

배양육 연구 동향: FDA의 최근 행보와 시사점

지 현 근

(주)다나그린

E-mail: jay@danagreenbio.com

요약문

2022년 11월, FDA는 세계에서 두 번째로 배양육 제품을 허가한다. 이번 주인공은 미국의 배양육 회사 업사이드푸드다. 2년 전 싱가포르 허가 당시의 SFA와는 달리 FDA는 세부 과정을 기록으로 남겨 대중에 공개했으며, 이는 관련 산업 및 학문의 발전에 지대한 영향을 줄 것으로 보인다. 업사이드푸드가 배양육 허가를 위해 준비한 데이터와, FDA가 이에 대해 평가한 내용이 잘 기록되어 있는 문서를 함께 살펴보면, 아래의 10가지 질문에 대해 함께 생각해 보자.

1. 자연적 불멸화 세포인가, 초대 배양 세포인가?
2. 자연적 불멸화 세포주는 암세포인가, 아닌가?
3. NGS인가, PCR인가?
4. 부유 배양인가, 부착 배양인가?
5. 항생제인가, 무항생제인가?
6. FBS인가, FBS-free인가?
7. 잔류량인가, 독성 검사인가?
8. GM인가, non-GM인가?
9. 정성 분석인가, 정량 분석인가?
10. 기존 닭고기와 영양 성분이 동일해야 하나, 달라도 되나?

Key Words: 배양육, 규제, 세포주, 배지, 업사이드푸드, FDA

목 차

1. 서론
2. 본론

- 2.1. 자연적 불멸화 세포인가, 초대 배양 세포인가?
 - 2.2. 자연적 불멸화 세포주는 암세포인가, 아닌가?
 - 2.3. NGS 인가, PCR 인가?
 - 2.4. 부유 배양인가, 부착 배양인가?
 - 2.5. 항생제인가, 무항생제인가?
 - 2.6. FBS 인가, FBS-free 인가?
 - 2.7. 잔류량인가, 독성 검사인가?
 - 2.8. GM 인가, non-GM 인가?
 - 2.9. 정성 분석인가, 정량 분석인가?
 - 2.10. 기존 닭고기와 영양 성분이 동일해야 하나, 달라도 되나?
3. 결론
 4. 참고문헌

1. 서론

2022년 11월, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 FDA)는 세계에서 두 번째로 배양육 제품을 허가한다. 시장에 내놓아도 된다는 '완전한 허가'가 아니라, 식품 안전 규제 기관의 입장에서 식품으로 섭취하여도 위험하지 않다는 의견을 낸 것이다. 앞으로 시장에 판매되기 위해서는 미국 농무부(United States Department of Agriculture, 이하 USDA)의 허가가 남았다. 참고로 미국에서 배양육을 판매하기 위해서는 다른 나라와 달리 FDA와 USDA 양측의 허가가 필요하다.

이번 허가의 주인공은 미국의 배양육 회사 업사이드푸드(Upside Foods)이다. 업사이드푸드는 현존 배양육 업체 중에서는 가장 먼저 설립된 곳으로, 오랜 기간 FDA 및 USDA와 접촉하며 배양육 식품 허가를 준비해왔다. 특히 FDA 출신인 에릭 슈츠(Eric Schulze)가 규제 기관을 대하는 데 있어 중요한 역할을 수행하고 있다.

물론 최초의 식품허가는 경쟁사인 미국 회사 잇저스트(Eat Just)가 2020년 11월 싱가포르에서 받아냈지만, 그 당시의 기록은 대중에 공개되어 있지 않다. 이번에 FDA는 세부 과정을 기록으로 남겨 대중에 공개했으며, 이는 관련 산업 및 학문의 발전에 지대한 영향을 줄 것으로 보인다. FDA의 'Scientific Memo [1]' 및 'Pre-market Notice for Integral Tissue Cultured Poultry Meat [2]'의 두 가지 문서를 참고하면 업사이드푸드 배양육 허가 과정의 세부적인 내용을 알 수 있다.

본 보고서는 이 사건에 대한 대중의 이해를 돕고자, FDA가 발간한 'Scientific Memo' 문서의 중요 부분을 가져와 정리하였다. 특히 배양육 산업 관련자들이 고민하는 부분들에 대해 질문을 던지고, 이에 대한 해설을 곁들여 작성하였다. 최대한 많은 사람의 이해를 돕기 위해 일반인의 용어로 바꾸어 설명하였고, 이에 FDA에서 발간한 문서 본문의 내용과 미묘하게 달라진 부분이 있음을 미리 말씀드린다. 정확한 의미는 FDA 문서 본문을 참고하기를 권한다.

또한 FDA 문서 본문은 *TERT* 유전자를 이용하는 유전자 조작(genetic modification, 이하 GM) 세포주에 대해 많은 지면을 할애하여 설명하고 있는데, 필자가 속한 회사의 입장에서 관심분야가 아

니기에 간략하게만 다루었음을 미리 밝힌다.

2. 본론

2.1. 자연적 불멸화 세포인가, 초대 배양 세포인가?

2013년 시식회에 등장했던 최초의 배양육은 매년 동물의 근육에서 세포를 얻는 것을 가정하고 제조된 것이었다. 즉 초대 배양 세포(primary cultured cell)를 사용하였다. 반면 2020년 식품 허가를 최초로 받은 배양육은 오랜 기간 지속적으로 분열할 수 있는 세포주(spontaneously immortalized cell, 자연적 불멸화 세포)를 사용하였다. '불멸화(immortalized)'라는 단어를 사용하긴 하지만 '노화가 늦은(delayed senescence)' 세포까지 포함하는 개념이며, 추후 단어의 정의에 대한 정확한 논의가 필요하다(노화자연세포라는 표현을 조심스레 제안해 본다).

FDA의 Scientific Memo 문서에서 아래의 밑줄 부분을 보면 배양육 제조 과정에 사용한 세포주 2종에 대한 정보를 얻을 수 있다. 하나는 닭의 유정란에서 얻은 섬유아세포(fibroblast)를 자연적 불멸화 과정을 거쳐 수립한 세포주, 또 하나는 성체 닭의 근육에서 얻은 근육모세포(myoblast)를 유전자 조작 과정을 거쳐 만든 세포주이다. 업사이드푸드는 두 종류를 세포를 함께 배양(co-culture)하여 배양육 제품을 만든다.

