효 시스템 전체가 고려된 효율적이고 안정적인 미생물 플랫폼 균주 개발이 필요

□ 총체적 바이오 시스템 이해를 통한 산업미생물 재설계 기술 필요

- NGS 기술을 이용한 유전체 분석 및 합성생물학 기반의 유전자 합성, 대사회로 재설계 및 유전자나 유전정보의 흐름, 대사물질 등 시스템생물학의 융합 및 시스템대사공학적 접근 필요
- 화학, 에너지, 제약, 식품 관련 미생물 유래 바이오소재 시장은 지속 확대되고 있으며, 생산균주 개발과 함께 대량생산 배양 시스템 기술 확보를 통해 경제적 및 실용적인 바이오소재 생산 필요

나. 연구사업의 특징 및 현황

(1) 본 사업의 정의 및 범위

□ 기술의 정의 및 범위

- 산업미생물 시스템 재설계 기술의 정의 : 산업미생물의 활용의 급격한 증대를 대비하여, ① 범용성 산업미생물균주의 효율과 부가가치를 높이고, ② 바이오산업재산권 수호 및 바이오보안기술에 필요한 유전체/대사체 기반 미생물시스템 재설계 기술 개발



<그림 12> 산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개념도

<표 7> 산업미생물 재설계 핵심기술의 정의 및 범위

핵심 기술명	정의 및 범위
범용성 미생물 플랫폼	-바이오유래 자원의 안정적인 확보와 고부가가치 소재를 효율적으로 생산할 수 있는 범용성을 갖는 미생물세포공장의 개발을 위하여, 미생물의 유전적 다양성에 기반한 새로운 대사회로 발굴 및 적용 기술, 신규 플랫폼 균주 및 고생산성 균주의 개발, 생산성을 높일 수 있는 배양기술 등을 포함하는 분야
미생물 대사체 분석 기술	-세포내의 유전체 정보 발현의 최종산물로서 생체기능과 조절에 직접적인 역할을 수행하는 대사체에 대한 정성적·정량적 분석 플랫폼을 구축하고, 이를 통해서 유용대사체 발굴 및 대사체의 기능적 특성을 분석하는 기술, 기질의 대사과정에 따른 속도제한반응(rate-limiting reaction)의 규명을 통한 대사공학 타겟 발굴 기술, 미생물의 유전체 정보와 대사체 분석결과의 mapping을 통한 다중오믹스 연계 기술 개발 등을 포함하는 분야
미생물 보안 기술	-향후, 재조합미생물 사용의 지속적 증가가 예상되고 있으며, 보안균주 및 보안배양기술 개발, 미생물 유출 모니터링 기술 등을 통해서 미생물 자원의 관리·유출방지, 바이오산업재산권 보호와 환경유출 미생물의 잠재적인 리스크에 대비하는 미래 미생물기술 분야

(2) 관련 주요동향

[해외]

□ 산업미생물 플랫폼 제작

- (플랫폼 균주 제작 기술) 플랫폼 균주 제작을 위하여 정교한 유전체 공학/편집 기술이 발전하였으며, MAGE (multiplex automated genome engineering) 등의 방법으로 인하여 신속 대량 (high-throughput) 유전체 편집 기술이 발전하였음

- PCR-mediated recombineering을 통해서 특이적인 유전자 돌연변이를 도입시켜 대장균에서 개개의 유전자를 불활성화시켜 제작한 Keio collection은 미생물의 생장에 필수적인 유전자 및 최소유전체에 대한 새로운 시각을 제공

※ Baba, T., et al., Mol Syst Biol, 2006

- 또한 Scar-absent excision 방법을 통하여 mobile DNA elements가 없고 안정하고 최소의 유전체를 갖는 대장균 MDS42 균주를 개발

※ Posfai, G., et al., Science, 2006

- (산업균주의 수율향상) 국제 발효기업과 학계는 아미노산 생산 수율 증가를 위해, 생체에너지측면에서 효율적인 대사회로를 갖춘 코리네 ATCC 13869 균주의 대사공학에 주목

- 같은 속과 종일지라도 균주가 갖는 생리학적 특징은 차이가 있으므로, 유전체 정보 중심의 차이점에 주목할 필요 있음

□ 대사체 기술 개발 동향

- (대사체 스크리닝을 통한 유용물질 발굴) 대사체 연구를 통

한 해충·병원균 방제효과 물질 획득

- 독일과 영국의 공동연구팀은 해면 조직 미생물 군집의 2차 대사산물의 대사체 스크리닝을 통하여 2,4-methylene cholesterol 계열의 스테로이드 물질이 샤가스병을 일으키는 *Trypanosoma brucei* 원충에 대한 방제효과 및 *Streptomyces* 에서 생산된 antimycin의 탁월한 항균 기능을 보고

※ Macintyre, L., et al., Mar Drugs, 2014; Viegmann, C., et al., Mar Drugs, 2014a, Viegmann, C., et al., Mar Drugs, 2014b

- (대사체 풋프린팅을 통한 유전자 기능 규명) 스위스 Sauer 박사팀은 미생물의 metabolic footprinting을 통한 유전자 기능 규명에 대사물질 프로파일을 이용하는 연구를 수행

- 대장균 각 유전자가 하나씩 knock-out된 KEIO collection 을 대상으로 3,000 여 이온에 대한 분석이 가능한 고성능 기기인 F1A-TOF를 사용하여 총 430여개의 대사체를 분석,

- 이 중 세포 내 전반적인 대사변이를 일으키는 transcription factor, signal transduction, purine pathway의 돌연변이를 규명

※ Haverkorn van Rijsewijk, B. R., et al., Mol Syst Biol, 2011; Link, H., et al., Nat Methods, 2015

- (절대혐기성 균주의 대사체 분석 연구) Princeton 대학 연구팀은 LC-ESI/MS를 이용하여 그람양성이며 절대혐기성 균주인 *C. acetobutylicum* 균주의 대사체 분석연구를 최초로 보고

※ Amador-Noguez, D., et al., Appl Environ Microbiol, 2011

- 또한, GC-MS를 이용하여 *C. acetobutylicum*에 대해 targeted metabolite analysis를 진행하여 TCA cycle의 대사경로를 규명함

※ Crown, S. B., et al., Biotechnol J, 2011

- *C. cellulovorans*의 ^{13}C substrate 처리를 통한 target metabolome 분석으로 CO_2 fixation 경로 추적 연구가 수행됨

※ Shinohara, M., et al., AMB Express, 2013

- *C. autoethanogenum*의 전사체, 단백질체 및 대사체 분석 결과를 종합하여 해당과정에서의 rate-limiting step 및 이에 관여하는 효소의 작용기작을 규명한 연구가 보고됨

※ Mignauti, A. C., et al., Anaerobe, 2016

- (대사체 library DB) 캘리포니아 대학 Fiehn 연구팀은 GC-TOF/MS 기반의 대사체 Library를 확보하여 1000개 이상의 unique metabolite와 2200여개의 spectra 정보를 보유하고 있으며, 대사체 분석을 위한 자체 DB(BinBase)를 운영
- 미국국립표준연구소(NIST) 및 WILEY社 에서도 자체 public DB를 운영하고 있음

□ 고부가가치 미생물 대사물질 생산

- (의약품 생합성) 진통제로 사용되는 opioids 유래 물질은 일반적인 방식으로는 낮은 생산량과 순도가 문제되는 진통제 opioids 유래 물질의 고수율 생산 성공
- 미스텐포드대학의 Smolke 교수팀은 효모(*Saccharomyces cerevisiae*)에 양귀비 (*Papaver somniferum*)와 *Pseudomonas putida* M10의 유전자를 도입하여 opioids를 고수율로 생산

※ Thodey, K., et al., Nat Chem Biol, 2014

- (미생물 의약) 미국의 Synlogic社는 합성생물학 기법이 적용된 프로바이오틱스 균주를 이용해 유전적 질병*을 치료하는 신약을 개발 중

* 소회로장애(Urea cycle disorder)와 페닐케톤뇨증(phenylketonuria)에 대한 신약 임상실험 중

□ 미생물 균주 유출 방지

○ (미생물 유전체 바코드 시스템) 유전체 DNA 염기서열을 정보 매개체로 이용하는 기술 개념 발표

– Harvard 대학의 Church 교수는 “Writing the Book in DNA”와 같이 염기서열에 문서를 기록하고 염기서열을 해독하여 문서 내용을 읽는 개념이 가능하다는 것을 발표함

※ Kalhor, R., et al., Nat Methods, 2016; Extance, A., Nature, 2016

– 또한, 원래 유전체에 존재하는 특정 DNA 서열을 환경미생물 분야에서 분류학적 도구로 활용할 수 있다는 연구 결과도 보고됨

※ Erickson, D. L., Driskell, A. C., Methods Mol Biol, 2012

○ (미생물 유출 방지 기술) 유전자 조작을 통해 외부환경에 대한 균주 유출방지 연구 부상

– 균주유출을 제대로 제어할 수 있는 기술은 현재로도 확립된 바는 없으나, 최근 MIT의 Collins 교수팀에서 유전자 회로를 이용한 균주유출 방지 연구가 시작

※ Chan, C. T., et al., Nat Chem Biol, 2016

– 또한, Genetic code를 새롭게 디자인 하여 synthetic protein을 auxotroph로 하는 균주를 개발, 환경으로 유출되었을 때 대사를 유지할 수 없도록 제작하였으며, horizontal gene transfer, spontaneous mutagenesis와 같은 진화적인 방법을 통하여 저항성 획득도 불가능함을 입증

※ Mandell, D. J., et al., Nature, 2015

[국내]

□ 유전체 기반 플랫폼 미생물 연구

○ (플랫폼 미생물의 유전체 분석) 유전체 해독 및 비교를 통한 균주 기능 규명 연구 활발

– KRIBB은 자당을 이용할 수 있는 대장균 W strain 유전체 및 세포공장/진화 연구 대장균 B strain의 BL21(DE3)와 REL606의 유전체를 해독하였으며, 비교유전학적 방법을 통해 균주별 특성과 기능을 규명

※ Archer, C. T., et al., BMC Genomics, 2011; Jeong, H., et al., J Bacteriol, 2011

– 또한, 항생제를 생산하는 식물 유용 근권 미생물인 *Paenibacillus polymyxa* ATCC842 및 근연종 *P. peoriae*의 유전체 해독을 통해 효율적인 세포공장을 개발하기 위한 기초 오믹스 분석 연구를 수행



<그림 13> 대장균 W, K-12, B 및 C 균주간의 orthologous CDS 유전자 비교

- (산업용 플랫폼 균주의 확보) 화학물질 내성 균주 개발을 통해 전체 해독 및 비교를 통한 균주 기능 규명 연구 활발
 - KRIBB은 유전체 재설계가 용이하고 각종 독성 용매에 대한 내성이 강하여 산업용 균주로 주목받고 있는 비병원성 세균인 *Pseudomonas putida* KT2440을 이용한 형질전환 시료 제작 및 유전체 편집 기술 개발 등의 연구를 수행
 - 또한, 나일론 전구체인 adipic acid 생산을 위하여 adipic acid 내성 효모 구축 및 내산성 효모 선별, lipase 고활성 균주 발굴 등의 연구를 수행

□ 산업미생물 대사체 연구

- (미생물 대사체 프로파일링) 국내 대사체 분석연구는 초기 단계로서, 고려대 김정현 연구팀이 UC Davis의 Binbase를 바탕으로 몇몇 산업미생물의 대사체 프로파일링 및 target analysis를 주도
 - 최근 대사체 연구의 중요성이 부각되면서 2013년 한국대사체학회가 창립되었고, 국내 연구진은 GC-TOF/MS를 이용하여 그람음성, 호기성 한천 분해 미생물인 *Saccharophagus degradans*의 대사체 추출 방법을 각 단계별로 최적화 함
 - ※ Shin, M. H., et al., Anal Chem, 2010a
 - 또한 대사체 프로파일링을 통하여 한천 분해 대사를 재구성 하였고, 신규의 한천분해 미생물의 관련 대사경로를 대장균에 적용시켜 한천을 이용한 에탄올 생산 연구를 진행
 - ※ Shin, M H, et al., N Biotechnol, 2010b; Yun, E. J., et al., Environ Microbiol, 2015

- (대사체 분석을 이용한 대사공학) 대사회로 조작 및 대사공학의 기본 학문인 대사체 연구의 중요성 부각
 - Clostridium acetobutylicum의 대사체 분석 결과를 통해 부탄올 생산 관련 rate-limiting pathway를 분석하여 대사회로 조작을 통해 생산성을 향상시킨 연구 결과 보고
 - ※ Lee, S. H., et al., Bioresour Technol, 2016
- 이와 함께, 대사체 분석을 통해 에탄올, 아세트산 내성에 대한 표현인자 및 CCR(carbon catabolic repression) 관련 표현인자를 발굴하여 균주개량을 위한 target gene, pathway 발굴에 활용



<그림 14> 대사체 분석을 통한 rate-limiting pathway 발굴과 이를 적용한 대사공학 방법

- (대사체를 이용한 마이크로바이옴 연구) 대사회로 조작 및 대사공학의 기본 학문인 대사체 연구의 중요성 부각
 - 최근 폭발적으로 증가하고 있는 microbiome 연구에서 metabolite fingerprinting 기법을 활용한 시도가 있으며, 이러한 연구를 통해서 주요 대사물질 모니터링, 질환 바이오마커 개발, 신규 생리활성 물질 발굴 등에 활용 가능
 - ※ Kim, S., et al., Curr Opin Biotechnol, 2016

□ 바이오케미칼 시장 전망

- (바이오화학의 필요성) 화학연료 사용으로 인한 온실가스인 이산화탄소 총배출량 규제 이슈 및 국제 환경규제에 대응하기 위한 전략으로 바이오화학 제품의 필요성이 증대
 - 바이오화학 제품으로는 ① 바이오고분자, ② 산업용 효소 및 시약류, ③ 연구·실험용 효소 및 시약류, ④ 바이오화장품 및 생활화학제품, ⑤ 바이오농약 및 비료, ⑥ 기타 바이오화학제품 등으로 구분
- (바이오화학시장의 전망) 바이오화학 제품은 전체 화학시장에서 '10년 2%, '25년 22%, '50년의 비중을 차지할 것으로 전망
 - 바이오화학 제품 수요는 '17년 까지 전 세계 화학시장의 12%, 약 3,490억 달러 규모로 성장할 것으로 예상



<그림 15> 석유화학 대비 바이오화학의 비중 증가

- (국제 정책) 미국은 '30년까지 현재 석유소비의 30%를 그린 카본으로 대체할 계획이며, 'Biopreferred Program'의 대상을 최근 약 100개 품목, 1만종으로 확대하여 바이오유래 제품의 사용 확대를 정책적으로 지원

- EU는 세계 바이오플라스틱 시장의 60%를 차지하고 있으며, 바이오화학산업을 6대 선도산업으로 선정하여 집중 육성
- (바이오화학제품 생산 기업 현황) 다국적 화학기업과 바이오전문기업 간 협력 활발
 - Cargill社의 자회사인 NatureWork社는 PLA(Polylactic acid)를 연 14만 톤 규모로 생산
 - BASF社는 바이오연료 기반의 숙신산 생산을 위해 PURAC과 joint venture인 Succinity社를 설립, 1만톤 급 공장을 설립하고 확장 중
 - DowChemical社는 '13년 사탕수수를 원료로 한 저밀도 폴리에틸렌 35만톤 공장을 설립하였고, OPXBio社와 바이오아크릴산 생산을 위해 협력 중
 - Solvay社는 '13년 Cobalt Tech社와 함께 바이오부탄올 데모공장을 브라질에 설립하였으며, Avantium社와 차세대 나일론을 공동 개발
- (국내 바이오화학 산업 현황) 국내 바이오화학산업은 기존 석유화학분야의 대기업 및 발효전문기업 중심으로 생산 또는 연구개발 진행
 - GS칼텍스는 차세대 바이오연료이자 친환경 바이오케미칼인 바이오부탄올 개발에 성공하여 상업화 준비 단계이며, 한국화학연구원, 대상(주)과의 협력을 바탕으로 바이오매스 유래 나일론4 원료 및 중합 기술을 확보
 - CJ제일제당은 라이신 등의 아미노산류를 저렴한 가격으로 대량생산 및 상용화하였으며, 아미노산 유래의 나일론 단량체 생산기술 및 젯산 생산기술을 확보

- LG화학은 파일럿 규모의 PLA(폴리락틱산) 중합기술을 확보하고, PLA가 함유된 바닥재와 벽재 출시
- SK케미칼은 바이오플라스틱 ‘에코젠’을 개발하여 국내 첫 표준 막걸리잔 소재로 채택



<그림 16> 바이오화학으로 생산할 수 있는 물질과 제품

다. 연구사업 추진계획

(1) 추진목표

□ 사업추진 목표

- 기존 사용되고 있는 미생물 활용 시스템의 저효율 한계를 극복하기 위해서, ① 유전체기반의 미생물 시스템 재설계를 통하여 새로운 방식의 고생산성 균주를 개발하고, ② 완성된 산업미생물균주의 유출을 방지하여 산업재산권과 국익을 보호할 수 있는 미래지향적 원천 기술 개발

□ 유전체 및 대사체 기반의 미생물시스템 재설계를 통한 부가가치 창출

- 플랫폼 균주 유전체 편집기술(Genome editing technology)
 - － 산업미생물 또는 응용미생물 분야에서 많이 활용되는 미생물 플랫폼의 유전체편집 기술 개발을 통해 미래 미생물 공학을 견인
- 대사체분석 원천 기술(Metabolome technology)
 - － 미생물유전체 정보와 대사체 분석결과를 기반으로 미생물 발효의 원료물질에서 최종산물에 이르는 대사회로의 속도 제한 대사경로 및 신규 대사회로를 규명하고, 이를 플랫폼 균주 개발 전략에 도입·활용
- 고생산성 균주 개발(Higher-producing cells)
 - － 유용 미생물 균주의 기능성 소재 생산성을 높일 수 있는 신규 미생물 대사회로를 발굴하고, 이의 도입을 통해 세포 내 에너지 및 대사물질 균형을 맞춰 생산성을 증진시킬 수 있는 원천 기술 개발

□ 미생물자원 유출방지를 통한 산업재산권 보호

○ 보안균주 및 보안배양기술(Microbial containment)

- 미생물 균주의 유출 발생 시, 재사용을 막기 위해 미생물의 생산성을 제어할 수 있는 보안균주 및 보안배양 기술의 개발

○ 미생물 돌연변이 빈도제어 (Mutation rate control)

- 보안균주의 유출시, 재조합 미생물 균주의 생존능력을 감소시키기 위해 자연돌연변이 빈도의 상향 조절 기술 개발

(2) 추진전략 및 추진내용

□ 플랫폼 원천기술 및 돌연변이 빈도 제어기술 개발

○ 다양한 산업분야에서 미생물의 활용도는 앞으로 더욱 증대될 것이고, 치열한 바이오산업의 경쟁에서 우위를 점하기 위해서는 미생물의 산업적 플랫폼 및 독점 기술 확보 필요

- 첫째, 산업미생물 개량을 위한 플랫폼 원천기술의 확보 및 이를 적용한 바이오 케미칼 고성능 생산균주 개발
- 둘째, 완성된 산업균주의 독점적 활용과 유출 방지를 위하여, 균주의 성장 및 유전체 돌연변이의 빈도를 개발자가 제어할 수 있는 기술을 개발하고 이를 산업균주에 적용

○ 상기 플랫폼 미생물 시스템 재설계 원천기술의 확보 및 적용은 상호간섭 없이 세포내에서 연동되어 작동되도록 설계

- 대용량유전자염기서열기술, 유전자합성기술, 유전체편집기술 등 최신기술과 생물정보학, 대사공학, 합성생물학, 시스템 미생물학, 오믹스, 발효공학 등의 다학제적인 전문지식에 기반 함



<그림 17> 유전체정보기반 대사체기술을 이용한 고성능 산업균주 개발

□ 지원기간 및 투자계획

- 지원기간 : 5년 지원(1단계 : 3년/ 2단계 : 2년)
- 1차년도 지원규모 : 20억 원 내외(1단계 총괄과제 2개 내외, 과제별 10억 내외)

□ 사업 추진내용

단계	연구목표	연구내용
1단계 (2017 ~ 2020)	산업미생물 개량 플랫폼기술	○ 세포 유전체/대사체분석기반 미생물개량 원천기술 - (유전체 편집기술) 산업미생물 플랫폼 균주의 최소유전체 균주확보 - (대사체 분석기술) 유전체정보기반 대사체 분석 통합기술 및 동적 대사모델 개발 ○ 유전체공학기반 미생물 성장 및 돌연변이 빈도 제어 기술 - (미생물 성장제어 기술) 유전체공학 이용한 세포성장 제어 - (유전체 변이빈도 제어기술) 균주의 돌연변이 빈도의 조절로 미생물의 생존능력 제어
2단계 (2020 ~ 2022)	고성능 산업미생물 개발	○ 대사체기반 바이오케미칼 고성능 생산균주 개발 - (바이오케미칼 고생산성균주) 세포내의 에너지 및 대사물질 균형과 생산성을 증진시킬 수 있는 대사회로를 적용하여, 산업바이오 핵심물질 생산균주 개발 · 대사체 분석을 통한 미생물 대사경로 동적모사 모델기반으로 대사적 표적인자 발굴 및 개량을 통한 고생산 미생물 개발 ○ 유출균주의 재사용 방지위한 미생물 제어기술 - (성장제어 균주) 세포 성장제어 할 수 있는 고성능 바이오케미칼 생산균주 개발 · 유전체 변이빈도 제어기술의 미생물 산업균주에 적용

라. 기대성과 및 파급효과

□ 인적자원 확보 및 협력네트워크

- 첨단통합오믹스 및 생명정보기술을 습득하여 원천연구를 리드할 수 있는 다학제적 미생물 전문연구인력을 양성, 연구경쟁력 강화
- 건강, 안전, 환경 등 미생물로 해결가능한 글로벌 이슈 대응 국제 협력강화(연구자/연구기관 간) 및 미생물 원천기술 개발 선도를 위한 연구 협력네트워크 구축

□ 연구인프라 및 신산업구축

- 미생물에 적용되는 첨단기술의 활용도와 경쟁력을 제고하기 위해 관련기기 클러스터 및 원스탑-토탈서비스의 기반 확보
- 발효, 농축산, 의료용미생물의 효과적 업그레이드를 위한 미생물시스템 재설계 및 새로운 부가가치 창출 방안 마련

□ 미래를 위한 바이오 신기술 선도

- 지구 자원 고갈 및 석유대체 문제에 대한 기술적 해결방안을 제시하고, 친환경 바이오 화학제품, 지속가능한 산업원료를 확보가능한 대체기술 확보
- 자연계에 소량으로 존재하는 동식물 유래 고부가가치 바이오 물질의 대량 생산 방법을 개발할 뿐 아니라, 친환경적인 방법으로 석유화학산업을 대체할 수 있는 미생물 균주 개발
- 미생물 시스템재설계 원천기술은 유해물질 감지 미생물 바이오 센서 및 나노바이오텍 융합 미생물센서 시스템 개발에 이용될 수 있으며, 합성세포 또는 미생물 GMO의 환경유출을 방지할 수 있는 bio-containment 해결방안 마련의 기초가 될 것임

마. 사업추진을 위한 요구서(안) 제안

연구분야	산업미생물 시스템 재설계 원천기술 개발
1. 연구목표	○ 최종목표 : 범용성 산업미생물균주의 효율과 부가가치를 높이고, 바이오 산업재산권을 지키기 위한 보안균주개발을 위한 미생물시스템 재설계 원천기술 개발 ○ 1단계 목표('17~'20) - 세포 유전체/대사체분석기반 미생물개량 원천기술 및 유전체공학기반 미생물 성장/돌연변이 빈도제어 기술 개발 ○ 2단계 목표('20~'22) - 대사체 기반 바이오케미칼 고성능 생산균주 개발 및 유출균주의 재사용 방지위한 미생물 제어기술
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계('17~'19 : 3년) - 유전체 편집기술: 최소유전체 산업미생물 플랫폼균주 개발 - 대사체 분석기술: 유전체정보기반 대사체 분석 통합기술 및 동적 대사 모델 개발 - 미생물 성장제어 기술: 유전체공학 기술기반 세포성장 제어 - 유전체 변이빈도 제어기술: 균주의 돌연변이 빈도의 조절로 미생물의 생존능력 제어 ○ 2단계('20~'21 : 2년) - 생산성 증진 대사회로를 적용하여, 산업바이오 핵심물질 고생산균주 개발 - 동적모사 모델기반으로 대사표적인자 발굴 및 개량을 통한 고생산 미생물 개발 - 세포 성장제어 할 수 있는 고성능 바이오케미칼 생산 보안균주 개발 - 유전체 변이빈도 제어기술의 미생물 산업균주 적용

3. 성과목표	○ 성과창출 및 성과 활용·확산 지표 및 목표치 - (1단계/기술적 성과) : 산업미생물 플랫폼 균주의 최소유전체 균주확보 1종 이상, 유전체정보기반 대사체 분석 통합기술 1건 개발, 미생물 성장제어 및 유전체 변이 빈도 제어 기술 각 1건 이상 - (2단계/기술적 성과) : 고성능 바이오 케미칼 생산 균주 3종 이상, 산업미생물 보안 균주 1종 이상 개발
4. 특기 사항	○ 본 사업은 5년(3+2)이며, RFP상의 “연구내용 및 범위”를 포함하는 총괄과제 형식으로 제안하고, 총괄과제 책임자는 세부과제(세부과제수 2개이상)책임자를 겸함 ○ 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정하고, 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음
5. 1차년도 예산(안)	20억 원 내외(1단계 총괄과제 2개 내외, 과제별 10억 내외)

