식중독균 제어를 위한 박테리오파지의 특성 및 활용 동향

Recent trends in the characterization and application of bacteriophage for controlling foodborne bacteria

문진산

Jin-San Moon

농림축산검역본부 세균질병과

Bacterial Disease Division, Animal and Plant Quarantine Agency

문 진 산

Correspondence to

Jin San Moon, Animal and Plant Qurantine Agency, Gimcheon 39660, Republic of Korea.
Tel: +82-10-5419-1775,
Fax: +82-54-912-0759,
E-mail: moonjs727@korea.kr

서론

최근 국내외에서 축산물을 포함하여 다양한 유형의 식품에서 식중독이 지속적으로 발생하면서 식품 안전에 대한 소비자의 관심이 높아지고 있다. 특히, 농수축산물은 영양소가 풍부하여 미생물 번식으로 인해 변질되기 쉬우므로 취급 및 보관 관리가 매우 중요하다. 식품 중 문제가 되는 주요 병원성 세균으로는 *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* O157:H7, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni & coli*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* 등이 있다. 이들 병원균은 농수축산물 또는 외부 환경으로부터의 오염에 의하여 식중독을 일으킬 수 있다.

이들 병원성 세균은 식품 또는 사료의 수확과 이를 처리 가공하는 동안 교차오염에 의해 발생되고 있으며, 식품 또는 사료의 물리적, 화학적 열처리에 의한 제품의 품질 변화를 일으키지 않고, 이를 저해시킬수 있는 방법이 필요하다. 그중 박테리오파지(Bacteriophage)는 세균을 숙주세포로 하는 바이러스로 세균에 기생하여 균체를 녹인 후 세균에 감염되어 숙주를 파괴시킨다. 이러한 살균 능력에 힘입어 1990년대 이후 소, 돼지, 닭 등의 산업 동물에 있어서 항생제 사료첨가제 사용이 금지되면서 항생제 대체재로서 주목받게 되어 사료첨가제 형태로서 음수 및 경구 투여 또는 안개 분무하여 세균성 질병 치료제로 사용되고 있다. 2006년 이후에는 살모넬라와 리스테리아 등의 식중독균에 대한 식품소독제로서 생물학적 제어제(biocontrol agent)로 사용되고 있다

최근에는 유럽 등의 국가에서 반려동물인 개에서 파지를 활용하여 황색포도알

균 (*S. aureus*)에 의한 피부염 및 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의한 외이염, 대장균(E. coli)에 의한 비뇨기감염, 다양한 항생제 다제 내성균을 포함한 세균성 질병에 대한 치료제로서 연구가 진행되고 있다. 유럽의 조지아 Eliava 연구소는 2010년에서 2013년까지 대량의 파지를 분리 및 분양받아 수만 명의 사람에게 파지를 이용하여 950여명의 환자에게 특이 파지를 이용한 피부감염, 설사, 요도감염 등의 치료에 활용하였으며, 병원체로는 대장균증, 포도알균 및 클렙시엘라 감염병 등이 주를 이루었다. 또한, 유럽의 경우 화상 환자에 대장균과 슈도모나스 치료제로서 박테리오파지를 사용하는 프로젝트도 진행되었다. 또한, 2016년과 2019년에는 건강기능식품과 화장품으로서 각각 상용화되어 사람에게 활용되고 있다. 최근 미국질병관리본부(CDC)에서는 사람에서 메티실린 내성 황색포도알균(MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)에 대한 치료제로서 임상 2상까지 진행되었다.

위와 같이 최근에 국내외에서 식품을 비롯하여 산업동물과 반려동물, 그리고 사람에서 식중독균 및 항생제 내성균 제어를 위하여 파지 관련 연구와 상용화가 활발하게 진행되고 있다. 이 논문에서는 파지의 특성 및 역사, 축산물을 중심으로 식품에서의 식중독균 제어를 위한 동물용 치료제와 식품 첨가제로서의 활용되기 위한 박테리오파지의 요건과 외국에서의 상용화 동향을 소개하고자 한다.