The cell lines are originally isolated from either adult chickens or mid-stage fertilized chicken eggs. The isolated cell lines are phenotypically characterized using standard methods validated for their intended purpose, including microscopy and immunostaining. The cell lines are established by selection of myoblast and fibroblast cells with demonstrated differentiation capacity that are then adapted to suspension culture. Immortalization is achieved either through selection in culture or through introduction of a cisgene expressing chicken telomerase reverse transcriptase (TERT).

(FDA's Scientific Memo, page 1)

The cells used to establish the cell banks are isolated either from adult chickens destined for human consumption (a myoblast cell line derived from muscle tissue) or from mid-stage fertilized chicken eggs (a fibroblast-like cell line derived from skin tissue).

(FDA's Scientific Memo, page 5)

The cell lines described in CCC 000002 exhibit cell immortalization due either to spontaneous immortalization through selection in culture or due to induced immortalization through the introduction of a constitutively expressed TERT protein.

(FDA's Scientific Memo, page 6)

참고로 싱가포르의 식품 규제 기관 SFA (Singapore Food Agency)도 2020년 당시 자연적 불멸화 세포주의 사용을 허가한 것으로 알려져 있다 (그림 1). 즉 현재까지 안전성 평가를 통과한 두 회사(잇저스트, 업사이드푸드)의 배양육은 모두 자연적 불멸화 세포를 사용하고 있음을 알 수 있다. 초대 배양 세포를 사용하여 배양육을 생산하는 업체 중 규제 기관의 안전성 평가를 통과한 곳은 아직 없으며, 슈퍼미트(SuperMeat), 빌리버미트(Believer Meats, 구 Future Meat Technologies), 핀리스푸드(Finless Foods) 등 시장 진입이 임박한 배양육 업체는 주로 자연적 불멸화 세포주를 사용한다. 물론 모든 업체가 그런 것은 아니어서 모사미트(Mosa Meat)는 매년 동물에서 초대 배양 세포를 채취하는 방식을 고수하는 것으로 생각된다(최근 들어 세포주 개발팀이라는 소속으로 인원을 채용하고 있긴 하지만). 초대 배양 세포의 경우 세포주를 사용하는 방식에 비해 오염원에 대한 엄격한 관리가 필요할 것으로 예상되기에, 오히려 안전성 측면에서 초대 배양 세포가 불리한 것은 아닌지 생각해 볼 필요가 있다. 또한 알레프팜스(Aleph Farms)처럼 배아줄기세포주를 사용하는 곳도 있지만 주류는 아니다. 업사이드푸드가 제출한 자료에서 배아줄기세포는 내재적 불멸 세포(intrinsically immortal cell)로 표기하며, 자연적 불멸화 세포(spontaneously immortalized cell)를 사용하는 본인들의 기술과는 다르다고 명시하고 있다 [2].

How do we make GOOD Meat?

GOOD Meat is real, high-quality meat made from cells instead of slaughtered animals. Our process all happens in a safe and controlled environment similar to a brewery.

1. First, we painlessly extract cells from an animal and then select the best ones most likely to produce high-quality meat.
2. Next, we "immortalize" the cells, allowing them to endlessly replicate and grow.
3. Then, we feed the cells just as you would a live animal – providing them nutrients like amino acids, carbohydrates and vitamins.
4. When we have enough product, we harvest it and prepare it for your plate.

The result: clean, safe and real meat. Because there's no slaughter, there's no risk of fecal contamination or pathogens like E. coli. There's no confinement, antibiotics, growth hormones or GMOs.

It's simply GOOD Meat.

[See the process](#)

그림 1. 불멸화에 대해 언급한 잇저스트 뉴스레터

2020년 싱가포르에서 허가받은 잇저스트 사의 배양육은 자연적 불멸화 세포주를 사용하는 것으로 추정되나, 이를 공식적으로 명시한 자료가 없다. 미국과 달리 싱가포르의 배양육 허가 건에 관한 문서는 공개되어 있지 않기 때문이다. 굿미트(잇저스트의 싱가포르 자회사명)에서 보낸 2022년 9월 7일 자 이메일 뉴스레터에 최초로 불멸화(immortalize)라는 용어가 등장하는데, 필자가 파악하기로 이것이 유일하게 노출된 정보이다(출처: 해당 뉴스레터의 일부를 재가공).

2.2. 자연적 불멸화 세포주는 암세포인가, 아닌가?

‘이거 암세포 아닌가요?’ 자연적 불멸화 세포주의 안전성에 대해 가장 많이 받는 질문이다. 이를 세분화하여 살펴보면, 두 가지 질문이 포함되어 있다. 우선은 암세포와 자연적 불멸화 세포주가 동일한 성질을 가지고 있는지에 대한 질문이다. 두 번째는 암세포를 식품으로 섭취하는 상황을 가정하고, 어떤 부분이 어떻게 위해가 되는지(예: 독성물질 때문인지, 배속에서 암세포가 증식하기 때문인지)에 대한 질문이다.

암세포와 자연적 불멸화 세포주는 동일한가? 당연하게도 암세포는 모두 불멸화되어 있다. 하지만 불멸화된 세포가 모두 암세포는 아니다. 만약에 불멸화된 세포가 성장 억제 신호에 반응하지 않고, 세포자살(apoptosis)이 일어나지 않으며, 혈관 형성을 촉진하고, 전이 능력을 획득하면 암세포가 된다. 불멸화가 암세포와 관련된 하나의 성질인 건 맞지만, 불멸화와 암세포화는 다르다고 보는 게 정확하다. 또한 비록 불멸화(immortalized)라는 단어를 사용하고 있지만 실제로는 노화 지연(delayed senescence)에 가까운 세포주를 배양육 회사들은 사용하고 있다. 그리고 배양기간 동안 변화가 생긴 세포는 폐기 대상이 된다. FDA도 이렇게 관리된다면 암세포화의 여지가 매우 낮다고 판단한 것으로 보인다.

