

에 이식하는 이종이식 연구가 활발히 진행되어 장기 및 조직별로 변형이 필요한 유전자가 결정되는 과정 중에 있기 때문이라고 판단된다. 실제로 2019년에 이종이식을 선도하는 연구자들은 이종이식학회지에 심장과 신장을 이종이식에 활용하기 위한 유전자의 조합을 제안한 바 있다.

중국에서 개발된 GM가축의 현황을 살펴보면, 동물생명공학기술은 전통적인 가축의 개량 방법인 선발로는 해결할 수 없는 방향으로 개량을 할 수 있다는 것을 보여준다. 특히 최근 전 세계적으로 축산업에 대규모로 피해를 주고 있는 구제역과 조류인플루엔자 등의 바이러스에 감염되지 않는 가축의 개발도 가능할 수 있을 것이다. 또한 돼지의 특성을 가진 소나 양의 개발도 가능할 것이다.

최근 동물생명공학기술을 활용하는 연구 분야의 화두는 고도로 발달하고 있는 CRISPR-Cas 9 등의 유전자가위 기술 등 유전자가위 기술로 개발된 가축의 LMO 여부 규정이다. 특히 2017년 유럽식품안전위원회에서 1세대 Zinc Finger Nuclease(ZFN) 유전자가위 기술로 개발된 식물이 안전한지에 대한 과학적 의견서에서 유전자 도입 형태에 따라 Site-directed nuclease-1, -2, -3(SDN-1, -2, -3) 구분하였는데, SDN-1의 경우 외래유전자가 남아있지 않아 국가에 따라 LMO로 볼 것인지 논의가 진행 중인 것으로 알려져 있다. SDN-1으로 규정할 수 있는 가축은 미국에서 개발된 aminopeptidase N 기능제거 돼지(표 3-6-14), 중국에서 개발한 beta-lactoglobulin 유산양(표 3-6-13) 등이 있다. 이러한 논의가 연구자들이 더 다양한 목적의 유전자변형가축의 개발을 촉진할지 아니면 관련 연구를 위축시킬지 아직 속단하기 어렵다. 그렇지만, 중국은 연구를 위한 목적으로도 그리고 가축의 경제 형질을 추가 또는 개선할 목적으로 지속적으로 유전자변형 가축 개발을 시도할 것이라 예측된다.

제7장

유전자가위 기술



제1절 유전자가위 기술 개발 동향

1. 유전자가위 기술 용어에 대한 논의

제1세대 유전자가위 기술이 대중에게 널리 알려지지 않은 반면, 2013년 CRISPR/Cas9의 보급은 많은 연구자 및 일반인들에게 인식되고 수용되었다. 그러면서 국내에서는 이 기술에 대하여 유전자 교정, 유전자 편집, 유전자가위, 유전자 조작, 유전자 변형, 유전자 수정 등 다양한 용어로 혼용하여 사용하였다. 외국에서는 genome editing이라는 용어로 거의 통일되어 있으며 이를 한국어로 번역하는 과정에서 크게 유전자의 편집, 교정으로 혼용되었다. 유전자 교정이라는 단어는 이 기술을 포괄하기에 부족하고 유전자 편집이라는 표현은 엄밀히 유전자가위를 이용하는 genome editing의 목적이 아니며 사용자의 의도와는 다르게 부정적인 인식을 심어줄 수 있다. 이러한 부정적인 인식은 앞으로의 유전자가위에 대한 거부감을 불러일으켜 정부, 언론, 연구자, 소비자, 생산자에게 사회적 부담과 피해를 일으킬 수 있다는 우려가 제기되었다. 이에, 과학기술 정통부에서 주관한 2015년 기술영향평가를 통해 '유전자가위 기술'을 공식 표준용어로 규정하였다.

2. 유전자가위 기술의 발달

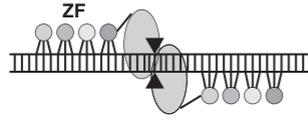
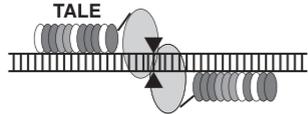
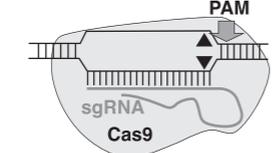
가. 기술의 정의

유전자가위 기술은 정확한 위치파악 능력을 갖는 생체 유래물질과 변형된 핵산 분해 효소를 융합하여 질병이나 형질에 관여하는 유전자(DNA)를 제거, 수정, 삽입함으로써 형질이나 질병의 변화를 일으키는 기술이다.

나. 유전자가위

이때 사용되는 도구를 유전자가위로 부르는데, 핵산 분해효소를 위치파악 능력이 있는 가이드 물질과의 융합을 통하여 특정 DNA 서열의 변화를 유도한다. 현재까지 제1세대 기술 징크핑거뉴클레아제(Zinc Finger Nuclease, 이하 ZFN), 2세대 탈렌(Trans Activator-Like Effector Nuclease, 이하 TALEN), 3세대 크리스퍼(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, 이하 CRISPR) 기술로 발전해왔다. 특히 제3세대 기술인 CRISPR/Cas9이 2013년 Science에 소개된 이후로 유전자가위 기술의 발전은 혁명적으로 이루어지고 있다(표 3-7-01).

표 3-7-01 1~3세대 유전자가위 기술의 소개

유전자가위기술 모식도	명칭	특징
	ZFN	<ul style="list-style-type: none"> · Zinc Finger 단백질의 조합을 통해 특정 DNA 서열을 인식 한 후 FokI 효소가 절단에 관여 · 한 쌍의 ZFN이 DNA 이중나선 절단에 관여
	TALEN	<ul style="list-style-type: none"> · TALE 모듈 단백질의 조합을 통해 특정 DNA를 인식한 후 FokI 효소가 DNA를 절단 · 한 쌍의 TALEN이 DNA 이중나선 절단에 관여
	CRISPR/Cas9	<ul style="list-style-type: none"> · 가이드 RNA가 특정 DNA 서열의 인식에 관여하고 Cas9 단백질이 DNA 절단에 관여 · Cas9에 핵산분해 활성부위 2군데 존재

출처 : INTECH "Modern Tools for Genetic Engineering"

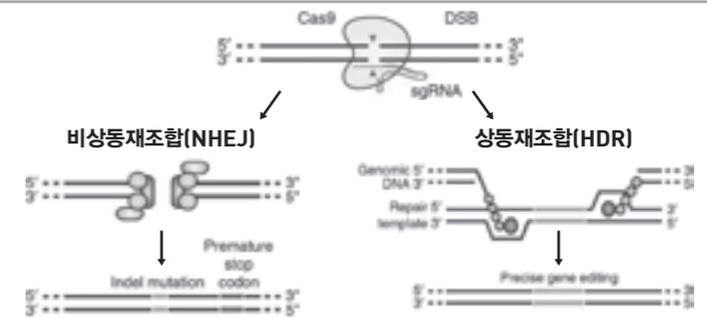
이들 유전자가위들은 공통적으로 DNA 이중나선의 절단을 유도하게 된다. 그러면 살아 있는 세포는 이러한 이중나선의 절단을 심각한 손상으로 인식하고 이를 복구하기 위한 시스템을 가동한다. 즉, 복구의 속도는 빠르지만 복구원본에 의존하지 않기 때문에 다양한 유전자서열의 변형이 유도되는 비상동말단연결(Non-Homologous End-Joining, 이하 NHEJ)과 주형가닥을 통하여 정확한 복구가 가능한 상동재조합(Homologous Direct Repair, 이하 HDR) 두 가지 경로를 이용하여 잘린 DNA가닥을 복구한다. 유전자의 제거를 위해서는 NHEJ 경로가, 유전자의 교정, 삽입을 위해서는 HDR경로가 이용된다(그림 3-7-01).

다. 유전자가위 기술 원리

1세대 기술인 ZFN는 징크핑거단백질(Zinc Finger Protein)을 3~5개 조합한 후 핵산 분해효소인 포크1(이하 FokI)과 융합하여 만든 단백질을 쌍으로 조합하는 기술이다.

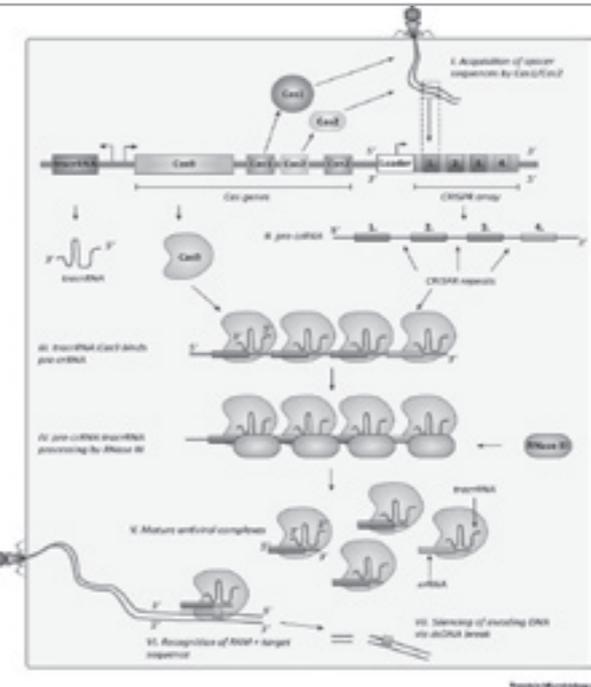
TALEN은 식물 병원균인 잔토모나스(Xanthomonas) 유래 단백질인 탈(TALE) 모듈을 20여 개 조합하고 FokI을 융합시킨 후 이를 쌍으로 만든 기술이다. ZFN과 TALEN이 과학자들의 지적 설계를 통해 이루어진 산물이라면, 3세대 CRISPR 기술은 미생물에 존재하는 후천적 면역시스템을 유전자가위로 응용한 것이다. 박테리아에 바이러스가 침범했을 때 유입된 바이러스의 핵산 단편을 자신의 염색체에 끼워 넣고 이를 기억하고 있다가 다시 그 단편을 가진 바이러스가 침범했을 때 이를 인식하여 바이러스의 DNA를 잘라 자신을 보호하는 박테리아의 후천성 면역시스템을 응용한 것이다(그림 3-7-02).