본론

1. 박테리오파지의 구조 및 특성

박테리오파지란 bacteria(세균)를 숙주로 하는 바이러스를 통칭하는 말로, 간단하게 파지(phage)라고 하기도 한다. 1915년 영국의 프레더릭 트워트와 1917년 프랑스의 펠릭스 데렐이 박테리아를 파괴하는 바이러스인 박테리오파지를 발견하였으며, 박테리오파지란 '박테리아 포식자'라는 뜻으로 가장 큰 박테리오파지의 크기가 약 1 마이크로미터로 박테리아의 약 5~100분의 1 정도이다. 박

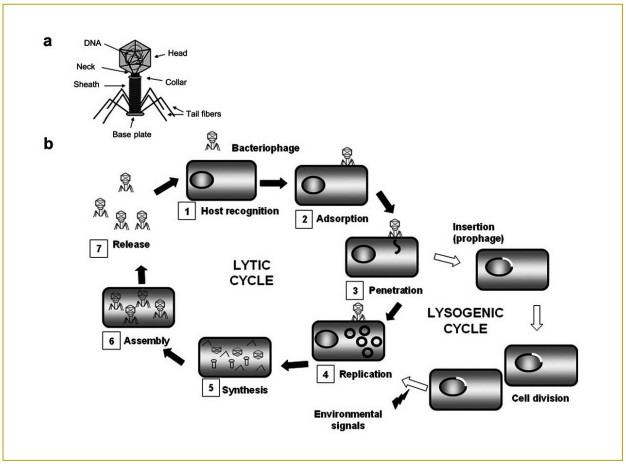

Figure 1. 박테리오파지의 구조(a) 및 생활사(b)

테리오파지는 다른 바이러스와 마찬가지로 기본적으로 유전자인 DNA 또는 RNA를 단백질이 둘러싸고 있는 형태를 이루고 있다. 전체적으로 머리(head), 몸(sheath), 꼬리(tail fiber) 3가지 구조로 이루어져 있으며〈Fig. 1a〉, 머리의 형태는 정이십면체 형태를 가지고 있으며, 꼬리는 박테리오파지가 숙주세포에 자신의 유전물을 주입시킬 때 사용한다.

박테리오파지는 박테리아를 숙주세포로 삼기 때문에 주로 박테리아가 널리 분포되어 있는 곳에 존재한다. 특히, 세균이 많이 번식하는 토양, 물, 하수구 및 동물 및 사람의 장에 많이 분포하는 것으로 알려져 있다. 박테리오파지는 특정 박테리아에 선택적으로 감염되는데, 이는 특이 파지의 미부 섬유(tail fiber)가 박테리아에 특정 막 단백질, 일종의 리셉터(수용체) 단백질에 특이적으로 접착해야 감염이 가능하기 때문이다. 일부 박테리오파지는 단 한 종의 박테리아만 감염시킬 정도로 특이성을 가지며, 여러 속을 감염시킬 수도 있으나 이 경우 역시 숙주가 되는 박테리아들은 계통학적으로 밀접하게 연관되어 있다.

박테리오파지는 생활사에 따라 독성 파지(virulent phage)와 용원성 또는 잠재성 파지(temperate phage)로 구분된다. 독성 파지는 용균성 주기(lytic cycle)를 따르므로 세균 내에서 증식하고 결국 세균을 파괴하여 파지 자손

을 방출한다. 반면에 용원성 또는 잠재성 파지는 용원성 주기(lysogenic cycle)를 거치므로 세균의 염색체로 파지 DNA가 삽입되고 용균성 주기로 들어가기 전까지 숙주 유전체의 일부로서 복제된다. 그리하여 용원성 세균은 그 파지와 같거나 유사한 파지로 감염되면 면역성을 가지게 된다. 용균성 주기에서 숙주 인지와 흡착은 세균의 특정한 리셉터를 식별하는 파지 꼬리 관련 단백질에 의해 부분적으로 매개된다. 비가역적인 흡착 하에서 파지는 숙주세포 RNA 중합효소에 의해 전사되는 핵산을 주입하고 파지 유전체가 다수 복제되어 파지 구조 단백질 생산 방향으로 진행되어 새로운 완전한 바이러스로 조합하여 결국 숙주 세균을 파괴시킨다(Fig. 1b).