[과제 2] 산업미생물 고도화 기반 구축

가. 추진배경 및 연구 중요성

(1) 추진배경

□ 4차 산업혁명의 토대인 미생물산업의 고도화

- 미생물 산업은 지속적인 발전을 통해 21세기 바이오산업을 이끌어 갈 기간 산업으로 자리 매김할 것으로 기대
 - CRISPR-Cas9과 같은 새로운 유전자 가위를 기반으로 하는 미생물 유전체 편집 기술의 발달로, 기존의 전통적인 미생물 재설계 방식에서 벗어나 모델 균주 이외에 미생물의 유전자 재조합 기술이 새롭게 개발되고 있음
 - 그러나, 국내 산업계에서 이용하기에는 인식 부족과 기술적 한계가 존재하여 미생물 기술 reform을 통한 교량적 역할의 기술 개발이 필요함
- 이러한 필요성에도 불구하고, 고도화 기반 구축이 시급한 현장형 미생물(유산균, 방선균, 혐기균, 고균 등)에 대한 대사공학, 합성생물학적 개량의 시도는 제한적인 상황
 - 이는 유전자재설계 기술이 체계적으로 갖추어져 있지 않기 때문이며, 이러한 이유로 학술적인 블루오션으로 인식되고 있음

□ 바이오산업 발전을 위한 새로운 전략 수립 필요

- 미생물 제품은 기존의 건강보조제 또는 보조식품에서 벗어나 건강을 유지하고 질병을 치료하는 치료제, 획기적 신약, 주요 식품 생산을 위한 중요한 기주로서 그 사용과 효용 가치가 폭발적으로 증가

- 그러나, 현재 국내 바이오 기업들은 이러한 세계적인 변화에 me-too 방식으로 대응하는 경향이 있어 신기술 확보를 위한 새로운 전략 수립이 필요함
- 현재 진행중인 미생물학 분야에서 벌어지고 있는 다양한 학술적 패러다임 변화를 기업·산업 활동에 적용하기 위해서는 교량역할을 담당하는 순수 기초 미생물기술이 반드시 필요
- 그러나, 국내 미생물 바이오기업은 가교적 R&D에 대한 선제적 투자 부족 및 장기적인 연구개발 역량이 부족하여 국가적 차원에서 기업들이 공통적으로 사용가능한 최신 기술 개발이 절실함

(2) 추진 필요성

□ 한국형 산업 현장형 미생물의 선별 : 선택과 집중

- 미생물 바이오 산업의 국가 경쟁력 확보를 위해서는, 국내 미생물 산업 환경에 특화된 유용한 산업미생물의 특정 균주를 선별과 함께, 유전자 조작 플랫폼으로 함께 활용할 수 있는 대리 균주(surrogate strain)도 함께 발굴하는 것이 필요
- 예를 들어, 대표적인 GRAS(generally recognized as safe) 미생물인 유산균은 산업·의료용 재조합 단백질 생산을 위한 적절한 숙주로 인식되고 있으며, 국내의 발효식품 산업 인프라로부터 확보된 다양한 균주를 활용할 수 있는 기반을 구축할 필요가 있음
- 실제로 김치에서 다양하게 관찰되는 *Leuconostoc citreum*은 기존의 플랫폼 균주인 대장균, 고초균, 효모(*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*)에 비해 단백질 배출능 및 빠른 성장속도 측면에서 약제나 백신 등의 재조합 단백질 생산에 보다 우수한 플랫폼으로 간주되고 있

음



<그림 18> 재조합 GRAS 미생물의 치료기술 활용

- 현재 산업현장에서 유전자 조작기술의 필요성이 절실한 균주로는, 프로바이오틱*, 낙산균*, 항비만 활성 혐기균*들이며 이들은 파마바이오틱 후보 균주로 개발될 수 있음

* (프로바이오틱) *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve* 등
(낙산균) *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia faecis* 등

(항비만 활성 혐기균) *Akkermansia muciniphila* 등

- 예를 들어, 혐기균으로서 에너지 산업현장에서 활용되는 *Clostridium acetobutylicum*나 질병치료 및 미용 목적의 독소단백질(BoNT) 생산균주임과 동시에 고위험 병원균으로

- 서 안전관리가 필요한 *Clostridium botulinum*도 대리 균주 개발 및 유전자 조작을 통해 산업적 가치를 보다 제고할 필요가 있음
- 이 외에도 고균(*Pyrococcus furiosus* 등), 효모/진균(*Hansenula polymorpha* 등) 또한 유전자 조작기술 고도화를 통해 대사공학과 재조합단백질 생산을 위한 주요 플랫폼 균주로 발전시켜 부가가치를 높일 수 있는 주요 균주로 인식됨

□ 유전자 전달 방법 개발의 필요성

- 이와 같은 다양한 산업 현장형 미생물의 유전자조작의 첫 단계는 유전자 전달과정인데, 균주별로 간편하고, 신속하며, 효율적인 유전자 전달 방법 개발 및 최적화 기술 확보가 시급
 - 잘 알려진 모델 균주의 경우 효율적인 유전자 전달 방법이 연구되어 있지만, 현장형 산업 미생물은 이와 달리 특유의 생장방식과 세포벽 구조 등으로 인해 유전자 전달 효율이 현저히 낮은 형편이며, 이의 해결을 위한 연구도 부족
 - 이런 경우 통상적으로 protoplast formation과 같은 추가 과정을 도입하게 되는데, 유전자 조작을 위해 소요되는 시간이 상대적으로 길어지고, 효율도 균주별로 상이하게 나타나 체계적인 공정설계의 저해요소가 되고 있음

□ 유전자 재조합 시스템 연구의 필요성

- 생체 내에서 유전자의 기능을 추적하거나, 특정 기능이 변화된 신기능성 균주를 개발하기 위해서는 유전자 재조합 기술이 필수적
 - 이 중, 유전자 불활성화(gene inactivation)방법은 가장 기본적인 재조합 시스템으로서 산업형 균주의 기능 연구와 개선을 위해 사용되고 있으나, 모델 세균에서 개발한 기법을 도입하고

있어 특이균주 적용에 한계점 상존

- 균주 특이적 방법으로 개발된 것이 아니라, 모델 세균에서 차용한 방법들이므로, 소요되는 시간이나 노력 측면에서 비효율적이며 원하는 조작결과를 충실히 이루어내지 못하는 실정
- 생물안전성 확보 및 재조합 미생물의 안정성 제고를 위해 유전자 재조합 기술의 체계적 보완이 시급
 - 현재 기존의 기법으로 유전자가 삭제된 세균(특히, 유산균의 경우)은 식품이나 임상에 사용 시 GMO로 간주되어, 인허가 및 안전성 문제로 인해 연구 목적 외에는 활용 가능성이 낮은 형편
 - 또한, 재조합 기술의 적용 시 균에 따라 생물학적 안정성이 저하되어 활용성이 떨어지게 되므로, 유전자 재조합 기술의 체계적인 보완이 필요한 실정임
- 예를 들어, 혐기균의 경우 homologous recombination(HR)을 통한 재조합 과정이 부정확하고, 방선균의 경우는 유전체 불안정성이 높아지는 사례가 발생

□ 유전자 보존 시스템 연구의 필요성

- 유산균의 경우 염색체에 상당수의 transposable element가 다수 존재하여 유전체 안정성이 담보되기 어려운 만큼, 이의 보완 방안 필요
- 또한, 특정 유전자가 삽입된 최종세균 자체를 식품이나 질병치료제 등의 목적으로 사용하고자 할 때는 안전성 및 환경적 측면(항생제 내성 유전자, 주변 다른 세균의 유전적 변이를 발생시킬 가능성에 대한 배제 등)의 고려 필요

□ 유전자 발현 시스템 연구의 필요성

- 유용 단백질 및 대사물질의 대량 생산을 위해서는 해당 단백질이나 관련 효소의 발현을 조절하고 최적화 가능한 시스템이 필요하며,
 - 이를 위해서는 주요 유전자 발현 조절메커니즘(유전자 발현 조절 단계인 전사개시 단계 및 번역 개시 단계 등)을 균주별로 체계화 하여 연구할 필요 있음
- 유전자 발현체계에 대한 명확한 규명을 통해 유전자 발현 효율을 극대화하거나 대리 균주에서의 유전자 발현을 가능토록 하여, 안전하고 효과적인 산업 미생물 이용 필요
 - 현재, 보툴리눔 독소의 생산균인 *Clostridium botulinum*의 경우, 고위험 병원균(4군 법정감염병인 보툴리눔 독소증의 원인균)으로 분류되어 있는 위험 균주이나, 제품 생산을 위해 위험을 감수하고 대량 배양 되고 있는 실정

나. 연구사업의 특징 및 현황

(1) 본 사업의 정의 및 범위

□ 산업미생물이란

- 산업미생물은 산업현장에서 활용 가치가 높고 실제 산업현장에 사용되는 미생물을 의미하며, 특성에 따라 플랫폼 미생물과 현장형 미생물로 구분
 - 플랫폼 미생물은 오랜 기간 연구가 많이 이루어져서 그 특성이 상대적으로 많이 알려져 있고, 유전자 조작 등을 통해 고도화가 용이한 미생물로서, 대장균, 고초균 등의 특정 균주(strain)를 의미

- 이에 비해, **현장형 산업미생물**은 산업현장에서 유용하게 활용되는 미생물로서 플랫폼 미생물에 비해 상대적으로 알려진 바가 적고, 유전자 조작이 용이하지 않은 경향이 있음

※ 유산균, 방선균, 혐기균, 고균(Archaea) 등의 특정 균주를 의미

- 또한, 미생물은 같은 종(species) 내에서도 균주 간 특성 및 성질이 많이 다르므로, 균주 단위에서 특성을 확인하고 활용하는 전략이 필요함

□ 고도화 기반이란

- 미생물의 생명현상을 이해하고 활용하기 위해서는 유전자의 기능 규명 및 유전자 조작을 통한 재설계가 필수적
- 유전자 조작은 유전자의 전달, 재조합, 발현, 보존을 통해 이루어지므로, 현장형 미생물의 시스템을 이해하는 것이 필요
- 즉, 산업미생물의 활용 또는 고도화는 효율적인 유전자 전달, 발현, 보존 시스템을 바탕으로 유전자 재설계를 통해 산업미생물의 부가가치를 높이는 것을 의미함

(2) 관련 주요동향

□ 산업 현장형 미생물의 유전자 조작 연구 동향

- **방선균**은 유용한 이차대사산물의 생산에 매우 중요한 세균으로서, 특히 metabolic engineering이나 synthetic biology 영역에서 지속적인 관심을 받고 있음
- 특히, 항암, 항염, 항균, 항바이러스제 등의 임상적으로 중요한 약제의 개량, 신약개발을 목적으로 하는 genome의 최소화(genome reduction), 유전적 안정성(genetic stability) 향상, 대사 최적화를 위한 유전체 편집(genome editing)연구가 수행 중

- 유산균은 점막전달 백신, 프로바이오틱 등의 의약품으로 널리 응용되고 있을 뿐 아니라, 식품산업에서 발효유제품, 육제품, 주류 등의 생산 및 식품의 방부제로 활용되고 있음
 - 유산균 분야의 경우, 유산균의 기성 강화를 위해 지난 25년 동안 유전자결손이나 특정 단백질의 유도발현을 위한 다양한 genetic tool이 개발되었음
- 혐기균의 *Clostridium* 속 세균은 biofuel의 에너지 산업과 의학 분야에서 활용가능성이 높음
 - 혐기균의 기능성 강화와 항암단백질 생산을 위해 제한된 genetic tool이 개발되어 있으며, recombinant strain의 효능을 조사하는 연구가 진행되었음

□ 산업 현장형 미생물의 유전자 전달 시스템 연구동향

- 유전자 조작을 위한 DNA 전달 방식으로는 ① conjugaton(접합), ② protoplast fusion(그람양성균에서 염색체나 플라스미드 DNA를 전달하는데 널리 이용되는 방법), ③ transformation(PEG-mediated 또는 electroporation), ④ transduction 등이 있으며, 각 세균별로 유전자 전달효율을 높일 수 있는 방법이 연구 중임
 - DNA를 직접 이용하는 형질전환(transformation)방법과 공여세균을 이용하는 접합법이 가장 일반적인 방법으로 연구되어 있으며,
 - Bibb et al.(1978)이 제안한 PEG(polyethylene glycol) protoplast fusion은 방선균 등에서 폭넓게 활용되고 있음 (*S. lividans*와 *S. coelicolor*의 경우 $10^6 \sim 10^7$ transformants/ μ g plasmid DNA (60 kb 까지)의 효율)
 - 전기천공법(electroporation)은 protoplast formation과정 이 불필요하지만, strain-specific하므로 각 species별 조건

최적화 과정이 필요한 것으로 알려져 있음

- Conjugation 방법은 공여세균로부터 성선모를 통해 DNA가 옮겨지는 방법으로서, DNA 전달 효율은 매우 높지만 두 종류의 세균이 관여하므로 벡터 설계 등의 문제를 해결하는 것이 중요한 것으로 알려져 있음

○ 고균은 생장특성으로 인해 유전자 전달에 제한적

- 고균은 세포막의 구성성분 중 다른 세균이나 진핵세포에 없는 ether lipid와 같은 성분을 가지고 있고, 일반적으로 스트레스환경에서 생장이 잘 이루어지는 독특한 생장방식을 보유
- 이에 따라, 유전자의 전달방법이 매우 제한적인 상황이며, PEG 또는 전기천공법이 널리 사용되고 있으나 효율이 매우 낮은 형편

<표 8> 고균별 유전자 전달방법

Halophiles	Thermophiles	Methanogens
PEG-mediated spheroplast transfection	Electroporation (10~50 CFU/μg DNA)	Liposome 또는 PEG-mediated transformation (최대 2×10^8 transformants/μg DNA).

○ *Methanosarcina*는 aggregate를 형성하는 생장특성으로 인해 DNA 전달에 어려움 있음

- 고염도 조건 등으로 단일세포 형태의 생장을 유도하면 DNA 전달 효율을 올릴 수 있을 것으로 보고되고 있음 (Kohler & Metcalf, 2012)

○ 유산균은 다양한 유전자 전달방식이 시도되었고, conjugation, protoplast fusion, transformation(PEG 또는 electroporation), transduction 등 균주에 따라 전달 가능한 방식들이 알려져 있음

○ 혐기균의 경우, 마이크로비움 등의 연구를 통해 최근 더욱

중요성이 부각되고 있으며 타 세균에 비해 transformation efficiency가 매우 낮고, homologous recombination이 정확하게 일어나지 않아 효과적인 유전자 전달 기술이 확립되지 못하고 있음

□ 산업 현장형 미생물의 유전자 재조합 및 안정성 연구동향

- 세균 내 도입된 유전자의 보존을 위해서는 ① 플라스미드와 같은 복제 가능한 형태로 episomal 하게 유지되거나, ② 염색체에 삽입되어 복제되는 과정이 필요하므로, 이를 위해 DNA 복제 및 삽입 기전에 관한 폭넓은 연구 필요
- 그러나, 주요 산업균주에 대한 도입유전자 보존 연구는 부족한 형편으로서, 이미 안정적으로 유지되고 있는 플라스미드를 활용하여 개발하는 하는 방식으로 접근되고 있음
- 또한, 안정적인 형태의 유전자 추가를 유도하게 되는 경우, GMO(genetically-modified microorganism)로서 환경에 미치는 영향에 대한 신중한 고려가 뒤따라야 하는데,
 - 현재까지 개발된 연구용 유전자 보존시스템이 가지는 selectable marker는 법·윤리적인 문제로 인해 식품이나 임상에 그대로 적용할 수 없으므로, 식품에 사용가능한 marker 개발이 필요
 - 유산균의 경우, 다양한 food-grade vector가 개발되어 널리 응용되고 있는데, 이러한 vector는 replicative(expression) 또는 non-replicative(integrative)의 방식으로 식품과 의약산업에서 널리 사용되고 있음(Landete, 2016; Cano-Garrido et al., 2015)

<표 9> 유산균 food-grade vector의 예

세균	응용	유전자/효소	기원	vector 특징
<i>L. lactis</i>	Cheese ripening	PepN,PepC, PepX,PepI peptidase	<i>Lb. helveticus</i>	purine auxotroph, replicative vector
<i>L. lactis</i>	Cheese ripening	PepI,PepL, PepW,PepG peptidase	<i>Lb. delbrueckii</i>	chromosomal integration
<i>Lb. casei</i>	Cheese making	<i>pepI</i>	<i>Lb. helveticus</i>	lactose-deficient mutant, replicative vector
<i>L. lactis</i> <i>NZ3900</i>	Sweet plant proteins, 설탕대체제 cheese내	Mabinlin II proteins	<i>Capparis masai</i> (plant)	<i>lacF</i> , replicative vector
<i>L. lactis</i>	<i>Listeria</i> 생장억제	pediocin PA-I	<i>Pediococcus acidilactici</i>	pediocin immunity, replicative vector
<i>L. lactis</i>	Diacetyl 생산	<i>ilvBN</i> genes	<i>L. lactis</i>	chromosomal integration
<i>Lb. plantarum</i>	Carbohydrate conversion	L-arabinose isomerase, D-galactose isomerase	<i>Lb. reuteri</i> (DSMZ 17509)	auxotrophy marker, replicative marker
<i>L. citreum</i>	non-viscous fermented food 생산을 위한 starter culture	Disruption of dextranucrase gene		site-specific inserional inactivation
<i>L. lactis</i>	Hyaluronic acid 생산	hyaluronic acid biosynthesis operon	<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	<i>lacF</i> , chromosomal integration
<i>Lb. paracasei</i>	rotavirus에 대한 항체생산	aggregation-promoting factor gene (<i>apf</i>)	<i>Lb. crispatus</i>	chromosomal integration
<i>Lb. casei</i>	celiac 환자 치료	prolyl endopeptidase	<i>Myxococcus xanthus</i>	chromosomal integration
<i>L. lactis</i>	염증치료	interleukin 10	<i>Homo sapiens</i>	<i>thyA</i> -deficient strains, chromosomal integration

- 유전자 도입 시의 GMO 우려를 근본적으로 배제할 수 있는 방법인 precision genome engineering 기법*이 최근 보고되었으며, CRISPR-Cas system과 접목된 genetic manipulation 방법도 활발히 개발되고 있음(van Pijkeren &

Britton, 2014)

* single-stranded DNA recombineering(SSDR)으로 selection과 불필요한 DNA의 삽입이 없이 매우 적은 부분에 mutation을 발생시키는 기법

□ 산업 현장형 미생물의 유전자 발현 시스템 연구동향

- 대사공학을 통한 대사물질의 효율적 생산을 위해서는, 해당 효소(군)의 발현을 최적화 기술이 전제되어야 함
 - 이에 관련된 기술인 유전체 편집(genome editing)기술과 유전자 발현(gene expression) 기술 등이 발달하면서 유전체 최소화, 유전적 안정성 향상, 대사회로 최적화 등의 연구가 진행되고 있음
- 유전체편집 기술로서 최근 부각되는 CRISPR-Cas system은 다양한 세균에 폭넓게 활용되고 있으며, 유산균, 방선균, 혐기균 등의 유전체 편집에도 활용되고 있음(Huang et al. 2015)
- 유전자발현 기술에는 안정적이고 효율적인 단백질의 발현 증대를 위해 각 균종별로 최적화된 프로모터 (promoter) 개발이 필수적
 - 유산균의 경우 pH, xylose, amylase 등에 의해 유도되는 프로모터와 항시발현(constitutive) 프로모터 등 상대적으로 많은 프로모터가 개발 됨
 - 최근, 국내 연구팀의 의해 유산균에서 재조합 단백질 대량생산에 활용될 수 있는 high-copy plasmid가 개발됨(Son et al., 2016)
 - 혐기균인 *Clostridium*의 경우, 에너지 생산 분야에서 많이 활용되는 *C. acetobutylicum*을 중심으로 유전자 발현 시스템 연구가 이루어져 왔음
 - 몇 개의 inducible system(lactose, xylose, radiation, tetracycline 등에 의해 유도)이 개발되어 있으나, 많은 종류의

혐기균에서 범용적으로 적용할 수 있는 기술 단계는 아님

다. 연구사업 추진계획

(1) 추진목표

□ 산업미생물 유전자 전달 기반 확립

○ 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 기반 구축

- 산업적으로 유용한 주요 산업미생물(유산균, 혐기균, 고균 등의 특정 균주)의 유전자 전달을 위한 형질전환(PEG 방법, 전기천공법 등)방법을 균주별로 최적화
- 접합(대장균을 공여세균으로 하는)에 필요한 플라스미드, 형질도입에 필요한 박테리오파지 자원을 확보하고 유전체 정보를 구축

○ 산업미생물 재조합 시스템 및 유전자 안정성 연구

- 균주 내에서 일어나는 유전자 재조합 효율을 제고하는 방향으로 배양조건과 환경요인(온도, UV 처리 등)을 최적화
- 산업미생물 균주의 유전체 정보를 기반으로 외래 유전자의 수용을 저해하는 대표적인 요인인 균주 특이적 제한-변형(restriction-modification) system과 관련된 메커니즘을 규명 CRISPR-Cas system 등을 활용하여 제한-변형 system을 무력화시켜 외래 유전자 수용능력이 향상된 플랫폼 균주를 개발

○ 산업미생물 맞춤형 돌연변이 방법 개발 및 최적화

- 유전자 조작(CRISPR-Cas system 등)에 의존하지 않는 화학적 돌연변이(EMS, nitrous acid 등에 의한) 방법을 균주별 최적화

- Mariner 등을 활용, 균주 맞춤형 트랜스포존(transposon)을 제작하고 접합을 통해 돌연변이 방법을 최적화
- 일부 유용성 기대 균주를 선정하여, 모든 유전자의 돌연변이가 포함되는 전체 돌연변이 라이브러리를 구축하여 필요한 성능을 가진 균주 개발에 활용

□ 산업미생물 유전자 재설계 기반 확립

○ 산업미생물 맞춤 발현 시스템 개발

- 산업적으로 유용한 주요 산업미생물(유산균, 혐기균, 고균 등의 특정 균주)의 유전자 발현을 최적화하는 기반을 마련하고자 유전자 발현조절 시스템(전사개시, 번역개시 단계)을 규명
- 균주별 RNA 중합효소에 최적화된 합성프로모터 발굴, 전사개시 단계의 유전자 발현조절 최적화, RNA 안정성에 관련된 인자 규명, 번역개시 단계의 유전자 발현조절 최적화 등

○ 산업미생물 맞춤 유전자 전달 프로토콜 고도화

- 1단계에서 확보한 유전자 전달 시스템, 보존 시스템 정보와 2단계의 유전자 발현 시스템을 종합하여, 균주별 유전자 전달 효율이 극대화되고 최적화된 유전자 전달 기법 프로토콜 고도화
- 산업 균주별로 유전자 조작 Toolkit 구축



<그림 19> 산업미생물 고도화 기반 구축 연구의 추진체계

(2) 추진전략 및 추진내용

□ 지원기간 및 투자계획

- 지원기간 : 5년 지원(1단계 : 3년/ 2단계 : 2년)
- 1차년도 지원규모 : 20억 원 내외(1단계 총괄과제 2개 내외, 과제별 10억 내외)

□ 사업 추진내용

단계	연구목표	연구내용
1단계 (3년)	산업미생물 유전자 전달 기반 확립	○ 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 기반 구축 - 형질전환(transformation)을 위한 물리적 화학적 방법 개발 및 검증 - 접합(conjugation)에 필요한 플라스미드 구축 - 형질도입(transduction)을 위한 박테리오파지 자원 및 유전체 정보 구축 ○ 산업미생물 재조합 시스템 및 유전자 안정성 연구 - 유전자 재조합(recombination) 효율 제고 - 유전자 제한-변형(restriction-modification) 시스템 극복 방안 연구 ○ 산업미생물 맞춤형 돌연변이 방법 개발 및 최적화 - 화학적 돌연변이 효율 제고 - 맞춤형 트랜스포존(transposon) 구축 및 재설계 - 유전자 기능 연구를 위한 균주별 포괄적 돌연변이 라이브러리 구축
2단계 (2년)	산업미생물 유전자 재설계 기반 확립	○ 산업미생물 맞춤형 발현 시스템 개발 - 산업미생물 맞춤형 유전자 발현 시스템 연구 - 합성 프로모터 및 전사개시 최적화 연구 및 검증 - RNA 안정성 및 번역 조절 최적화 연구 및 검증 ○ 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 프로토콜 고도화 - 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 방법 최적화 - 유전자 전달 및 조작을 위한 Toolkit 구축

라. 기대성과 및 파급효과

□ 과학기술적 측면

- 난조작성 현장형 산업미생물의 유전체 재설계를 통한 고기능성 산업 균주 관련 지식 생산 및 원천기술 확보
- 다양한 고기능성 산업 균주 발굴 및 관련 기술 개발을 통한 국가 경쟁력 강화 및 기초·응용 미생물 강국 부상
- 신규 유전자원(플라스미드, 박테리오파지, 트랜스포존, 프로모터 등) 개발에 따른 국제 수준의 바이오자원 및 지적재산권 확보
- 미생물 산업의 기존 발효 생산 공정 패러다임을 변화시키는 신개념의 upstream technology 플랫폼 구축에 활용
- 뉴마이크로바이옴지 생태계 구축을 통한 국내 미생물 연구진의 동반성장축 확보 및 연구 활성화를 통한 지속 발전의 선순환 체계 확립