그림 3-7-01 DNA 복구기작



출처 : Nature Protocols 8, 2281-2308 (2013)

그림 3-7-02 CRISPR 시스템



출처 : Trends Biotechnol. 10, 833-850 (2017)

처음 CRISPR/Cas9이 발견된 이후, Cas9외에 다양한 박테리아에서 발견된 여러 종류의 Cas를 유전자가위로 활용할 수 있게 되었다. 이러한 여러 종류의 Cas들은 유전자가위의 다양한 도구로써, 유전물질의 형태나 서열에 따라 가장 적합한 특징을 지닌 유전자가위를 선택할 수 있도록 해준다.

라. CRISPR/Cas 시스템 분류

CRISPR/Cas 시스템은 2015년 Makarova에 의하여 기능적으로 2개의 클래스(Class)와 5개의 타입(이하 Type)으로 분류되었고, Shmakov에 의해 6번째 type이 추가되어 현재 2Class/6type으로 재편되었다. CRISPR/Cas 시스템은 DNA를 자르는 단백질이 여러 개로 구성된 클래스I(이하 Class I)과 Cas9처럼 단일하게 구성된 클래스II(이하 Class II)로 크게 나눌 수 있다. 유전자가위로 사용되는 CRISPR/Cas 시스템은 비교적 단순한 구성을 가지고 있는 Class II를 사용한다.

Class II에 가장 널리 알려진 CRISPR/Cas 시스템은 Cas9을 포함하여 Cas12, Cas13, Cas14, CasX 등이 있다. 이들은 구성 유닛에 따라 type II, V, VI로 분류하게 된다. Cas9은 type II, Cas12, Cas14, CasX는 type V, Cas13은 type VI 이다.

유전자가위는 특정 DNA서열을 인식하는 부위와 인식된 부위를 절단하는 핵산 분해 효소로 구성되어 있다. 유전자가위가 인식하도록 정한 표적 서열과 상보적으로 일치하는 가이드 RNA(이하 가이드 RNA)를 통하여 특정 DNA 서열을 찾고, 프로토스페이스 인접 모티프(Protospacer-adjacent motif, 이하 PAM)를 인식하여 정확한 위치를 절단하는 것이 유전자가위의 핵심 기능이다. 각각의 유전자가위들은 저마다 다양한 특징을 가지고 있으며 크게 PAM의 유무 혹은 종류, 절단할 수 있는 유전물질의 형태로 구분하여 살펴볼 수 있다(표 3-7-02).

원하는 표적서열을 효율적으로 절단하기 위하여 PAM 서열과 유전물질의 형태에 따라 가장 적합한 유전자가위를 선택하고 표적서열을 찾을 수 있도록 알맞은 가이드 RNA를 손쉽게 제작하여 사용한다.

표 3-7-02 다양한 유전자가위의 특징

	Cas9	Cas12a	Cas12b	Cas13a	Cas14	CasX
유전물질 형태	이중가닥 DNA	이중가닥 DNA	이중가닥 DNA	RNA	단일가닥 DNA	이중가닥 DNA
가이드 RNA	tracr/crRNA	crRNA	tracr/crRNA	crRNA	tracr/crRNA	tracr/crRNA
PAM/PFS ¹⁾	3'-NGG	5'-TT(T)	5'-TT(T)	non-G	없음	5'-TT(T)
사이즈	2.9-4.9kb	3.6-3.9kb	3.4kb	4.1kb	1.2-2.1kb	2.95kb
표적 서열 길이	20-24	20-24	20-25	20	20-25	20
절단 패턴	점착성말단	점착성말단	점착성말단	단일가닥절단	표적서열 바깥	점착성말단

1) PAM은 미생물에 따라 다른 서열을 가지나 가장 대표적인 시스템으로 표현함

마. dCas의 활용기술

CRISPR/Cas 시스템의 절단 기능을 제거하고 특정 DNA서열을 인식하는 특징만을 이용하여 사용하기도 한다. 절단기능이 제거된 Cas9 단백질(dead Cas9, 이하 dCas9)에 다양한 유전자 조절인자들을 결합하여 사용한다.

(1) CRISPRa/CRISPRi

대표적으로 유전자 발현을 증가시키는 CRISPR activator(CRISPRa)와 억제할 수 있는 CRISPR interference(CRISPRi)로 분류된다. CRISPRa는 dCas9에 VP64 혹은 VPR과 같은 발현 유도 인자들을 결합시켜 유전자의 발현을 증가시킨다. 그 외에 후성학적 조절인자들인 p300, DNMT3a의 결합을 이용하여 특정 표적유전자의 메틸화를 유도하거나 제거하는 등 후성적 변형을 유도한다. CRISPRi는 같은 방법으로 유전자 제어 단백질인 Kruppel-associated box repressor(KRAB) 등을 결합하여 특정 유전자의 발현을 억제한다.

(2) 염기교정 유전자가위

4세대 유전자가위기술이라고 불리는 염기교정 유전자가위(이하 Base Editor)가 최근에 개발되었다. CRISPR/Cas9의 이중가닥 DNA 절단기능을 제거하거나(dCas9), 단일가닥 DNA 절단기능만을 제거한 nCas9에 시토신 탈아미노효소(cytidine deaminase)를 결합하여 DNA 서열 중 시토신(C)만 찾아 티민(T)으로 교체할 수 있는 cytidine base editor와 아데닌 탈아미노효소(Adenine deaminase)를 결합하여 아데닌(A)을 구아닌(G)으로 교체할 수 있는 adenine base editor가 있다. Base editor를 이용하여 특정 서열을 교정하거나 교체하여 유전자를 결손시키거나 원하는 형질로 전환할 수 있는 기술이다(그림 3-7-03).

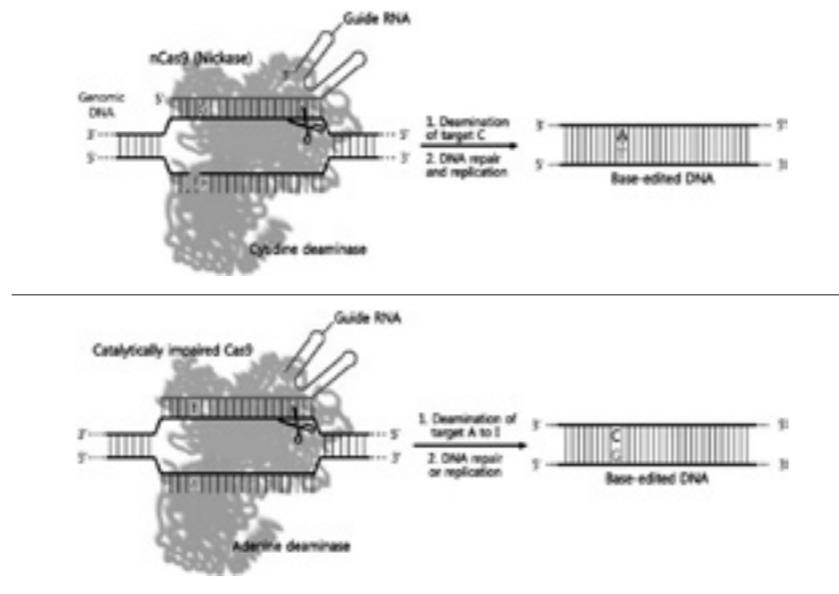
(가) Cytidine Base Editor

Cytidine base editor는 nCas9와 cytidine deaminase, uracil DNA glycosylase inhibitor(UGI)가 결합된 형태인 일명 BE3를 주로 사용하고 있다. 가장 널리 쓰이고 있는 SpCas9을 이용한 BE3는 20개의 표적서열 기준으로 5'말단에서부터 3~16까지가 염기교정이 가능한 범위로 밝혀졌다. Cytidine base editor는 다만 DNA뿐만 아니라 RNA에 대해서도 빈번한 오프타겟을 발생시킨다는 것이 보고되었다.

(나) Adenine Base Editor

Cytidine base editor와 같이 adenine base editor 또한 nCas9가 결합된 형태이며 다양한 형태 중 ABE7.10을 주로 사용한다. 20개의 표적서열 5'말단에서 2~11까지가 염기교정이 가능한 범위이다. Cytidine base editor에 비해 오프타겟의 비율이 낮다.

그림 3-7-03 염기교정 유전자가위(Base Editor)



출처 : Nature533, 420-424 (2016), Nature551, 464-471 (2018)

유전자가위의 다양화에 의해 DNA 이중가닥 절단뿐만 아니라 단일 염기변이를 유도할 수 있게 됨으로써 연구, 의학, 생명공학 등 다양한 분야에서 유전자가위를 이용하여 무한한 도전을 시도할 수 있게 되었다.

바. 유전자가위의 기술적 한계

하지만 현재 유전자가위는 기술적인 측면에서 불완전함의 문제가 존재한다. 첫째, 비특이성의 문제이다. 유전자가위는 표적서열로 하는 유전자 외의 다른 부분을 변형시키는 Off-target(이하 오프타겟)의 성질을 보인다. 이는 의도치 않은 다른 변이를 야기할 수 있기 때문에 특히 고도의 발전이 필요하다. 둘째, 유전자가위는 비교적 높은 효율을 가졌지만 특정 부분에 대해서는 효율이 낮은 상태이며 유전자간 변이도 크다는 절단 효율성의 문제이다. 또한 유전자의 제거(knockout)효율에 비하여 유전자를 교정, 삽입(HDR 또는 knock-in)효율은 아직 만족스럽지 않다. 셋째로 유전물질 전달(gene delivery) 기술의 한계이다. 유전자가위는 DNA, mRNA, 단백질 등 다양한 형태로 전달이 가능하다. 높은 효과를 위해서는 유전자 형태에 맞는 효과적인 전달체를 이용하는 것이 중요하다. 주로 사용하는 유전자전달체는 아데노 관련 바이러스(Adeno associated virus)인데 전달할 수 있는 유전자의 크기가 4.5kb 정도로 제한되어 있다. Cas9이나 Cas12 등 대부분의 유전자가위의 유전자가 크고, 여기에 염기치환효소 등을 추가로 결합할 경우 그 한계를 넘어가게 되어 전달하기 어려움이 있다. 게다가 전달체의 전달 가능한 신체 조직에 제한성과 면역거부반응, 염색체 삽입의 우려 등의 문제가 있다(표 3-7-03)

표 3-7-03 유전자가위의 기술적 한계

이슈	내용	한계
비특이성(오프타겟)	의도하지 않은 DNA 변형	예측불가능한 부작용
낮은 절단효율	특정유전자 DNA 낮은 절단효율	낮은 치료효율
낮은 교정효율	절단 이후 교정, 삽입의 낮은 효율	낮은 교정효율
면역거부반응	인간외래단백질의 면역거부반응	유전자치료 시 면역반응
치료 응용가능성	전달체가 전달할 수 있는 조직의 한계	치료 가능한 질병의 범위 제한
낮은 유전자 전달효율	전달체가 전달할 수 있는 크기 제한	생체 내 유전자 치료 적용의 한계

(1) 오프타겟

오프타겟은 편향적(이하 Biased)인 방법과 비편향적(이하 Unbiased)방법을 이용하여 분석한다. 유전자가위의 오프타겟은 주로 PAM 서열의 유사부분 혹은 가이드 RNA 서열과 유사한 위치에서 발생한다. Biased 분석 방법은 예상되는 유전자가위의 오프타겟 부분을 증합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)을 이용하여 증폭한 뒤 DNA염기서열 결정법(이하 DNA sequencing)으로 분석한다. Unbiased 분석은 게놈 전체에서 발생하는 오프타겟을 차세대염기서열분석법으로 전수조사하는 방식이며 IDLV capture, Guide-seq, HTGTS, BLESS, Digenome-seq, DISCOVER 등 다양한 방법이 개발되었다.