Table 1. 박테리오파지가 생물학적 제어제로서 활용되기 위한 주요 요건

구분	특성	세부 내용
파지의 특성	다양성	– 파지 유래 – 파지마다 세균 숙주가 다양
	특이성 (특정 세균만 공격)	– 파지의 고유한 특성 – 특이 치료 – 수용체 상호작용 – 기타 특이 요인 (유전적 발현 및 증식) – 미생물 군집에 대한 제한적 영향
유전적 특성	파지의 유전자 분석	– 용균성 파지일 것 – 항생제 내성 관련 유전자 부재 – 독소 유전자 부재
	유전적 전달	– 용원성 전환 유전자 부존재 – 형질도입 표시 – 숙주 유전자의 부존재
면역반응	항원성	– 포유류 숙주에 대한 수동 면역반응
안전성	사람 세포에 작용하지 않음	– 포유류 숙주에는 영향을 주지 않음
	발열원성 물질	– 정제, 무균, 낮은 내독소 – 그람음성균 숙주: 내독소 – 그람양성균 숙주: 발열원성
	숙주 유래 유전자	– 숙주 세균 유래 DNA : 제조 과정에서 제거됨을 증명
효능	파지 칵테일	– 치료의 범위 – 적절한 활동 – 파지의 효능 검사 – 적절한 분석, 제조, 통제 – 투여 방법
일반 사항	물리, 화학적 특성	– pH, 삼투압 농도
기타 불순물	기타 불순물 포함 여부	– 제조 시 화학제의 사용한 경우

* 출처; FDA eIND, EU-EMA Committe for Veterinary Medicine Products(2023년 1월)

파지가 생물학적 제어제로서 사용되기 위해서는 일반적으로 다음과 같은 특성을 가져야 한다. ① 타겟으로 하는 미생물 종 또는 속을 감염 시킬 수 있는 광범위한 숙주를 가져야 한다. ② 대상 미생물을 파괴시킬 수 있는 병원성이 있어야 한다. ③ 비병원성 숙주에도 전파되어야 한다. ④ 상업적으로 사용되는 모든 파지의 유전체 염기서열이 알려져 있어야 한다. ⑤ 세균 DNA와 같이 파지 유래 DNA가 아닌 다른 DNA로 형질도입이 되지 않아야 한다. ⑥ 파지에는 잠재적인 알러지 유발 단백질이나 병원성 관련 유전자가 없어야 한다. ⑦ 동물에게 경구투여 시 부작용을 나타내지 않아야 한다. ⑧ 파지 기반 제품이 식품에 사용되기 위해서는 GRAS(Generalized Recognized as Safe)와 같은 식품첨가물 규제 승인이 있어야 하며, 오랜 기간 저장하며 사용 시에 충분히 안정적이어야 한다. ⑨ 파지 제품의 대량생산이 가능해야 한다. 최근 미국의 FDA와 유럽의 동물약품 규제기관에서는 박테리오파지가 식품첨가제, 동물약품 등 생물학적 제어제로서 활용되기 위한 요건으로서 파지의 특성, 유전적 전달, 면역반응, 안전성 및 효능 등에 대한 자료를 요구하고 있다(Table 1).

2. 세균 치료제로서 박테리오파지의 역사

박테리오파지는 세균을 숙주세포로 하는 바이러스로 세균에 기생하여 균체를 녹인 후 세균에 감염되어 숙주를 파괴시키는 살균 능력에 힘입어 1920년대부터 천연항생제로 사용되었다(Table 2). 1940년대 초반 페니실린의 대량보급, 파지의 보관 및 저장의 불편함으로 인해 대중의 관심에서 멀어졌다. 즉, 박테리오파지의 경우에 특정 세균에만 작용하기 때문에 환자별로 원인균을 파악하고, 감수성 있는 파지를 찾아 치료해야 하는 번거러움이 박테리오파지의 퇴출 요인이 되었다. 하지만, 러시아, 조지아, 폴란드 등의 동유럽 국가와 독일과 프랑스의 일부 학자들은 파지 치료법을 계속 연구하였고, 1980년도에 송아지, 자돈, 어린 양의 대장균성 설사병에 대한 파지의 임상실험이 성공하였다.