□ 경제사회적 측면

- 한국형 산업 균주 및 프로바이오틱, 파마바이오틱의 재설계 기술 확보를 통한 새로운 유형의 고부가 가치 제품 개발
- 재설계 미생물 바이오자원에 대한 사회적 인식 개선 및 관련 법규의 제개정·인허가 문제 해소를 통한 선도적 미생물 제품 시장 창출
- 고기능성 산업 균주 원천 기술은 물론, 고부가가치 제품 개발에 필요한 전문 산업인력 확보 및 이를 통한 취업난 해소, 창업 기회 확대
- 우수한 산업 균주 자원을 기반으로 기능성 식품, 건강보조제, 사료첨가제, 바이오에너지 등 보건, 환경, 에너지, 식품 관련 산업 전반의 국제 경쟁력 강화 및 세계시장 우위 선점

마. 사업추진을 위한 요구서(안) 제안

연구분야	산업미생물 고도화 기반 구축
1. 연구목표	○ 최종목표 : 유전자 조작이 어려운 현장형 산업미생물 (유산균, 방선균, 혐기균 등)의 유전자 재설계를 위한 기반 확보 ○ 1단계 목표('17~'19) - 산업미생물 유전자 전달 기반 확립 ○ 2단계 목표('20~'21) - 산업미생물 유전자 재설계 기반 확립
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2017~2019 : 3년) : 산업미생물 유전자 전달 기반 확립 - 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 기반 구축 · 형질전환(transformation)을 위한 물리적 화학적 방법 개발 및 검증 · 접합(conjugation)에 필요한 플라스미드 구축 · 형질도입(transduction)을 위한 박테리오파지 자원 및 유전체 정보 구축 - 산업미생물 재조합 시스템 및 유전자 안정성 연구 · 유전자 재조합(recombination) 효율 제고 · 유전자 제한-변형(restriction-modification) 시스템 극복 방안 연구 - 산업미생물 맞춤형 돌연변이 방법 개발 및 최적화 · 화학적 돌연변이 효율 제고 · 맞춤형 트랜스포존(transposon) 구축 및 재설계 · 유전자 기능 연구를 위한 포괄적 돌연변이 라이브러리 구축 ○ 2단계(2020~2021 : 2년): 산업미생물 유전자 재설계 기반 확립 - 산업미생물 맞춤형 발현 시스템 개발 · 산업미생물 맞춤형 유전자 발현 시스템 연구 · 합성 프로모터 및 전사개시 최적화 연구 및 검증 · RNA 안정성 및 번역 조절 최적화 연구 및 검증

- 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 프로토콜 고도화 · 산업미생물 맞춤형 유전자 전달 방법 최적화 · 유전자 전달 및 조작을 위한 Toolkit 구축	
3. 성과목표	○ (1단계) 국내외 특허 출원 ≥ 3건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 5편 - 산업미생물에서 활용 가능한 유전자 전달 프로토콜 개발 ≥ 1종 - 산업미생물에서 활용 가능한 고효율 트랜스포존 개발 ≥ 1종 - 산업미생물에서 활용 가능한 고효율 플라스미드 개발 ≥ 1종 ○ (2단계) 국내외 특허 출원 ≥ 3건, 등록 ≥ 2건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 5편 - 고도화된 산업미생물 유전자 전달 프로토콜 개발 ≥ 1종 - 최적화된 산업미생물 맞춤형 합성 프로모터 개발 ≥ 1종
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 5년(3+2) - 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 - 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ 산업미생물은 산업현장에서 활용 가능한 특정 균주로서 유전자 조작이 어려운 미생물이면 어떤 것이든 관계없음 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 2개, 세부 과제 0개) - 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함
5. 1차년도 예산(안)	연간 20억원(총괄과제 2개)

[과제 3] 소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성 기술 개발

가. 추진배경 및 연구 중요성

(1) 추진배경

□ 생물자원 권리 강화에 따른 글로벌 확보 경쟁 치열

- 미생물은 대사활성이 광범위하여 의료, 바이오에너지, 화학공정, 환경정화 및 복원 등 다양한 산업분야에서 무한에 가까운 미래 지속가능 자원으로 각광
- 생물자원에 대한 각국의 확보 경쟁은 전쟁에 비유될 정도로 치열하며, 미생물 자원에 대한 권리 역시 강화되고 있음
 - '93년 생물다양성협약(CBD)을 통해 생물유전자원을 '인류공동재산'에서 '국가주권'으로 귀속하는 패러다임의 변화가 발생
 - '10년 채택된 나고야 의정서는 생물유전자원 보유국 또는 제공 국가에 대한 권리 및 이익 공유에 대한 권리를 보다 포괄적으로 인정
- 따라서, '지속가능한 미래를 위한 미생물 원천연구'를 위해 미생물의 분류와 동정에 국한된 기존 연구 방식에서 탈피하여 목적 지향적 접근 방식이 요구
 - 특수 생태기능을 보유한 신규미생물자원, 산업적 활용 가능성이 높은 신규 유용미생물자원, 신규미생물 유래 유용물질에 대한 효율적이고 목적지향적인 확보 노력 필요
 - 특히, 미생물을 이용한 기존의 산업화 방식은 실험실적 배양 기법인 단독배양을 토대로 진행되었으며, 실험실내 도출 결과와 실제 자연환경 적용 결과 간 현저한 차이를 보이는 경우가

다수

- 실제 자연환경에서 미생물은 단독으로 존재하지 않고 다양한 외부생물(미생물, 동물, 식물, 인간 등)과 상호작용을 통해 그 고유한 특성과 역할이 발휘되며, 이에 따라 군집 관점의 미생물 접근 패러다임 대두

□ 새로운 개념의 생물자원 : 실험실반응기 vs 현장생태계

- 자연계의 미생물은 군집, 특히 복합미생물 형태로서 다양한 생물권과 상호작용을 하고 있으며, 기존의 단독배양 연구기법으로는 생태환경에서의 미생물 역할 규명에 한계 및 산업화 활용에도 제한적
- 생물권내 대다수 미생물은 전통적인 배양기법으로는 배양 자체가 불가능한 경우가 대부분이나, 지금까지의 미생물학 연구는 주로 고전적 배양법을 이용한 배양가능 미생물을 중심으로 진행되어 왔으며, 그 결과 자연환경 내 핵심 미생물 연구에 한계 봉착
- 최근 농업분야(식물생장 촉진제) 및 환경분야(환경정화용 미생물 제제)의 미생물 활용이 성공적인 결과를 얻지 못하고 있는 원인의 하나로 소시오마이크로바이올로지 관점의 특성 이해 부족이 지적
- ※ (소시오마이크로바이옴) 생태계의 핵심기능 미생물이 계간상호작용, 영양상호작용(trophic interaction), 하향식 먹이-포식자(prey-predation) 관계 등 다른 생물체(바이러스 포함)와 복잡한 상호작용을 나누는 미생물 군집

(예) 조류(algae)와 지구 물질순환

- 해양생태계의 1차 생산자인 조류는 조류권(phycosphere) 형성을 통해 전 지구적 물질 순환 및 대기환경유지에 기여하고 있으며, 부영양화 해결, 조류 제어/활용, 지구 물질순환 이해를 위해서는 조류와 미생물 간 상호작용의 규명 등 소시오바이올로지 관점의 연구가 필수적

- 생물권내에서의 미생물 기능과 특성을 규명하기 위해서는 컬처로믹스*에 기반 한 난배양성 핵심 유용미생물 자원 탐색

및 확보의 선결이 필수

* (컬처로믹스, Culturomics) 자연계에 존재하나 실험실에서는 배양이 어려운 새로운 세균, 고세균, 진핵미생물 및 바이러스를 배양하는 기술로서, 계통학적 분석 및 HTC(high-throughput cultivation) 기반 미생물 배양 기술, 환경모방형 배양기술, 조력미생물 이용 난배양성 공생 미생물 배양기술 등을 포함

- 비배양성 군집을 대상으로 하는 메타지노믹스 기술의 개발은 자연환경에서 난배양성 미생물을 포함하는 전체 미생물 군집의 분포 및 천이 분석을 가능케 하여 미생물학 분야의 획기적 발전에 기여

· 그러나, 계통학적 분석 또는 몇몇 유전자원 탐색에 그 활용이 국한되어 실제 자연환경에서의 생태기능 분석에 한계를 가지며, 이러한 이유로 메타지노믹스를 통해 확보한 유전자원의 산업화는 미미한 실정

□ 국내 소시오마이크로바이올로지 연구의 한계

○ 국내 미생물학자들도 한반도의 다양한 생태계 환경의 미생물 자원을 확보하고자 노력하고 있으나, 단일 배양체를 이용한 기존 연구방식의 탈피가 용이하지 않은 실정

- 기존의 단일배양체를 이용한 산업적 응용이나 기초연구는 포화상태이며 한계에 도달하여 더 이상 우수한 실적으로 이어지기 어려움

○ 소시오마이크로바이올로지는 다학제 연구팀이 반드시 필요하며, 위험성이 높으나 높은 보상으로 이어지는 high risk-high reward 성격의 연구 특성을 가짐

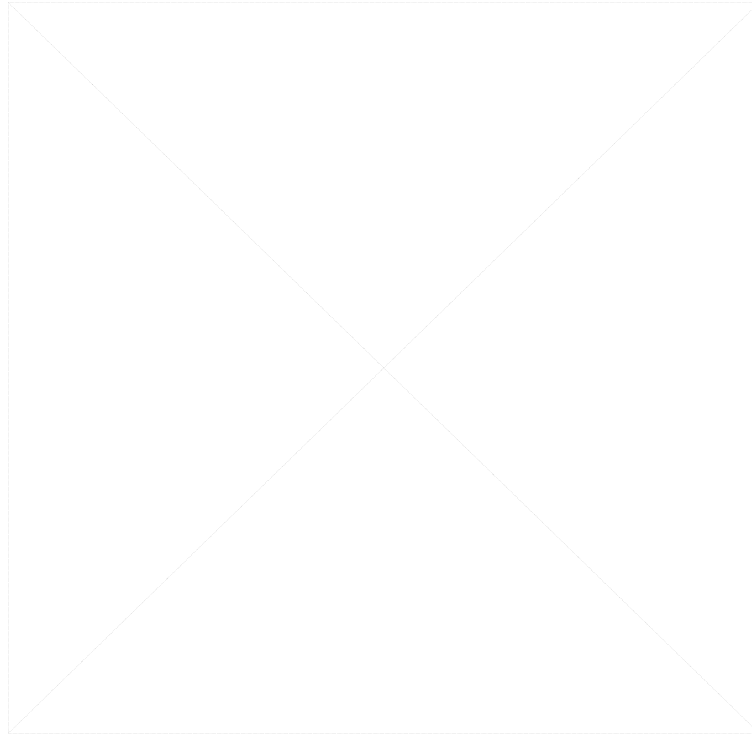
- 기존의 연구방식인 단기적 연구 또는 소형연구과제로는 접근하기 어려우며, 장기적 관점의 대형 연구 필요

- 기존의 미생물학 개념으로는 접근이 어려운 신규 미생물 연구 분야들이 소시오마이크로바이올로지를 통해 생성되고 있으며, 복합 미생물 연관의 환경 난제(적/녹조 등) 해결 및 기후변화의 선제 대응을 위해서는 소시오마이크로바이올로지의 도입이 필수적

(2) 추진 필요성

□ 미래 원천 생물자원 개발을 위한 소시오마이크로바이올로지 연구

- 소시오마이크로바이올로지 연구는 실제 생태환경에서 미생물의 역할과 기능을 규명함으로써 미생물 분야 원천지식의 확보 및 자원의 발굴 증대를 유도하여 미생물의 산업적 활용 가능성을 제고
 - 성공적인 미생물 자원 확보/산업화를 위해서는 생물권 내 복합미생물 수준에서 미생물의 기능·특성 규명이 필수적이며, 이를 토대로 핵심 유용미생물 자원 확보, 생물권내 미생물 기능 및 군집 재설계를 통한 미생물의 활용가치를 증대 가능



<그림 20> 소시오마이크로마이올로지의 활용 가능 분야

- 소시오마이크로바이올로지 연구를 위해서는 기존 단독 미생물 특성 규명 연구와는 달리 핵심기술인 다중 메타오믹스 (multi-metaomics) 및 컬처로믹스(culturomics) 기술이 필수적
 - 다중 메타오믹스 : 유전체를 분석하는 메타지노믹스 (metagenomics) 이외에, 다수의 미생물간 역동적이고 복잡한 상호작용의 핵심기작규명을 위해서 전사체(metatranscriptomics), 단백질체(metaproteomics), 대사체(metabolomics) 등의 다각적 분석이 필수적으로 요구
 - 컬처로믹스 : 미생물의 기능 및 특성의 명확한 이해를 위해서는 핵심미생물 배양이 필수적이나, 대부분의 핵심 유용미생물은 전통적인 기법으로는 배양되지 않는 난배양성 특징을 보임
 - 따라서, 난배양성 미생물의 배양을 위한 컬처로믹스 배양기술

확립이 필수적이며, 최근 난배양성 미생물 배양을 위해 계통학적 특성 접근법 및 실제 생태환경 모사 배양 등이 시도 중

○ 소시오마이크로바이올로지 연구결과의 성공적인 응용과 산업화를 위해서는 생물권 내 미생물 기능의 극대화 기술, 즉 미생물 군집 조절 및 재설계 기술 확립이 필수적

－ 미생물 군집조절(microbiome succession control) : 생물권내 복합미생물의 기능이 극대화 상태로 유지될 수 있도록 미생물 분포를 조성하는 미생물 군집(천이) 조절 기술

· 핵심미생물의 생리적 특성을 바탕으로 외부 환경 조절과 물질을 사용하여 군집조절이 가능함

－ 미생물 군집재설계(microbiome reconstruction) : 생물권내 복합미생물의 기능이 최상으로 나타날 수 있도록 배양된 핵심미생물을 혼합하여 적용하는 기술

□ 선제적 시도를 통한 소시오마이크로바이올로지 주도권 확보

○ 현재 국내 미생물 연구는 단일미생물 배양체의 단순 기본특성에 대한 연구에 그치고 있으며, 심도있는 기초연구 또는 실용화를 위한 산업적 특성연구로 이어지지 못하고 있는 실정

－ 배양이 용이한 단일미생물 연구는 더 이상 신규성 및 유용성 측면에서 이점이 없으며, 선진 연구 패러다임에 대한 부합성도 떨어짐

○ 또한, 지놈 혹은 메타지놈 기술은 선진국에서 개발·확립된 기술을 수입, 정착시켜 양산하는 연구 패러다임으로서, 이러한 관점으로는 전형적인 추적형 연구모델의 반복을 탈피할 수 없음

－ 국내에서는 미래 소시오마이크로바이올로지의 가장 핵심기술

인 메타지놈 조립(assembly) 및 단일지놈 추출(binning)을 통한 metabolic reconstruction, 미생물간 네트워크 분석기술 등은 시도되지 않고 있음

- 미생물 분야의 궁극적인 기술인 ‘복합미생물 군집 조절 및 재설계’를 위한 시기적절한 선제적인 연구투자가 반드시 필요
- 소시오마이크로바이올로지는 선진국에서도 개념 정립단계로서, 정부차원의 집중 연구투자를 통해 국내 연구의 선도적 위치 확보가 가능

나. 연구사업의 특징 및 현황

(1) 본 사업의 정의 및 범위

□ 소시오마이크로바이올로지 정의

- 소시오마이크로바이올로지(Sociomicrobiology)란 미생물이 특정 생물권 내에서 서로 공존하고 상호작용하며 살아가는 생태 행태를 연구하는 분야
- 본 연구 제안에서는 전통적인 실험실적 미생물 연구방법인 순수배양(pure culture) 기반 연구에서 탈피, 자연환경 내 다른 생물과의 상호관계 속에서 미생물의 기능과 특성을 이해하여 미생물의 최적화된 산업적 응용을 이끌어 내고자 함

□ 소시오마이크로바이올로지 개념 및 특징

- 미생물의 기능과 특성은 생물권내에서 타 생물체와의 상호작용으로부터 나타남
- 생태계(토양, 해양, 호수, 동식물 등)에 존재하는 미생물은 다른 생물체(미생물, 조류, 식물, 동물)들과 서로 공생

(symbiosis), 경쟁(competition), 길항(antagonism) 등 상호작용*을 통해 군집(community)과 생물권(biosphere)을 형성

- 군집 또는 생물권 내 상호작용은 종내(intra-species) 상호작용부터 계내(inter-kingdom) 상호작용에 이르기까지 그 범위가 매우 광범위하고 다양한 형태를 보임

※ 미생물-미생물, 미생물-조류(algae), 미생물-식물, 미생물-동물, 미생물-바이러스 등

○ 실존 미생물의 이해를 위해서는 소시오바이올로지 관점의 접근 필요

- 생물권내에서 타 생물체와 상호작용하는 미생물의 기능과 특성은 실험실에서 단독으로 살아갈 때와는 확연한 차이가 있으며, 실제 존재하는 미생물의 정확한 이해를 위해서는 소시오마이크로바이올로지 기반연구가 필요

- 소시오마이크로바이올로지는 생물체 간 상호작용 및 미생물의 기능·특성을 정확히 규명하여 생물권내 미생물 군집 기능조절, 군집(또는 천이) 조절, 군집 재설계(reconstruction) 수행을 위한 기초·원천 지식을 제공

- 효율적인 온실가스 저감, 녹조/적조제어, 환경정화, 폐수처리, 농약, 비료 사용저감 및 항생제 대체 친환경 농축산업, 전통발효식품 고도화 등 산업 전반에 걸쳐 응용 가능

- 소시오마이크로바이올로지 연구대상 생물권(또는 군집)에 따른 특징적 성과 기대

- 미생물권(microbiosphere) : 해양, 육상 환경 등에서의 토양정화, 오염물질 처리,수질개선 효율 증진 및 기후변화 대응 등

- 조류권(phycosphere) : 기후변화(온실가스 저감, 물질순환 이

- 해) 대응, 녹조 및 적조 제어, 유용물질(바이오 에너지, 식량 및 사료, 생리활성물질) 개발 등
- 식물권(phytosphere) : 농약 및 화학비료사용 저감, 토양 및 작물환경 개선, 작물 생산성 증진 등
- 동물권(rumen 등) : 항생제 사용 감축 및 가축 성장능 증진 등
- 전통발효식품: 생리활성물질 생산, 품질향상, 독성물질 생성 저감, 제품 표준화 등

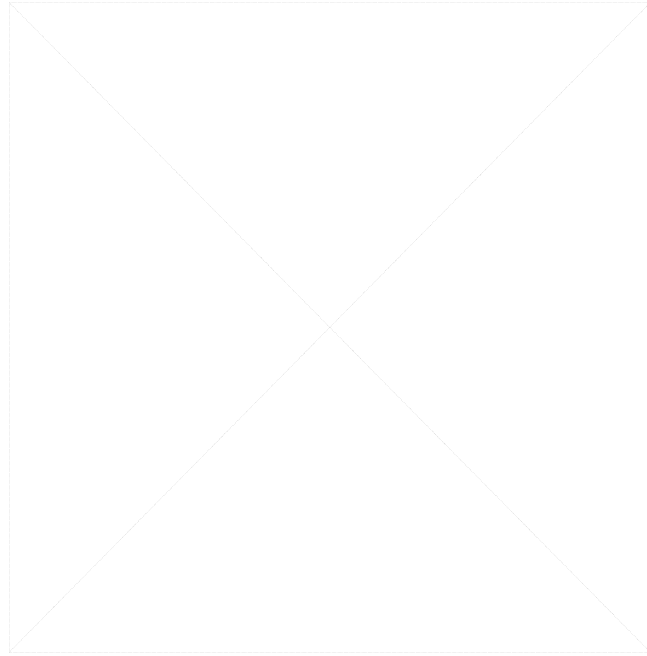
(2) 관련 주요동향

□ 현장생태계 미생물 군집조절 기술 개발과 새로운 산업의 출현

- 유럽, 미국 등 선진국은 토양(논, 밭, 산림 등), 해양, 호수, 대기 등에 존재하는 다양한 생물권에서 생태환경 건전도* 개선, 미생물의 효율적인 활용을 목표로 군집 및 생물체 상호작용 기반의 소시오마이크로바이올로지 연구가 활발히 진행 중

* the health of ecosystems

- － 미국의 Phytobiome 프로젝트는 화학비료 및 농약 사용 저감, 농작물 생산성 증대, 농업토양의 건전도 개선을 목표로 식물 잎, 뿌리 및 근권 토양 등에 존재하는 미생물 군집(phytobiome)의 기능 및 특성 연구를 산학협동의 형태로 활발히 진행 중
- 생태환경에서 소시오마이크로바이올로지 연구는 높은 학문적 가치와 산업적 가능성으로 인해 Bayer, DuPont, Dow, Monsanto 등 다양한 글로벌 회사들이 연구 지원에 참여



출처 : www.phytobiomes.org

<그림 21> Phytobiome 개념도

- 미국 ‘The Earth microbiome project’의 경우 지구보존과 인류의 삶의 질 향상을 목표로 하여 다양한 생물권으로부터 얻은 약 20 만개 시료의 미생물 군집, 유전체(metagenome) 및 전사체(metatranscriptome) 분석 연구를 수행 중
- Roche, Eppendorf, Illumina, MoBio 등 유수 글로벌 기업들의 지원을 통해 진행되고 있으며, 이러한 세계적 움직임은 유용 미생물 자원 확보 및 활용 방안에 대한 국내연구의 새로운 방향이 모색되어야 함을 시사하고 있음



출처 : www.earthmicrobiome.org

<그림 22> 지구마이크로바이옴 프로젝트

- ‘The Global Coral Microbiome Project’는 소시오마이크로바이올로지 기반 연구를 통해 산호초 내 미생물의 기능 및 특성을 정확히 규명함으로써 해양 생태환경의 보존하고자 함

* <http://vegathurberlab.oregonstate.edu/projects>

- 해양 산호초 내 미생물-미생물, 미생물-산호초 간 상호작용 및 기능연구를 통해 해양생물자원의 보존과 건전한 이용을 극대화하는 프로젝트



출처 : www.macumbaproject.eu

<그림 23> MaCuMBA 프로젝트 콘소시엄 분포 현황

- 이외에도 우수 연구결과를 통해 단일 미생물 및 군집 간

미생물의 기능 비교를 통해 미생물 군집제어 및 재설계 연구의 필요성이 증명되고 있음

·메타오믹스(metaomics) 분석을 통해 고염 환경에서 작물과 상리 공생하는 미생물 군집 및 기능을 규명하고 유용미생물을 확보하였으나, 개체상태에서는 확보 미생물의 작물 생산 촉진 기능 발현이 저하됨이 관찰

※ Qin et al., Biotechnol Adv.('16)

·미생물 군집재설계를 통해 cellulose, hemicellulose, lignin 등 난분해성 물질의 분해율이 현저히 증가, 미생물 군집 재설계의 필요성을 제시

※ Wang et al., Bioresour Technol.('11)

- 최근 미 오바마 행정부는 인간 건강 증진, 식량 문제 해결 및 기후 변화에 대응하게 위한 Microbiome 연구를 위해 'National Microbiome Initiative'('16)를 추진(약 1억 2천만 불 규모의 정부 지원 및 약 4억불 수준의 개인 후원 등)



출처 : <https://obamawhitehouse.archives.gov>

<그림 24> 미국 National Microbiome Initiative

□ 태동단계의 국내 소시오마이크로바이올로지 연구

- 국내 소시오마이크로바이옴 연구 분야는 아직 시작 단계로서, 종 단위의 핵심 미생물 군집 연구, 난배양성 핵심 유용 미생물 자원 확보, 소시오마이크로바이옴 기반 미생물 군집 제어 기반 산업화 활용은 사실상 전무한 실정
 - 전통적인 실험실적 배양기법을 이용한 단독배양 기반 미생물 활용 및 연구가 주를 이루고 있으며, 동정된 미생물의 유전, 생리, 및 생화학적 심화연구와 산업화 활용은 낮은 수준
 - 환경정화, 농축산업, 폐수처리, 전통발효식품 등 미생물의 응용활용연구가 대학 및 산업체에서 활발히 진행 중에 있으나, 생물권 내에서 핵심 미생물의 규명과 미생물 군집조절 및 군집재구성 등 소시오마이크로바이옴 관점의 기반 연구는 미흡한 실정

□ 소시오마이크로바이올로지 진입을 위한 국내 역량 및 가능성

- 국내는 단일 미생물배양체 확보 및 특성연구를 목표로 하는 미생물 연구가 활발히 진행되어, 미생물 배양연구 인력 등 기초 인프라 풍부
 - 특히 단일 미생물배양체의 기본적인 특성 분석 등 양적인 측면에서 매우 높은 성과를 보이고 있으며, 메타지노믹스 분석 기술도 세계적 수준을 확보
 - 그러나, 국가 간 생물자원 전쟁에서 유리한 고지를 선점하기 위한 난배양성 미생물 자원확보 및 특성분석, 메타오믹스 기반 생태환경에서의 소시오마이크로바이올로지 규명 및 복합 미생물 군집 제어 관련 분야 연구는 매우 부족한 실정
- 따라서, 수준 높은 미생물 배양연구 인력, 단일 배양체의 특성 분석 및 지놈분석 기술 등 기 확보된 잠재력 높은 기초 인프라의

적극적인 활용을 통해, 소시오마이크로바이올로지 연구 진입이 용이하며, 연구 방향 전환을 위한 적극적인 정부정책 필요

다. 연구사업 추진계획

(1) 추진목표

□ 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 및 핵심미생물 규명

- 미생물 유전체 및 대사과정 네트워크 분석을 통한 소시오마이크로바이옴 상호작용 핵심미생물 발굴 20종 이상
- 소시오마이크로바이옴 미생물 상호작용 신규 핵심인자 2건 이상 발굴 및 규명(국내외 특허 출원)

□ 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 자원 확보 및 특성분석

- 난배양성 핵심미생물 배양기술 2건 이상 개발(국내외 특허 출원)
- 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 자원 확보 및 특성 분석 20종 이상