(2) 오프타겟 낮추기 위한 노력

유전자가위의 오프타겟을 낮추기 위한 방법은 표적인식을 가능하게 하는 가이드 RNA를 다양한 화학적, 물리적 방법으로 변형하는 방법과 Cas단백질을 개량하는 방법으로 구분된다. 현재 알려진 특이성을 증가시킨 Cas9으로는 eSpCas9과 HF-Cas9이 있다. eSpCas9와 HF-Cas9은 Cas9을 구조적으로 변화시킴을 통하여 특이성을 증가시켰는데, 야생형(WT) Cas9과 비교하여 원하는 표적 절단의 활성을 유지하거나 활성은 조금 떨어지지만 오프타겟 효과는 현저히 줄어든 것을 확인하였다.

(3) 사이즈 작은 유전자가위의 개발

전달체의 전달 사이즈의 한계를 극복하기 위하여 다양한 미생물 중에서 작은 유전자 발굴 및 개량이 이루어지고 있다. 기존에 널리 사용하고 있는 SpCas9는 1368개의 아미노산으로 이루어진 커다란 유전자가위이다. 그렇기 때문에 유전자가위와 가이드RNA를 전달체를 이용하여 모두 전달하는 것이 수월하지 않다. 현재 SpCas9(1368 aa)보다 작은 NmCas9(1082aa), SaCas9(1053aa), CjCas9(984aa)의 보다 작은 유전자가위를 발굴하였다. 이들은 PAM 서열은 각각 다르지만 기존의 유전자가위와 같은 DNA 이중가닥 절단 효율을 가지고 있어 SpCas9의 대안 유전자가위로 연구가 되고 있다. Cas9과 type이 다른 유전자가위인 Cas12, Cas14, CasX과 같은 현저히 작은 사이즈의 유전자가위가 발견

되었고 이들의 절단 효율을 높일 수 있는 개량 및 가이드 RNA를 이용한 효율 증대 연구가 이루어지고 있다.

3. 향후전망

현재 유전자가위 기술의 핵심은 CRISPR 기술에 있다. 좀 더 세련되고 성능이 좋으며 목적에 맞는 다양한 유전자가위 기술을 개발하기 위해 다양한 시도들이 진행되고 있다. 이러한 시도는 크게 두 가지 형태로 나타난다. 하나는 다양한 미생물 자원을 확보하여 그 속에 존재하는 유전자가위 관련 유전자를 찾아내고 특성연구를 함으로써 다른 형식과 특성을 갖는 유전자가위들을 찾아내는 것이며, 다른 하나는 그렇게 보고된 유전자가위 시스템을 개량하고 최적화함으로써 보다 유용한 도구로 발전시키는 것이다. 최적화하고 개량화해야 할 특징들은 많은 경우 위에서 기술한 CRISPR 기술적 한계와 관련이 있다. 이러한 연구가 충분히 축적되면 목적에 맞게 안전하고 효율적이며 보다 안정적으로 사용할 수 있는 도구들이 개발되고 개량화될 것이다. 또한 CRISPR과는 서로 다른 플랫폼을 갖는 신개념의 유전자가위 시스템이 개발된다면 유전자가위 기술의 또 다른 비약적 발전을 기대할 수도 있겠다.

제2절 유전자가위 기술 활용 연구개발 동향

1. 개괄

3세대 유전자가위라고 불리는 CRISPR/Cas9 유전자교정 기술의 개발 이후 다양한 유전자교정 동식물이 빠른 속도로 개발되고 있다. 유전자교정 기술은 미래의 농업 및 축산업 분야의 핵심 기술이 될 것으로 기대되고 있다. 특히, 품종 개량 및 육종 분야에서 유전자교정의 활용은 막대한 잠재력을 가지고 있는 것으로 평가된다. 전통적인 방식을 통한 육종은 도입할 수 있는 형질이 제한적이고 여러 세대 교배를 거쳐야 하기 때문에 개발하는데 원하는 품종을 얻기까지 시간이 오래 걸릴 뿐만 아니라 비용도 많이 소요되는 단점이 있었다. 한편, 외부 유전자를 도입하여 단시간에 원하는 형질을 얻는 유전자변형기술 역시 현재 종자개발에 널리 이용되고 있지만 GMO(Genetically Modified Organism) 안전성 논란 때문에 여전히 장기적인 개발 및 검증 기간을 필요로 하고 까다로운 규제기준을 맞추기 위해 막대한 개발비가 들어가는 단점을 가지고 있다. 이러한 이유로, 전통 육종 및 유전자변형 기술은 다양한 자원 및 자금력을 확보한 다국적 기업이 주도하는 형태로 전체 산업 구조가 구성되어 왔다. 유전자가위 기술은 전통적인 육종법과 유전자변형기술의 단점을 극복할 수 있는 기술로써 주목을 받고 있다. 그 이유는 외부 유전자를 삽입하지 않고도 원하는 형질을 단시간 안에 얻을 수 있기 때문이다. 뿐만 아니라, 북미/남미를 중심으로 유전자교정 작물이 GMO 규제에서 자유롭다는 정책이 확산되고 있는 추세이기 때문에 유전자가위 기술의 활용은 점점 늘어갈 것으로 파악되고 있다. 유전자가위 기술은 기존 종자/농업 분야를 주도하던 다국적 기업들뿐만 아니라, Calyxt, Pair-wise Plant 등 신생의 start-up 기업은 물론, 전 세계의 학계에 이미 널리 활용되고 있는 것으로 분석된다. 본 2절에선 현재 전 세계적으로 개발되고 있는 유전자교정 작물 및 동물에 대해 소개하고 동향을 알아보려고 한다.

2. 작물분야

가. 개요

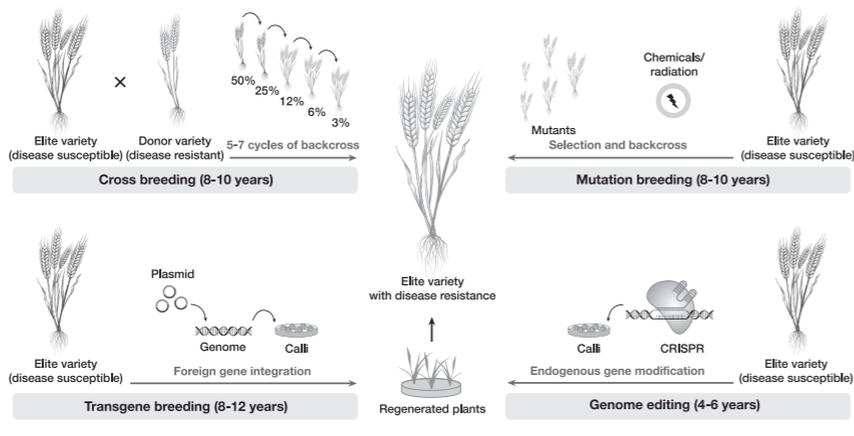
세계 인구증가 및 그로 인한 경작지 감소와 더불어 기후변화로 인한 식량 부족 현상은 전 세계적으로 작물 생산량 증가와 효율적인 농업 방식 개선에 대한 필요성을 증가시키고 있다. 현대생명공학 분야의 신육종 기술(New Breeding Techniques) 중 하나인 유전자가위 기술은 작물 생산성을 높일 수 있는 유전자를 확인하여 교정할 수 있으며, 세포 내에서 유전자들이 어떻게 발현하는지 확인할 수 있는 새로운 도구로 각광받고 있다.

전통육종 방식으로 특정 유전자를 교정해야 하는 경우 무작위로 돌연변이를 일으키거나 교배를 통해 유전자를 도입한 뒤, 여러 세대에 걸친 역교배(backcross)를 통해 들어온 유해 유전자를 제거하는 과정이 필요하다. 그러나 유전자가위 기술을 이용한다면 단 한 세대에 특정 유전자를 교정할 수 있다. 이렇듯 유전자가위 기술은 시간과 비용이 많이 소요되고 무작위로 유전자의 변이가 일어나는 전통육종 및 유전자변형(genetically modified) 기술과 비교했을 때 쉽고 경제적이며 정확하고 빠르다는 장점이 있다. 이러한 장점들 때문에 코르테바(Corteva), 신젠타(Syngenta), 몬산토(Monsanto)와 같은 다국적

종자회사에서는 이미 유전자가위에 대한 원천기술을 확보하는 등 관련 기술 개발을 통해 각종 작물의 육종에 활용하고 있다.

현재 식물 분야에서 유전자가위 기술로 개발하고 있는 작물은 주로 환경적응성과 해충 및 질병에 대한 저항성이 높은 작물이다. 이렇게 개발된 작물이 상용화되면 단위면적당 수확량 증가, 식량 공급의 안정성 증가와 더불어 경작지 감소 현상 대체 기능, 기후변화 피해 대처 등의 긍정적인 효과를 기대할 수 있을 것이다.