두 번째로 식품 안전성과 관련하여, 업사이드푸드의 배양육은 식품으로 섭취하는 것을 목적으로 한다. 따라서 FDA는 소화기관을 통한 섭취가 안전한지에 초점을 맞추어 살펴보고 있다. 아래의 밑줄 부분을 보면 배양육 원료 세포에 대한 FDA의 생각을 읽을 수 있다. 업사이드푸드의 주장에 따르면 배양육을 구성하는 세포는 배양기 외부로 나오면 더 이상 생존할 수 없고, 조리 과정을 통해 세포가 파괴되며, 소화 과정에서 세포 파괴가 추가적으로 진행된다. 세포 자체에도 더 이상의 성장 능력이 없을 뿐 아니라, 세포의 구성 물질이 주변 세포를 성장시키지도 못한다. 이에 따라 자연적 불멸화 및 유전자 조작 세포주에 대해 FDA는 식품으로의 섭취가 안전하다는 결론을 내리고 있다.

We also considered the information provided by UPSIDE with respect to the observed behavior of the cell lines in culture, the genetic capacity of animal cells to produce toxins or other potentially harmful substances, and the viability of the cells following harvest.

(FDA’s Scientific Memo, page 16)

The information reported was consistent with chicken-derived cells that displayed enhanced replicative capacity under in vitro conditions and could be induced to exhibit characteristics of myocytes under

appropriate stimulus. However, once removed from the protected and controlled environment of the bioreactor the cells would quickly die, removing any replicative capacity. Subsequent food processing (such as cooking) would further break down cellular structures and contents. Digestion after consuming food made from this cell material would also break down any residual cellular structure. No information presented by the firm or otherwise available to us indicated any mechanism by which this cellular material, once rendered non-living, heated, consumed, and digested, would retain any replicative capacity or the ability to induce replicative capacity in living cells exposed to this material.

(FDA's Scientific Memo, page 17)

알러지 측면을 생각해 보자. 만약 세포주화 되는 과정에서 달걀의 알러지 유발 단백질이 정상보다 많이 발현된다면 배양육 섭취가 알러지를 유발할 수 있다. 이 부분에 대해 안전성을 입증하기 위해 업사이드푸드는 알러지 유발 인자가 과발현되지 않는다는 데이터를 제출했고, FDA는 이를 승인했다.

Finally, while ectopic expression of egg protein allergens was a theoretical possibility given that each cell contained the complete chicken genome including genetic code for the relevant egg proteins, there was neither evidence of such expression nor a basis for anticipating it based on the selective pressures and engineered protein used. In summary, we did not identify any properties of the cells as described that would render them different from other animal cells with respect to safety for food use. In summary, we did not identify any properties of the cells as described that would render them different from other animal cells with respect to safety for food use.

(FDA's Scientific Memo, page 17)

2.3. NGS인가, PCR인가?

세포를 다루다 보면 원하지 않는 세포의 혼입이 종종 일어난다. 필자가 대학원 과정에서 갑상선암 세포주로 연구하던 시절, 시중에 알려져 있던 갑상선 암세포주의 반절이 사실은 다른 종류(대장암, 난소암 등)의 암세포라는 논문이 발표되어 큰 충격을 받았던 기억이 있다 [3]. 배양육의 경우, 최종 산물이 처음 목표로 삼았던 세포로 만들어진 것인지 어떻게 확인할까?

우선 직관적으로, 최종 배양육 산물에서 세포의 DNA를 뽑아내고, DNA 서열을 처음부터 끝까지 읽어내는 방법을 생각할 수 있다. 이를 위해 사용되는 기술이 차세대시퀀싱(next generation sequencing, 이하 NGS)이며 특히 NGS 기술 중에서도 홀지놈시퀀싱(whole genome sequencing)을 적용하자는 주장이 있다. 예를 들어 이미 알려져 있는 닭의 DNA 서열과 비교하여 100% 동등한 서열임이 확인되면 닭의 세포임을 확신할 수 있기 때문이다. 이론적으로는 배양육 세포에서 일어난 모든 변화를 감지해낼 수 있기에 가장 이상적인 수단이다. 하지만 분석 비용이 비싸며, DNA를 읽어내는 기술 자체에 한계가 있고(sequencing error가 있음), 검출 감도에도 문제가 있다. 세포주를 만드는 과정에서 세포의 DNA 서열이 하나 변했다고 할 때, 변이가 일어난 세포가 얼마나 있어야 검출이 가

능한지 생각해 봐야 한다. 열 개의 세포 중 하나가 변했을 때는 찾아낼 수 있지만, 백만 개 중 하나라면 찾아내기 어렵다. 감도를 높이기 위해 시퀀싱 깊이(sequencing depth)를 늘리는 방안도 있지만, 현실적인 제약이 있다(오래 걸리고 비싸다).

FDA 문서를 보면 두 가지 방법이 사용되고 있다. 그리고 둘 모두 생각보다 간단한 방법이다. 첫 번째로 배양육 세포 상태에서 PCR로, 두 번째로 배양육 최종 제품에서 ELISA로 확인한다. 우선 세포 수준에서의 검사 방법을 살펴보면, *COI* 유전자를 PCR이라는 기술로 증폭한 후 생어시퀀싱(Sanger sequencing)이라는 간단하고 저렴한 방법(NGS 기술이 아님)으로 DNA 서열을 읽어 닭의 세포임을 확인한다 [2]. 배양육 최종 제품에서는 닭에서만 발현하는 단백질을 항체를 이용하는 방법으로(ELISA) 검출하여 검증한다. 두 방법 모두 NGS 기술에 비해 훨씬 저렴하고 빠른 '저해상도'의 기술이다. FDA는 이 정도로 충분하다고 판단한 듯하다.

The harvested material, following washing, is described as a coherent tissue of chicken (*Gallus gallus*) cells, similar in composition and nutritional characteristics to conventional poultry products. Microbial and toxic heavy metal specifications are provided. Species identity and cell identity were verified in the final product using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

(FDA's Scientific Memo, page 1)

UPSIDE confirms the species identity of the cell lines in the MCB by PCR analysis of mitochondrial DNA for cytochrome c oxidase I (*COI*). UPSIDE also measures parameters related to cell growth to confirm stability of the immortalized phenotype.