□ 소시오마이크로바이옴 군집조절 및 재구성 기술개발

- 생물권내 고기능성 핵심미생물 기능 조절기술 개발 2건 이상(국내외 특허 출원)
- 생물권내 미생물 군집(천이) 조절 기술(또는 물질) 2건 이상 개발(국내외 특허 출원)
- 소시오마이크로바이옴 핵심미생물을 이용한 미생물군집 재구성기술 개발 : 미생물 제제 개발 2건(국내외 특허 출원) 및 상품화 1건 이상

(2) 추진전략 및 추진내용

□ 지원기간 및 투자계획

- 지원기간 : 7년 지원(1단계 : 3년/ 2단계 : 2년)
- 1차 년도 지원규모 : 20억원 내외(총괄과제 1개)

□ 주요전략

- 바이오산업/환경정화 기술 개발을 위한 주요 핵심 생태계 및 타겟 process 선정
 - 오염물질 분해 증진
 - 온실가스 저감
 - 조류(algae) 및 동식물 생장조절
 - 청정환경, 녹조 및 적조제어
 - 지구온난화 대응
 - 친환경 농축산업
- 핵심 물질순환미생물 정보 확보 및 복잡한 상호작용 이해를 위하여 첨단 기술의 통합
 - 첨단 멀티오믹스 기술의 접목
 - 신규 순수배양기술
 - 대사과정 재구성 및 네트워크 분석기술
- 상호작용을 규명을 통하여 군집조절/재구성 기술 개발
- 군집 조절 기술을 활용한 환경제어 원천 기술 개발



<그림 25> 소시오마이크로바이옴 기술개발 전략 개념도

□ 추진내용

- 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 및 핵심 유용 미생물 규명
 - 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명
 - 다중메타오믹스(multi-metaomics)* 기술을 활용한 소시오마이크로바이옴 분석
 - * 미생물 군집의 유전체(metagenome), 전사체(metatranscriptome), 단백체(metaproteome), 대사체(metabolome)의 분석을 통해 미생물 군집의 기능 및 특성을 분석하는 기술
 - 메타지놈정보로부터 핵심미생물 유전체 비닝(binning) 및 대사과정 재구성

- 소시오마이크로바이옴 미생물 및 대사과정 네트워크 분석
 - 소시오마이크로바이옴 핵심 유용 미생물 규명
 - 소시오마이크로바이옴 네트워크 기반 핵심 미생물 규명
 - 소시오마이크로바이옴 네트워크 상호작용 핵심인자 발굴 및 규명
 - 소시오마이크로바이옴 핵심 유용미생물 자원 확보 및 특성 분석
 - 컬쳐로믹스 기반 난배양성 핵심 유용미생물 확보
 - 난배양성 소시오마이크로바이옴 핵심 유용미생물 배양기술 확립
 - 분리 유용미생물의 기능 및 특성 분석
 - 오믹스 분석, 생리적 특성 분석을 통한 핵심 유용미생물의 기능 및 특성 규명
 - 핵심 유용미생물의 소시오마이크로바이옴내에서의 기능 및 특성 규명
 - 소시오마이크로바이옴 군집조절 및 재구성 기술개발
 - 소시오마이크로바이옴 기능 및 군집조절 기술개발
 - 핵심 유용미생물 활성조절을 통한 소시오마이크로바이옴 기능조절
 - 소시오마이크로바이옴 군집(천이) 조절기술* 개발
- * 소시오마이크로바이옴 군집(천이) 조절(sociomicrobiome succession control)기술 : 생물계에 존재하는 소시오마이크로바이옴 미생물 군집분포를 조절하여 특정 기능과 특성을 조절하는 기술로서, 오염물질 분해 증진, 온실가스 저감, 조류(algae) 및 동식물 성장조절이 가능하여, 궁극적으로 청정환경, 녹조 및 적조제어, 지구온난화 대응, 친환경 농축산업 발전에 기여

- 미생물 상호작용 규명 및 미생물 군집 재구성* 기술 개발
 - 확보한 핵심 유용미생물간 상호신호전달, 대사물질 교환 분석
 - 핵심 유용미생물을 이용한 미생물군집 재구성 기술개발

* 미생물 군집 재구성(microbiome reconstruction) 기술 : 분리한 미생물을 사용, 생물계에 존재하는 미생물 군집(또는 소시오마이크로바이옴)과 유사한 기능과 특성을 가지도록 미생물 군집을 인위적으로 재구성하는 기술로서, 재구성된 미생물 군집은 환경정화, 폐수처리, 발효식품 발효 스타터 등의 위한 최적의 미생물제제로 사용 가능

□ 단계별 연구목표 및 연구내용

단계	연구목표	연구내용
1단계 (3년)	소시오 마이크로 바이옴 상호작용 및 핵심 미생물 규명	○ 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 - 다중메타오믹스 기술을 활용한 소시오마이크로바이옴 분석 - 메타지놈 정보 기반 유전체 및 대사과정 재구성 - 소시오마이크로바이옴 미생물 및 대사과정 네트워크 분석 ○ 소시오마이크로바이옴 핵심 유용 미생물 규명 - 소시오마이크로바이옴 네트워크 기반 핵심 미생물 발굴 - 소시오마이크로바이옴 네트워크 상호작용 핵심인자 발굴 및 규명
2단계 (2년)	소시오 마이크로 바이옴 핵심미생물 자원 확보 및 특성 분석	○ 컬처로믹스 기반 난배양성 핵심 유용미생물 확보 - 컬처로믹스 기반 난배양성 소시오마이크로바이옴 핵심 유용미생물 배양기술 확립 - 소시오마이크로바이옴 핵심 유용미생물 자원 확보 ○ 분리 유용미생물의 기능 및 특성 분석 - 오믹스 분석, 생리적 특성 분석을 통한 핵심 유용미생물의 기능 및 특성 규명 - 핵심 유용미생물의 소시오마이크로바이옴내에서의 기능 및 특성 규명
3단계 (2년)	소시오 마이크로 바이옴 군집조절 및 재구성 기술개발	○ 소시오마이크로바이옴 기능 및 군집조절 기술개발 - 핵심 유용미생물 활성조절을 통한 소시오마이크로바이옴 기능조절 - 핵심 유용미생물의 기능 및 특성을 바탕으로 한 소시오마이크로바이옴 군집(천이) 조절 기술(또는 물질) 개발 ○ 미생물 상호작용 규명 및 미생물 군집 재구성 기술개발 - 확보한 핵심 유용미생물간 상호신호전달, 대사물질 분석 - 핵심 유용미생물을 이용한 미생물군집 재구성 기술개발

라. 기대성과 및 파급효과

□ 유용 미생물 자원 생물주권 확보

- 신개념 유용미생물 자원(미생물, 유전체, 대사산물 등) 확보
 - 한반도는 다양한 환경이 있으나 한반도 특이적인 미생물 학 생태계는 부재
 - 또한, 기존과 같은 단일배양체 확보 기술로는 한반도 환경에서 신규 미생물 자원의 개발이 어려워지고 있어 레드오션화 되고 있음
 - 기존 생태계에서 신개념의 지적재산권을 확보할 수 기회는 전통적 방식의 단일미생물 기술이 아닌 첨단 소시오마이크로바이올로지 기술을 통하여 획득 가능
- 소시오마이크로바이올로지 기술-지적재산권 확보-첨단기술개발에 대한 재투자를 통한 선순환 고리를 확립하여 배타적 지적재산권의 선제적 확보 및 이를 통한 미생물 자원국으로서의 국가 위상 제고 가능

□ 미생물을 통한 생태계·환경난제(생태계 정화, 친환경 농업, 온실가스 저감, 바이오에너지) 해결

- 환경생태계 미생물은 복잡한 상호작용으로 연결되어 있으므로 단일 미생물 관점의 접근으로는 생태계 제어는 불가능하며, 소시오마이크로바이올로지를 통한 신개념 생태공학기술(군집조절, 재구성 및 유지 기술)이 유일한 해답

□ 국내 미생물 연구의 활성화 및 진일보

- 소시오마이크로바이올로지 분야의 선점을 위한 국내 미생물 연구생태계의 체질 개선은 미생물학계의 선진화로 직결되어,

관련 학문들의 발생 및 기술 도입 중심의 선진국 추격형 생물학
연구방식에서 벗어날 수 있는 중요한 계기를 마련할 것으로 기대

마. 사업추진을 위한 요구서(안) 제안

연구분야	소시오마이크로바이올로지 기반 미생물 군집제어 및 재구성 기술 개발
1. 연구목표	○ 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 및 핵심 유용미생물 자원 확보 ○ 소시오마이크로바이옴 미생물 기능 및 군집조절 기술개발 ○ 소시오마이크로바이옴 미생물군집 재구성 기술을 통한 맞춤형 미생물제제 개발
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2018~2020 : 3년) : 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 및 핵심미생물 규명 - 소시오마이크로바이옴 상호작용 규명 · 다중메타오믹스 분석 기반 소시오마이크로바이옴 유전체 및 대사과정 재구성 · 소시오마이크로바이옴 미생물 및 대사과정 네트워크 분석 - 소시오마이크로바이옴 핵심 유용 미생물 규명 · 소시오마이크로바이옴 네트워크 기반 핵심 미생물 발굴 · 소시오마이크로바이옴 네트워크 상호작용 핵심인자 발굴 및 규명 ○ 2단계(2021~2022 : 2년): 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 자원 확보 및 특성 분석 - 컬처로믹스 기반 난배양성 핵심 유용미생물 확보 · 컬처로믹스 기반 난배양성 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 배양기술 확립 · 소시오마이크로바이옴 핵심미생물 자원 확보 - 소시오마이크로바이옴 핵심미생물의 기능 및 특성 분석 · 오믹스 분석, 생리적 특성 분석을 통한 핵심미생물의 기능 및 특성 규명 · 핵심미생물의 소시오마이크로바이옴내에서의 기능 및 특성 규명 ○ 3단계(2023~2024 : 2년): 소시오마이크로바이옴 군집조절 및 재구성 기술개발 - 소시오마이크로바이옴 기능 및 군집조절 기술개발 · 핵심미생물 활성조절을 통한 소시오마이크로바이옴 기능조절

· 소시오마이크로바이옴 군집(천이) 조절기술 개발 - 미생물 상호작용 규명 및 미생물 군집 재구성 기술개발 · 확보한 핵심 유용미생물간 상호신호전달, 대사물질 교환 분석 · 핵심 유용미생물을 이용한 미생물군집 재구성 기술개발	
3. 성과목표	○ (1단계) 생물권내 상호작용 핵심미생물 발굴 20종 및 상호작용 신규 핵심인자 2건 이상 - SCI급 논문(JCR 20% 이내) 10편 이상 및 국내외 특허 출원: 2건 이상 ○ (2단계) 난배양성 유용 핵심미생물 배양기술 개발 2건 이상 - 생물권내 유용 핵심미생물 자원 확보 및 특성 분석: 20종 이상 - SCI급 논문(JCR 20% 이내) 10편 이상, 국내외 특허 출원: 2건 이상 및 기술이전 2억 이상 ○ (3단계) 생물권내 고기능성 유용 미생물 기능 조절기술 개발 2건 이상 - 생물권내 미생물 군집(천이) 조절기술 개발: 2건 이상 - SCI급 논문(JCR 20% 이내) 10편 이상 및 국내외 특허 출원 6건 이상 - 미생물 제제 개발 : 2건 이상, 상품화 1건 이상 및 기술이전 5억 이상
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 7년(3+2+2) - 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 - 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 1개, 세부 과제 4개) ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 2개, 세부 과제 0개) - 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함 ○ 응용 및 상업화에 성공적인 기술개발을 위한 산학협동 방안이 제시되어야 함
5. 1차년도 예산(안)	연간 20억원(총괄과제 1개)

[과제 4] 에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴

가. 추진배경 및 연구 중요성

□ 유전체 기능 분석기술 혁신을 통해 신규 물질 발견 가능성 상승

- NGS 기술의 급속한 진보, A.I., 데이터 마이닝 등에 기반 한 유전정보 분석은 환경 내 미생물 유전체로부터 신규 유전자 발굴에 기여
 - 생물정보분석 기술의 혁신적 발전은 특정 단량체를 합성하는 원핵생물의 수많은 생합성 유전자군(BGCs : biosynthetic gene cluster)을 밝히고 있으며, 획득정보를 통해 원하는 효소 합성이 가능
 - 기존의 배양 가능한 미생물을 통한 자원 획득은 한계점에 도달하였으며, 새로운 활성 기능 유전자 확보를 위해서는 자연 생태계의 전미생물유전체 정보 분석을 통한 신규 유전자 발굴이 필수적
- 메타제노믹 기술을 이용하여 발굴된 유용 유전자들이 식품, 농업, 제약 산업 분야에서 상업화 진행 중
 - ※ (BASF) 전분소화를 돕는 산성 글루코아밀레이즈, (바이오리서치 이탈리아 SpA) 항감염성 Dalbavancin, (BRAIN) 제약산업용 활성 펩타이드, (Cubist) 항감염성 물질 임상 3상, (Divsersa & Invitrogen) 폴리캡타이드, (고산생명공학) 아드리아마이신, 라파마이신, 타크로리머스 등 치료용 약제 등
 - 난배양 미생물의 단편서열분석(BAC, Fosmid 등 이용)과 전 환경 유전체 염기서열을 이용하여 개별 미생물 유전체의 조립 까지 가능할 정도로 기술수준은 진보 중
 - 인체에 대한 각종 대규모 메타 게놈프로젝트*들도 종 다양성과 집단 변화 연구 뿐만 아니라 신규 유전자 및 물질 연구를 함께 추진하고 있음

- * MetaHit(Metagenomics of Human Intestinal Tract),
HMP(Human Microbiome Project), ELDERMET 등
- 현재, 환경유전체 연구를 통한 상업화는 일부 항생제 및 효
소 중심으로 진행되고 있으나, 향후 획득 가능한 각종 생명
자원 측면의 잠재적 기회는 무궁무진할 것으로 기대
- ※ (예) 난배양성 환경미생물(식물권-근권부, 내생균, 엽권, 산림, 해양갯
벌, 지의류, 습지, 온천 등) 유전체의 농업(항균, 식물생육촉진인자), 환
경(환경복원, 살적조 물질) 및 의약 소재(항균, 항암) 응용 등



출처 : Culligan et.al., Virulence 5:399-412(2014)

<그림 26> 메타제노믹 기반 유전자 발굴 개념도

<표 10> 메타제노믹기술에 의한 상업화 사례



출처 : Cowan et. al, 2006, Trends in Biotechnology 23:321-329

- 특히, 암, 항생제 내성 등의 난치병 해결을 위해서는 메타게놈 연구를 통한 신규 물질 발굴·확보가 시급하며, 지구 인구의 수명연장 및 고령화로 인한 난치병 시장의 규모도 지속적 성장 중
- － 글로벌 항암제 시장은 '14년 기준 약 728억불(약 80조원) 수준이며, 연평균 11.2%의 속도로 성장하여 '20년 약 1,531억불(약 170조) 규모에 이를 것으로 전망(International Media Support Report)

- 글로벌 항생제 시장은 '16년 기준 약 416억불(약 48조원) 수준이며, 현재 그람음성 슈퍼박테리아 감염에 대응 가능한 치료제는 '14년 및 '15년에 출시된 Zerbaxa, Avycaz에 그치고 있어 치료 범위도 아주 제한적인 상황(IMS health 2015 report)
 - 국내의 경우, 암으로 사망한 국민은 '15년 기준 76,855명*으로서(출처 : 통계청) 전체 사망자의 27.9%의 비중을 보이고 있어 신규 암치료제의 개발이 매우 시급
- * 폐암 22.6%, 간암 14.7%, 위암 11.1%, 대장암 10.9%, 췌장암 7.1% 등

나. 연구사업의 특징 및 현황

(1) 본 사업의 정의 및 범위

□ 기술의 정의 및 범위

- 다양한 자연환경의 미생물자원에서부터 메타게놈기반 유전체 라이브러리 구축 및 기능 유전체 분석
- 메타게놈 기능유전체의 생물정보 분석 기술을 통하여 신규 대사활성을 갖는 유용 유전자/우수 항원성 유전자를 발굴, 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축 및 항원 유전자 분석

<표 11> 에코바이옴 기능유전체 분석 핵심기술의 정의 및 범위

핵심기술명	연구내용
○ 자연환경의 미생물자원으로부터 메타제놈기반 유전체 라이브러리 구축 및 기능 유전체 분석	○ 정의 - 자연환경의 미생물자원으로부터 메타제놈기반 유전체 라이브러리 구축 및 기능 유전체 분석 ○ 범위 - 다양한 자연 생태 환경으로부터 메타제노믹 라이브러리 및 데이터베이스 구축 - 메타제노믹라이브러리로부터 항생제, 항암제, 기타 신규 대사 활성 유전자 탐색 및 발굴
○ 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축 및 항원 유전자 분석	○ 정의 - 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축 및 항원 유전자 분석 ○ 범위 - 도시군 대표 지역별 환경생태로부터 바이러스성 메타제노믹 라이브러리 및 데이터베이스구축 - 메타제노믹 라이브러리로부터 항원성 유전자 기능 분석 및 바이러스성 항원성 유전자 발굴지역 분포도 작성

(2) 관련 주요동향

□ 환경자원에서부터 메타제노믹라이브러리 구축 및 유전체 분석

- 메타제노믹 라이브러리로부터 기능유전체 분석 접근 방법을 통하여 유용물질 생산을 위한 각종 유전자 획득

※ 폴리케타이드 등 항생제 합성 관련 유전자, 항생제 내성 유전자, 지질분해효소, 카이틴분해효소, 막단백질, 4-하이드록시뷰틸레이트 유전자 등

- TIGR 등 대규모의 글로벌 염기서열 프로젝트*를 통해 미생물의 분류 연구는 물론 생명공학적 의미가 높은 신규 유전자를 탐색하고 발굴

* TIGR(Institute for Genomic Research), Monterey Bay Coastal Ocean Microbial Observatory 등

<표 12> 염기서열 기반 분석법에 의한 효소 생산 유전자 발굴



출처 : Functional metagenomics for enzyme discovery: challenges to efficient screening(Current Opinion in Biotechnology, 2009)

- 메타제노믹 라이브러리로부터 기능유전체 분석 접근 방법을 통하여 유용물질 생산을 위한 각종 유전자 획득

※ 항생제 생산 유전자, 항생제 내성 유전자, 지질분해효소, 카이틴분해효소, 막단백질, 4-하이드록시뷰틸레이트 유전자 등

- TIGR 등 대규모의 글로벌 염기서열 프로젝트*를 통해 미생물의 분류 연구는 물론 생명공학적 의미가 높은 신규 유전자를 탐색하고 발굴

* TIGR(Institute for Genomic Research), Monterey Bay Coastal Ocean Microbial Observatory 등

- 글로벌 메타제노믹 프로젝트를 통해 생명정보의 축적, 분류 연구 및 신규 자원 발굴 연구 추진 중

- Earth Microbiome Project는 GLOBAL ENVIRONMENTAL SAMPLE DATABASE(GESD)를 구축하고 자연 내 다양한 서식처의 500여 미생물 집단의 신선 또는 동결 샘플로부터 Metagenomic and Marker Gene Sequence(MIMS, MIMARKS)를 축적 중
- 미 DOE Joint Genome Institute와 독일 DSMZ는 Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archae(GEBA) 프로젝트를 공동수행하여, 진화적 연관성에 따른 미생물 유전체 해독을 통한 계통분류학 연구는 물론 신규 유용 유전자의 발견을 추진
- EU는 프레임워크 프로그램7의 지원을 받는 인체 MetaHit (Metagenomics of Human Intestinal Tract) 프로그램을 통해 인간 장내 세균에 대한 메타제놈 분석에 근거한 질병치료를 연구 중
- 미국 NECC(North East Bioinformatics Collaborative) project는 blue-green algae의 메타제노믹데이터를 구축 중이나, 녹조류·원생생물 등에 대한 메타제노믹유전체 및 기능유전체 연구는 글로벌 전체 측면에서도 부족한 형편
- 글로벌 바이오기업들은 메타제노믹 기술을 통해 획득 된 유용 생명자원의 상업화를 진행 중
 - Bioresearch Italia SpA(Allergan 계열사)는 항감염성 dalbavancin를 메타 제노믹기술을 이용하여 상업화하여 항생제 내성 및 각종 질병에 대응되는 항생제로 개발하여 시판
 - ※ 메타실린 내성 Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus anginosus group (S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus) Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible

strains) 및 Clostridium difficile-associated Diarrhea (설사) 등

- BASF의 자회사인 Verenium Corporation(San Diego, USA)는 메타제노믹기술을 통해 전분소화를 돕는 산성 글루코아밀레이즈 효소에 대한 개발을 마치고 상업화
- Biocentury(구, TerraGene Discovery Inc)사는 메타제노믹 기능유전체를 기반으로 하여 항감염물질 생산을 위한 유전자 발굴 진행 중이며, 최근 CTLA-4* 등에 대한 억제물질을 이용하여 암 전이 억제후보물질 개발 중

* cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

- Bristol-Myers Squibb에 인수된 Kosan Bioscience사는 Polyketide*를 표적으로 하여 아드리아마이신, 에리트로마이신, 라파마이신, 타크로리머스 등의 치료제를 개발 중
- Polyketides(PKSs)와 non-ribosomal peptide 합성효소(NRPSs)는 세균과 곰팡이에 의하여 생산되는 Polyketides 및 peptide의 생합성에 관련된 다조절기능 효소

* Polyketides 유도체 예 : 항생제(페니실린), 잠재적 항암제(글리오톡신), 콜레스테롤 저하 물질(로바스타틴, 곰팩틴) 등

<표 13> Polyketides (PKSs) 와 non-ribosomal peptide 합성효소



출처 : Gallo et. al., Toxins 5:717-742(2013)

□ 국내 메타제노믹 유전체 데이터베이스의 구축 및 통합관리 미흡

- 우리나라는 정부주도의 미생물 유전체 사업을 통해 개별 유용 미생물체에 대한 유전체 데이터 구축 및 유용미생물유전체 기능분석 연구사업이 추진 중
- 그러나, 국내의 미생물 관련 유전자 은행은 배양 가능한 미생물 유전자원 중심으로 구축되어 왔으며, 신규 활성 기능유전자 확보를 위한 자연 생태계 메타제노믹 유전체 DB는 미구축 상황
 - 일부 갯벌, 해양, 인체 장내 메타제노믹 연구 등을 통해 소수의 신규 대사 활성 효소들이 발굴되고 있으나, 다양한 생태 환경의 신규 유전자 탐색과 발굴이 부족하여 산업 연계성 및 상업화 진전이 미흡
- 일부 바이오기업에서 호흡기 감염 샘플*에 대한 메타지놈 분석을 통해 whole genome을 확보한 성과가 있으나, 다양한 자연 생태계 내의 국가 지역별 바이러스의 메타지놈 연구는 미미한 실정

* Influenza A, B, parainfluenza 등

다. 연구사업 추진계획

(1) 추진목표

□ 사업추진 목표

- 다양한 자연생태계의 전미생물유전체를 확보하고, 생물정보학 기술을 이용하여 신규 대사활성을 갖는 유용 유전자 발굴 및 농업, 환경, 의약 소재자원으로 개발
- 유전체 분석에 기반 하여 신종/돌발 바이러스 병원체에 대한 국내 지리적 발생 분포도를 작성하고, 항원성이 우수한 유전체를 분석·확보하여 잠재적 돌발 병원체에 대한 역학 및 방역 대처 방안 수립을 위한 기초자료 제공

□ 단계별 추진 목표

- 1단계(2018~2020 : 3년): 미생물의 다양한 서식환경으로부터 균류, 세균 메타제노믹 유전체 확보 및 잠재적 병원체 분포지도 구축
 - 식물공생(근권, 엽권, 내생), 산림, 해양, 지의류(공생의 진균 및 세균), 습지, 온천 등의 자연생태계의 미생물의 메타지노믹 유전체 라이브러리 구축
 - 다양한 자연환경샘플로부터(500개 이상) 전체 DNA 분리
 - BAC 등 적절한 vector를 사용한 랜덤 DNA 조각들의 shotgun cloning, 시퀀싱, 어셈블
 - 메타제노믹 라이브러리 구축 및 유전체 분석
 - 외래유전자 발현 시스템을 이용한 phenotype 스크리닝
 - 메타트랜스크립토믹스 기반 유용 유전자 발현 스크리닝

- 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축
 - 국내 도시군별 전국을 대표할 수 있는 지역의 자연환경 및 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지놈 확보 및 유전체 분석, 발생 지역 분포도 작성
- 2단계(2021~2022 : 2년): 균류, 세균의 메타제노믹 유전체로부터 신규대사 활성 유전자 발굴 및 잠재적 병원체 분포지도 구축
- 균류, 세균의 메타제노믹 유전체로부터 신규대사 활성 유전자 기능 분석
 - 메타지노믹 라이브러리로부터 phenotype 스크리닝
 - 발굴 유전자의 생화학적 특성 조사
- 잠재적 병원체 분포지도 구축
 - 1단계에서 조사하지 못한 지역별 자연환경과 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지놈 확보, 유전체 분석, 병원성 유전자 확인, 발생 지역 분포도 작성 등 수행

□ 단계별 추진 목표

- (1단계) 국내외 특허 출원 $\geq$ 1 건 JCR 30% 이내 SCI급 논문 $\geq$ 2편
 - 식물권, 토양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특허 출원 $\geq$ 1편
 - 식물권, 토양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특성 $\geq$ 1편
 - 국내 지역별 잠재적 병원체 분포 $\geq$ 1편
- (2단계) 국내외 특허 출원 $\geq$ 1 건, JCR 30% 이내 SCI급 논문 $\geq$ 2편
 - 습지, 해양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특허 출원 $\geq$ 1편

- 습지, 해양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특성 ≥ 1 편
- 국내 지역별 잠재적 병원체 분포 ≥ 1 편