그림 3-7-04 현대 농업에서 사용되고 있는 육종방법들



출처 : 2019. Chen, K., Wang, Y., Zhang, R., Zhang, H., & Gao, C. CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in agriculture. Annual review of plant biology, 70.

나. 작물별 연구개발 현황

(1) 밀

밀은 중요한 식량작물인 만큼 관련 실험들도 많이 진행되고 있다. 2세대 유전자가위 탈렌(TALEN) 기술에 기반한 기업인 칼릭스트(Calyxt)는 섬유질 성분을 강화한 밀과 글루텐 함량을 감소시킨 밀을 개발하였다. 중국의 저명한 과학자인 Caixia Gao 박사는 토종 밀 종자에서 powdery mildew 곰팡이병 저항성을 가지는 유전자 구조를 파악하여 곰팡이병에 취약한 현대의 밀 종자에 도입하는 방식으로 유전자가위를 이용한 곰팡이병 저항 밀을 개발했다. 이외에도 세계의 여러 연구팀에서 밀의 유전자 교정이 이루어졌다. 밀의 아미노산(Amino acid)과 카로티노이드(Carotenoids) 생합성에 관련된 유전자를 교정하여 파이토케미컬(Phytochemicals) 함량을 조절하고, 밀의 알맹이 길이와 무게에 관련된 유전자를 교정하여 수확량을 높일 수 있는 밀, 뿌리발달 형질에 관련된 유전자를 교정하여 백분병균에 저항성을 갖는 밀 등의 다양한 연구 성과들이 쏟아져 나오고 있다.

(2) 옥수수

옥수수는 유전자가위 기술의 적용 대상 작물 중 가장 많은 연구 시도가 있어 온 작물

이다. Schuster 박사는 유전자가위 기술을 이용하여 옥수수 곰팡이 병충해인 깜부기균의 유전자를 교정하였고 이를 통해 곰팡이 병충해에 저항성을 가지는 새로운 옥수수 품종을 개발하였다. Shi 연구팀은 에틸렌 반응 유전자 ARGOS9의 발현을 조절하여 곡물 생산량이 개선된 품종을 개발하였으며 Qi 박사는 유전자가위 기술을 이용해 옥수수의 단백질 함량을 변화시킨 품종을 개발하였다. 듀폰 파이오니어(Dupont Pioneer)의 연구팀은 탈렌(TALEN) 기술을 이용하여 음식, 접착제, 고풍택 종이를 생산하는데 사용되는 아밀로펙틴 함량을 증가시킨 Wx1 유전자교정 찰옥수수 개발에 성공하였다.

(3) 쌀

쌀 또한 주요 식량작물로서 질병저항성, 생산량 증가 등을 위한 유전자가위 기술 연구가 활발히 진행되고 있다. Blancillain 박사는 탈렌(TALEN)을 이용하여 역병 감염 저항성 쌀을 개발할 수 있는 가능성을 확인하였으며, Wang 박사는 식물 스트레스 반응에 관여하는 유전자의 교정을 통해 생물학적 스트레스 저항성 형질을 가지는 쌀을 개발하였다. 2016년 Li 박사 연구팀은 쌀의 곡물 수, 밀도, 크기 증진을 위해 동시에 여러 개의 유전자를 교정시킴으로써 유전자가위 기술로 다수의 타겟 형질을 한 번에 교정시킬 수 있다는 것을 확인하였다. 앞서 언급한 Caixia Gao 박사 팀은 최근 3세대 유전자가위 기술을 이용하여 흰가루병에 저항성을 지닌 쌀 개발에 성공하였다.

(4) 대두

칼릭스트(Calyxt)는 유전자가위 기술을 이용해 트랜스지방이 없는 건강한 식용유용 대두 개발에 성공하였다. 2019년 이들은 개발된 대두를 이용하여 만든 식용유를 상업적 용도로 최초로 판매한다고 발표했다. 이 신제품은 미국 중서부의 여러 레스토랑에 납품되고 있으며 튀김, 샐러드드레싱 및 소스 등 다양한 요리에 사용될 예정이다. 국내 기업인 툴젠 또한 3세대 유전자가위 기술인 CRISPR를 이용하여 고올레인산 대두 개발에 성공하였다.

(5) 가짓과(토마토, 감자, 페튜니아 등)

가짓과 작물들은 경제학적으로나 상업적으로 중요한 작물들이 많아 유전자가위 기술에 광범위하게 적용되고 있다. 칼릭스트(Calyxt)는 아크릴아마이드가 생성되지 않는 형질과 저온당화가 지연된 형질을 교정한 감자를 개발하였다. 2018년 충남대 이궁주 교수팀은 페튜니아의 플라보노이드 계열의 화색관련 유전자를 교정하여 색 변환 페튜니아를 개발하고 세계 최초로 유전자교정으로 얻은 페튜니아 재분화체를 획득하였다.

2016년 Pan 박사는 토마토 열매 색과 관련 있는 두 개의 유전자를 교정하는데 성공하였고, 세대 진전을 통해 관련 형질이 유전되는 것도 확인하였다.

앞으로는 유전자가위 기술을 통해 매운맛을 내는 토마토도 개발할 수 있을 것으로 예상된다. 대부분 노지에서 재배하는 고추류 작물은 화기구조가 열려 있어 곤충들에 의해 쉽게 타가수분되기 때문에 품종 유치가 어렵고, 주위 재배환경 변화에 따라 캡사이시노이드 함량이 크게 변동된다. 최근 유전체 시퀀싱 분석기술이 발달하면서 토마토의 염기

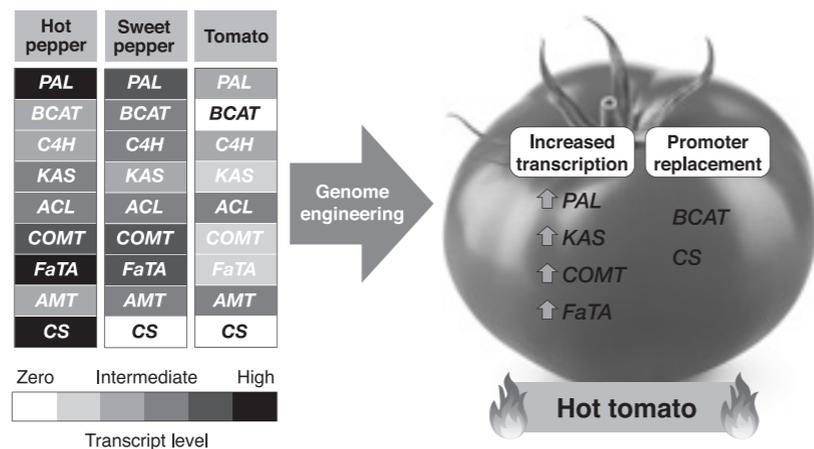
서열을 분석한 결과, 토마토 등의 가짓과 작물에도 캡사이시노이드 합성 유전자가 있음이 발견되었다. 하지만 토마토에서 캡사이시노이드 합성 유전자는 발현이 되지 않게 비활성화되어 있어 일반적인 조건에서는 캡사이시노이드를 생산하지 못한다. 이를 극복하기 위해 유전자가위 기술을 이용하여 비활성화된 유전자를 활성화할 수 있는 기술을 개발하였다. 앞으로 재배 및 품종개량이 어려운 고추류 대신 가짓과 작물 등에 매운맛을 부여하여 새로운 기능성 식품을 개발할 수 있을 것으로 전망된다.

그림 3-7-05 CRISPR 기술을 이용하여 화색관련 유전자를 Knock out 시킨 페튜니아 재분화체(좌:WT, 우:KO페튜니아)



출처: 충남대학교 이금주 교수 연구팀

그림 3-7-06 캡사이시노이드 합성 유전자를 활성화시킨 'Hot 토마토' 개발 방법



출처: 2019. NAVES, Emmanuel Rezende, et al. Capsaicinoids: pungency beyond Capsicum. Trends in plant science.

3. 동물분야

가. 개요

형질전환동물을 이용한 연구는 ZFN, TALEN 그리고 CRISPR/Cas9과 같은 유전자가위 기술의 발견과 함께 비약적으로 발전하였다. 1974년, Rudolf Jaenisch는 마우스의 수정란에 외부 유전자를 집어넣어 최초로 유전자가 바뀐 동물을 만들었고 그로부터 형질전환동물 연구의 시대가 시작되었다. 이렇듯 형질전환동물이란 재조합 DNA 기술을 통해 원래부터 가지고 있던 유전자의 발현 형질이 늘어나거나 혹은 줄어들거나 나아가 새로운 유전형질을 가지고 태어난 동물이다. 유전자가위 기술의 등장은 여러 의미가 있지만, 형질전환동물 분야에서 연구할 수 있는 동물 종의 제한을 허물었다는 점에 큰 의미가 있다. 크기가 작고 번식력이 좋은 소동물인 마우스는 형질전환 효율이 낮아도 반복적인 실험을 통해 형질전환동물을 생산할 수 있지만 크기가 크고 임신 기간이 길거나 한 번에 한 마리의 새끼만 임신하는 대동물의 경우에는 시간적으로나 금전적으로 연구가 쉽지 않았다. 하지만 유전자가위 기술의 발달은 형질전환 효율을 높은 수준으로 끌어올렸고 대동물뿐만 아니라 연어, 가재, 뱀까지 다양한 종에서의 연구를 가능하게 하였다.

초창기의 연구들은 형질전환동물을 통해 인간이 질병을 이해하고 새로운 치료법을 개발하기 위해 진행되었다. 현재는 더 나아가 동물의 장기를 이용한 이종장기이식 연구와 유용단백질의 생산, 동물 복지의 향상 그리고 식품 및 낙농 산업까지 연구가 진행되고 있다. 뿐만 아니라, 최근에는 유전자가위 기술을 이용하여 생산된 동물을 바탕으로 사업화를 진행하고자 하는 Recombinetics, Genus, eGenesis 등의 기업도 등장하였다.

나. 연구개발 현황

(1) 인간질병모델동물

중국에서는 안구의 수정체의 성장에 필요한 GJA8 유전자와 수정체의 투명도와 굴절률에 관련 있는 alpha-A-crystallin 유전자의 발현을 Cas9 유전자교정 기술을 이용하여 제거하여 백내장을 가진 토끼 모델을 생산하였다.