(FDA's Scientific Memo, page 8)

업사이드의 배양육 제품은 닭가슴 근육을 모사한 것이다. 따라서 근육 분화에 대해서도 검사하였다. 이를 위해서 닭의 근육에서 발현되는 Tropomyosin 단백질을 검출하는데, 단백질에 항체를 붙여서 보는 웨스턴블롯(immunoblotting) 방법으로 검증한다 [2]. 이런 방법에는 한계가 있는데, 전체 배양육 세포 가운데 몇 퍼센트의 세포가 근육으로 분화한 상태인지 알 수 없다는 점이다. 즉 근육이 포함되어 있다/없다 정도의 정보만 얻을 수 있는 비정량적인(non-qualitative) 방법이다. 근육이 전체 배양육 중 몇 퍼센트에 해당하는지 확인하기 위해서는 최종 산물이 아닌 세포 상태일 때, 유세포 분석(flow cytometry)와 같은 정량 분석을 사용하는 방안을 고려해 볼 수 있다. 완벽한 방법은 아니다. 물론 FDA는 이러한 정량적 실험을 요구하지 않았다.

UPSIDE describes characterization of the harvested cell material through compositional analysis, verification of species identity, and markers for muscle cell differentiation. Species verification relies on a commercially available validated ELISA test for chicken proteins in cooked meat. Presence of muscle cell characteristics in the food are assessed by a positive test for the expression of the tropomyosin protein, which is a major characteristic structural protein of muscle cells.

(FDA's Scientific Memo, page 15)

2.4. 부유 배양인가, 부착 배양인가?

앞서 언급된 2020년 SFA 허가 사례를 살펴보면, 당시 잇저스트는 100% 부유 배양 방식을 사용하였다. 이번 2022년 FDA 허가 사례에서는 부유 배양과 부착 배양 방식이 함께 사용되었다. 부유 배양으로 세포의 수를 불린 후 부착 배양으로 제품을 완성하여 육류 유사성을 높이는 방식으로 각각의 장점을 잘 살린 방법이다 [4] (그림 2). 지지체는 사용하지 않았으며 대신 부착 배양 과정에서 세포가 부착할 수 있는 플라스틱 시트를 사용한 것으로 추정된다. 기존의 업사이드푸드 특허를 살펴보면 미세한 홈을 파서 근육 세포의 분화를 돕는 플라스틱 시트가 언급된 바 있다 [5] (그림 3).

The cells are cultured by first increasing total cell numbers in a suspension culture proliferation phase, followed by a subsequent adherent differentiation phase in which the cells are induced to assume characteristics of muscle cells supported by both specific medium factors as well as surface contact. The cells are harvested in the form of sheets of cells washed from the surface of the culture vessel into a collection basin, followed by subsequent washing and moisture adjustment in a temperature-controlled environment.

(FDA’s Scientific Memo, page 1)

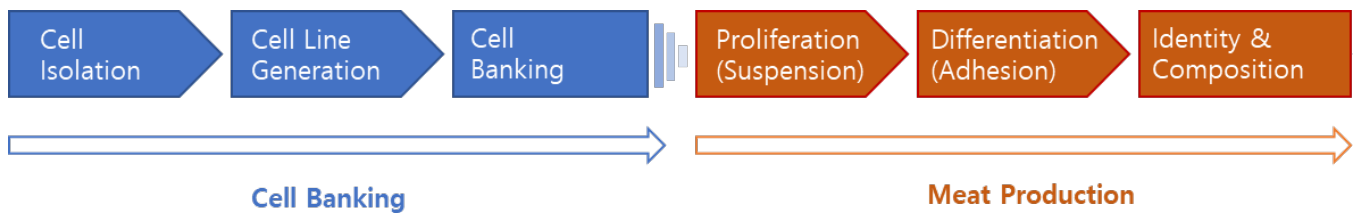


그림 2. 업사이드푸드의 배양육 제조법 모식도

부유 배양은 세포 수를 불리기에 용이하다는 장점이 있고 부착 배양은 육류 유사성을 높일 수 있다는 장점이 있다 [4]. 업사이드푸드는 세포 증식 과정을 부유 상태로, 근육 분화 과정을 부착 상태로 진행하여 각 과정의 효율을 극대화한다. 부유와 부착 배양을 동시에 가능하게 하는 세포주를 가지고 있기에 가능한 전략이다. 참고로 대부분의 세포는 부유 또는 부착 배양 한쪽만을 선호하는 경향이 있다(출처: [2]의 모식도를 재가공).

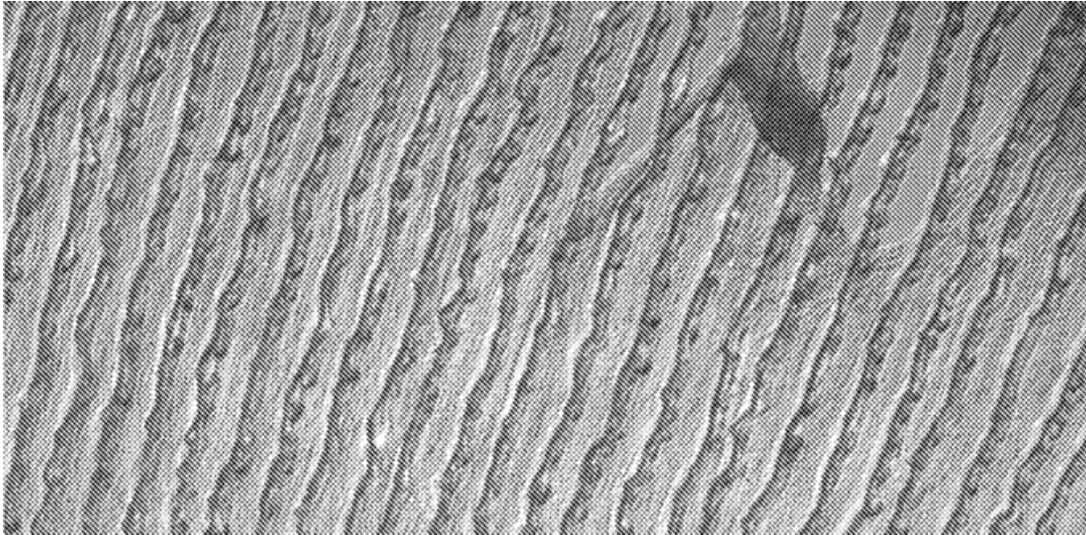


그림 3. 업사이드푸드 특허에 언급된 세포 부착 표면의 형태

평면보다는 홈이 파인 구조물 위에서 근육 분화가 잘 일어난다는 사실은 오래전부터 잘 알려져 있었다 [6]. 이번 FDA 문서에 자세히 언급되지는 않지만 업사이드푸드의 기존 특허를 살펴보면 그림과 같이 홈이 파인 시트형 구조물을 사용하는 것으로 짐작된다(출처: [5]의 사진을 재가공).