(2) 추진전략 및 추진내용

□ 지원기간 및 투자계획

- 지원기간 : 5년 지원(1단계 : 3년/ 2단계 : 2년)
- 1차년도 지원규모 : 20억원 내외(1단계 총괄과제 2개, 과제별 10억원 내외)

□ 주요전략

- 미생물의 다양한 서식환경으로부터 균류, 세균 메타제노믹 유전체 확보 및 신규 대사 활성을 갖는 유용 유전자 발굴
 - 식물공생(근권, 엽권, 내생), 산림, 해양, 지의류(공생의 진균 및 세균), 습지, 온천 등 자연생태계의 미생물 메타지노믹 유전체 라이브러리 및 데이터베이스 구축
 - 미생물유전체의 확보/분석 방법으로서 BAC 및 Fosmid를 이용한 난배양미생물 단편서열분석, 전 환경유전체 염기서열에서 개별 미생물 유전체의 완전한 조립 또는 개별 세포에서 유전체 획득, 라이브러리 구축 및 데이터베이스화
 - 메타제노믹 유전체 분석(단세포시퀀싱)하고 유전자를 대장균 또는 기타 surrogate host에서 발현시켜 기능 분석 및 유용 유전자 발굴
- 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축 및 항원 유전자 분석
 - 도시군 지역별 자연환경 및 생물체로부터 세균/적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지놈 확보 및 유전체 분석,

발생 지역 분포도 작성

□ 추진체계

1단계 (2018~2020) 메타제노믹 유전체 확보 및 병원체 분포지도 구축	다양한 미생물생태계 환경의 메타제노믹 유전체 확보 및 잠재적 바이러스 병원체 분포지도 구축			
	- 식물공생, 산림, 해양, 지의류, 습지, 온천 등 자연생태계의 미생물 메타제노믹 샘플 수집	- BAC 및 Fosmid를 이용한 난배양미생물 단편서열분석, 라이브러리 구축 및 데이터베이스화	- 메타제노믹 유전체를 분석	- Surrogate host에서 발현시켜 기능을 분석하고 유용 유전자를 발굴
	- 도시군 지역별 바이러스 메타제노믹 샘플 수집	- 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지놈 확보	- 병원성 인자 및 유전체 분석	- 잠재적 바이러스성 병원체 발생 지역 분포도 작성



2단계 (2021~2022) 신규대사 활성 유전자 기능 분석 및 병원체 분포지도 구축	메타제노믹 유전체의 신규 대사 활성 유전자 기능 분석 확보 및 잠재적 바이러스 병원체 분포지도 구축			
	- 메타제노믹 라이브러리로부터 phenotype 스크리닝	- 생물합성 유전자군 (BGCs) 생물정보 분석	- Surrogate host에서 발현 기능 분석 - 메타트랜스크립토믹스 기반 유용 유전자 발현 스크리닝	- 발굴된 유용 유전자의 생화학적 특성 조사 - 잠재적 바이러스성 병원체 발생 지역 분포 구축



에코바이옴 기능유전체 분석 및 유용 유전자 발굴

□ 추진내용

단계	연구목표	연구내용
1단계 (2018 ~ 2020)	○ 자연생태계의 미생물 메타지노믹 유전체 라이브러리 구축 ※ 식물공생(근권, 엽권, 내생), 산림, 해양, 지의류(공생의 진균 및 세균), 습지, 온천 등 자연생태계의 미생물 메타지노믹 유전체 라이브러리 구축	- 다양한 자연환경샘플로부터 전체 DNA 분리 (500개 이상의 다양한 지역 샘플) - BAC 등 적절한 vector를 사용한 랜덤 DNA 조각들의 shotgun cloning, 시퀀싱, 어셈블 - 메타지노믹 라이브러리 구축 및 유전체 분석 - 외래유전자 발현 시스템을 이용한 phenotype 스크리닝 - 메타트랜스크립토믹스 기반 유용 유전자 발현 스크리닝
	○ 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축	- 도시군 대표 지역별 자연환경 및 생물체로부터 세균/적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지능 확보, 병원성 인자 및 유전체 분석, 발생 지역 분포도 작성
2단계 (2021 ~ 2022)	○ 균류, 세균의 메타지노믹 유전체로부터 신규대사 활성 유전자 기능 분석	- 메타지노믹 라이브러리로부터 phenotype 스크리닝 - 발굴 유전자의 생화적 특성 조사 - (성장제어 균주) 세포 성장제어 할 수 있는 고성능 바이오케미칼 생산균주 개발 · 유전체 변이빈도 제어기술의 미생물 산업 균주에 적용
	○ 잠재적병원체 분포 지도 구축	- 1단계에서 조사하지 못한 지역별 자연환경과 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지능 확보, 유전체 분석, 병원성 유전자 확인, 발생 지역 분포도 작성 등

라. 기대성과 및 파급효과

□ 과학기술적 측면

- 원천연구 선도를 위한 다학제적 미생물 전문연구인력 양성 및 연구경쟁력 강화

※ 메타지노믹스, 메타트랜스크립토믹스, 생명정보 분석 기술 등

- 최신 미생물 연구 인프라 구축

- 난배양성 미생물 유전체 확보 및 분석에 적용 가능한 유전체 및 생물정보 분석 클러스터 구축

- 글로벌 연구협력 강화

- 미생물로 해결 가능한 각종 글로벌 이슈(건강, 안전, 환경 등)에 대하여 연구자·연구기관 간 협력강화 및 네트워크 구축

□ 경제사회적 측면

- 에코바이옴 유용유전자 발굴 및 병원체 항원 등 신규 유용유전자 분석을 통한 바이오분야(농업, 환경, 의학 분야 등) 신산업 창출

- 잠재적 병원체 발생에 대한 대응 방안 마련

- 잠재적 병원체에 대하여, 유전체 분석 기반의 국내 지리적 발생 분포도를 작성

- 돌발 병원체에 대한 역학 및 대처 방안을 수립하기 위한 기초자료 제공

마. 사업추진을 위한 요구서(안) 제안

연구분야	에코바이옴 아틀라스 구축
1. 연구목표	○ 다양한 자연생태계 미생물유전체의 확보 및 NGS/생물정보학 기술을 이용하여 신규 대사활성을 갖는 유전자를 발굴하고 농업, 환경, 의약 소재 자원으로 개발 ○ 또한, 잠재적 병원체에 대한 유전체 분석기반의 국내 지리적 발생 분포도를 작성, 돌발 병원체의 역학 및 대처 방안 수립을 위한 기초자료를 제공
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2018~2020 : 3년): 미생물의 다양한 서식환경으로부터 균류, 세균 메타제노믹 유전체 확보 및 잠재적 병원체 분포지도 구축 - 식물공생(근권, 엽권, 내생), 산림, 해양, 지의류(공생의 진균 및 세균), 습지, 온천 등의 자연생태계의 미생물의 메타지노믹 유전체 (500개 이상 샘플) 라이브러리 구축 · 다양한 자연환경샘플로부터 전체 DNA 분리 · BAC 등 적절한 vector를 사용한 랜덤 DNA 조각들의 shotgun cloning, 시퀀싱, 어셈블 · 메타제노믹 라이브러리 구축 및 유전체 분석 · 외래유전자 발현 시스템을 이용한 phenotype 스크리닝 · 메타트랜스크립토믹스 기반 유용 유전자 발현 스크리닝 - 신종 또는 돌발병원체 분포지도 구축 · 지역별 자연환경 및 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지능 확보 및 유전체 분석, 발생 지역 분포도 작성 ○ 2단계(2021~2022 : 2년): 균류, 세균의 메타제노믹 유전체로부터 신규 대사 활성 유전자 발굴 및 잠재적 병원체 분포지도 구축 - 균류, 세균의 메타제노믹 유전체로부터 신규대사 활성 유전자 기능 분

	석 · 메타지노믹 라이브러리로부터 phenotype 스크리닝 · 발굴 유전자의 생화적 특성 조사 – 잠재적 병원체 분포지도 구축 · 1단계에서 조사하지 못한 지역별 자연환경과 생물체로부터 세균 및 적절한 벡터를 이용한 바이러스성 병원체 지능 확보, 유전체 분석, 병원성 유전자 확인, 발생 지역 분포도 작성 등 수행
3. 성과목표	○ (1단계) 국내외 특허 출원 ≥ 1 건 JCR 30% 이내 SCI급 논문 ≥ 2편 – 식물권, 토양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특허 출원 ≥ 1편 – 식물권, 토양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특성 ≥ 1편 – 국내 지역별 잠재적 병원체 분포 ≥ 1편 ○ (2단계) 국내외 특허 출원 ≥ 1 건, JCR 30% 이내 SCI급 논문 ≥ 2편 – 습지, 해양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특허 출원 ≥ 1편 – 습지, 해양 미생물의 다양성 및 신규 활성 유전자 특성 ≥ 1편 – 국내 지역별 잠재적 병원체 분포 ≥ 1편
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 5년(3+2) – 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 – 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 1개, 세부 과제 2개) – 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함
5. 1차년도 예산(안)	연간 20억원(총괄과제 2개)

[과제 5] 마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로바이옴 리모델링)

가. 추진배경 및 연구 중요성

(1) 추진배경

□ 마이크로바이옴 연구의 중요성

- 인간과 공생하는 미생물 군집의 의학적 중요성 부상
 - 세계경제포럼 선정 주요 미래기술 중 인간 공생미생물 군집(Microbiome)을 이용한 치료법 개발(Human Microbiome Therapeutics)이 포함되었으며, 공생미생물 군집의 유지가 건강한 삶을 위한 핵심적 지표로 대두
 - 인간의 공생미생물 군집은 인간의 면역시스템의 발달 및 감염성 질환의 제어뿐만 아니라, 염증성 장 질환, 대장암, 비만, 당뇨, 아토피, 천식 등 다양한 질환에 깊은 연관이 있음이 밝혀지고 있음
- 마이크로바이옴 관련 연구에 대한 선진국 투자 급증
 - 휴먼게놈프로젝트에 이어, 미국 국립보건원(NIH)을 중심으로 1억7300만 달러(약 2,000 억원)를 투자하여, 최근 약 7년간 세계 80개 연구소에 의해 인간의 미생물군집에 대한 연구가 집중적으로 진행
 - 미국 정부는 '16년 National Microbiome Initiative(NMI)를 발표하고, 마이크로바이옴을 향후 미국 및 전 인류의 건강 및 복지 증진에 열쇠가 될 연구 분야로 선정하였으며, 관련분야에 미 정부 1억2천만 달러, private sector 약 4억 달러 규모의 투자를 진행할 전망이다

○ 마이크로바이옴 연구 발전을 위한 국내 연구 관심도 확대

- 최근 국내에서도 C. difficile 감염 및 과민성 대장증상 치료를 위해 FMT(Fecal Microbiota Transplantation)가 시도되는 등 의학 분야에서의 관심이 증가하고 있음
- 유익한 공생미생물 균주의 분포 증가가 여러 대사 질환, 비만도 및 소화 기능에 순기능을 미치고 있음이 알려지면서 새로운 기능의 유산균 균주 개발에 보다 많은 관심이 집중 되고 있음

□ 기존 마이크로바이옴 연구의 한계

○ 마이크로바이옴 프로파일링(profiling) 연구의 한계

- 현재 차세대염기서열분석(NGS)을 통한 공생미생물 군집의 변화 추이를 확인하는 실험이 매우 광범위하게 진행되고 있으나, 실험결과와 실제 생체 내의 차이 발생 가능성 상존
- 현재의 접근방법은 특정 외부 자극에 의해 유도된 결과만을 현상적으로 보여주는 것으로서, 장내에서 발생하는 실제 현상을 정확히 밝혀내기에는 많은 제약이 있음
- 또한, 공생미생물 군집의 변화 추이를 미생물 종 수준(species level)에서 명확히 규명하는 것이 어렵고, 동일한 종으로 동정된 공생미생물 종도 분리된 숙주의 과거 생존환경에 따라 서로 다른 유전체형 및 표현형을 보이는 경우가 많음
- 따라서, 기존의 프로파일링(profiling)* 중심의 마이크로바이옴 연구방식은 명확한 생체 내 현상 탐구 및 실제 생체 적용연구에 한계가 있음을 시사함

* 탐구하고자 하는 생물학적 현상의 이해를 위해 특정 미생물의 분포 정도를 파악

(2) 추진 필요성

□ 마이크로바이옴 재구축(re-construction) 연구의 필요성

- 프로바이오틱스의 섭취 및 분변 이식을 통한 인체 건강의 개선 노력은 많은 관심 가운데 진행되고 있으나, 실제 장내 효과 여부의 규명은 미흡
 - 섭취된 미생물들이 복잡한 인체 실제 장내 환경에서 장내 공생미생물 생태계에 어떤 수준의 영향을 주는 지에 대한 구체적인 이해는 부족한 실정
- 공생미생물 균주에 대한 특성 및 효능 이해가 절대적으로 필요
 - 균형 잡힌 공생미생물 군집을 통한 감염제어, 장내 면역 활성 강화, 대사 질환의 개선, 아토피와 같은 피부질환의 개선 등을 위해서는 질환 특이적으로 효능이 검증된 공생미생물 균주에 대한 특성 이해가 절대적으로 필요
 - 또한, 특정 공생미생물 균주가 보유하고 있는 효능의 원인 규명을 위해서는 핵심 유효 성분에 대한 분자 수준의 이해가 필수적이며, 이를 위해 유효 공생미생물 균주의 유전체학, 생리학 등 기초·원천 연구의 선행이 필요
- 프로파일링 중심의 기존 연구에서 탈피하여 적극적 개입 방식의 연구 도입 및 ‘기초’, ‘응용’을 연결하는 가교적 원천연구 필요
 - 인체 장내에 존재하는 공생미생물종들 중 인체 건강에 유익한 균종 정보는 이미 많이 축적되어 있으며 이를 활용하는 연구 필요
 - 마이크로바이옴 연구는 기존의 프로파일링 연구에서 벗어나, 공생미생물 군집의 구성을 인간이 원하는 방향으로 개조, 재구축(re-construction)하는 연구 방향으로 발전할 전망

나. 연구사업의 특징 및 현황

(1) 본 사업의 정의 및 범위

□ 기술의 정의 및 범위

- 마이크로바이옴 : 인체 장기 등 인간 체내에 서식하는 미생물 카탈로그 또는 미생물 군집
- 마이크로바이옴 재구축(re-construction) : 공생미생물 군집의 단순 분석을 넘어, 인체 건강에 유익을 주는 최적의 한국형 공생미생물 분포 조성을 결정하고, 불균형이 유도된 질환 환경에서 최적의 공생미생물 분포를 회복



<그림 27> 마이크로바이옴 연구 방향의 전환 개념도

□ 연구주제의 도전성 및 파급성

- 마이크로바이옴 관련 정보의 통합적 이해를 통한 기술 진화
 - 마이크로바이옴의 re-construction을 위해, 공생 미생물 군집을 구성하는 다양한 미생물종에 대한 유전학적, 생태학적 연구 및 특정 미생물종의 선택적 증식 유도 기술과 같은 기초 연구 강화

- 마이크로바이옴 재구축 연구는 기존 마이크로바이옴 관련 정보의 종합적 이해를 통한 미생물 군집의 방향적 진화기술(Directed Microbiome Evolution) 형태로 구현될 것으로 기대
- 숙주-미생물 상호작용, 미생물 생리학, 미생물 유전학, 다군집 미생물 생태학과 같은 기초·원천 미생물 학문들의 다학제 간 발전과 통합적 이해를 견인할 것임
- 특히, 현재 추격형 수준에 머물고 있는 국내 마이크로바이옴 연구의 국제 경쟁력 및 위상을 향상시킬 수 있을 것으로 기대

(2) 관련 주요동향

□ 주요 선진국은 약 10여년 전부터 인체-미생물 간 연관연구를 위한 대형 연구 추진 중

- 미국 NIH는 인체 미생물 군집 프로젝트(Human Microbiome Project)를 시행
 - '07년부터 약 10년간 인체 주요 부위에 대한 미생물(세균, 진균, 바이러스 등)의 군집 분석 및 인간의 질병·건강 연관성에 대한 연구 추진 중
 - 프로젝트의 중간 성과로서, 인체 미생물의 유전자 수는 인간유전자의 약 360배에 이르며, 체내 서식 미생물 상황에 따라 개인의 건강 상태 및 신체 기능이 차별화 될 수 있음을 밝히고, 마이크로바이옴을 인간의 제2의 유전체로 제안
 - 현재, 본 프로젝트를 통해 염증성 장 질환, 임신·출산 관련, 2형 당뇨병 등 질환 특이적 연구 추진 중
- EU는 인간 장내 미생물 카탈로그를 완성하고, 장내 미생물 분야의 국가 공동 연구 프로젝트 MetaHIT(Metagenomics

of the Human Intestinal Tract) 추진

- 유럽분자생물학연구소는 '11년 경 인간 장내미생물 유전자는 1,000종 이상의 미생물이 존재함을 밝히고 이를 유형에 따라 구분하는 인간 장내미생물 카탈로그를 완성
- 제 7차 FP program을 통하여 '07년부터 '12년까지 8개국, 13개 연구진, 약 300억원 규모의 공동연구 프로젝트를 추진하였으며, 국제 인간 마이크로비옴 컨소시엄과(IHMC*)의 연계를 통한 전략적 교류 확대 시행

* International Human Microbiome Consortium

- 이외 일본 인간 메타지놈 컨소시엄, 중국 Meta-GUT, 싱가포르 인간 소화기 마이크로비옴, 캐나다 마이크로비옴 이니셔티브 등이 추진 중

□ 체내 장내 미생물 변화를 통한 질병 치료기술 개발 연구 급부상

- 파스퇴르 연구소는 환자의 장내 미생물 변화를 통한 질병치료를 위해, 타인의 대변이식 치료기술의 임상적 유의성 발표하고, 관련분야의 규제에 대한 이슈 제기('14, 파스퇴르연구소)
- 크론병 환자와 정상인 간 장내 바이러스의 유전적 형질 차이를 분석하여, 장내 미생물과 질병 간의 연관성을 입증('13, Wagner et al., Inflamm Bowel Dis)
- 위장염 병원체인 노로바이러스가 역설적으로 장관 면역 시스템의 활성화에 기여함이 보고됨('14., Kernbauer et al., Nature)
- 음식물의 섭취와 이에 연동된 내분비계 활성화 조절 연구(Brain-Gut Axis)에서, 정신적 스트레스에 의한 소화기 질환 및 장내 미생물 기능에 대한 개념이 도입되어 연구영역 확대(Brain-Gut-Microbiota Axis)

- 장내 미생물은 비만, 제 2형 당뇨, 고지혈, 대장질환, 아토피, 면역질환 등 각종 질환에 연계되고 있음이 지속적으로 보고되고 있어 유망 치료기술로 발전될 것으로 전망되며, 특히 항생제 사용 및 항생제 내성으로 인한 대체 치료기술로서 역할 할 것으로 기대
 - 최근 국내에서 장 내 공생바이러스의 크론병 억제기전을 세계 최초로 규명함('16)
 - 장내 공생 바이러스가 면역세포 내 신호전달체계를 활성화하여 체내 면역물질 인터페론 베타의 분비를 촉진하여 장 내 항염증 작용을 유도함을 밝힘
- ※ 권미나 교수 등 서울아산병원, 경희대, 연세의대 공동연구팀('16)



출처 : 서울아산병원 홈페이지

<그림 28> 장(腸)내 공생 바이러스의 크론병 억제 기전 개념도

다. 연구사업 추진계획

(1) 추진목표

□ 한국형 마이크로바이옴 재구축(re-construction) 기술 개발

- 공생미생물 군집의 단순한 분석을 뛰어 넘어, 인체 건강에 유익을 주는 최적의 한국형 공생미생물 분포 조성을 결정
- 불균형이 유도된 질환 환경에서 다시 최적의 공생미생물 분포를 회복시킬 수 있는 마이크로바이옴 재구축(re-construction) 기술 개발

(2) 추진전략 및 추진내용

□ 지원기간 및 투자계획

- 지원기간 : 5년 지원(1단계 : 3년/ 2단계 : 2년)
- 1차년도 지원규모 : 30억 원 내외(1차년도 과제 2개 내외)

□ 사업 추진내용

- 주요방향
 - － 현재까지 도출된 마이크로바이옴 관련 정보의 통합적 이해를 통해, ‘미생물 군집의 방향적 진화 기술(DIME)’* 구현을 위한 마이크로바이옴 재구축 연구 추진

* Directed Microbiome Evolution(DIME) Technology

○ Nutrients/Prebiotics를 이용한 DIME

- － 최근, 고지방 식이(High Fat Diet) 또는 고섬유질 식이(High Fiber Diet)가 인체 건강에 미치는 영향과 장내 공생미생물의 분포 변화가 밀접히 관련되어 있음이 밝혀지고 있음

- 공생미생물 분포의 변화는 대사체(metabolome) 생성 패턴의 변화로 이어지고 있는데, 체내 생명활동의 대사산물은 인체 건강에 유익-유해 군으로 구분 가능

※ (예) 유익 대사산물 : short-chain fatty acids 등

- 인체 건강에 유익한 대사산물을 생산하는 특정 공생미생물 그룹의 선택적 증식 기술은 산업적 이용가치가 매우 높으며, 본 중요성은 장내 특이 환경에서 공생미생물 군집의 방향적 분포 변화 유도 기술 개발의 필요성으로 이어짐
- 또한, 특정 공생미생물 그룹의 선택적 증식을 촉진하는 영양소의 개발은 즉각적인 prebiotics의 개발 및 활용으로 이어질 것이며, 관련분야 연구의 국제 경쟁력을 끌어 올릴 수 있을 것임

○ Bacteriophage를 이용한 DIME

- Bacteriophage를 이용한 공생미생물 분포 조성의 변화 유도는 아직 활발히 진행되지 않고 있으나, bacteriophage는 종류에 따라 감염 시킬 수 있는 세균 종에 높은 특이성을 보임 유용성이 있음
- 장내 존재 DNA 서열을 분석하면, bacteriophage로부터 유래된 DNA 서열의 존재를 확인할 수 있는데, 이는 안정적 공생미생물의 분포가 여러 종의 bacteriophage와의 상호작용 결과로 이루어지고 있음을 뒷받침함
- 따라서, 현재 미개척 분야로 판단되는 bacteriophage를 이용한 DIME 기술을 통해, 기 발굴된 다양한 bacteriophage 종들을 이용하여 장내 특이 환경에서 bacteriophage-microbe의 상호작용 기작을 규명하고 관련연구를 활성화 시킬 수 있음

○ Quorum Sensing Modulation을 이용한 DIME

- 그람-양성세균 및 그람-음성세균은 auto-inducers 혹은 small peptide 시그널을 이용하여 세포 농도-의존적 유전자 발현 조절을 하는 것으로 널리 알려져 있으며,

·장내에 존재하는 공생미생물은 크게 Firmicutes phylum (문) 관련 종(대부분 그람 양성 경향) 및 Bacteroidetes phylum 관련 종(대부분 그람 음성 경향)으로 구분가능

·이 중 Firmicutes과 Bacteroidetes 간의 상대적 비율은 인간 개인의 비만도에 영향을 주는 것으로 알려져 있음

- 이러한 원리를 응용하여 미생물 유래 신호 물질을 통한 세균의 선택적 증식 및 DIME 기술을 개발

·Homoserine lactone계열의 auto-inducers가 과량 존재하는 상황에서 그람-음성세균의 선택적 증식 또는 small peptide 시그널이 과량 존재하는 상황에서 그람-양성세균의 선택적 증식 가능성 탐지 원천기술

○ Host inflammation 조절을 통한 DIME

- 장내 상피세포조직을 둘러싸고 있는 점액층에는 인체 면역조절 분비물들이 존재하며, 이들의 과도한 생산 및 분비는 염증반응으로 나타나는데 염증 반응은 장내 공생미생물 분포 변화를 유도

- 이러한 공생미생물 분포 변화현상은 장내환경과 공생미생물간의 유기적 상호작용의 결과이며, 염증반응과 연계되어 분포의 증감이 유도된 공생미생물 종의 명확한 분석을 통해 장내 염증반응 억제를 위한 DIME 기술 개발

·염증반응 조건의 장내에서 분포가 증가된 대사체의 분석을 통해, 염증반응을 억제하기 위한 방향적 공생미생물 분포 변화 유도를 위한 유용 정보를 수집 및 DIME 기술 개발

라. 기대성과 및 파급효과

□ 활용방안 및 기대효과

○ 학문·기술적 측면

- 최적의 한국형 공생미생물 군집 제시 및 이를 유지하기 위한 DIME 기술 개발
- 공생미생물 군집을 이루는 미생물 종들의 생태학적, 생화학적 특성 이해 및 이를 통한 기초 미생물학 발전
- 인체공생미생물과 주요 대사증후군/면역질환과 관련된 인체-미생물 상호작용, 원인미생물-치료미생물 상호작용 등에 대한 원천기술 확보
- 공생미생물군집의 불균형으로 유도되는 각종 질환의 치료를 위한 중개연구 기반 제고

○ 경제·산업적 측면

- 한국형 유용장내미생물을 통한 기술수준 제고 및 의료·의약·산업 분야 신규시장 창출
- 건강한 장내 공생미생물군집 유지를 위한 DIME 기반 미생물군집 조절제, 특히 영양소 및 prebiotics 개발