A형 혈우병은 FVIII 유전자의 한 부분이 뒤집어져 있어 발병한다. 한국의 김진수 연구팀은 마우스의 FVIII 유전자를 유전자가위를 이용하여 A형 혈우병 환자와 같은 유전자형을 만들어 A형 혈우병 마우스 모델을 생산했으며, 환자의 세포를 같은 기법으로 정상 세포로 전환하여 마우스 모델에 주입한 결과, FVIII 유전자가 기능적으로 회복되는 것을 확인하였다.

돼지는 신체 크기, 해부학적 특징, 병리생리학적으로 인간과 매우 유사하다. 따라서 질병모델동물로서 가장 잠재력이 크다. 다양한 연구그룹에서 인간의 암에서 흔히 발견되는 잠재 발암 돌연변이 유전자인 KRAS와 TP53 유전자의 발현을 조절하여 유도성 발암 돼지 모델을 만들었다.

알츠하이머병은 방향 감각과 기억상실이 나타나는 뇌의 다발성 질환으로 인간 치매의 50~80%를 차지한다. 마우스부터 원숭이까지 다양한 종에서 알츠하이머병의 원인을 알

아내기 위해 오랜 시간 동안 다양한 연구가 진행되어 왔다. 과학자들은 형질전환동물모델을 이용하여 알츠하이머병의 임상적, 신경 병리학적 유전자 병변을 재현하고자 했다. 최근에는 치매의 원인인 베타아밀로이드 단백질 생성에 관여하는 BACE1 유전자와 나노복합체를 알츠하이머 치매 마우스의 해마에 주입한 결과 베타아밀로이드 양이 감소하고 행동학적으로도 치료가 되는 것을 확인하였다.

(2) 동물질병저항성모델

돼지 생식기호흡기증후군(Porcine Reproductive and respiratory syndrome, 이하 PRRS)은 돼지에서 임신말기 유산이나 조산 등의 번식장애와 호흡기 증상에 따른 폐사율 증가를 일으키는 바이러스성 전염병으로 국내에서는 단일질병으로는 가장 큰 경제적 손실을 일으키는 질병이다. 이 질환에 내성을 가진 돼지를 만들기 위해 미국 미주리대의 연구진은 PPRS 바이러스의 감염경로인 CD163 단백질이 제거된 돼지를 생산하였다.

Liu 연구진은 자연계에 분포하는 세균이나 곰팡이에 의해 젖소의 유방에 염증을 일으키는 유선염 저항성 모델을 만들었다. 유선염 발병원 중 하나인 Staphylococcus aureus에 효과가 있는 lysostaphin을 젖소의 우유에 특이적으로 분비하는 형질전환소를 생산하였다.

(3) 동물 복지 향상

소는 같은 우사의 소끼리 싸움을 하거나 운송을 위해 이동하는 중 부상을 줄이기 위해 뿔이 나기 시작할 때 소에게 진정제를 놓고 뜨겁게 달군 쇠로 뿔을 제거한다. 미네소타의 Dana Carroll 연구진은 본래 뿔이 없는 소의 유전자를 뿔이 있는 소에 도입하여 선천적으로 뿔이 없는 소를 생산하였다.

(4) 이종장기이식

돼지는 앞서 말한 대로 사람과 유사하여 이종장기이식모델로 가장 많이 연구되고 있다. 동물을 이용한 이종장기이식에서의 문제점은 면역거부반응과 동물로부터의 새로운 질환 감염 가능성이다. 동물의 장기를 사람에게 이식할 때 사람의 면역세포가 돼지 세포의 항원을 인식하기 때문에 급성면역거부반응을 일으킨다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 미국 연구진은 면역거부반응을 일으키는 효소인 α1, 3-galactosyl-transferase(GG-TA1)과 cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase(CMAH) 유전자를 ZFN을 이용하여 제거한 돼지를 생산하였고 그 결과 세포 단계에서 면역거부 반응을 보이지 않는 것을 확인하였다.

최근에는 하버드 대학교의 조지 처치 연구팀에서 이종장기 이식 시 사람에게 전염될 수 있다고 알려진 돼지의 내인성 레트로 바이러스(porcine endogenous retroviruses, PERV)를 세포 단계에서 CRISPR/Cas9 시스템을 통해 모두 불활성화시켰으며, Yang 연구진은 2017년도에 PERV 불활성화 돼지를 생산하였다.

(5) 식품/낙농 산업적 측면

Myostatin(MSTN)은 동물에서 근육이 일정량 이상 자라지 못하도록 억제하는 유전자이다. 그렇기 때문에 이 유전자를 제거할 경우, 근육이 계속 자라게 된다. 근육이 많은 가축은 산업적으로 큰 이익을 추구할 수 있기 때문에 다양한 동물에서 관련 연구가 진행되었다. 2014년 영국에서 ZFN을 이용하여 근육소를 생산하였고, 2016년에는 중국에서 TALEN을 이용하여 근육돼지를 생산하였다. 2015년에 Wang 연구진은 염소에서 MSTN과 털의 길이를 조절하는 FGF5 유전자를 교정하였고 근육과 캐시미어 생산량의 증가를 확인하였다. 이러한 연구는 미래에 가축 사육 및 생산량을 늘려 낙농가의 수입을 증대하는데 기여할 것이다.

(6) Gene Drive 기술

한편 최근 이목을 집중시키고 있는 유전자교정 기반의 동물 기술로 유전자 드라이브(Gene Drive) 기술이 있다. 유전자드라이브는 불임을 유발하는 CRISPR/Cas9 유전자가 위를 모기와 같은 해로운 동물에 집어넣어, 후손에게 빠르게 퍼뜨리는 기술로 결론적으로 해로운 동물의 개체 수를 급격히 감소시킬 수 있는 기술이다. 실제로 최근 말라리아를 옮기는 모기를 유전자 드라이브 기술로 박멸하는 기술이 개발되고 증명되어 이슈가 되고 있다. 최근에는 유전자 드라이브 기술을 생쥐 등 해로운 포유동물에도 적용시킬 수 있다는 것이 증명되기도 하였다. 다만 유전자 드라이브 기술은, 환경 방사 이후의 생태계 영향 등에 대해 아직 많은 논란이 있는 기술로, 실용화까지는 더 많은 논의와 검토가 필요할 것으로 보인다.

제3절
세계 각국의
유전자가위 기술
규제 동향

1. 개괄

유전자변형작물이 상업화된 지 20여 년이 지났고 이미 인류의 경제활동 영역 전반에서 필수 불가결한 위치를 차지하였지만, LMO의 안전성에 대한 의구심과 LMO의 이용에 대한 찬반 논란은 여전한 진행형이다. 일반적으로 LMO의 재배 및 이용에 대한 수용성과 규제 제도는 개별 국가의 농업환경, 문화 및 정치적 환경, 대외 무역을 포함한 경제 구조 등이 상호작용하여 나타나는 결과들이다. 최근 유전자가위기술 또는 신육종기술(New Breeding Techniques, 이하 NBTs)의 발전과 더불어 이들 기술을 이용하여 개발된 생물체 즉, 자연적 돌연변이 또는 전통육종에 의한 생물종과 동일하거나 구별이 거의 불가능한 생물종에 대한 규제 방향에 대한 논의가 활발히 전개되고 있다.

이러한 신기술 산물에 대한 규제 관련 논의의 주요 쟁점은 LMO를 정의하는 두 가지 요건 중에서 개발/절차를 규정하는 ‘현대생명공학기술 또는 이를 이용한 유전자 재조합’의 개념과 최종 산물에서의 ‘외래 유전자의 존재’의 개념 중에서 어느 요건이 규제 유발요인이 되느냐 여부이다. 유전자가위 기술을 이용하여 개발된 외래 유전자가 없는 생물체의 LMO 판정 여부는 다음과 같다. 위의 두 개념 중 현대생명공학기술을 사용한 개발 절차를 기준으로 판단하면 그 생물체는 LMO가 된다. 한편, 최종 산물에서의 외래 유전자의 존재 여부를 기준으로 판단하면 그들은 non-LMO로 판정되고 현행의 LMO 규제에서 제외되게 된다.

유전자가위 기술 또는 신육종기술 산물은 기존의 LMO에 대한 부정적 이미지와 거부감에 대한 대체재의 가치를 지니고 있으며 당면한 식량 문제와 다가올 기후변화에 대응할 새로운 대안으로 부각되고 있다. 이에 따라 세계 각국에서는 이들 신기술 산물에 대한 LMO 규제 완화 또는 규제 철폐를 위한 다양한 정책과 제도를 시행하거나 제도 개선안을 준비하고 있다.

본 제3절에서 다루는 세계 각국의 유전자가위 기술 규제 동향은 지난 2018년 6월에 OECD 주최의 ‘Conference on Genome Editing’ 보고서, 지난 2019년 4월에 개최된 OECD 생명공학규제조화작업반회의 보고서(OECD 2019, ENV/JM/BIO/M(2019)1)와 2019년 7월에 개최된 한국육종학회 특별심포지엄(2019.07, 한국육종학회학술대회, 광주)의 발표자료를 바탕으로 작성하였다.