2.5. 항생제인가, 무항생제인가?

우리가 먹는 배양육 제품에 항생제 성분이 남아 있다면 건강을 위협하는 요소가 된다. 배양육은 식품이기 때문에 누군가 일 년 내내 배양육만 먹는 극단적인 경우도 가정해야 한다. 따라서 배양육 최종 제품에는 항생제 성분이 아예 존재하지 않는 것이 바람직하다. 그렇다면 어느 정도의 잔류 항생제가 허용 범위에 들어올까? 반대로, 미생물이 번식하여 배양육이 오염되는 경우도 바람직하지 않다. 잔류 성분에 대한 걱정으로 항생제를 전혀 사용하지 않으면 충분히 일어날 수 있는 일이다. 그렇다면, 항생제를 얼마나, 어떻게 사용하는 게 적절한 것일까?

업사이드푸드는 세포를 분리하고, 세포주를 만들고, 세포주를 마스터셀뱅크(세포은행)에 보관하는 전반부 과정에서 항생제(antibiotics and antimycotics)를 사용한다. 반면 마스터셀뱅크에서 세포를 꺼내어 대량으로 증식 및 분화시키는 후반부 과정에는 항생제를 전혀 사용하지 않는다. 마스터셀뱅크에 보관 중인 세포에 항생제 성분이 일부 남아있더라도, 대량 배양 과정에서 수백 배 내지 수천 배 희석된 용액에 노출되기 때문에 매우 낮은 농도로 희석되게 된다. 이에 더하여 배양육 최종 제품을 만들기 전 수세(washing) 과정을 거치기 때문에 항생제 잔류량은 0에 가깝게 된다. FDA도 최종 배양육 산물의 항생제 수치가 매우 낮을 것으로 보고, 잔류량을 측정하라고 요구하지 않았다.

...UPSIDE states that the components mentioned above are largely removed from the cell material by washing prior to conventional food processing, that residual levels in the product do not present concerns given available toxicological information and existing use in the food supply, and that they have no technical or functional effect in the finished food. UPSIDE also states that no antibiotics or antifungal agents are used during proliferation or differentiation phases of cell culture.

(FDA's Scientific Memo, page 13)

2.6. FBS인가, FBS-free인가?

소태아혈청(fetal bovine serum, FBS)은 배양육뿐 아니라 생물학에 관련된 대부분의 산업에서 필수 사용되는 소재이다. 배양육은 중량 당 단가가 낮기 때문에(의약품이 아니라 식품이니까) FBS를 대체하는 소재를 사용해야만 이윤을 남길 수 있다. 업사이드푸드는 배지에 FBS를 사용했을까? 아니면 FBS를 대체하는 소재를 사용했을까?

정답은 둘 다이다. FBS를 사용하는 배지, 사용하지 않는 배지 모두에 대해 FDA에 안전성 평가 자료를 제출하였다. FBS를 사용하지 않는 경우에는 배지에 성장인자(growth factor)를 추가하여 배지의 성능을 향상시켰다. 성장인자는 재조합 단백질 생산 기술을 이용해 미생물에서 만들었고, 원래 동물(닭)의 유전자 서열을 이용했으며(인간 성장인자가 아님), 식탁 위 닭고기에도 포함되어 있는 성장인자들을 사용하였다. 정확한 성장인자의 종류는 공개되지 않았다. 이번 FDA 허가는, 배지에 성장인자를 사용하는 방식에 대해 세계 최초의 안전성 논의가 이루어졌다는 사실에 큰 의미가 있다.

In particular, UPSIDE discusses the firm's intended use of recombinant proteins used to support proliferation or differentiation in culture. UPSIDE states that the firm uses such proteins in production to replace biological sources that would ordinarily be available to animal cells in vivo, that the gene sequences are derived from agricultural species, and that these proteins are among those commonly present in animals that are consumed by humans.

(FDA's Scientific Memo, page 13)

업사이드푸드는 성장인자를 식품에 사용해도 안전하다는 근거로 성장인자의 안정성이 낮으며(체내에서 오랜 기간 분해되지 않는 물질도 있지만 성장인자는 그런 케이스가 아님), 구강 섭취 시 소화기관 내에서 비활성화되며, 열에 약하여 조리 시 파괴된다는 내용을 제시한다. FDA는 이를 받아들여 배지 내 성장인자의 사용을 허가한다.

UPSIDE notes that their assessment of the available scientific literature indicates that growth factors are generally recognized as having low stability, and do not exhibit bioactivity via the oral route. ...(중략)... As previously noted, with respect to the specific harvested cell material described in CCC000002, UPSIDE states that, based on the firm's testing using appropriate assays in raw and cooked samples of both store-bought chicken and UPSIDE's harvested material, these factors are thermolabile and are typically not detected at any level following cooking.

(FDA's Scientific Memo, page 14)

2.7. 잔류량인가, 독성 검사인가?

소비자가 접하게 되는 배양육 최종산물, 즉 배양육의 '끝'은 식품이다. 배양육 제조에 사용되는 물질 중 식품용 또는 식품첨가물용으로 허가되지 않은 것이 있을까? 만약 이러한 물질이 남아 있다면 최소한 잔류하도록 씻어내는 것으로 충분할까? 어느 정도가 허용되는 잔류량일까? 잔류량을 측정하는 것으로 충분할까, 아니면 독성 검사를 해야 할까? 독성 검사를 한다면 어떤 동물에서 어떤 방법으로 실험해야 할까?