마. 사업추진을 위한 요구서(안) 제안

연구분야	마이크로바이옴 방향적 재구축 연구(마이크로바이옴 리모델링)
1. 연구목표	○ 최종목표 - 불균형이 유도된 질환 환경에서 최적의 공생미생물군집 분포를 회복시킬 수 있는 마이크로바이옴 재구축(re-construction) 기술 개발 ○ 1단계 목표('17~'19) - 마이크로바이옴 방향적 재구축 구현 ○ 2단계 목표('20~'21) - 마이크로바이옴 리모델링 기술의 질환 치료 적용
2. 연구내용 및 범위	○ 1단계(2017~2019 : 3년) : 마이크로바이옴 방향적 재구축 구현 - 공생미생물 불균형과 관련된 인체 질환의 공생미생물 분포 특성 이해 · 불균형이 유도된 질환 특이 공생미생물 분포와 균형 잡힌 건강한 공생미생물 분포 특성 이해 - Directed Microbiome Evolution(DIME) 기술 개발 ※ DIME 기술: 공생미생물 군집의 인위적, 적극적 분포 조성 변화 유도 기술 · Nutrients/Prebiotics를 이용한 DIME · Bacteriophage를 이용한 DIME, · Quorum Sensing Modulation을 이용한 DIME, · Host inflammation 조절을 통한 DIME - 각 분야별 DIME을 통해 유도되는 공생미생물 군집 변화 패턴 database 구축 ○ 2단계(2020~2021 : 2년): 마이크로바이옴 리모델링 기술의 질환 치료 적용 - 임상 적용을 위한 각종 질환 구형 동물 모델 개발 · 비만, 대사질환, 염증질환, 아토피 질환 등 공생미생물 불균형 질환

동물모델 구현 · 각 동물 모델에서의 공생미생물 분포 특성(프로파일링)이해 - 각 동물 모델에서 마이크로바이옴 리모델링 시도 및 효능 검증 · 1단계를 통해 개발된 DIME 기술 적용 및 검증	
3. 성과목표	○ (1단계) 국내외 특허 출원 ≥ 2건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 3편 - 최적의 DIME 기술 개발 ≥ 1종 - DIME 유도 자원(영양소, bacteriophage, QS modulator 등) 개발 ≥ 2종 ○ (2단계) 국내외 특허 출원 ≥ 2건, 등록 ≥ 2건 및 JCR 10% 이내 논문 ≥ 3편 - 최적화된 DIME 프로토콜 개발 ≥ 3종
4. 특기 사항	○ 과제기간 : 5년(3+2) - 단계 평가 후 계속지원 여부를 결정 - 연차 및 단계 평가 시 연구기간, 연구 예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ DIME 기술은 공생미생물 불균형과 관련된 인체 질환 치료를 대상으로 하며, 공생미생물군집 분포의 변화를 유도하는 어떤 기술도 가능 ○ 총괄-세부과제 형식(총괄 1개, 세부 과제 2개) - 총괄과제 책임자가 RFP 상의 ‘연구내용 및 범위’를 고려하여 결정함 ※ 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸해야 함 ○ 선정평가 시 유사중복과제에 대한 사전검토를 실시함
5. 1차년도 예산(안)	연간 30억원(총괄과제 2개)

[과제 6] 신변종 감염병 치료기술 개발

가. 추진배경 및 연구 중요성

(1) 추진배경

□ 신종 바이러스 감염질환 증가 및 항균제 내성 발생

- 전지구적 또는 국지적으로 발생하는 미생물에 의한 인간 질병의 상시 또는 돌발성 발생
 - 미생물 및 바이러스의 생명력과 진화적 속성으로 인한 병원체의 변이, 기후 변화/글로벌화로 인한 병원체의 이동, 가축 대량사육, 고령화로 인한 면역력 저하, 신기술로 인한 생활 환경의 변화 등으로 인해 신종 미생물 및 바이러스 감염질환이 급격히 증가
- 기존에 시도되지 않았던 질병 방제 기전을 연구하여 이를 바탕으로 치료법 개발 및 신개념 방제·대응 전략 수립 요구
 - 지난 50여 년 동안 수많은 종류의 항균제가 개발되어 세균 감염증 환자의 치료에 사용되어 왔으나, 항균제 공격에 대한 세균의 자연적 방어 기제로 나타난 항균제 내성 문제 발생
 - 또한, 항균제 내성은 인류의 항균제 사용 증가, 국가 간 교역 및 이동 증가 등과 맞물리면서 더욱 심각한 양상으로 전개되어, 감염질환의 효과적 제어와 내성 대응을 위한 해결방안마련 시급
 - 항균제 사용에 비례하여 병원성 세균의 내성 획득 증가
 - 내성 유전자를 주고받는 세균의 특성에 따라 신·변종 내성균이 증가
 - 두 가지 이상의 항균제에 내성을 보이는 다제내성균(슈퍼박테리아)의 출현이 증가하고 있으며, 현존하는 모든 항균제에 효과가 없는 심각한 상황도 발생

□ 기주-미생물 상호작용 이해를 통한 방제 방안의 중요성 대두

- 메르스, AI 등의 사례와 같이 감염병 기초 연구 미흡은 사회적·경제적 충격으로 연결되어 국가 안전의 위협 요소로 작용
- 에볼라, AI, 신종플루, 탄저병, 결핵 등 인류를 위협하는 다양한 감염병으로부터 국민을 보호하기 위한 획기적인 치료법이 필요하나, 병원균의 진화로 인해 기존의 약제가 계속해서 무용지물이 되는 현상이 반복
- 기존의 접근 방법에서 벗어나, 기주-미생물 간 상호작용 이해를 통한 방제법 개발의 필요성 대두
 - 최근 인체마이크로바이옴과 감염병 간의 상호작용 연구가 진행되고 있으며, 인류 건강 확보를 위한 중요 기술로 급부상 중

(2) 추진 필요성

□ 신규 바이러스 감염병 치료제 및 drug repositioning 활용 치료제 개발 필요

- 질병의 확대 전파를 최소화하기 위해 유용 치료제의 확보가 필요하나, 일부 감염병은 적절한 치료제가 부재한 형편
 - 인플루엔자바이러스는 유전체의 소변이/대변이(antigenic drift/shift)가 발생하여 내성바이러스의 출현이 용이하며, 이에 따라 바이러스를 표적으로 하는 치료제는 그 효과의 저하 가능성이 높음
- 바이러스 감염 숙주세포 내 전사체 및 대사체 분석 기반의 바이러스 감염병 병인론 규명에 대한 연구수요 증가
 - 감염경로에 주효하게 연관되어있는 숙주인자의 규명을 통해 감염과정을 억제하는 신개념 감염제어 기술 개발 가능

- 신규 치료제 개발에 소요되는 막대한 비용 및 시간의 절감을 위한 연구수요 높음
 - 기 승인되어 사용되고 있는 약물의 항바이러스 효능평가를 통해 바이러스 감염병 적응증을 추가하는 연구수요 증가 (drug repositioning)
 - 기존 항바이러스 약물의 임상 효과 평가 연구를 통해, 면역조절제, 수동적 면역요법 등의 면역보조 치료법(putative adjuvant treatment modalities)을 활용한 감염병 확산 억제 대응연구 수요 증대

□ 효과적인 항체 치료제 개발 필요

- 백신 미개발 감염질환 또는 백신이 투여되지 않은 개체에 대한 바이러스 감염증 치료방법은 화합물·천연물 기반 치료제 또는 항체 치료제가 있음
 - 화합물 및 천연물 기반의 항바이러스제 개발이 이루어지고 있으나, 효과적인 화합물 발굴을 위한 스크리닝 및 제반 과정에 많은 시간이 소요
 - 또한, 현재까지 발견된 천연물에 대한 항바이러스 효능 검사도 이미 진행되어 효과적인 신규 항바이러스제의 발굴에 한계 있음
 - 세계적 대유행이 아닌 신변종 형태의 산발 출현 질환에 대한 대응 방안 마련 필요
 - 사스, 메르스 등 급성 호흡기 감염 바이러스에 대한 항체 치료제는 현재까지 개발되고 있지 못하며, 이러한 산발적 출현 신변종 질병은 대규모 백신접종이 현실적으로 불가능하여 치료제 투여가 보다 효과적인 대비책이 될 수 있음

○ 기존 항체백신의 효율성 개선 및 항체치료제의 개발 필요

- 현존 인플루엔자 백신과 같이 타 질병대비 효능이 우수한 효능을 보이는 백신의 실제 항체 양전율은 평균 60%수준으로서, 이는 고령인구층의 낮은 항체 양전율(65세 이상의 경우 약 40%)에 기인
- 고령화에 따른 면역획득 및 치료효능 저하는 국민 개인의 건강은 물론 감염병의 전파·확산에 직결되므로, 바이러스의 백신 개발과 함께 기존 백신의 개선 및 효과적인 항체치료제 개발의 병행이 필요

□ 새로운 혁신적 항생제 개발 필요

- 항생제내성 문제가 확산됨에도 불구하고 '87년 이래 새로운 혁신적 유형의 항생제는 사실상 발견되지 않고 있는 형편
- 새로운 항생제의 발견 및 개발을 위한 주요 제약사들의 노력도 감소하고 있으며, 그 원인으로는 개발 대비 상대적으로 낮은 수익, 전통적인 방법을 통한 물질 발굴의 어려움, 대규모 임상시험 요구 등이 지적됨(NIAID, 2014)



출처 : WHO('14)

<그림 29> '87년 이후 항생제 발견의 공백

- 새로운 항생제 개발이 필요하며, 이의 촉진 및 장해요소를 최소화 할 수 있는 연구개발과 효과적인 정책방향 필요
- 혁신적 신규 항생제 및 치료제 개발을 위한 기초연구로서 다제내성균의 내성기전, 숙주-병원체 관계의 이해를 넓히는 기초·기전 연구 필요

□ 항생제 대체 치료기술 및 기존 항생제 개선 필요

- 항균제의 사용없이 감염질환을 치료하는 대체기술은 항균제 내성 문제의 해결을 위한 방법 중 하나로서, 주요 이슈 및 기술수요에 따른 다양한 항감염(anti-infective) 기술 개발 필요
 - ※ (예) 면역요법(immunotherapy), 항병원성(anti-virulence) 접근법, 서로 다른 치료법의 병합요법, 파아지 치료(phage therapy) 등
- 유효성, 부작용 등으로 임상단계에서 실패한 개발 중 약물을 개선하여 임상에 활용될 수 있도록 연구가 필요
 - 기존 항생제의 효과성을 개선하고 정상 미생물상(normal microbiota)에 미치는 부작용을 줄일 수 있도록 용법, 용량, 약물 투여 등의 최적화 방안 모색 등

<표 14> 신변종 감염병의 주요 이슈와 기술 수요

주요 이슈	기술수요
• 돌연변이와 유전자전이로 인해 새로운 유형의 내성 메커니즘의 출현 예상 • 현재 존재하는 항균제에 대한 내성은 더욱 증가 • 항균제의 오용이나 남용은 더욱 증가 • 감염의 예방과 통제는 다제내성균의 확산과 의료감염을 줄이는 중요한 수단 • 새로운 혁신적 유형의 항생제가 발견되지 않고 있음 • 신변종 바이러스 및 인수공통 바이러스의 지속적 출현 • 교통의 발달로 인한 빠른 전파 • 노령 인구에서 낮은 백신 효능 • 항체치료제 개발 가속화	• 새로운 혁신적 유형의 항생제 개발 필요 • 항생제 대체 치료기술 개발 필요 • 기존 항생제의 개선 필요 • 빠르고 신속한 진단기술 개발 필요 • 다제내성균 내성에 대한 감시 및 역학 분석 필요 • 올바른 항생제 사용을 위한 정책 및 제도화 방안 연구 필요 • 신변종 바이러스 대응 가능 치료제 필요 • 감염 고위험군에 즉각적으로 사용할 수 있는 방어기술 필요 • 면역력이 약한 집단 (노령, 비만 등)에 효과적으로 사용할 수 있는 치료기술 필요

출처 : JPIAMR('13)

나. 연구사업의 특징 및 현황

(1) 본 사업의 정의 및 범위

□ 기술의 정의 및 범위

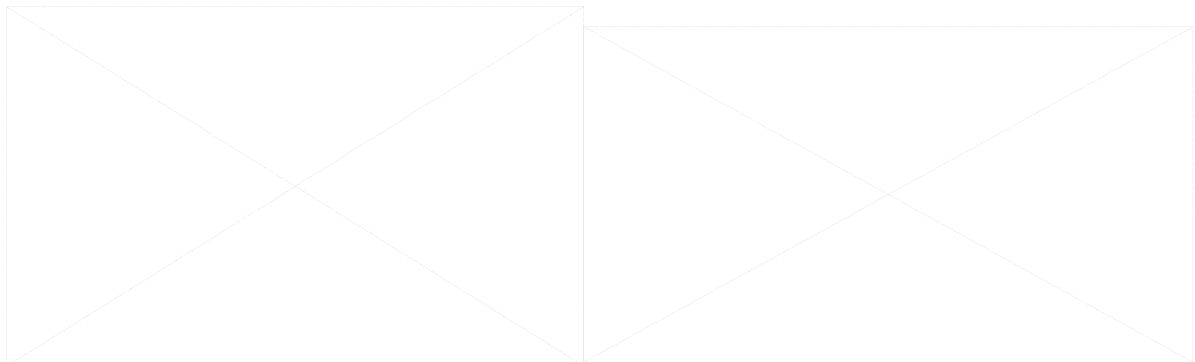
- 최근 전지구적 또는 돌발성으로 국내외에서 발생하는 감염병에 대한 기본적인 이해를 바탕으로 하여, 기존에 시도되지 않았던 병방제 기전 연구 중심의 신개념 치료법 개발

(2) 관련 주요동향

[해외]

□ 바이러스 매개 질환 및 항생제 내성의 전지구적 전파

- 인간 및 동물의 글로벌 이동성 증가로 인해, 에볼라, AI 등 바이러스 매개 질병의 전 지구적인 전파 및 항생제 내성 증대는 전 세계적 문제
 - SARS('02), 조류인플루엔자('03, '13년 이후 지속), 신종인플루엔자('09), 중동호흡기증후군(MERS, '12년 이후 지속), 에볼라 등의 돌발 발생으로 전 세계적 위기 초래
 - 항생제 내성은 국경 및 특정 국가의 경제 상황에 관계없이 전 세계 모든 곳에서 발생 가능



출처 : YTN 등

<그림 30> 국내외 감염병 지속발생 및 바이러스성 감염병의 경제적 피해

카바페넴내성폐렴간균
두 균주의 글로벌 이동(2000~2008)

3세대 세팔로스포린(cephalosporins)에
내성을 가진 대장균 (2007~2011)



* KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase

* NDM: New-Delhi Metallobetalactamase

출처 : Davies and Verde('13) 재인용

<그림 31> 항생제 내성의 전 세계적 위협

□ 신변종 병원체의 증가

- 기존 병원체(사스, 신종인플루엔자, 조류인플루엔자, 메르스, 에볼라, 지카 등)의 변이 및 유전자 조합 등의 발생으로 인해 이전에 없던 신변종 병원체들이 증가
 - '09년 신종인플루엔자를 일으킨 H1N1 바이러스는 인간과 가축(돼지), 조류 인플루엔자 바이러스의 조합 변종으로 조사
 - 특히, '13년 홍콩 조류독감을 일으킨 고병원성 H5N1 및 중국에서 발생한 H7N9의 인체 감염 발생 시, 심각한 경제 문제와 국제교역에 악영향을 초래할 수 있어 집중 감시 중
- 최근의 심각 감염질환은 대부분 동물에 있던 병원체가 변이를 일으켜 사람에게 전파된 것들로서, 신종 감염질환의 약 75%가 인수공통감염병으로 보고됨(CDC, '11)
 - 인수공통감염병 증가에 대한 세계적 대응 방안으로 감염병 관리에서 사람-동물-환경을 아우르는 One Health 관점 대두

□ 항생제 내성으로 인한 피해 발생 및 규모 증대 전망

- 유럽의 경우 이미 '07년경 25,000명 이상이 항생제 내성균으로 인한 질환으로 사망한 것으로 분석됨(Davies and Verde, '13)
- 미국 질병통제예방센터(CDC)는 매년 미국 내에서 최소 2백만 명이 항생제내성균에 감염되고 23,000명이 사망하는 것으로 추정(White House, '15)
 - 개발도상국의 경우 자료 부족으로 인해 항생제 내성 피해 수준이 정확히 파악이 되지 못하는 형편에 있으나, 이로 인한 사망자의 수는 선진국 수준 이상일 것으로 학계는 추정(Davies and Verde, '13)

□ 감염병 약제 개발 동향

- 항생제 개발 비용 증가 및 수익감소에 따른 신규 항생제 미도출
 - 1세대 항생제인 페니실린계 항생제에 대한 내성 박테리아 출현 이후, 글로벌 제약회사들은 항생제 연구를 축소하기 시작
 - Datamonitor에 따르면, '05~'08년 간 주요국의 항생제 시장 연평균 성장률은-2.3%의 규모로 감소했는데, 이는 항생제 산업이 매우 성숙됐고 다양한 클래스와 제품 및 제네릭 시판으로 인한 것으로 분석



<그림 32> 항생제 종류에 따른 승인제품 수의 변화

- 또한, 최근 주요 브랜드(Ciproxin, Zithromax)의 특허 만료가 진행되었으며 신약 R&D 파이프라인도 빈약한 상황



출처 : Datamonitor

<그림 33> 주요국 항생제 시장규모 및 전망(미, 일, 프, 독, 영, 이탈리아, 스페인)

- 항생제에 대한 글로벌 R&D 투자가 지연됨에 따라, 기존 항생제에 대해 내성을 보이는 다양한 종류의 슈퍼박테리아*들이 출현하고 있으며, 이로 인한 감염 및 사망자가 증가하면서 항생제 치료의 중요성이 재부각되고 있음

* 국내 질병관리본부 관리 내성균 : 반코마이신 내성 포도상구균(VRSA), 메티실린 내성 황색 포도상 구균(MRSA), 반코마이신내성 장구균(VRE), 페니실린 내성 폐렴구균(PRSP), 다제내성 녹농균(MRPA), 다제내성 아시네토박터균(MRAB), 카바페넴내성 장내구균(CRE) 등

- 세계적 제약회사인 로슈(Roche) 사는 '09년 신종 인플루엔자 바이러스 대유행 시 Tamiflu의 판매를 통해 약 9억 달러 수준의 수익을 획득한 것으로 분석되며, 감염병 분야 의약품 산업의 성공사례로 벤치마킹 되고 있음

- 백신의 한계점 극복을 위한 항바이러스제의 필요성 및 수요증대
 - 바이러스 감염병 예방을 위한 가장 효과적인 수단은 백신

접종이지만, 인플루엔자 바이러스 등의 경우 당해년도 유행 예측을 통해 백신 생산이 결정되므로 예측연구와 실제 유행 여부가 달라질 수 있으며, 이에 따른 백신 공급의 부족 및 지연 등 대유행 대비에 대한 취약점 상존

- 백신으로 인한 감염병 대응의 한계점 극복 및 대응방안 마련을 위해 항바이러스제의 개발이 필요
- 인플루엔자 HA stem을 표적으로 하는 다양한 항체가 개발되어 임상연구 진행 중에 있으며, 특히 MedImmune 사의 MEDI8852 항체는 '16년 임상 2b 단계까지 완료되었으며 기존 치료제인 타미플루와 동등한 효과를 보였음

[국내]

□ 바이러스 감염병은 전 세계는 물론 국내의 주요 현안

- 글로벌 감염병의 국내 침투 및 감염자 발생
 - '09년 신종인플루엔자의 국내 확진환자는 76만명 규모였으며, 사망자는 263명으로서 국가적 위기 상황을 초래
 - '15년 메르스의 경우, 국내 확진환자는 186명이었으며 사망자는 38명(치사율 : 20.4%)으로서, 국가적 재난사태에 버금가는 상황이 발생
 - 모기나 진드기와 같은 감염병 매개체들이 기후변화와 함께 우리나라로 이동함에 따라, 열대 지역 등 해외에만 존재하던 감염병들이 지속적으로 국내에 유입·발생되고 있음
- 감염병으로 인한 사회 경제적 파급효과는 더욱 심각해질 전망
 - 지구적, 국지적 대유행의 증가로 감염병으로 인한 사회경제적 파급

효과는 더 커지고 있으며, 국민들이 체감하는 감염병 위협은 더 증가

* 메르스로 인한 국내총생산(GDP) 손실액은 3개월 지속 시 약 20조 922억원으로 추산(한국경제연구원, '15.6.)

- 또한 우리나라의 경우, 남북 분단 상황으로 인해 생물테러의 발생 우려가 상존

□ 의료관련감염병(다제내성균 감염병) 지정 감염병의 신고현황

○ 우리나라도 표본감시기관을 통해 다제내성균 감염병의 발생을 감지*하고 있으며, 질병관리본부의 '15년 연구결과, '12년 9월 기준으로 MRAB**의 신고수가 가장 많았음

* '11년 1월부터 44개 상급종합병원을 대상으로 표본감시체제를 구축, 표본감시기관수를 전국 100개소로 확대 운영하고 있음(7월부터 시도 인구 50만 명당 300병상 이상 병원급 의료기관 1개소로 지정기준을 변경)

** Multidrug-resistant acinetobacter baumannii(다제내성아시네토박터바우마니균)

<표 15> 국내 다제내성균 감염증의 발생현황

('12.9.29. 기준)

구분	신고수	기관당 신고수
반코마이신내성황색포도알균(VRSA) 감염증	0	0
반코마이신내성장알균(VRE) 감염증	894	8.9
메티실린내성황색포도알균(MRSA) 감염증	3,920	39.2
다제내성녹농균(MRPA) 감염증	5,292	52.9
다제내성아시네토박터바우마니균(MRAB) 감염증	17,249	172.5
카바페넴내성장내세균속균종(CRE) 감염증	613	6.1

출처 : 보건복지부, 질병관리본부('15)

□ 바이러스 및 슈퍼박테리아 감염병 치료제에 대한 연구 미비

- 그람음성, 결핵균 등 국내에서도 감염병 치료제 개발을 추진 중에 있으나, 신변종 감염병의 지속적 발생에 대응한 국가 차원의 조직적인 치료제 개발은 부족한 실정

※ ▲레고켄바이오 : 그람음성 세균 항생제 3종 개발 추진, ▲크리스탈지노믹스 : MRSA 신약 임상 2상 진행, ▲한국파스퇴르연구소 : 결핵균 치료제 개발 추진, ▲한국생명공학연구원 : 폴리믹신 복합 치료제 개발 추진, ▲차의과학대학교 : anticancer drug의 항생제 활용, ▲이화여자대학교 : 단백질 구조 기반 beta-lactamase 저해제 연구 진행 중

- 신·변종 바이러스 및 슈퍼박테리아에 의한 감염병은 국민건강과 국가 경제·사회에 큰 위협요소이며 국가 경쟁력과 직결되므로 국가 주도의 체계적인 치료제 및 대응기술 개발이 필요

<참고> 국내 감염병 연구 관련 취약점 관련 전문가 의견 조사 ○ 국내 감염병 연구는 치료제 개발 대비 백신 개발 연구에 집중 경향 ○ '15년 메르스 사태 시, 역학조사 인력 부족, 확진을 위한 장시간 소요, 병원체 유전자 변이 규명의 지연 등에 대한 문제 제기 있었으며, 이의 원인 중 하나로 민관 협력체계 미흡 등의 지적 의견 있음 - 치료제 개발을 위한 정부기관의 직접 수행은 한계 있으므로, 산·학·연·병 민간분야와 역할 분담을 통한 효율적 R&D 수행 방안 마련 필요 의견 있음 ○ 기전 연구 분야의 국내 연구는 높은 수준을 보유하고 있으나, 산발적인 연구에 그치고 있어 집중적인 투자 및 네트워크 구축을 통한 체계적 연구 추진 방안 마련 필요 의견 있음 ○ 국내 발생(인플루엔자, 유행성 출혈열, 살인 진드기 바이러스, 메르스 등) 또는 유입 가능 감염병(지카, 뎅기, 치쿤구니아 등) 치료제 개발 분야 연구과제는 주로 연구자 주도의 bottom-up 과제로 추진되고 있음 - 바이러스의 특성(감염확산) 상 목적지향적 사회문제 해결형 R&D 사업 추진 필요 ○ 국내외의 기존 항생제들의 경우 세균의 essential gene을 single-target으로 삼는 지나치게 단순한 접근이었으며, 이러한 접근방식은 항생제 저항성을 유도하며 저항성 발현은 타겟의 부족을 초래함
--

다. 연구사업 추진계획

(1) 추진목표

□ 신규 감염제어 타겟발굴 및 임상 전 단계 물질 발굴

- 국내에서 발생되었거나 발생이 예견되는 돌발성 병원균의 병원성 기전 이해를 바탕으로, 획기적인 신규 감염제어 타겟 발굴을 통하여 임상 전 단계 물질 3종 이상 개발



<그림 34> 신변종 감염병 치료기술 개발 중점 분야 및 목표

(2) 추진전략 및 추진내용

<문제제기>

- 기 승인된 치료제의 바이러스 감염병에 대한 효능 평가(drug repositioning)를 통해 신규 신약개발 시 소요되는 비용과 시간을 줄이는 연구가 시도
- 바이러스성 감염병 치료항체는 일부 바이러스(rabies 등) 감염에 대해서만 개발되어 사용 중이며, 인플루엔자 치료항체의 경우 유력 후보물질이 임상 시험 중에 있으나, 감염병 항체치료제 개발은 대부분 감염병에 있어 저조한 상태임
- 최근 다중약제내성 문제를 해결하려는 항생제의 개발이 시도되고 있으나, 대부분 기존 화합물들의 변형을 임상에 적용하는 실정

<요구수준>

- 항생제 또는 항바이러스제 내성 문제 극복을 위해서는 신규 메커니즘 연구를 기반으로, 새로운 골격을 갖는 화합물의 개발 등 체계적인 접근을 통한 치료제 개발이 필요