2. OECD 논의

경제협력개발기구(OECD)는 LMO의 연구개발을 위한 기술지원, 안전성평가 방법 및 안전관리 제도에 대한 국제적 규제조화, LMO의 국제 무역장벽 해소를 위한 규제정책조화 노력 등을 통하여 LMO의 교역과 이용을 통한 경제성장을 추구하여 왔다. 특히, 2010년대에 이르러 유전자가위 기술과 같은 신육종기술이 적용된 생물체에 대한 안전성평가 방법 개발, 안전관리 정책에 대한 국제적 규제조화, 신기술 생물체에 대한 규제 완화 또는 규제 제외 등을 위한 노력을 적극적으로 추진하였다. 특히, 일본과 유럽연합(EU)은 종래의 미국, 캐나다, 네덜란드 등의 LMO 재배국가 못지않은 적극적인 지원과 노력

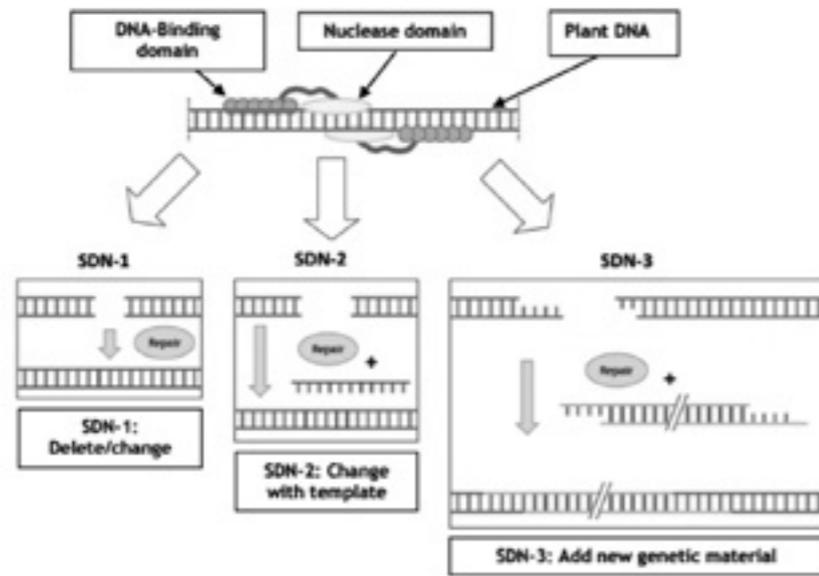
을 기울였다. EU의 경우 EFSA 등의 학술자문기구를 통하여 이들 신기술 작물의 안전성평가 방법 개발과 규제 제도 완화에 대한 학문적 근거를 마련하는 데 힘을 쏟았다. 또한 ILSI(International Life Sciences Institute)와 같은 학술단체와 BIAC(Business at OECD)과 같은 경제단체도 이들 신기술 생물체의 규제완화를 적극적으로 옹호하는 활동을 하였다. 특히, 2014년부터 2016년의 기간에 일본은 OECD의 생명공학규제조화를 위한 작업반 운영과 워크숍/세미나 지원 등의 신기술 산물의 규제 완화를 위한 적극적인 활동을 하는 이들 신기술 산물의 규제 완화를 위하여 노력하였다. 일본은 이들 기술을 이용하여 기존의 LMO로부터 벗어나고 자국 농산업을 부흥시킬 수 있는 돌파구로 이용하고자 하였다.

이와 같은 활동과 노력에 힘입어 SDN-1, SDN-2 및 ODM 기술이 적용된 생물체 중에서 도입유전자가 잔류하지 않는 경우와 자연적 돌연변이와 구별이 거의 어려운 생물체의 규제 완화에 대한 공감대가 폭넓게 형성되었다. 그러나 OECD 차원에서의 제도적 합의는 성공하지 못하였고 이에 EU는 독자적으로 SDN-1 및 SDN-2 생물체에 대한 규제안을 만들려고 노력하였으나 성사되지 못하였다. 이러한 상황에서 2016년 생물다양성협약 당사국총회는 합성생물학의 포괄적 개념에 유전자가위기술과 신육종기술 등을 포함하고 이들 신기술로 개발된 생물체는 LMO로 간주한다는 합의문을 발표하였다. 또한 2018년 7월 유럽사법재판소가 인위적 돌연변이에 의한 생물체는 GMO(LMO)에 해당한다는 판결을 내린 이후 유전자가위기술에 대한 OECD 차원의 논의는 동력을 상실하게 되었다. 그러나 기존에 확립된 유전자가위 기술 일부(SDN-1, SDN-2) 산물의 안전성에 대한 신뢰와 규제 완화 필요성에 대한 광범위한 공감대를 바탕으로 각국이 독자적인 규제 완화 조치를 추진하고 있다.

표 3-7-04 유전자가위 기술 구분(SDN1,2,3)

SDN-1 (Site Directed Nucleases-1)	SDN-2 (Site Directed Nucleases-2)	SDN-3 (Site Directed Nucleases-3)
유전자가위 기술을 적용하여 원하는 부위를 절단한 후 절단 부분에 무작위 돌연변이를 유도하는 기술	유전자가위 기술을 적용하여 원하는 부위를 절단한 후 절단 부분에 작은 핵산절편(Template)을 도입하여 목적 돌연변이를 유도하는 기술	유전자가위 기술을 적용하여 원하는 부위를 절단한 후 절단 부분에 의도한 유전자를 도입하는 기술
절단부분이 자연적으로 복구	세포외에서 가공한 1개-수 개의 염기로 구성된 핵산을 도입	세포외에서 가공한 핵산(유전자)을 도입
· 세포외에서 가공된 핵산을 도입하지 않음 · 수정된 부분에 변이가 발생	· 세포외에서 가공된 핵산을 도입 · 1개-수 개의 염기로 구성된 해당 핵산을 주형으로 절단 부분을 복구	· 세포외에서 가공한 핵산을 도입 · 해당 핵산(유전자)을 주형으로 절단 부분을 복구

그림 3-7-07 유전자가위 기술 구분(SDN 1,2,3)



출처 : NBT Platform, Factsheet: Site-Directed Nuclease (drafted 2014)

이러한 상황에서 OECD는 유전자가위기술 산물을 LMO로 규정하는 EU권을 포함하는 국가들과 이들을 non-LMO로 규정하는 국가간의 이해충돌을 조정해야 하는 새로운 역할을 맡게 되었다. 지난 10여 년간 아시아, 아프리카, 중남미 지역의 개도국을 대상으로 LMO의 수용성을 높이기 위한 노력을 바탕으로 기존의 LMO 재배국, 수출국 및 수입 국가들 간의 이해관계뿐만 아니라 생물다양성협약의 개도국 위치의 여러 당사국간의 신기술 산물의 관리/규제 제도를 조화하는 조정자의 역할을 할 것으로 기대한다.

3. 주요국 동향

가. 미국

미국은 2017년 기준으로 7천5백만 헥타르(ha)에서 GM작물을 재배하고 있으며 작목별 전체 재배면적에 대한 GM옥수수 재배는 93%, GM대두는 94%, GM면화는 96%에 달하고 있다(ISAAA Briefs, No. 53-2017). 이와 같은 농산업 체제 하에서 미국은 철저하게 최종산물 중심의 안전관리 제도를 운용하며 미농무부(USAD), 환경부(EPA), 식약처(FDA)의 3개 부처에서 바이오텍 생물체의 인허가를 권장하고 있다. 미국은 이러한 GM 제품에 전통육종, 자연 돌연변이, 전통육종으로 취급되는 인위적 돌연변이 등은 규제 대상에서 제외하고 있다. 미농무부(USDA, USDA-APHIS)의 바이오텍 조항 '7 CFR part 340'은 유전자변형생물체와 식물 병원균과 관련(공여자, 벡터, 병원체)된 생물체에 대한 규제 조항이다.

지난 2018년 3월에 미국 농무부 장관은 유전자가위 기술을 포함한 식물 육종의 혁신

적 방법에 의하여 개발된 작물의 관리제도 개선에 대한 검토를 시작하였다. 이러한 결과로 2019년 6월, 미국 농무부는 유전자가위기술과 같은 새로운 기술이 적용된 생물체를 포함하는 바이오텍 관리 조항 '7 CFR part 340'의 개정 방안을 공개하였고 8월 5일까지 개정안에 대한 의견을 수렴하기로 하였다. 개정안에 의하면, 식물 병원성과 관계없는 GM식물체 중에서 유전자가 결실(염기서열의 길이와 무관하게)된 경우, 단일 염기서열이 치환된 경우, 자연교잡이 가능한 근연종 유래의 핵산 염기서열(유전자)이 본연의 구조로 도입된 경우, 유전자 재조합을 거쳤으나 최종 생물체에 외래 유전자가 잔존하지 않는 null-segregant의 경우는 위 조항의 규제 제외 대상이다. 새로운 개정안에서 자연적 교배가 가능한 근연종 유래의 유전자를 변형하지 않고 도입하는 경우에도 규제 제외 대상으로 지정한 사실은 신육종기술의 일종인 시스제네시스(cisgenesis) 기술의 일부에 대하여 규제를 완화한 것으로 받아들여진다. 이러한 결정은 과학기술 발전의 연속성을 인정하는 미국의 정책 방침에 일치하며 생명공학 제품의 최대 수출국으로서 미국의 이해관계와 잘 어울리는 결정으로 여겨진다.

그러나 주목할 사항은 SDN-1 기술을 이용하였으나 염기서열이 삽입(insertion)된 경우는 규제 제외 대상에 포함하지 않았는데 이는 규제 당국이 핵산(염기서열)이 삽입된 경우에 대하여 사안별(case-by-case)로 위해성 여부를 검토할 여지를 남겨둔 것으로 해석된다. 이는 일본, 멕시코 등이 외부에서 도입된 유전물질의 존재(염색체 내 삽입) 여부에 초점을 두는 것과는 조금 다른 상황이다. 현재 미국은 신기술 산물에 대한 규제 제도를 점진적으로 보완해 나가는 단계이며, 환경부(EPA)는 유전자가위 기술에 의하여 개발된 (월) 살충성 산물의 처리 규정을 검토하고 있다. 미국 농무부 USDA-APHIS는 개발자와 직접 소통하는 'Am I Regulated' 제도를 운용하고 있으며 개발자가 이 제도를 통하여 해당 규제 적용 여부를 정확하게 확인하기를 권장하고 있다. 이 제도가 시행된 2011년 이래 77여건의 상담이 진행되었고 이 중 ZFNs, TALENs, CRISPR 등의 유전자가위기술과 관련된 것이 30건이었다고 한다(2019년 4월 기준). 미국의 현재 상황을 요약하면, 미 농무부는 신기술을 적용하여 개발한 GE 식물체 중에서 규제 제외 대상에 속하는 범위를 설정하여 공개하였고 이에 대한 다양한 이해당사자의 의견을 수렴하고 있으며 이 결과에 따라 최종안이 도출될 것으로 예상된다.