업사이드푸드의 배양육 생산 공정을 살펴보면, 동물에서 조직을, 조직에서 세포를 얻는 전반부 과정과 마스터셀뱅크에서 세포를 꺼내 증식 및 분화시키는 후반부 과정을 분리해서 생각할 수 있다. 전반부 과정에는 소 유래 물질(FBS), 돼지 유래 물질(트립신), 항생제가 사용된다. 후반부 과정에는 돼지 유래 물질과 항생제가 더 이상 사용되지 않는다. 대신 유화제(emulsifiers and surfactants), 항산화물질(antioxidants), 소혈청 유래 알부민 단백질, 수세액(washing buffers)이 사용된다. 배지 성분은 전반부와 후반부 모든 과정에서 사용되며, 배지에는 FBS 또는 성장인자를 추가하여 사용한다.

The cells used to establish the cell banks are isolated either from adult chickens destined for human consumption (a myoblast cell line derived from muscle tissue) or from mid-stage fertilized chicken eggs (a fibroblast-like cell line derived from skin tissue). ...(중략)... Reagents used at this stage (cell isolation) may include materials of bovine or porcine origin (serum and trypsin, respectively), in addition to cell culture media, media components, and antibiotics and antimycotics.

(FDA's Scientific Memo, page 5)

UPSIDE describes the firm's proprietary cell culture medium as containing substances commonly found in food including amino acids, fatty acids, sugars, nucleotides, trace elements, and vitamins, and states that these substances are metabolized and used for the fundamental nutritional requirements of the cells. Additional substances identified by UPSIDE during the production phase of cell culture include emulsifiers and surfactants, antioxidants, bovine serum albumin, growth factors, and wash buffers.

(FDA's Scientific Memo, page 13)

후반부 공정에 사용되는 물질은 대부분이 다른 식품 제조 공정에도 사용되는 것으로, 최종 수세 단계에서 씻겨 나간다. 또한 기존 문헌 또는 다른 식품의 경우를 볼 때 이들 물질이 잔류하더라도 독성의 위험이 없다고 판단하였다. FDA는 이에 대해 이의가 없다는 입장이다. 성장인자를 제외하고는 잔류량 측정을 요구하지 않았다 [2]. 즉 독성 검사를 하지 않았고, 잔류량 측정은 성장인자에 대해서만 시행했으며, 대신 대부분의 물질을 식품 소재인 것으로 사용하였고, 마지막에 수세 과정을 추가하였다. 수세에 사용된 용액은 GRAS 인증을 받은 식품 소재로 만든 PBS (phosphate buffered saline)이다 [2].

UPSIDE notes that most of these substances are widely used in traditional food production technologies such as microbial fermentation and algal cell culture. UPSIDE states that the components mentioned above are largely removed from the cell material by washing prior to conventional food

processing, that residual levels in the product do not present concerns given available toxicological information and existing use in the food supply, and that they have no technical or functional effect in the finished food. UPSIDE also states that no antibiotics or antifungal agents are used during proliferation or differentiation phases of cell culture.

(FDA's Scientific Memo, page 13)

전반부 과정에 사용되고 후반부에는 사용되지 않는 물질로 돼지 유래 트립신과 항생제가 있다. 돼지 유래 트립신은 항생제와는 달리 생물학적 오염원(예를 들어 바이러스)이 존재할 가능성이 있고, 생물학적 오염원은 극소량만 접촉하더라도 스스로 번식하여 그 수가 크게 늘어날 수 있기에 주의해서 봐야 한다. 업사이드푸드는 이에 대해 검사하여 미검출 되었다는 결과를 제시하였다. FBS의 경우도 광우병 우려가 없는 소에서 확보하여 사용하였다. 앞서 언급한 바와 같이, 항생제는 후반부 공정에 사용하지 않았다.

Bovine sera are verified to be sourced from bovine spongiform encephalopathy (BSE)-free/risk-negligible herds. Animal derived raw materials are tested for species-specific adventitious agents. If trypsin is sourced from porcine origin, UPSIDE tests for porcine viruses that could survive in human cells. Antibiotics and antimycotics are used to support establishment of sterile culture conditions for subsequent steps in development of the cell bank.

(FDA's Scientific Memo, page 5)

2.8. GM인가, non-GM인가?

유전자 조작(GM) 기술은 항상 논란의 중심에 있다. 배양육 업계 입장에서 유전자 조작은 시장 잠식력을 떨어뜨리기 때문에 피하고 싶은 주제다. 결론부터 얘기하자면, 업사이드푸드는 유전자 조작 기술을 사용하고 있다. 즉 GM 배양육이다.

정확히 말하자면 업사이드푸드에서 사용하는 세포주 2종 중 1종이 유전자 조작된 것이다. 자연적 불멸화 세포주는 섬유아세포, GM 세포주는 근육모세포이다. 근육모세포의 자연적 불멸화가 불가능하였기 때문으로 생각된다. 근육모세포주는 *TERT*라는 유전자를 도입한 GM 세포주인데, 관련된 설명에 *cisgene* (*transgene*의 반대말)이라는 표현이 쓰이는 이유는 원래 닭의 근육에 존재하는 *TERT* 유전자의 서열을 사용했다는 것을 강조하기 위해서다. *TERT* 유전자를 넣지 않은 세포와 비교해보면 성장 속도, 세포 성장 사이클 관련 인자 등의 발현이 동일하고 염색체의 변화도 없다고 한다.

The cell lines are established by selection of myoblast and fibroblast cells with demonstrated differentiation capacity that are then adapted to suspension culture. Immortalization is achieved either through selection in culture or through introduction of a cisgene expressing chicken telomerase reverse transcriptase (*TERT*).