1990년대 이후 축산물의 경우에 항생제 잔류와 항생제

Table 2. 박테리오파지의 치료제로서 주요 역사

년도	박테리오파지의 치료제로서 주요 역사
1915년	박테리오파지 최초 발견
1920년대	박테리오파지 사람과 동물의 세균성 감염 치료제로 사용
1940년대	항생제(페니실린) 보급으로 박테리오파지의 제한적 사용(일부 동유럽 국가)
1980년대	송아지, 자돈, 어린양의 대장균성 설사병에 대한 파지의 임상실험 성공
1990년대	항생제 내성 문제로 사료첨가제로서 항생제 사용 규제 시작
2000년대	산업동물에서 박테리오파지의 폭넓은 연구 및 사용
2006년	박테리오파지가 식품첨가제로서 FDA 승인
2010년대	반려동물 및 사람에 대한 치료제로서 연구
2020년대	사람에서 MRSA 균주 등 항생제 내성균에 대한 치료제로서 임상시험

내성을 가진 세균이 문제시되고, 사람과 동물 간에 전파될 수 있어 식용 동물에 있어서 사료첨가제로서 항생제 사용에 대한 규제가 시작되었다. 그리하여 항생제 내성균 제어를 위한 항생제 대체재 개발 및 사용이 전 세계적으로 중요한 이슈가 되어 박테리오파지의 잠재력은 소, 돼지, 닭 등의 산업 동물 분야에서 세균성 질병의 치료 및 예방에 있어서 2000~2010년에 다시 한번 주목받게 되었다. 즉, 숙주 특이성을 갖는 파지는 특정 세균만 제거함으로서 항생제 처방에 따른 내성 및 부작용을 최소화할 수 있고, 세균 내에서 증식이 용이하여 경제성이 높아 폭넓게 연구되었다. 특히, 식중독균을 포함하여 항생제 내성 균주의 치료제로서 파지에 대한 관심이 커짐과 더불어 다양한 분야에서 사용되기 시작하였다. 그리하여 미국, 유럽, 호주 등에서 승인받은 식품 보존제 및 치료용 파지는 매우 다양하며, 주로 *L. monocytogens* , *Salmonella spp, E. coli, S. aureus* 등이 대부분을 차지하고 있다. 국내에서도 다양한 분야에서 파지를 활용한 사료첨가제로서의 활용 및 동식물의 세균성 질병의 진단, 치료, 예방을 위한 연구가 진행되고 있다.