□ 국내 유행 및 유입 가능 바이러스 감염 제어 신개념 치료제 또는 Drug repositioning 개발

- 바이러스 감염 숙주세포내 전사체/대사체 분석 기반의 바이러스 감염병 병인론 및 무증상 감염 규명 연구
- 병원성 관여 숙주인자 제어 물질 도출
- 바이러스 감염 억제 관여 숙주인자 발굴
- 바이러스 감염 제어 신개념 치료제 개발
- 기존 항바이러스 치료제의 임상 효과성 평가연구
- 기승인된 치료제의 바이러스 감염병에 대한 효능 평가(drug repositioning)
- 바이러스 감염 제어 적응증 추가 치료제 개발

□ 감염병 대응 신규 항체치료제 개발

- In silico 분석을 통한 항체치료제 분자 타깃 발굴
- 국내 상존 바이러스(중증열성혈소판감소증후군 바이러스(SFTSV), 한타바이러스 등)의 항체치료제 개발
- 해외 유입 바이러스(에볼라, 마버그 출혈열 등)의 항체치료제 개발
- 도출된 항체치료제의 중화 및 치료효능에 대하여 숙주세포 또는 감염 동물모델을 이용한 검증 연구
- 다제내성에 대응한 신규 항체치료제 개발

□ 병원세균 제어 신기술 개발

- 숙주 선천면역 증진을 통한 병원세균 제어 물질 개발
- 모델 병원 세균 생존 억제 모델링
- 항체 기반 병원균 제어 물질 개발
- 내성 병원균 제어 신기술 기반 항생물질 개발

□ 난제 세균 제어 신기술 개발(패혈증, 결핵, *Clostridium difficile*)

- 난제 세균 병원성 기전 연구를 통한 임상 전단계 물질 개발
- 잠복기 세균 제어 신기술 발굴 기반 제어 물질 발굴
- 세균 종 특이 방제 기술 개발

□ 항균제 사용 억제 및 대체기술을 통한 감염질환 대응 기술 개발

- 항생제 내성에 대한 근본적 대응을 위해, 항균제를 사용하지 않고 이외의 대체제를 이용한 다양한 항감염(anti-infective) 및 감염질환 치료 기술 개발

※ 면역요법(immunotherapy), 항병원성(anti-virulence) 치료법, 병합요법, 파아지 치료(phage therapy) 등

<표 16> 감염병 치료제 개발 전략 요약

신규 바이러스 치료제 개발	병원성 관련 숙주인자 조절을 통한 신개념 치료제 개발	'18~'22	•신규 분자타겟 1건
	기존 치료제의 새로운 적응증 발굴	'18~'22	•전임상 1건
	신규 항체치료제 개발	'18~'22	•비임상 1건
감염세균 치료제 개발	다제내성균 치료 새로운 항생제 개발	'18~'22	•신규 분자타겟 1건
	면역세포 치료법 혹은 치료제 개발	'18~'22	•전임상 1건
	박테리오파지를 이용한 치료제 및 항균병합치료법개발	'18~'22	•전임상 1건 이상

라. 기대성과 및 파급효과

□ 과학기술적 측면

- 효과적 치료항체 개발은 물론 바이러스-숙주 상호작용에 대한 분자생물학, 구조생물학적 연구의 병행을 통한 감염 분야 과학적 지식 확대
- 항체의 고단위 생산기술 및 제형화 기술에 접목되어 효율적 생산·투여기술 발전
- 항생제 내성 병원균 제어를 위한 원천기술 개발 및 세균 저항성 조절 분자 타겟 발굴
- 새로운 항생제 내성균을 제어할 수 있는 lead 발굴을 통한 novel antibiotics 개발 가능
- 감염병 대응 기반 기술 및 인프라 강화

□ 경제·사회적 측면

- 순수 국산기술 기반의 고부가가치의 시장 창출형 백신-항원 인프라 구축
- 복합 타겟 항생제를 활용, 의약, 농업, 식품, 산업안전 분야 제품 발굴 및 사업기회 제공
- 국가 차원의 선제적 대응이 필요한 분야인 감염병 분야 연구 선도를 통해 국민 건강 및 사회 안정에 기여
- 감염병 대응 R&D control tower를 위한 실질적인 연구 및 네트워크 구축

□ 향후 기대

- 항체 치료제는 백신의 보완제로서, 백신 접종이 현실적으로 어렵거나 비효율적인 감염질환의 대응에 매우 중요
 - 특정 감염질환에 대한 효과적 백신 미개발, 백신 면역반응 미약집단에 대한 보완책 및 대유행 가능성이 낮아 광범위한 백신 접종이 현실적으로 비효율적인 감염병 대응에 필수적
 - ※ (예) 에볼라 바이러스 치료제(항체카테일) Zmapp 등
 - 항체 치료제는 이미 관절염 및 자가면역질환 치료제 시장을 통해 그 효능과 안전성이 입증되었으며, 고가의 비용문제는 급속도로 발전하는 세포공학 기술에 힘입어 보완될 것으로 기대
- 기업의 항생제 개발 기피 및 항생제 남용 제한 정책은 글로벌 항생제 시장 성장의 제한 요소로 작용하였으나, 슈퍼박테리아 및 항생제 내성 해결을 위한 신규 계열의 항생제 수요는 항생제 분야의 성장 동력으로 작용할 전망

마. 사업추진을 위한 요구서(안) 제안

연구분야	신변종 감염병 치료기술 개발
1. 연구목표	○ 감염 방어기전 기반의 신규 치료제 또는 기존 개발 약제의 적용을 확장한 치료기술 개발 ○ 바이러스성 감염병에 대한 신규 항체치료제 개발 ○ 항생제 내성 박테리아에 작용할 수 있는 신규 항생제 및 대체 치료 기술 개발
2. 연구내용 및 범위	○ 감염 방어기전 기반의 신규 치료제 또는 기존 개발 약제의 적용을 확장한 치료기술 개발 - 바이러스 감염 숙주세포 오믹스 분석 기반 바이러스 감염병 병인론 및 무증상 감염 연구 - 병원성 관여 숙주인자 제어 물질 도출 - 바이러스 감염 억제 관여 숙주인자 발굴 - 바이러스 감염 제어 신개념 치료제 개발 - 기존 항바이러스 치료제의 임상 효과성 평가연구 - 기 승인된 치료제의 바이러스 감염병에 대한 효능 평가(drug repositioning) - 바이러스 감염 제어 적응증 추가 치료제 개발 ○ 감염병 대응 신규 항체치료제 개발 - <i>In silico</i> 분석을 통한 항체치료제 분자 타겟 발굴 - 국내 상존 바이러스(SFTSV, 한타바이러스 등)의 항체치료제 개발 - 해외 유입 바이러스(에볼라, 마버그 출혈열 등)의 항체치료제 개발 - 도출된 항체치료제의 중화 및 치료효능 검증(숙주세포 또는 감염 동물모델 이용) ○ 병원세균 제어 신기술 개발 - 숙주 선천면역 증진을 통한 병원세균 제어 물질 개발

- 모델 병원 세균 생존 억제 모델링 - 항체 기반 병원균 제어 물질 개발 - 내성 병원균 제어 신기술 기반 항생물질 개발 ○ 난제 세균 제어 신기술 개발(패혈증, 결핵, <i>Clostridium difficile</i>) - 난제 세균 병원성 기전 연구를 통한 임상 전단계 물질 개발 - 잠복기 세균 제어 신기술 발굴 기반 제어 물질 발굴 - 세균 종 특이 방제 기술 개발 ○ 항생제 내성의 근본적 대응을 위한 대체 기술 개발 - 항균제 사용 이외의 대체제를 이용한 다양한 항감염(anti-infective) 및 감염질환 치료 기술 개발 ※ 면역요법(immunotherapy), 항병원성(anti-virulence) 치료법, 병합요법, 파아지 치료(phage therapy) 등	
3. 성과목표	
○ 신변종 감염병 전임상 물질 3종 개발	
4. 특기 사항	
○ 고병원성 병원체를 다룰 경우 BLS-3 또는 그 이상의 특수 연구시설 필요 ○ 세포 및 소동물 검증 후 신약개발 가능성을 높이기 위한 중·대동물 연구 필요	
5. 1차년도 예산(안)	연간 30억원

□ 참고문헌

- 제3차 생명공학육성기본계획(과학기술정보통신부, '17)
- 경기바이오 인사이트(VOL.4, No.3., '15)
- Biosafety, Vol.11, '10
- Announcing the National Microbiome Initiative(White House, '16.5.)
- BioINpro 17호(생명공학정책연구센터, '15)
- Review on Antimicrobial Resistance('14)
- Microbial products : Technologies, applications and global markets (BCC research, '15, '11)
- 국가항생제 내성 관리대책(보건복지부 등 관계부처 합동, '16.)
- 국제 항생제 내성 감시체계(GLASS) 개요 보도참고자료(질병관리본부, '16)
- 한국보건사회연구원 글로벌 사회정책 브리프('16)
- BioINwatch(생명공학정책연구센터, '16.5., '16.6.)
- Smets, W. et al., 2016. Airborne bacteria in atmosphere: Presence, purpose, and potential. Atmospheric Environment. 139: 214-221
- Hua, N.P., et al., 2007. Detailed identification of desert-originated bacteria carried by Asian dust storms to Japan. Aerobiologia 23: 291-298.
- Fukuda, S., et al., 2014. Global searches for microalgae and aquatic plants that can eliminate radioactive cesium, iodine and strontium from the radio-polluted aquatic environment: a bioremediation strategy J. Plant Res. 127: 79-89.
- Amador-Noguez, D., I. A. Brasg, X. J. Feng, N. Roquet, and J. D. Rabinowitz.(2011). Metabolome remodeling during the acidogenic-solventogenic transition in *Clostridium acetobutylicum*. Applied and environmental microbiology 77:7984-7997.
- Archer, C. T., J. F. Kim, H. Jeong, J. H. Park, C. E. Vickers, S. Y.

- Lee, and L. K. Nielsen.(2011). The genome sequence of *E. coli* W (ATCC 9637): comparative genome analysis and an improved genome-scale reconstruction of *E. coli*. *BMC genomics*12:9.
- Baba, T., T. Ara, M. Hasegawa, Y. Takai, Y. Okumura, M. Baba, K. A. Datsenko, M. Tomita, B. L. Wanner, and H. Mori.(2006). Construction of *Escherichia coli* K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection. *Molecular systems biology*2:2006 0008.
 - Behrends, V., B. Ryall, J. E. Zlosnik, D. P. Speert, J. G. Bundy, and H. D. Williams.(2013). Metabolic adaptations of *Pseudomonas aeruginosa* during cystic fibrosis chronic lung infections. *Environmental microbiology*15:398–408.
 - Chan, C. T., J. W. Lee, D. E. Cameron, C. J. Bashor, and J. J. Collins.(2016). 'Deadman' and 'Passcode' microbial kill switches for bacterial containment. *Nature chemical biology*12:82–86.
 - Choi, H. J., J. J. Lee, Y. J. Park, J. W. Shin, H. J. Sung, Y. Wu, and J. K. Kim.(2016). MG-63 osteoblast-like cell proliferation on auxetic PLGA scaffold with mechanical stimulation for bone tissue regeneration. *Biomaterials research*20:33.
 - Crown, S. B., D. C. Indurthi, W. S. Ahn, J. Choi, E. T. Papoutsakis, and M. R. Antoniewicz.(2011). Resolving the TCA cycle and pentose-phosphate pathway of *Clostridium acetobutylicum* ATCC 824: Isotopomer analysis, in vitro activities and expression analysis. *Biotechnology journal*6:300–305.
 - Erickson, D. L., and A. C. Driskell.(2012). Construction and analysis of phylogenetic trees using DNA barcode data. *Methods Mol Biol*858:395–408.
 - Extance, A.(2016). How DNA could store all the world's data. *Nature*537:22–24.
 - Haverkorn van Rijsewijk, B. R., A. Nanchen, S. Nallet, R. J. Kleijn,

- and U. Sauer.(2011). Large-scale ^{13}C -flux analysis reveals distinct transcriptional control of respiratory and fermentative metabolism in *Escherichia coli*. *Molecular systems biology*7:477.
- Jeong, H., S. Y. Park, W. H. Chung, S. H. Kim, N. Kim, S. H. Park, and J. F. Kim.(2011). Draft genome sequence of the *Paenibacillus polymyxa* type strain (ATCC 842T), a plant growth-promoting bacterium. *Journal of bacteriology*193:5026–5027.
 - Kalhor, R., P. Mali, and G. M. Church.(2017). Rapidly evolving homing CRISPR barcodes. *Nature methods*14:195–200.
 - Kim, S., J. Kim, E. J. Yun, and K. H. Kim.(2016). Food metabolomics: from farm to human. *Current opinion in biotechnology*37:16–23.
 - Lee, S. H., S. Kim, J. Y. Kim, N. Y. Cheong, and K. H. Kim.(2016). Enhanced butanol fermentation using metabolically engineered *Clostridium acetobutylicum* with ex situ recovery of butanol. *Bioresource technology*218:909–917.
 - Link, H., T. Fuhrer, L. Gerosa, N. Zamboni, and U. Sauer.(2015). Real-time metabolome profiling of the metabolic switch between starvation and growth. *Nature methods*12:1091–1097.
 - Macintyre, L., T. Zhang, C. Viegemann, I. J. Martinez, C. Cheng, C. Dowdells, U. R. Abdelmohsen, C. Gernert, U. Hentschel, and R. Edrada-Ebel.(2014). Metabolomic tools for secondary metabolite discovery from marine microbial symbionts. *Marine drugs*12:3416–3448.
 - Mandell, D. J., M. J. Lajoie, M. T. Mee, R. Takeuchi, G. Kuznetsov, J. E. Norville, C. J. Gregg, B. L. Stoddard, and G. M. Church.(2015). Corrigendum: Biocontainment of genetically modified organisms by synthetic protein design. *Nature*527:264.
 - Mignauti, A. C., R. B. Marcellino, T. Ronco, J. S. Pappalardo, B. Nonnemann, K. Pedersen, and C. A. Robles.(2017). Isolation and

molecular characterization of *Clostridium perfringens* from healthy Merino lambs in Patagonia region, Argentina. *Anaerobe*43:35–38.

- Posfai, G., G. Plunkett, 3rd, T. Feher, D. Frisch, G. M. Keil, K. Umenhoffer, V. Kolisnychenko, B. Stahl, S. S. Sharma, M. de Arruda, V. Burland, S. W. Harcum, and F. R. Blattner.(2006). Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*. *Science*312:1044–1046.
- Shin, M. H., D. Y. Lee, K. H. Liu, O. Fiehn, and K. H. Kim.(2010). Evaluation of sampling and extraction methodologies for the global metabolic profiling of *Saccharophagus degradans*. *Analytical chemistry*82:6660–6666.
- Shin, M. H., D. Y. Lee, G. Wohlgemuth, I. G. Choi, O. Fiehn, and K. H. Kim.(2010). Global metabolite profiling of agarose degradation by *Saccharophagus degradans* 2–40. *New biotechnology*27:156–168.
- Shinohara, M., H. Sakuragi, H. Morisaka, H. Miyake, Y. Tamaru, E. Fukusaki, K. Kuroda, and M. Ueda.(2013). Fixation of CO₂ in *Clostridium cellulovorans* analyzed by ¹³C–isotopomer–based target metabolomics. *AMB Express*3:61.
- Thodey, K., S. Galanie, and C. D. Smolke.(2014). A microbial biomanufacturing platform for natural and semisynthetic opioids. *Nature chemical biology*10:837–844.
- Viegelmann, C., L. M. Margassery, J. Kennedy, T. Zhang, C. O'Brien, F. O'Gara, J. P. Morrissey, A. D. Dobson, and R. Edrada–Ebel.(2014). Metabolomic profiling and genomic study of a marine sponge–associated *Streptomyces* sp. *Marine drugs*12:3323–3351.
- Viegelmann, C., J. Parker, T. Ooi, C. Clements, G. Abbott, L. Young, J. Kennedy, A. D. Dobson, and R. Edrada–Ebel.(2014). Isolation and identification of antitrypanosomal and antimycobacterial active steroids from the sponge *Haliclona simulans*. *Marine*

drugs12:2937–2952.

- Yun, E. J., S. Lee, H. T. Kim, J. G. Pelton, S. Kim, H. J. Ko, I. G. Choi, and K. H. Kim.(2015). The novel catabolic pathway of 3,6-anhydro-L-galactose, the main component of red macroalgae, in a marine bacterium. *Environmental microbiology*17:1677–1688.
- Bibb MJ, Ward JM, Hopwood DA. 1978. Transformation of plasmid DNA into *Streptomyces* at high frequency. *Nature*. 274(5669): 398–400.
- Cano–Garrido, O., Seras–Franzoso, J. and Garcia–Fruitós, E. 2015. Lactic acid bacteria: reviewing the potential of a promising delivery live vector for biomedical purposes. *Microbial Cell Factories*. 14:137.
- Huang, H., Zheng, G. Jiang, W., Hu, H. and Lu, Y. 2015. One–step high–efficiency CRISPR/Cas9–mediated genome editing in *Streptomyces*. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 47(4):213–243.
- Kohler, P.R. and Metcalf, W.W. Genetic manipulation of *Methanosarcina* spp. *Frontiers in Microbiology*. 3: 259.
- Landete, J.M. 2017. A review of food–grade vectors in lactic acid bacteria: from the laboratory to their application. *Critical Reviews in Biotechnology*. 37(3): 296–308.
- Lee, D.–W. and Lee, S.J. Microbial platform cells for synthetic biology. 2016. A. Glieder et al. (eds.), *Synthetic Biology*. pp229–254.
- Son, Y.J. Ryu, A.J., Han, N.S., and Jeong, K.J., 2016. Development of a high–copy plasmid for enhanced production of recombinant proteins in *Leuconostoc citreum*. *Microbial cell Factories*, 15:12.
- van Pijkeren, J.P, and Britton, R.A. 2014. Precision genome engineering in lactic acid bacteria. *Microbial Cell Factories*, 13(suppl 1):S10.
- Sheth, R.U., Cabral, V., Chen, S.P., and Wang, H.H. (2016). Manipulating Bacterial Communities by in situ Microbiome

Engineering. Trends Genet 32, 189–200.

- Foo, J.L., Ling, H., Lee, Y.S., and Chang, M.W. (2017). Microbiome engineering: Current applications and its future. Biotechnol J 12, 1600099.
- 박수정, 조성범. 2015. 주간 건강과 질병 제9권 제48호. 미생물유전체 연연구와 동향. 970–975쪽
- Adamo, A., Atashpaz, S., Germain, P.L., Zanella, M., D'Agostino, G., Albertin, V., Chenoweth, J., Micale, L., Fusco, C., Unger, C., et al. (2015). 7q11.23 dosage-dependent dysregulation in human pluripotent stem cells affects transcriptional programs in disease-relevant lineages. Nat Genet 47, 132–141.
- Amer, L.D., Holtzinger, A., Keller, G., Mahoney, M.J., and Bryant, S.J. (2015). Enzymatically degradable poly(ethylene glycol) hydrogels for the 3D culture and release of human embryonic stem cell derived pancreatic precursor cell aggregates. Acta Biomater 22, 103–110.
- Antonia Gallo, Massimo Ferrara and Giancarlo Perrone Phylogenetic Study of Polyketide Synthases and Nonribosomal Peptide Synthetases Involved in the Biosynthesis of Mycotoxins. 2013. Toxins 5: 717–742.
- Don Cowan, Quinton Meyer, William Stafford, Samson Muyanga, Rory Cameron and Pia Wittwer. (2005) Metagenomic gene discovery: past, present and future. TRENDS in Biotechnology Vol.23 No.6 June 2005
- Elizabeth A. Dinsdale, Robert A. Edwards, Dana Hall, Florent Angly, Mya Breitbart, Jennifer M. Brul, Mike Furlan, Christelle esnues, Matthew Haynes, Linlin Li, Lauren McDaniel, Mary Ann Moran, Karen E. Nelson, Christina Nilsson, Robert Olson, John Pau, Beltran Rodriguez Brito, Yijun Ruan, Brandon K. Swan, Rick Stevens, David L. Valentine, Rebecca Vega Thurber, Linda Wegley, Bryan A. White

- and Forest Rohwer Functional metagenomic profiling of nine biomes (2008). *Nature* 452: 3 April 2008. nature06810
- Jack Wallace, Pascale Champagne, Geof Hall, Zhaochu Yin, and Xudong Liu (2015). Determination of Algae and Macrophyte Species Distribution in Three Wastewater Stabilization Ponds Using Metagenomics Analysis. *Water* 2015, 7, 3225–3242
 - Peter Cimermancic, Marnix H. Medema, Jan Claesen, Kenji Kurita, Laura C. Wieland Brown, Konstantinos Mavrommatis, Amrita Pati, Paul A. Godfrey, Michael Koehrsen, Jon Clardy, Bruce W. Birren, Eriko Takano, Andrej Sali, Roger G. Linington, and Michael A. Fischbach (2014). Insights into Secondary Metabolism from a Global Analysis of Prokaryotic Biosynthetic Gene Clusters. *Cell* 158:412–421.
 - Eamonn P Culligan, Roy D Sleator, Julian R Marchesi and Colin Hill. (2014). Metagenomics and novel gene discovery Promise and potential for novel therapeutics. *Virulence* 5:399–412.
 - Foo, J.L., Ling, H., Lee, Y.S., and Chang, M.W. (2017). Microbiome engineering: Current applications and its future. *Biotechnol J* 12, 1600099.

[붙임1] 미생물 R&D 정부투자 조사 및 분석

1. 분석조건

□ 1차 과제추출

- 검색DB : NTIS BT과제(2013~2015)
- 키워드

미생물, 세포공장, 합성생물, 바이오리파이, 바이오화학, 바이오매스, 마이크로바이, 세균, 바이러스, 인플루엔자, 박테리아, 병원균, 대장균, 진균, 헬리코박터, 그람 음성균, 그람양성균, 미세조류, 유산균, 스피루리나, 효모, 젖산균, 생균, 프로바이오, 방선균, 발효, 곰팡이, 장내균총, 생산균주, HPV, HBV, HCV, HIV, 에이즈, 조류독감

□ 과제분류

- 추출 과제별 전문가 분류(연구단계 및 분야별) 시행

－ 연구단계 분류 : ▲기초, ▲원천, ▲응용, ▲개발

※ (기초) 논문성과 도출 중심 연구

(원천) 요소기술 도출(기초와 응용을 연결하는 가교적 및 잠재력 있는 연구)

(응용) 기초 및 원천기술 적용 단계

(개발) Product 도출 단계

2. 정부투자 분석

□ 총괄 투자현황

- 2013~2015년 미생물 분야 정부 R&D

<표 17> 미생물 분야 정부연구비 및 과제수 현황('13~'15)

(단위 : 억원/ 개수)

2013		2014		2015		합계	
정부 연구비	과제수	정부 연구비	과제수	정부 연구비	과제수	정부 연구비	과제수
1,531.7	1,324	1,674.0	1,334	1,666.7	1,319	4,872.5	3,997



<그림 35> 미생물 분야 정부연구비 및 과제수 현황('13~'15)

<표 18> 미생물 분야 부처별 투자현황('13~'15)

(단위 : 억원/ 개수)

구분	2013		2014		2015		합계	
	정부 연구비	과제수	정부 연구비	과제수	정부 연구비	과제수	정부 연구비	과제수
미래부	587.4	258	613.938	228	663.288	279	1,864.6	765
	38.3%	19.5%	36.7%	17.1%	39.8%	21.2%	38.3%	19.2%
농림부	378.0	537	403.153	545	370.3	495	1,151.5	1577
	24.7%	40.6%	24.1%	40.9%	22.2%	37.5%	23.6%	39.7%
산업부	201.2	147	213.711	168	206.3	138	621.2	453
	13.1%	11.1%	12.8%	12.6%	12.4%	10.5%	12.7%	11.4%
복지부	130.2	97	153.815	95	190.465	131	474.5	323
	8.5%	7.3%	9.2%	7.1%	11.4%	9.9%	9.7%	8.1%
교육부	97.0	197	101.412	215	108.5328	202	307.0	614
	6.3%	14.9%	6.1%	16.1%	6.5%	15.3%	6.3%	15.4%
해수부	51.5	39	70.5924	30	62.0182	37	184.1	106
	3.4%	2.9%	4.2%	2.2%	3.7%	2.8%	3.8%	2.7%
식약처	34.2	22	64.48	35	41.1	22	139.8	79
	2.2%	1.7%	3.9%	2.6%	2.5%	1.7%	2.9%	2.0%
환경부	45.4	20	22.2	8	6.65	3	74.2	31
	3.0%	1.5%	1.3%	0.6%	0.4%	0.2%	1.5%	0.8%
법부처	6.6	6	26.9611	9	12.77156	9	46.3	24
	0.4%	0.5%	1.6%	0.7%	0.8%	0.7%	1.0%	0.6%
방사청	0.3	1	3.75	1	5.25	3	9.3	5
	0.0%	0.1%	0.2%	0.1%	0.3%	0.2%	0.2%	0.1%
합계	1,531.7	1,324	1,674.01	1,334	1,666.748	1,319	4,872.5	3,977

※ 농림부 : 농진청, 산림청 내용 포함/ 산업부 : 중기청 내용 포함



* 기타: 해수부, 식약처, 환경부, 법무처, 방위사업청

<그림 36> 미생물 분야 부처별 투자현황(연도중심, '13~'15)



<그림 37> 미생물 분야 부처별 투자현황(부처중심, '13~'15)

○ 연구단계별/연도별 정부투자금액 추이 및 당해연도 내 연구단계별 비중

<표 19> 미생물 연구단계별 투자현황('13~'15)

(단위 : 억원)