(FDA's Scientific Memo, page 1)

UPSIDE discusses the *TERT* cisgene expressed in one of the cell lines that is the subject of CCC 000002. The protein expressed by this gene is a component of the telomere enzymatic complex, which is responsible for the maintenance and lengthening of telomeres. The gene is already present in the chicken genome and is expressed in some chicken cells, including muscle cells. UPSIDE uses constitutive expression of this protein to enable immortalization of the firm's cell lines in culture. UPSIDE states that TERT protein activity is subject to the constraints of normal cellular control mechanisms, and that cells expressing the introduced TERT protein exhibit similar growth requirements, cell-cycle checkpoints, and karyotypic stability to comparator cells.

(FDA's Scientific Memo, page 7)

업사이드푸드의 세포 시트 형태 배양육은 두 세포가 동시에 존재해야만 제조가 가능하다. 따라서 현재로서는 GM 세포주의 존재가 필수불가결하며, 따라서 GM 배양육이다. 미국에서 GM 식품의 표기는 미국 농림부(USDA)가 담당하므로, 추후 시장에 출시된다면 미국에서 사용되는 GM 마크인 Bioengineered 마크가 붙은 채로 유통될 것으로 생각된다 (그림 4).



그림 4. 미국 Bioengineered 라벨

미국 USDA는 미국에서 판매되는 유전자조작 식품에 이와 같은 표기를 의무화하였다.

2.9. 정성 분석인가, 정량 분석인가?

닭고기 배양육을 출시한다면, 전체 성분 중 닭세포의 비율을 당연히 조사하여 명시해야 한다. 이는 일반적인 닭고기에도 동일하게 적용되는 내용이다. 만약 근육 부위를 쓴다면, 근육의 비율을

표기해야 할까? 그렇다면 현재 시판되는(배양육이 아닌) 닭가슴살은 근육의 비율을 표기하는지 생각해 보자. 아니, 애초에 근육 비율의 정확한 측정이 가능한가?

업사이드푸드는 배양육 최종 산물이 닭고기인지 확인하기 위해 닭고기 특이적인 단백질을 확인하는 방법을, 근육 분화를 확인하기 위해서는 tropomyosin 단백질을 검출하는 방법을 사용했다. 두 가지 모두 전체 배양육 중 닭고기의 비율이나 근육의 비율을 알 수 있는 방법이 아니다. 즉 정량이 아닌 정성 분석이라 할 수 있다. 즉, FDA는 닭인지 아닌지, 근육이 포함된 건지 아닌지의 정보를 요청했고, 얼마나 포함되어 있는지에 관심을 두지 않았다.

UPSIDE describes characterization of the harvested cell material through compositional analysis, verification of species identity, and markers for muscle cell differentiation. Species verification relies on a commercially available validated ELISA test for chicken proteins in cooked meat. Presence of muscle cell characteristics in the food are assessed by a positive test for the expression of the tropomyosin protein, which is a major characteristic structural protein of muscle cells.

(FDA's Scientific Memo, page 15)

다만 세포주를 확보한 후 마스터셀뱅크에 보관하기 전에 QC를 위해 *COI* 유전자의 서열을 확인하는데 이는 어느 정도 정량성을 가진 실험 방법이다. PCR을 이용한 방법은 FDA에서 어류의 종 확인을 위해 처음 확립된 것인데, 실험 방법을 살펴보면 정량이 대략적으로 가능해 보인다 [7]. 즉 닭고기 배양육을 제조하기 위한 세포에 다른 종의 세포가 섞여 있다면 *COI* 유전자의 서열이 달라지며 이를 이용하면 닭이 아닌 동물이 얼마나 섞여 있는지 확인 가능하다. 하지만 전체적인 글의 논조로 보면 FDA에서 요구한 것은 정량 분석이 아닌 것으로 보인다.

UPSIDE confirms the species identity of the cell lines in the MCB by PCR analysis of mitochondrial DNA for cytochrome c oxidase. UPSIDE also measures parameters related to cell growth to confirm stability of the immortalized phenotype. (page 8)

2.10. 기존 닭고기와 영양 성분이 동일해야 하나, 달라도 되나?

영양학적 측면에서, 배양육이 기존 식품의 완벽한 대체재가 되어야 하는지에 대해 생각해 보자. 예를 들어, 닭가슴살 배양육은 기존 닭가슴살과 동일한 영양 성분을 가지고 있어야 할까? 아니면 기존 식품과 다른 영양 성분 프로파일을 보유하고 있어도 되는 걸까? 소비자는 기존 닭가슴살을 생각하며 닭가슴살 배양육을 구입할 테니, 영양 성분이 유사해야 건강 상 이점이 있다. 영양 성분의 차이가 있다면, 특히 몇몇 성분이 아예 없거나 과하다면 이를 소비자에게 명확하게 알려야 한다.

업사이드푸드 배양육의 전체 단백질 비율 및 아미노산의 구성은 기존 닭가슴살과 유사하였다. 엽산과 콜레스테롤은 기존 닭가슴살 대비 고농도로 존재했다. 철, 칼륨, 인 등은 무혈청(FBS-free) 배지를 사용하는 경우 높게 나오고, FBS가 포함된 배지를 사용하는 경우 큰 차이가 없었다 (표 1). 업사이드푸드는 문헌 조사를 통해 함량이 높게 나온 물질들도 일반적인 식품 섭취의 범위 내에 있

다는 의견을 피력했고 [8], FDA는 이를 받아들였다.

As a point of reference, UPSIDE also presented nutrition data from a U.S. Department of Agriculture (USDA) database on skinless light meat chicken and on an aggregate of data on light and dark muscle products from chicken, including those with and without skin. Protein and amino acid results were found to be similar; UPSIDE attributes this to the expression of genetically defined muscle proteins as a dominant feature of the cell material in each case. UPSIDE reports higher levels of some components (including iron, potassium, phosphorus, folate, and cholesterol), relative to values reported in USDA data. UPSIDE notes that some form of folate is an essential nutrient for cells in culture to support key aspects of primary metabolism including nucleotide synthesis, amino acid synthesis, and methylation. UPSIDE states that nutrient composition for the food is within expected and safe ranges. (FDA’s Scientific Memo, page 16)

표 1. 업사이드푸드 배양육의 영양 성분(출처: [2]에서 차이 나는 것만 발췌하여 재가공)

Components (mg/ 100 g cul- tured meat)	Media with FBS			FBS-free media			Control ground chicken
	Lot #1	Lot #2	Lot #3	Lot #1	Lot #2	Lot #3	
Cholesterol ^a	185.3	321.5	289.9	360.8	359.6	429.9	54.8 ± 12.8
Iron	0.515	0.774	0.397	4.4	6.12	5.4	0.552
Potassium	60.4	80.6	45.9	966	1130	1010	288
Phosphorus	159	196	141	593	702	616	168
Folic acid ^b	36 ± 14						n/a

^a For the control for cholesterol, mean ± standard deviation is presented.