최근 외국에서는 반려동물인 개에서도 파지를 활용하여 녹농균에 의한 외이염 치료, 대장균에 의한 방광염 치료

Table 3. 그람 음성 및 양성균에 대한 박테리오파지의 효능

세균	원인체	전파경로	파지의 효능 인정
Gram negative	*Shigella* spp. (*S. flexneri, S. sonnei, S. boydii S. dysenteriae)*	Soft cheese, dairy, vegetables, meat products, water, contact via fomites	lytic phage Sfk20 ShigaShield™ cocktail
	Acinetobacter baumannii	Fruit, vegetables, meat, fish, dairy, water	pIsf-AB02 via endolysin activity
	E. coli species (STEC O157:H7)	Fruit, vegetables, meat, fish, dairy, water transmission	Pyo-bacteriophage, Intesti-bacteriophage, EcoShield, Ecolicide® (Ecolicide PX™), Secure Shield E1
	Pseudomonas aeruginosa		Pyo-bacteriophage, Intesti-bacteriophage
	Salmonella spp. (*S.*Typhimurium)	Fruit, vegetables, seafood, dairy, poultry	*Salmonella* typing phage 12, SJ2, SCPLX-1, SalmoFresh™
Gram positive	*Staphylococcus* species (*Staphylococcus aureus*, MRSA)	Unwashed handled foods, meat and meat products, poultry, egg products, milk, dairy products, salads, cream-filled pastries and cakes, sandwich fillings	vB_SauS-phi-IPLA35, vB_SauS-phi-SauS-IPLA88 SES-bacteriophage, Intesti-bacteriophage, Stafal®
	Listeria monocytogenes	Fish and fish products, mixed meat, cheese, ready to eat food, pasteurized milk, ice cream, raw vegetables, raw poultry	ListShield™ (formerly LMP-102), PhageGuard Listex™ (formerly Listex™; P100)
	Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium	Meat, food of animal origin	Podoviridae phages—EF62phi, Orthocluster VI, phage phiFL4A
	Clostridioides difficile	Meats, vegetables, and shellfish	myovirus FMMP02, 'CD119 and phiCDHM1, 'CD27 and FMMP04 and two morphologically distinct siphoviruses (SVs) 'CD6356 and 'CD38-2
	Clostridium perfringens	Poultry meat	INT-401TM
	Campylobacter jejuni	Raw or undercooked poultry products water	F2, *C. jejuni* typing phage 12673

* 출처; Antibiotics 2022, 11, 1324.

등 다양한 항생제 다제 내성 세균성 질병에 대한 치료제로서의 연구가 광범위하게 진행되고 있으며, 인의 분야에서도 MRSA, *Acinetobacter baumannli* 등 항생제 내성균 치료에 폭넓게 연구되고 있다(Table 3). 위와 같이 파지가 갖고 있는 특성 및 장단점에 의하여 100여 년 동안 여러 가지 요인에 의하여 역사적으로 큰 변화가 있었다.

3. 박테리오파지 관련 규제 및 인허가 제품

미국의 생명공학기업인 인트라리틱스(Intralytix)는 2006년 식품 보존제(food preservation)로서 식중독 원인균인 리스테리아를 억제하기 위한 박테리오파지 스프레이(spray)인 ListShield의 판매 허가를 미국식품의약국(FDA)으로부터 처음으로 승인받았다(Table 4). 2011년에는 *Salmonella* spp., *E. coli* O157:H7 특이 박테리오파지 제품(EcoShield™) 허가를 FDA로부터 Food

Contact Notofication (FCN)으로 승인받았으며, FCN은 GRAS(Generalized Recognized as Safe)로 개정되어 이들 제품들은 식품첨가물로서 추가로 인증을 받고 판매되고 있다. 미국 Omnilytics의 BacWash, ECL YPSE-STEC 제품도 농무부(USDA)와 FDA로부터 각각 승인을 받았다. 최근에는 폴란드 Proteon Pharmaceuticals사의 살모넬라 특이 파지 제품이 유럽식품안전청(EFSA)의 승인을 받았다. 또한, 네덜란드의 Micreos Food Safety사도 LISTEX™ P100를 *Listeria* 특이적 천연 파지 제품으로 GRAS로 승인받았다. 이외에도 캐나다, 이스라엘,

Table 4. 식중독균 제어를 위해 승인받은 박테리오파지 (2023년 3월 기준)