나. 유럽

유럽 각국의 유전자가위기술의 규제 정책과 동향을 논하기 위해서는 지난 2018년 7월에 유럽사법재판소(Court of Justice of the European Union, 이하 ECJ)가 내린 결정 즉, 인위적으로 유발된 돌연변이 생물체는 GMO이며 현행 GMO 관련 규제 적용을 받는다는 판결(2018, ECJ Press release No 111/18)을 주목하여야 한다. 이 재판은 소규모 농업인 이익을 옹호하는 농업인조합이 여러 단체와 연합하여 "In vitro mutagenesis 기술은 제조제 내성을 갖는 돌연변이 품종을 만들 수 있고 제조제 내성 식물은 환경과 자연 및 인간에게 중대한 위험성을 나타낼 수 있다"고 주장하고 "이러한 제조제 내성 돌연변이 품종

이 GMO로 분류되는지 여부와 현행의 GMO 규제의 적용을 받아야 하는지 여부를 판단해 달라”고 프랑스 사법부에 요청한 사건(Case C-528/16)이다.

이에 대하여 ECJ는 “인위적으로 유도된 돌연변이 생물체는 GMO이며 현행의 GMO 규제 적용을 받아야 한다.”고 판결하였고 이에 따라 유전자가위기술에 의하여 개발된 생물체도 기존의 ‘Directive 2001/18/EC’ 규정의 적용을 받게 되었다. 그리고 기존대로 “오랜 이용 경험을 갖고 있는 방사선 또는 화학약품에 의한 돌연변이 방법은 종래의 전통육종에 해당되고 GMO 규제 제외 대상이다”고 판결하였다. 그러나 ECJ는 돌연변이의 구성요건이나 특정 돌연변이 기술(또는 방법)이 어느 시점부터 전통육종으로 취급되어야 하는가에 대한 판단을 내리지 않았다. 이러한 판결에 따라 EU 국가들은 ECJ 판결 내용의 해석(적용)과 그의 영향에 대하여 협의를 진행하고 있으며 신기술에 대하여 규제 완화를 추진한 국가들도 규정을 재검토하거나 결정을 유보하고 있다. ECJ의 결정은 GMO에 대한 반대 정서가 강한 여타의 국가와 GMO 수입국의 정책에 큰 영향을 미칠 것으로 여겨진다.

스페인은 EU 국가 중에서 GMO에 대하여 가장 개방적이며 해충저항성 옥수수를 재배하고 있고 ECJ의 판결 이후 국가생물안전위원회(CNB)의 보고서를 통하여 ECJ의 결정에 반박하고 있다. 주요 반박 내용은 1) 유전자가위 기술 생명체를 기존의 돌연변이 생물체와 비교할 때 안전성에 있어서 별다른 차이점이 없으며, 2) 어떤 종류의 돌연변이 기술이 다른 기술에 대하여 더 안전한지 또는 얼마 동안의 이용 경험(기간)을 거쳐야 안전하다고 할 수 있는지에 대한 근거가 없다고 주장하고, 현재 EU의 LMO 규정에 대한 재검토를 요청하였다. 한편 스페인 CNB는 이들 신기술 산물에 대하여 기존의 LMO와 동일하게 개발 방법과 최종 산물을 동시에 고려하여 사안별로 접근한다는 입장을 유지한다는 방침이다.

독일은 GMO를 재배하지 않으며 환경방출을 불허하지만 4~5백만 톤의 사료용 LMO를 수입해 왔다. 지난 수년간 독일 정부 부처 내에서는 유전자가위 기술을 비롯한 신기술에 대하여 상반된 의견이 대립하여 왔다. 대표적으로 연방식품안전및소비자보호청(BVL)은 SDN-1과 SDN-2기술에 대하여 non-GMO라고 주장하고 연방자연보전청(BFN)은 GMO라고 주장하여 왔다. 현재까지는 LMO 관련 제도에 대한 변화는 없으며 최근의 ECJ 결정이 독일 연방 부처의 최종 입장에 미칠 영향은 아직 미정이다.

스위스 정부는 신기술에 대하여 법(Gene Technology Law)에 명시된 사전예방주의 원칙이 존중되어야 하고 이에 따른 환경위해성평가를 수행하여 위해성을 사전에 방지해야 한다고 결정하였다. 스위스 정부 부처는 2019년 말까지 이들 신기술과 신기술 산물의 규제방향을 인간과 동물에 미치는 영향, 소비자의 선택권 보장, 환경에 미치는 영향 등에 근거하여 최종 결정한다는 방침이다.

네덜란드는 화색변이 GM카네이션을 재배하고 있으나 자체적으로 유전자가위 기술로 개발된 생물체도 GMO로 취급한다는 규정을 갖고 있기 때문에 이번의 ECJ 결정에 별다른 영향을 받지 않고 있다. **프랑스**는 GMO를 재배하지 않으며 시험연구를 위한 포장시험도 금지하고 있는 상황이며 유럽사법재판소의 결정에 대하여 여타의 EU 회원국과 협의

를 진행한다는 입장이다. **오스트리아**는 기본적으로 EU 및 ECJ와 동일한 입장을 견지하기 때문에 별다른 변화는 없는 상황이다. 향후의 제도 변화와 관련하여 여타의 EU 국가와 협의를 진행해 간다는 방침을 갖고 있다. 이와 같이 대부분의 EU 국가들은 이번 ECJ의 판결과 규제제도에 대하여 소속 회원국과 지속적인 협력을 통하여 공동보조를 취한다는 입장이다.

다. 일본

2010년을 전후하여 신육종기술의 개념이 정립된 이래 일본은 범부처 연합으로 ‘전략 혁신증진프로그램(Strategic Innovation promotion Program, 이하 SIP)’을 추진하였다. 이 SIP의 일부로서 일본의 침체된 농산업의 활로를 개척하기 위하여 유전자가위 기술을 포함한 신육종기술 연구개발 프로그램을 지원하였다. 2014년부터 시작된 1차 5개년 사업의 결과로 상업적 이용이 가능한 고수량성 벼, GABA 함량이 증진된 토마토, solanine 독소 저감된 감자, 자가화합성 브로콜리, 행동이 순화된 참치, 근육강화 도미(생선) 등을 개발하였다(OECD 2019, ENV/JM/BIO/M(2019)1). 2018년 하반기부터 제2차 SIP 프로그램을 시작하고 있으며 이러한 연구개발 프로그램과 아울러 이들 신기술 제품에 대한 소비자의 수용성을 높이기 위한 중장기적 노력을 지속적으로 수행하여 왔다. 이 과정에서 2018년 5월부터 유전자가위 기술로 개발된 생물체가 기존 카르타헤나규정 상의 LMO 정의(범위)에 포함되는지 여부에 대한 논의를 정부차원에서 공개적으로 시작하였다. 그 결과 2018년 8월 말에 유전자가위기술로 개발된 생물체에 대한 규제제도 초안을 일반 시민사회에 공표하고 이해당사자 간의 협의를 시작하였다.

2019년 2월, 일본의 LMO 관련 국가책임기관인 환경성은 유전자가위 기술의 정책과 제도에 대한 최종 결정을 내리고 이를 공지하였으며 관련 부처에 세부 후속조치를 마련할 것을 요청하였다. 제도의 주요 내용은 유전자가위 기술을 이용하여 개발된 생물체에 외부에서 도입된 유전자가 존재하지 않는 경우는 non-LMO로 분류되고 현재의 LMO 관련 규제의 적용을 받지 않는다는 것이다. 그리고 이 기술로 개발된 생물체를 환경에 방출하기 전에 규제 당국에 개발된 생물체 관련 정보를 제공(법률적 강제 사항은 아님)하여야 하고 담당부서는 이들 정보를 검토하고 필요 시 보완자료를 요청할 수 있다고 공시하였다. 또한, 정부는 이들 생물체가 생물다양성 보존에 잠재적인 영향을 미칠 가능성이 있다고 인정되면 개발자에게 적절한 대응조치를 취할 것을 요구할 수 있다고 발표하였다.

이 규정에 의하면 재조합 형질전환 벡터에 클로닝된 유전자가 토양세균 *Agrobacterium*에 의하여 숙주 생물의 유전체에 일시적으로 도입되어 그 영향을 후대에 미치더라도 최종 선발된 개체에 외래의 유전물질이 존재하지 않는 경우(null-segregant)는 non-LMO로 구분된다. 이와 달리 유전자가위 기술(예, SDN-2 또는 SDN-3)을 이용하였으나 외부에서 재조합된 유전자가 존재할 경우는 LMO로 분류되고 기존의 LMO 관련법 규제를 받게 된다고 결정하였다.

일부 예외적 사항으로 외래의 핵산이 도입된 SDN-2 기술의 생물체는 원론적으로

LMO에 해당되지만, SDN-2 기술에 의하여 셀프클로닝(유전물질의 결실)된 결과를 나타내는 경우는 non-LMO로 구분한다는 것이 환경성의 방침이다. 한편 식품위생법을 관할하는 후생노동성의 입장에서는 외래 유전자가 도입된 SDN-2 기술 생물체는 LMO이지만, 그 생물체에서 생산된 최종 산물이 자연적(또는 방사선/화학제재 돌연변이) 산물과 구별이 불가능한 경우에 적용할 규정이 불명확한 문제가 발생한다. 후생노동성은 이에 대하여 사안별로 처리한다는 방침을 세우고 있으며 향후 환경성 및 여타의 유관 부처와 협의를 진행한다는 방침이다.

주목할 사실은 일본의 현행 규정상 non-LMO인 생물체에 대하여 사용자(개발자)가 생물체 관련 정보를 정부 당국에 신고할 의무는 없으나 정부는 SDN-1 기술로 개발한 non-LMO 생물체의 정보를 관계 당국에 자발적으로 사전 신고하도록 요청하고 있는 것이다. 개발자가 규제 당국에 자발적으로 제출해야 하는 생물체의 개발과정에 대한 정보의 내용은 현재의 LMO의 안전성 승인심사를 위하여 제출하는 위해성평가 방법 및 내용에 비하여 현저하게 간략화되었다(표 3-7-05). 일본의 경우 관련 부처에서 개발자가 제출한 개발된 생물체 관련 자료를 검토하고 추가 자료가 필요하거나 잠재적 위해 가능성이 예상될 경우 그에 대한 대응 조치를 요구할 수 있도록 규정을 만들고 있다.