^b Folic acid was measured separately for the Q&A section without specifying the value for the control.

3. 결론

아직 USDA의 허가가 남아있긴 하지만, 식품 안전에 관한 FDA의 GO-signal을 받으면서 미국 시장에서 배양육을 만날 날이 성큼 가까워졌다. 하지만 아직 배양육의 허가가 상업적 이익으로 이어지는 것은 아니다. 배양육은 아직도 비싸며, 여전히 가격 인하를 위해 요구되는 기술 발전 요소가 많다. 즉, 아직 초보적인 기술을 사용하고 있으며 앞으로 개선해야 하는 부분이 많이 보인다. 이번 FDA 허가 문서는 기술에 대한 평가보다는 오히려 신기술에 대한 규제를 어떻게 해야 하는지에 대해

강한 메시지를 전달했다고 본다. 본문에서 다루었던 아래의 10가지 질문을 생각하면서, FDA가 어떻게 결론을 내렸는지 되짚어 생각해 보자.

1. 자연적 불멸화 세포인가, 초대 배양 세포인가?
2. 자연적 불멸화 세포주는 암세포인가, 아닌가?
3. NGS인가, PCR인가?
4. 부유 배양인가, 부착 배양인가?
5. 항생제인가, 무항생제인가?
6. FBS인가, FBS-free인가?
7. 잔류량인가, 독성 검사인가?
8. GM인가, non-GM인가?
9. 정성 분석인가, 정량 분석인가?
10. 기존 닭고기와 영양 성분이 동일해야 하나, 달라도 되나?

FDA는 자연적 불멸화 세포주의 사용을 허가해 주었다. 자연적 세포주가 구강 섭취 시 안전하다는 것도 인정하였다. 또한 NGS보다는 PCR과 같은 간단한 방법으로 배양육을 검증하도록 허락했다. 전 공정이 무항생제 공정이 아님에도 최종 제품에서 항생제 잔류량을 확인하지 않았다. 동물을 이용한 독성 검사는 시행하지 않았으며 잔류량 검사는 성장인자에 대해서만 시행하도록 하였다. GM 세포주의 사용을 허가하였지만, 앞으로 미국 USDA에서 GM 표기를 붙여 출시하도록 강제할 가능성이 크다. 근육의 비율을 정량적으로 분석하도록 요구하지 않고 포함/미포함 여부만 검사하였다. 기존 닭고기와 영양 성분 함량이 일부 달랐으나, 통상적인 식품의 범주 내에 있다면 문제 삼지 않았다. 그리고 부유 배양과 부착 배양을 혼합한 방식으로 제조되었다.

FDA의 이번 발표는 미국 시장 진입 시기를 두고 주판알을 굴리고 있던 각국의 배양육 회사들이 적극적으로 행동하도록 만들었다. 2020년 배양육 식품허가로 싱가포르에 쏠렸던 전 세계의 관심을 순식간에 미국으로 옮겨왔기에, 만약 의도한 것이라면 매우 효과적인 행보라 할 수 있다. 어찌 보면 급진적이기까지 한 이번 FDA 허가에 대해서, 미래의 인류는 현명한 예단(豫斷)이었다고 칭송하게 될까, 아니면 선부른 과욕(過慾)을 후회하게 될까? 배양육 업계는 새로이 열린 기회만큼이나 책임질 부분도 커졌음을 명심해야 한다.

4. 참고문헌

- [1] <https://www.fda.gov/media/163261/download> (기준일: 2023.01.31)
- [2] <https://www.fda.gov/media/163262/download> (기준일: 2023.01.31)
- [3] Clin Cancer Res. 2019 May 15;25(10):3141-3151.
- [4] <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=4250> (기준일: 2023.01.31)
- [5] Leung M. (2020). Apparatuses and methods for preparing a comestible meat product. WO2020243324A1. World Intellectual Property Organization.

[6] Adv Mater. 2016 Dec;28(48):10588-10612.

[7] Single Laboratory Validated Method for DNA Barcoding for the Species Identification of Fish. FDA, 2011.
<https://www.fda.gov/food/dna-based-seafood-identification/single-laboratory-validated-method-dna-barcoding-species-identification-fish> (기준일: 2023.01.31)

[8] FDA's food additive regulation for folic acid, codified at 21 C.F.R. 172.345. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-172/subpart-D/section-172.345> (기준일: 2023.01.31)



저자 지현근 (㈜ 다나그린 기술이사, 공동창업자)

응용화학부 (현 화학생명공학부)를 졸업 후 새롭게 확장되는 산업분야를 찾아 생물학으로 전향, 중앙생물학으로 박사학위를 받았다. 공공기관 직원으로 재직하다가 (주)다나그린의 공동창업자로 스타트업 업계에 뛰어들었다. 춘추전국시대와 같은 배양육 연구개발 글로벌 레이스에 배양육에 특화된 세포배양 지지체를 무기 삼아 도전하고 있다. 또한 아시아 태평양 배양육 협회(APAC Society for Cellular Agriculture) 총무 이사로 활동하며 해외 배양육 업체 및 규제 기관과 활발히 교류하고, 이를 통해 얻은 정보를 국내 배양육 생태계에 안착시키기 위해 노력하고 있다.

약력 (주) 다나그린 기술이사, 공동창업자
 분당서울대학교병원 선임연구원
 국립중앙의료원 주임연구원
 서울대학교 중앙생물학협동과정 박사
 서울대학교 화학생명공학부 학사

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

지현근(2023). 배양육 연구 동향: FDA의 최근 행보와 시사점. BRIC View 2023-T06
 Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=4585> (Mar. 17, 2023)

Email: view@ibric.org