Company	Phage Product	Target Organism(s)	Regulatory
Fink TEC GmbH (Hamm, Germany)	Secure Shield E1	*E. coli*	FDA, GRN 724
Intralytix, Inc. (Baltimore, MD, USA)	Ecolicide™ (EcolicidePX™)	*E. coli* O157:H7	USDA, FSIS Directive 7120.1
	EcoShield™	*E. coli* O157:H7	FDA, FCN 1018; Israel Ministry of Health; Health Canada
	ListShield™	*L. monocytogenes*	FDA, 21 CFR 172.785; FDA, GRN 528; EPA Reg. No. 74234-1; Israel Ministry of Health; Health Canada
	SalmoFresh™	*Salmonella* spp.	FDA, GRN 435; USDA, FSIS Directive 7120.1; Israel Ministry of Health; Health Canada
	ShigaShield™ (ShigActive™)	*Shigella* spp.	FDA, GRN 672
	EcoShield PX™	Shiga toxin-producing *E. coli*	FDA, GRN 834
	CampyloShield™	*Campyloacter jejuni*	FDA, GRN 966
Micreos Food Safety (Wageningen, Netherlands)	PhageGuard Listex™	*L. monocytogenes*	FDA, GRN 198/218; FSANZ; EFSA; Swiss BAG; Israel Ministry of Health; Health Canada
	PhageGuard S™	*Salmonella* spp.	FDA, GRN 468; FSANZ; Swiss BAG; Israel Ministry of Health; Health Canada
	PhageGuard E™	*E. coli* O157:H7	FDA, GRN 757
Passport Food Safety Solutions (West Des Moines, IA, USA)	Finalyse®	*E. coli* O157:H7	USDA, FSIS Directive 7120.1
Phagelux (Shanghai, China)	SalmoPro®	*Salmonella* spp.	FDA, GRN 752
Proteon Pharmaceuticals (Poland)	Bafasal®	*Salmonella* spp.	EFSA
Gum Products International (Ontaio, Canada)	GPI Biotech VAM-S	*Salmonella enterica*	FDA GRN 917
Omnilytics (Salt Lake City, UT, USA)	ECL YPSE-STEC	Shiga toxin-producing *E. coli*	FDA GRN 827
	BacWash™	*Salmonella enterica*, *Escherichia coli* O157:H7	USDA

* 출처; Animal Health Research Reviews 2020, 21:69-83 & FDA website

호주, 뉴질랜드 등의 업체에서 규제 기관의 인허가를 받고 판매하고 있다. 우리나라도 옵티팜, CJ제일제당, CTC바이오 등 생명과학업체에서 돼지와 닭의 *Salmonella* spp., *E. coli* O157:H7 등 병원성대장균, *C. perfringens* 등 세균성 질병의 제어를 위해 5종의 파지가 사료공정서(미생물제-박테리오파지)에 사료첨가제로서 등록되어 있다.

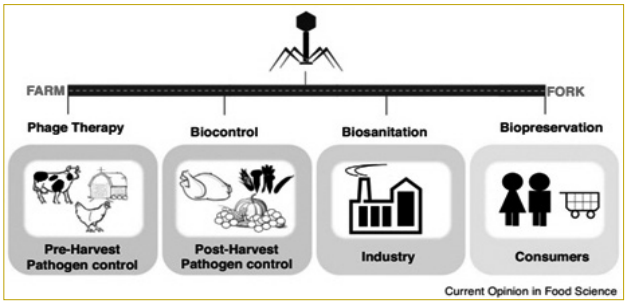

Figure 2. 식품의 생산에서 소비까지 전단계에서 박테리오파지 활용

4. 농장에서 식탁까지 식중독균 제어를 위한 파지의 활용

파지는 특정 병원성 세균에 선택적으로 작용하기 때문에 다른 정상 세균총에 영향을 미치지 않고, 항생제 내성균이 출현하지 않기 때문에 농장(동물)에서의 치료제(food chain)에 걸쳐서 식중독균의 제어를 위해 사용될 수 있다(Fig. 2). 즉, 파지를 이용하여 병원성 세균의 제어를