표 3-7-05 일본 환경성 및 후생노동성이 개발자에게 요청하는 생물체 관련 정보

	후생노동성 (MHLW)	환경성 (MOE)
외래의 재조합 유전자가 없음을 증명	√	√
해당 생물의 분류학적 학명	√	√
생물(또는 생산물)의 이용 목적(용도)	√	√
유전자기위기술의 종류 및 방법	√	√
목적 유전자의 이름 및 기능	√	√
변화(변형)된 상세 내용과 변화(변형)된 형질	√	√
비의도적 변화 유무와 내용	√	√
생물다양성 보존에 부정적 영향이 없음을 증명		√
인간의 건강에 부정적 영향이 없음을 증명: 알레르겐 또는 내재 독성 물질	√	

출처: 일본 환경성의 발표 자료(2019.07, 한국육종학회)를 재작성함

환경성과 후생노동성이 개발자에게 요청하는 기본적인 정보는 개발된 생물종의 개발 목적, 적용된 기술, 기술에 의하여 변형된 내용(유전자, 물질, 기능 및 형질), 비의도적 변화 유무, 생물다양성 보존에 미치는 영향, 인간의 건강에 미치는 영향 등에 관한 정보가 포함된다. 환경성에 의하면 생물정보학을 이용한 독성 또는 알레르겐의 탐색, 염기서열 비교분석(simulation)을 이용한 null-segregant 여부 판별 등의 방법이 위해성평가의 방법으로 이용될 수 있다고 한다. 특히, 비의도적인 변화(변형) 여부, 생물다양성에 부정적

영향이 없음을 증명하는 자료, 인체의 건강에 부정적 영향을 미치지 않음을 증명하는 자료 등의 준비를 위하여 사전에 관련 부처와 협의할 것을 권장하고 있다. 이에 대한 세부적인 내용과 절차 및 관련된 식품위생법 개정안을 확정하기 위하여 환경성과 후생노동성이 시민사회 및 이해당사자와 공개 협의를 진행하고 있다. 이러한 절차는 혁신적 과학기술의 발전을 농업경제 및 산업에 적극적으로 반영하고자 하는 현실적 요청에 부합하면서 동시에 신기술의 이용에 대한 반대를 완화하고 예기치 못한 잠재적 위해 가능성을 방지하기 위한 사전 예방조치를 위한 제도이다. 일본의 유전자기위기술 관련 정책과 제도는 2019년 8월 말에 최종 결정될 예정이다.

라. 호주 등 기타국가

호주의 GMO 제도는 GMO를 규정하는 ‘Gene Technology Act 2000(GT Act)’와 GMO 규정 예외 사항을 지정하는 ‘Gene Technology Regulations 2001(GT Regulation)’으로 구성된다. 호주는 방사선 또는 화학약품을 이용하는 돌연변이 기술은 GT(GMO) 기술이 아닌 Schedule 1A로 구분하고, 이들 Schedule 1A 기술로 개발된 생물체는 GMO가 아닌 Schedule 1(비변형 생물체)으로 분류한다. 호주는 2019년 4월에 신기술 내용을 새로 포함한 개정안을 발표하였고 2019년 10월 8일을 기점으로 개정된 규제가 시행될 예정이다.

호주의 주요 개정 내용은 세포의 핵에 삽입되지 않는 RNAi 기술과 외부에서의 유전자 도입이 없는 SDN-1 기술을 Schedule 1A로 지정하여 GMO를 개발하는 기술이 아님을 명시한 것이었다. 이에 유전자 도입이 없는 RNAi 생물체, 외래 유전자가 도입되지 않은 null segregants 및 SDN-1 기술로 개발된 생물체는 기존의 방사선 돌연변이 생물체처럼 non-GMO, 즉 schedule 1으로 분류하였다. 한편, SDN-2, SDN-3, ODM 기술은 GMO를 개발하는 GT기술로 지정하고 이들 기술로 개발된 생물체는 GMO로서 Schedule 1B에 해당한다고 규정하였다. 또한 유전자드라이브(gene drive) 기술은 자격허가를 받은 경우에 이용할 수 있고 밀폐 시설을 이용하여야 한다(Schedule 3)는 내용을 추가하였다.

캐나다는 본질적으로 개발된 생물체 또는 산물의 신규성(novelty)에 근거하여 안전성 평가 및 안전관리 제도 적용 여부를 판단하기 때문에 유전자기위기술 또는 신육종 기술의 방법이 규제 적용을 결정하지는 않는다. 최근 캐나다의 식품위생검사소(CFIA)와 보건부(Health Canada)는 유전자기위기술로 개발된 생물체가 신규성을 인정받기 위한 경우(조건)를 결정하기 위하여 다양한 이해 당사자와 협의를 진행하고 있다.

브라질은 2018년 1월부터 정밀육종기술(신육종기술)로 개발한 생물체에 대하여 사안별로 협의(consultation)하는 절차를 제도(Normative Resolution 16/2018, 규범결의16번)화 하였다. 2018년의 경우 유전자기위 기술이 적용된 5종의 생물체가 개정된 규정에 의하여 심사를 받았으며 이들 중 뿔이 없는 암소(hornless cow)와 아밀로펙틴 함량이 증진된 찰옥수수(waxy corn)는 non-LMO 판정을 받았고 최근에는 근육량이 증대된 킬라피아 생선을 심사 중이라고 한다. 이와 같이 브라질은 LMO뿐만 아니라 이들 신기술 산

물의 상업적 이용에 적극적인 입장이다.

아르헨티나는 2015년에 유전자가위 기술을 포함한 신기술 관련 규정을 가장 먼저 제도화한 나라로서 현대생명공학을 이용한 생물체는 국가농업생명공학자문위원회(CONABIA)의 심의를 통하여 LMO 여부 및 규제적용 여부를 사안별(case-by-case)로 심사받는 제도를 운영한다. 즉 유전자가위 기술이 이용된 생물체를 개발하여 상업화하려는 경우, 개발자는 개발과정, 분자생물학적 분석, 형질 변화 등에 대한 자료를 생물안전 위원회에 제출하여 심의를 받아야 한다. 아울러 개발이 진행 중인 생물체에 대한 사전협의 제도를 운영하고 있으나 개발자는 반드시 최종 산물에 대한 심의를 다시 받아야 한다. 지난 수년간의 NBTs 생물체에 대한 사안별 심의 결과, SDN-1 및 ODM 생물체는 non-LMO라고 판정을 내렸으며 SDN-2의 경우는 아직 심의된 사례가 없고 SDN-3의 경우 재조합된 유전자가 도입되면 LMO로 판정이 된다. 최근에 사전협의 심의가 진행된 특이한 경우에서 SDN-3 기술이 이용되었지만 결과적으로 자연교잡과 유사한 유전자 구성 효과를 갖는 사례(allelic replacement와 동일, cisgenesis에 해당)에 대하여 LMO가 아닐 수 있다는 의견이 제시되었으나 최종 결론은 아직 내려지지 않았다.

한국은 현행의 LMO 법체계가 카르타헤나의정서의 구속을 받으며 생물체의 개발 방법 자체가 규제 유발요인으로 작용한다. 농업경제 구조적으로 LMO의 상업적 재배가 어려우며 매년 약 1천만 톤의 LMO를 사료용 또는 가공용으로 수입하고 있으나 LMO에 대한 국민적 인식은 대체로 부정적이다. 이러한 상황에서 유전자가위기술 및 신육종기술은 기존의 LMO에 대한 거부감을 극복하고 다국적기업 중심의 종자시장에서 생존할 수 있는 대안으로 인식되고 있다. 최근 학계, 산업계 및 관련 부처에서 유전자가위기술의 규제 완화에 대한 폭넓은 공감대가 형성되고 있으며 관련 규정을 개선하고 있다.

4. 향후전망

신기술의 급격한 발전에 따라 이에 상응하는 정책 또는 제도의 보완과 수립은 필연적이며 새로이 수립/보완되는 제도는 신기술의 발전과 이용을 촉진함과 동시에 이들 신기술이 유발할 수 있는 잠재적인 문제점에 대응할 수 있어야 한다. 그러나 특정 국가와 사회의 신기술 또는 관련 제도의 수용 여부와 속도는 그 사회 구성원의 다양한 이해관계가 서로 충돌하는 과정에서 합리적인 접점을 찾는 과정에 좌우된다. 일반적으로 법규와 제도가 신기술의 발전 속도보다 빠르지 못한 이유는 기술의 결과/영향에 따른 단점과 폐해를 방지하고 이해충돌을 조정하여 사회적 합의를 이루어야 하는 법제도의 속성 때문이다.

LMO와 마찬가지로 유전자가위 기술의 수용 여부도 그것의 과학적 안전성 여부와는 별개로 이들에 대한 준비와 여건이 되었는지에 의하여 결정된다. 이미 LMO를 재배하거나 이용해 온 국가들에게는 유전자가위 기술 산물의 수용에 대한 거부감이 거의 없는 반면 아직 LMO를 재배하지 않거나 사회적 거부감이 강한 국가에서는 그의 수용여부에 대하여 신중할 수밖에 없다. 긍정적인 측면에서 이들 신기술로 개발된 생물체는 기존의 LMO가 인간의 건강 또는 환경에 미칠 수 있는 잠재적 위해성에 대한 우려를 완화하거나

회피할 수 있는 많은 장점들을 갖고 있다. 이러한 장점은 LMO에 대한 양분법적 수용태도를 변화시키거나 기존 LMO의 단점을 보완할 수 있는 대안으로 여겨지고 있다.

특히, LMO에 대한 의존도가 높으나 현실적으로 LMO 재배가 어려운 상황의 국가들 중에서 기술적 우위를 확보한 일본과 한국 등은 규제 완화를 적극적으로 추진하고 있다. 규제완화의 주요 방향은 신기술과 그 산물의 개발과 이용에 장애가 되는 과도한 규제들을 제거하는 것이며 이를 위하여 연구개발, 안전성평가, 생산 및 취급, 판매 및 표시제 등의 전반적 제도에 대한 검토가 이루어지고 있다. 아울러 신기술이 내포할 수 있는 잠재적 위해성에 대한 최소한의 사전 예방조치도 동시에 고려되고 있다. 지난 2018년을 기점으로 각국에서 유전자가위기술에 대한 규제제도 개선을 본격적으로 추진하여 왔고 2019년 하반기 부터는 미국, 일본, 호주 등의 유전자가위 기술 정책이 확정되거나 관련 제도가 본격적으로 시행될 것으로 예상된다.