연구단계	2013		2014		2015		합계	
	정부 연구비	비중	정부 연구비	비중	정부 연구비	비중	정부 연구비	비중
기초	384.6	25.1%	383.5	22.9%	430.7	25.8%	1,198.9	24.6%
원천	121.1	7.9%	119.4	7.1%	131.6	7.9%	372.2	7.6%
응용	399.2	26.1%	443.3	26.5%	387.3	23.2%	1,229.8	25.2%
개발	626.8	40.9%	727.8	43.5%	717.1	43.0%	2,071.7	42.5%
총합계	1,531.7	100.0%	1,674.0	100.0%	1,666.7	100.0%	4,872.5	100.0%



<그림 38> 미생물 연구단계별 투자현황('13~'15)

○ 부처별/ 연구단계별/ 2015기준 투자규모 비교

<표 20> 미생물 부처별/연구단계별 투자현황('15)

(단위 : 억원)

부처명	기초	원천	응용	개발
미래부	212.2	34.0	202.7	214.4
농림부	75.1	64.2	66.4	164.6
산업부	16.9	18.5	37.6	133.4
복지부	30.5	8.3	17.4	134.4
교육부	75.2		27.4	6.0
합계	409.7	125.1	351.4	652.8

(단위 : 억원)

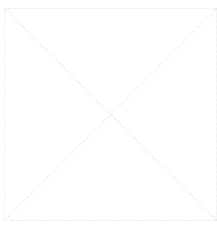
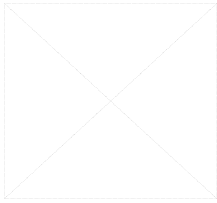


<그림 39> 미생물 부처별/연구단계별 투자현황('15)

[붙임2] 미생물 관련 글로벌 기업리스트

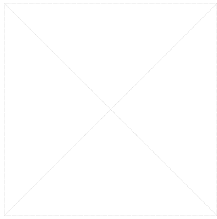
AGRICULTURAL APPLICATIONS

BIOPESTICIDES

1. AgraQuest. Inc		
	(주소) 1540 Drew Ave. Davis, CA 95618 (전화) 530/750-0150 (웹) www.agraquest.com	- 생물농약 및 저농약 개발 및 판매 - 광범위한 작물에 대해 나비목 벌레 해충을 방제하는 Bt기반의 살충제 BARTONE과 SERENADE 제품 - 2010년에 2천만 달러 이상의 매출 기록
2. Certis USA, LLC		
	(주소) 9145 Guilford RD., Ste. 175 Columbia, MD 21046 (전화) 800/847-5620 (웹) www.certisusa.com	- Mitsui & Co의 자회사 - 유기물 살충제의 주요 생산자 - B. thuringiensis 생물농약, baculovirus 기술, 병원성 곰팡이 기술의 경쟁력을 갖추
3. Laverlam International		
	(주소) 117 S. Parkmont Butte, MT 59701 (전화) 406/782-2386 (웹) www.laverlamintl.com	- 생물농약 개발과 생산 20년 이상. - 세계에서 가장 큰 곤충 기생 곰팡이 생산 - 세계 농산물 시장을 위한 Beauveria bassiana strain GHA 기반 제품, 곰팡이, mycopesticides를 생산
4. Valent Bioscience Corp.		
	(주소) 8710 Technology Way Libertyville, IL 60048 (전화) 800/323-9597 (웹) valentbiosciences.com	- 전 세계 200개 이상의 작물에 적용 가능한 Bt 기반의 유기물살충제 DiPel 제조 및 판매. - DiTera nematodicide는 시스템 선충으로부터 분리된 곰팡이 (Myrothecium spp.) 기반

BIOFERTILIZERS

1. Becker Underwood		
	(주소) 801 Dayton Ave. Ames, IA 50010 (전화) 800/232-5907 (웹) beckerunderwood.com	- 잔디 관리, 농업, 종자 처리, 목재 재활용, 양식, 식생 관리, 임업, 구조적 해충 방제 및 기타 여러 산업을 위한 특수 생물 농업 및 착색제 제품을 생산

2. BioOrganics		
	(주소) P.O. Box 5326 Palm Springs, CA 92263 (전화) 888/332/7676 (웹) bio-organics.com	- 1996년 이래 일반적인 용도로 균종 접종액 생산 - 균종 접종액에는 8가지 유형의 내포자를 포함: <i>Glomus aggregatum</i> , <i>G. clarum</i> , <i>G. deserticola</i> , <i>G. ntraradices</i> , <i>G. monosporus</i> , <i>G. mosseae</i> , <i>Gigaspora margarita</i> , <i>Paraglomus brasilianum</i> - 최근 가정용 정원사를 위한 소형 용기 판매
3. JH Biotech		
	(주소) 4951 Olivas Park Dr. Ventura, CA 93003 (전화) 800/428-3493 (웹) www.jhbiotech.com	- 화학 및 생물 비료 제조 및 판매 - 생물비료에는 내생균근수 균근균(<i>Glomus intraradices</i>) 및 기타 내생 · 외생 균근균이 들어있는 Mycormax와 침엽수 식물을 위한 접종액이 포함됨
4. Mycorrhizal Applications, Inc.		
	(주소) 710 NW E St. Grants Pass, OR 97528 (전화) 866/476-7800 (웹) www.mycorrhizae.com	- 균근균 기반 비료를 연구, 생산 및 판매 - 브랜드 이름 MycoApply으로 판매
5. Novozymes Biologicals		
	(주소) BioAg Group 3935 Thatcher Ave. Saskatoon, SK Canada S7R 1A3 (전화) 888/744-5662 (웹) bioag.novozymes.com	- 16억 달러 규모의 생명 공학 회사로서, Novozymes의 자회사 - 지난 60 년 동안 핵심 효소 사업에서 얻은 경험을 활용해 생물학 사업을 설립 - 토양 진균 <i>Penicillium bilaii</i> 를 포함하는 인산염 용해 제품인 Jumpstart를 비롯한 여러 가지 생물비료를 생산
6. Ruchi Biochemicals		
	(주소) 205/22-B Bimbisar Nager Goregaon East Mumbai 441 614, Maharashtra India (전화) 91-22-26854065	- Ruchi 그룹의 기업들은 생물 비료, 생물 농약, 생물 살균제 및 관련 제품 생산 - 생물비료 제품: Nirofix(<i>Azospirillum</i>), <i>Azotobacter</i> , <i>Rhizobium</i> , <i>Acetobacter</i> 및 PSB (인산염 용해 미생물)

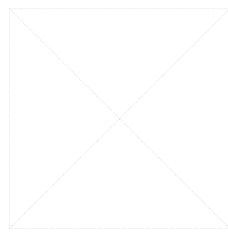
	(웹) www.ruchigroup.net	
--	--	--

ANIMAL FEED ADDITIVES

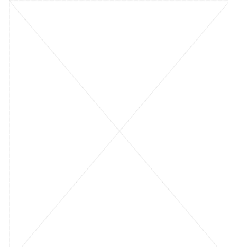
1. Earthrise Nutritionals, LLC		
	(주소) 2151 Michelson Dr., Ste. 258 Irvine, CA 92612 (전화) 800/949-7473 (웹) www.earthrise.com	- 1976 년 Proteus Corp.로 설립 - 1982년, 식품을 위한 미세 조류, 생화학 물질 및 의약품 개발을 위해 글로벌 일본 화학회사 DIC(Dainippon Ink and Chemicals, Inc.)와 파트너십을 체결 - 오늘날 세계에서 가장 큰 Spirulina 농장을 운영하여 연간 450 톤을 생산하고 있으며, 20 개국 이상에 제품을 공급
2. METabolic EXplorer S.A.		
	(주소) Biopôle Clermont-Limagne 63360 Saint-Beauzire France (전화) 33-473-334300 (웹) metabolic-explorer.com	- 화석 연료 문제를 해결하기 위해 광범위한 재생 가능 자원을 사용하여 산업 솔루션을 개발하는 친환경 화학 회사 - 산업 규모의 발효 원리에 기반을 둔 생물공정은 환경에서 최적화 된 비 병원성 미생물을 사용
3. Solarium Biotechnology		
	(주소) Serrano 145 Edif. Econorte, Dept. 1101 Iquique Chile (전화) 056-57-330220 (웹) www.spirulina.cl (in spanish)	- 라틴 아메리카에서 가장 큰 Spirulina 생산자 - 세계에서 가장 건조한 지역 중 하나인 칠레의 높은 사막 Atacama 한가운데 있는 시설에서 Spirulina를 키움 - 2.4 헥타르 (6 에이커)의 집중 호지에서 연간 약 3 톤의 건조한 스피룰리나를 생산
4. Taiwan Chlorella Manufacturing Co. Ltd.		
	(주소) 5f, 71, Nanking E. Rd., Sec. 2 Tapei City, Taipei 10457 Taiwan (전화) 886-225116242 (웹) taiwanchlorella.com	- 세계에서 가장 오래된 최대의 클로렐라 생산 업체 - 대만과 중국 본토의 3개 공장은 현재 연간 650 톤의 클로렐라를 생산

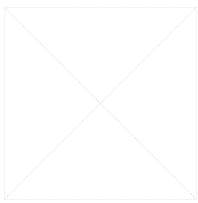
HEALTHCARE APPLICATIONS

MICROBIAL BIOPHARMACEUTICALS

1. Amgen		
	(주소) 1 Amgen Center Dr. Thousand Oaks, CA 91320 (전화) 805-447-1000 (웹) www.amgen.com	- 세포 생물학 및 분자 생물학에 기반한 인간 치료제를 발견, 개발, 제조 및 판매하는 글로벌 생명 공학 회사 - Vectibix 제품은 전이성 대장암의 치료에 사용되는 완전한 인간 단일 클론 항체 - 2010년에 150억 달러 이상의 매출을 기록
2. Genzyme Corp.		
	(주소) 500 Kendall St. Cambridge, MA 02142 (전화) 617/252-7500 (웹) www.genzyme.com	- 세계 최대의 생명 공학 회사 중 하나 - 림프구성 백혈병 치료에 사용되는 단일클론 항체 치료제(ex, Campath)와 유전 질환에 초점을 맞춘 새로운 효소 요법 개발의 선두 주자 - 2010 년 총 매출액 40 억 달러
3. Novo Nordisk A/S		
	(주소) Novo Allé, 2880 Bagsværd Denmark (전화) 45-4444-8888 (웹) novonordisk.com	- 세계 최고의 인슐린 생산 업체 - 인슐린 유사체, 주사기 및 당뇨병 교육 자료 제작 - 지혈 관리(혈액 응고), 인간 성장 호르몬 및 호르몬 대체 요법 분야의 제품을 보유 - 2010 년 매출액 108 억 달러

PROBIOTICS

1. Ardeypharm GmbH Pharmazeutische Fabrik		
	(주소) Loerfeldstr. 20 Herdecke, Nordrhein-Westfa len 58313 (전화) 49-2330977677 (웹) ardeypharm.de/en/	- 과민성 대장 증후군 및 기타 만성 기능성 장질환 대상인 프로바이오틱스 Mutaflor 제조 - Mutaflor는 대장균 박테리아의 특정 균주 Nissle 1917을 함유
2. Osel, Inc.		
	(주소) 4008 Burton Dr. Santa Clara, CA 95054 (전화) 408/986-0012 (웹) www.oselinc.com	- 비노 생식기 및 위장병 예방과 치료를 위한 박테리아 생균 제품 개발 - MucoCept 플랫폼 특허 보유. 유전적으로 조작된 미생물을 사용하여 점막 표면에 단백질 기반 치료제를 제공

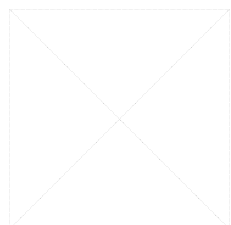
3. Procter & Gamble Co.		
	(주소) 1 Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 (전화) 513/983-1100 (웹) www.pg.com	- 780 억 달러 규모의 소비자 제품 제조업체 - 단기 소화 장애 환자 대상 프로 바이오틱 보충제 Align 판매 - 특허 받은 probiotic 박테리아 균주 Bifidobacterium infantis 35624 포함
4. Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.		
	(주소) 9841 Washingtonian Blvd., Ste. 500 (전화) 800/447-0169 (웹) www.sigmatau.com	- 희귀 질환의 새로운 약품 개발 - VSL# 3 DS는 케양성 대장염, 회장 주머니 및 과민성 대장 증후군 관리를 위한 박테리아 함유 생균제

MANUFACTURING APPLICATIONS

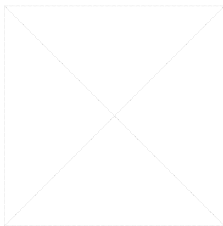
FOOD PROCESSING

1. AB Mauri		
	(주소) Sugar Way Peterborough PE2 9AY U.K. (전화) 44-0-1733-422-854 (웹) www.abmauri.com	- 2004년 11월 Associated British Foods, plc(ABF)의 새로운 운영 부서로 설립 - 26개국 48개 이상의 지역에서 영업 - 2010년 총 매출액 12 억 달러 이상
2. Lallemand, Inc.		
	(주소) 1620 Rue Préfontaine Montréal, QC H1W 2N8 Canada (전화) 514/522-2133 (웹) www.lallemand.com	- 효모 및 박테리아의 개발, 생산 및 마케팅 전문 - 제품은 제빵, 양조, 포도주 양조법, 증류 및 배양 우유 제품 생산에 사용
3. Lesaffre et Compagnie		
	(주소) 41 Rue Etienne Marcel Paris 75001 France (전화) 33-140138361 (웹) www.lesaffre.com	- 1853년 설립 - 베이킹 효모 시장에서 세계적인 선두 주자 - 맥주, 와인, 주류 시장에서 알코올용 효모 제품을 다양하게 제공 - 2009년 총 12억 유로(약 17억 달러) 매출 기록

INDUSTRIAL ENZYMES

1. Genencor International, Inc.		
	(주소) 925 Page Mill Rd. Palo Alto, CA 94304 (전화) 650/846-7500 (웹) biosciences.dupont.com	- 산업, 농업 및 의료 시장을 위한 유전자 조작 효소를 제조 - 미국 에너지부와 협력하여 셀룰로오스를 설탕으로 전환시키는 효소 그룹을 유전적으로 향상시켜 에탄올 비용을 대폭 절감
2. Novozymes A/S		
	(주소) Krogshoejvej 36 2880, Bagsvard Denmark (전화) 45-44-46-00-00 (웹) www.novozymes.com	- 40개 이상의 산업 분야에서 100 종류 이상의 효소, 미생물, 생물 고분자, 단백질 및 생물 약제를 제공 - 2010년 갤런 당 약 0.50달러(2008년 이후 80% 감소)의 효소 비용으로 공장 폐기물로부터 에탄올을 생산할 것으로 예상되는 새로운 효소 계열 출시
3. Specialty Enzymes and Biochemicals Co.		
	(주소) 13591 Yorba Ave. Chino, CA 91710 (전화) 909/613-1660 (웹)	- 1957년에 설립되어 160개의 산업용 효소 솔루션을 개발 - 식물, 동물 및 곰팡이뿐만 아니라 박테리아로부터 효소 제품을 생산

HYDROGEN PRODUCTION

1. NanoLogix, Inc.		
	(주소) 843 North Main Street, Hubbard, OH 44425 USA (전화) 330-534-0800 (웹) www.nanologix.com	- Nano-biotechnology 회사 - 산업폐수 및 도시폐기물 stream에서 수소생산기술 포함 광범위한 특허 portfolio 보유 - 수소의 미생물 생산에 발효 방식 사용 및 heat-based 공정 고안
2. Sapporo Breweries, Ltd.		
	(주소) 4-20-1 Ebisu, Shibuya-ku, Tokyo, 150-8522 Japan (전화) 81-3-5423-7224 (웹) www.sapporoholdings.jp/english	- 폐기물 빵을 원료로 한 2단계 발효 공정에서의 hydrogen-methane 생산 기술 개발 - 2009년 브라질 국영 석유 회사 Petrobras와 기술 상용화 가능성 증명을 위해 상업용 공장 건설 합의 - 상업용 수소 생산 기술 개발의 선두 주자
3. Solarvest BioEnergy		
	(주소) 3867 Greenfield Road, Summerville, PE, C0A 1R0, Canada (전화) 1-902-838-8010 (웹) www.solarvest.ca	- 단일용기에서의 연속주기 base인 유전자 조작된 Algae를 이용해 hydrogen을 생성하는 사유기술 개발 - 현재 상업적 수준에서의 hydrogen 생성을 위한 기술 scale up 연구

MICROBIAL FUEL CELLS

1. Cambrian Innovation		
	(주소) 27 Drydock Ave, Boston, MA 02210 (전화) 617-307-1755 (웹) www.cambrianinnovation.com	- 2006년에 설립된 환경 제품 개발 회사 - 합성 생물학과 바이오-에너지 생산의 교차점에서 차세대 에너지 기술을 개발 - Long-term 폐수 처리에 노력
2. Emefcy, Ltd.		
	(주소) 7 Ha'eshel St. Caesarea Industrial Park,	- 2007년 상업화된 미생물 연료 전지기술 개발 목적으로 설립 - MEGAWATTER 시스템; mediator-less

	P.O. Box 3171, 30889, Israel (전화) 972-4-6277555 (웹) www.emefcy.com	MFC 시스템; 폐수의 에너지 회수를 위한 혐기성 공정이 부적합한 고염도, 고황산염도 등 광범위한 조건에 적용 가능
3. Hy-SyEnce		
	(주소) 151 Martine St., Fall River, MA 02723 (전화) 508-222-6110 (웹) www.hy-syence.com	- 초기단계의 회사로 wastewater에서 전기를 생산하는 MFC 기술 개발 연구

ENVIRONMENTAL APPLICATIONS

MICROBIAL ASSAYS

1. CheckLight Ltd.		
	(주소) P.O. Box 72 Qiryat-Tiv'on 36000, Israel (전화) 972-4-9930530 (웹) www.checklight.biz	- Bioluminescent bacteria 기반의 수질분석법 개발 및 제조 - 2010년 기준, 약 60만 달러 매출
2. NCIMB, Ltd.		
	(주소) Ferguson Building, Craibstone Estate, Bucksburn, Aberdeen AB21 9YA, Scotland (전화) 44-01224-711100 (웹) www.ncimb.com	- 전문적인 미생물관련 회사 - 1940년대부터 현재의 가장 큰 산업인 영국의 해양 및 식품 culture 수집 담당 - 위험도 평가의 독성측정용 microbe-based tool인 Microbial Assay 제품 포함 - 2010년 기준, 약 60만 달러 매출
3. Strategic Diagnostics, Inc.		
	(주소) 111 Pencader Dr. Newark, DE 19702 (전화) 302-456-6789 (웹) www.sdix.com	- 식품안전 및 수질시장을 위한 생명과학 제품 및 테스트키트 공급 업체 - 2001년, 신속테스트 시스템의 비공개 제조업체 AZUR 인수; bacteria-based 바이오센서를 통한 음용수 및 공정수의 독성을 측정하는 Microtox 독성측정시스템 보유

BIOREMEDIATION

1. BIO-SYSTEMS International		
	(주소) 2885 Bartells Drive Beloit, WI 53511 (전화) 1-800-232-2847 (웹) www.biobugs.com	- Wastewater 산업의 bio-augmentation 제품 선도 제조업체 - 전 세계 여러 곳에서 사무실, 생산 시설 및 영업 지원을 운영하는 회사 그룹
2. Catalina BioSolutions		
	(주소) 5954 E. Paseo Cimarron •	- 브랜드인 Biocritters로 판매되는 다양한 microbial blends 포함

	Tucson Arizona 85750 (전화) 520-591-0560 (웹) www.catalinabiosolutions.com	- 토양이나 물에서 사용하기 위해 carbon pellets에서 자란 microbial blends 포함
3. USA BioProducts Co.		
	(주소) P.O. Box 5826 Wilmington, DE 19808 (전화) 302-994-3436 (웹) www.usabioproducts.com	- 양식업, 공정 산업 및 도시 하수 처리 포함 광범위한 분야에 적용 가능한 BetaClean bioremediation 제품 (미생물 및 효소) 생산 - 대부분의 BactaClean 제품은 박테리아, 효소, 박테리아 영양소, pH 완충액, 계면활성제 및 탈취제의 조합

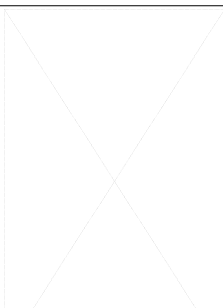
OIL-EATING MICROBES

1. Altogen Labs		
	(주소) 11200 Manchaca Road, Bldg 2, Suite 203, Austin, TX, 78748 (전화) 512-33-6177 (웹) www.altogenlabs.com	- 오일분해 미생물을 이용한 bioremediation 포함, 다분야에서 생명공학연구서비스 제공 - 특정 유출 현장의 특유한 오일분해 세균 정작 방법 개발 - 2010년 기준, 약 80만 달러 매출
2. Aabaco Industries		
	(주소) 6550 East Rogers Circle, #10, Boca Raton, Florida 33487 (전화) 800-23-8850 (웹) www.aabaco.com	- Aabaco Industries는 탄화수소 누출에 대한 bioremediation 제품 공급 - Bio-Aabsorb MICRO-N분말, IND, MAXX, OC, 액체세정제 및 OWS정제는 탄화수소 누출과 오염물질의 흡수, 제거 및 정화에 이용 - 2010년 기준, 약 190만 달러 매출
3. Evolugate, LLC		
	(주소) 2153 SE Hawthorne Rd Gainesville, FL 32641 US (전화) 1-352-505-8646	- 2005년에 설립 - Biofuel, Biodegradation, bioinsecticide 같은 친환경 화학 시장에서 선도 기술 제공 업체 - 현재는 microbial eukaryotes를 포함한 미생물의 실험적 적응에 초점

	(웹) www.evolugate.com	- 2010년 기준 30만 달러 매출.
4. Microbial Discovery Group		
	(주소) 5200 W. Ashland Way, Franklin, WI 53132 (전화) 414-235-3767 (웹) www.mdgbio.com	- R&D 중심의 미생물 배양 및 발효 회사 - 유출·잔류된 오일 정화를 포함한 다양한 산업 응용 분야의 솔루션과 Bioremediation 및 bioaugmentation 제품 제공 - 2010년 기준 35만 달러 매출
5. Microsorb Environmental Products, Inc		
	(주소) 111 Summer Street Scituate MA Boston-area, US (전화) 1-781-378-2698 (웹) www.microsorb.org	- 석유 탄화수소를 비롯한 여러 종류의 유기 물질 분해에 사용되는 자연 발생된 무해한 비병원성 미생물과 미생물 강화제 혼합·개발 - 2010년 기준 24만 달러 매출
6. Micro-TES, Inc.		
	(주소) 12500 Network, Suite 201, San Antonio, Texas 78249 (전화) 210-558-4757 (웹) www.micro-tes.com	- 1991년에 설립 - 광범위한 microbial-based 제품 제조 - LFS는 오일 및 가스 작동에서 탄화수소 오염을 치료하는 생 액체 미생물의 혼합물 - 2010년 기준, 약 71만 달러 매출
7. Osprey Biotechnics		
	(주소) 1833-A 57th St. Sarasota, FL 34243 (전화) 800-553-7785 (웹) www.ospreybiotechnics.com	- 환경, 산업 및 농업용 bioremediation과 bioaugmentation 응용 분야를 위한 바이오 제품을 개발 및 판매 - 제품에 Munox 포함; 오일 누출로 인한 환경 피해 완화 - 2010년 기준, 약 270만 달러 매출

WASTEWATER/SEWAGE TREATMENT

1. Alken-Murray Corp.		
	(주소) P.O. Box 718, Flint Hill, VA 22627 (전화) 540-636-1236 (웹)	- 1934년 산업용수 및 연료처리에 사용되는 chemicals 제조업체로 설립 - 이후 자사의 CLEAR-FLO과 같은 미생물 및 기타 생물학적 처리법 개발에 투자

	www.alken-murray.com	
2. Aquafix, Inc.		
	(주소) PO Box 8682 Madison WI 53708 (전화) 1-888-757-9577 (웹) www.teamaquafix.com	- 폐수처리용 맞춤형 세균 및 효소 제품을 생산하는 생물학적 실험실 - 사용되는 기후와 수중 서식처를 충족시키기 위해 맞춤형으로 혼합
3. BioConversion Technology		
	(주소) 163 Northcutt Rd. Ellijay, GA 30540 (전화) 1-888-288-9298 (웹) www.bctweb.com	- BioConversion, Inc.의 한 계열 - 컨설팅, 교육, 가공 장비, 원자재 화학, 공정 평가, 현미경 분석 및 주문형 세균 및 polymer blends 포함 시립 및 사립 하수 clients를 위한 완벽한 솔루션 제공
4. Bio-Systems International		
	(주소) 2885 Bartells Drive Beloit, WI 53511 (전화) 1-800-232-2847 (웹) www.biobugs.com	- 시립, 산업, 기관 및 상업용 응용 제품용 세균 제품 제조 - 전 세계 여러 곳에서 사무실, 생산 시설 및 영업 지원을 운영
5. Custom Biologicals, Inc.		
	(주소) 1239 E. Newport Ctr. Dr#117 Deerfield Beach, FL, 33442, USA (전화) 561-998-1699 (웹) www.custombio.com	- 토양 및 지하수의 bioremediation, 농업 및 양식 뿐 아니라 폐수 처리 응용을 위한 박테리아 및 곰팡이 제품 제조
6. General Environmental Science		
	(주소) 26000 Richmond Rd. Cleveland, OH 44146 (전화) 216-464-0680 (웹) www.generalenvironmentalscience.com	- 폐수 처리를 위한 bacterial-based 제품의 전 세계적인 개발 및 제조업체 - 초기에는 도시 폐수 처리용 박테리아 제품을 전문으로 취급 - 시립, 산업 및 수경 양식 폐수 처리와 호수 및 연못 정화를 포함한 모든 유형의 폐수 처리개선용 제품과 기술 개발