Table 5. 식중독균에 대한 박테리오파지의 세균 감소 효과

Phage cocktail	Target organism	Food matrix	MOI	Bacterial reduction
SalmoFresh™	*S.* Typhimurium, *S.* Heidelberg, *S.* Enteritidis	Chicken breast fillets	10^2 10^3	0.6 log CFU/g 1.1 log CFU/g
ShigaShield™	*Shigella sonnei*	Smoked salmon	2.25×10^4	1.098 log CFU/g
SalmoFresh™	*S.* Heidelberg	Turkey breast	10^4	1.3 log CFU/g
Finalyse™	*E. coli*	Live cattle	$\sim 3 \times 10^{10}$ phage /head of cattle in a gal. of water	6.6 % reduction in prevalence
SE07	*S.* Enteritidis	Liquid egg Beef Chicken	10^5 10^7 10^7	1.96 log CFU/ml 2.03 log CFU/ml 2.18 log CFU/ml
Salmonelex™	*S.* Newport, *S.* Typhimurium, *S.* Heidelberg, *S.* Enteritidis	Skinless chicken legs and thighs	10^3	0.39 log CFU/cm^2
ListShield™	*L. monocytogenes*	Spanish dry cured ham	10^4	3.5 log CFU/cm^2
vB_SauS-phi-IPLA35, vB_SauS-phi-SauS-IPLA88	*S. aureus*	Fresh cheese	10^6	3.83 log CFU/g
phiCcoIBB35, phiCcoIBB37, phiCcoIBB12	*C. jejuni*	Live chickens	10^7 (in feed) 10^6 (oral gavage)	1.96 log CFU/g 1.69 log CFU/g
CP68, CP14	*C. jejuni*	Live chickens	5×10^8, 5×10^{10}	3 log CFU/g
DT6	*E. coli*	Milk	2.4×10^4	1.1 log CFU/ml
wksl3	*S.* Enteritidis	Chicken skin	5×10^3	2.43 log CFU/cm^2
Team1, P68, LH1-MUT	*S. aureus*	Cheddar cheese	1.5×10^2	2 log CFU/ml

* 출처; Current Opinion in Biotechnology 2020, 61:38-44.

표 6. 축산식품에서 상업적으로 이용 가능한 박테리오파지의 활용 분야 및 방법

단계	제품명	대상 세균	활용 분야 및 방법	참고문헌
생산(농장) Pre-harvest	PLSV-1™	*Salmonella* spp.	가축 및 애완동물의 질병 치료 및 예방	Polaska and Sokolowska, 2019
	INT-401™	*Clostridium perfringens*	닭에 경구 투여 또는 사료에 첨가	Osei et al., 2022, Miller et al., 2010
	Finalyse®	*Shiga toxin-producing E. coli*	소의 사료첨가제 또는 도축 전 생체 털에 직접 분무 소독	Xu et al., 2021
	Ecolicide PX™	*Escherichia coli* O157:H7	생체에 직접 분무	Osei et al., 2022
	Bafasal®	*Salmonella* spp.	사료 또는 음수에 첨가	Osei et al., 2022
	LUZON	*Staphylococcus, E. coli, P. aeruginosa or Salmonella*	돼지 농장 내 분사	Osei et al., 2022
	SHIJUNSHA	*Staphylococcus, E. coli, P. aeruginosa or Salmonella*	닭 농장 내 분사	Osei et al., 2022
	Biotector	*Salmonella, C. perfringens and E. coli*	양계 및 양돈 사료에 첨가	Osei et al., 2022
	BacWash™	*Salmonella* spp.	가축 생체에 직접 세척 또는 분무	Zbikowska et al., 2020
도축/가공 및 포장 Post-harvest	PhageGuard S™	*Salmonella* spp.	식품 및 도계에 직접 분무 또는 침지	Osei et al., 2022
	PhageGuard E	*Escherichia coli* O157:H7	소 도체, 부분육 및 식품에 분무	Osei et al., 2022
	ListShield™	*Listeria monocytogenes*	식품 표면, 식품 포장 전 제품 및 가공장 내 환경에 직접 분무	Osei et al., 2022, Xu et al., 2021
	SalmoFresh™	*Salmonella* spp.	소, 돼지, 닭의 도체에 직접 분무	Xu et al., 2021
	EcoShield™	*Escherichia coli* O157:H7	식품 표면, 식품 포장 전 제품 및 가공장 내 환경에 직접 분무	Xu et al., 2021
	ShigaShield™	*Shigella* spp.	육류, 조류의 즉석섭취식품과 치즈를 포함하는 낙농제품 및 가공장 내 환경에 직접 분무	Osei et al., 2022
	SalmoPro™	*Salmonella spp.*	육류, 닭 및 계란 제품에 직접 분사,	Xu et al., 2021
	PhageGuard Listex™	*Listeria monocytogenes*	육류, 연어 즉석섭취식품과 치즈 제품 및 가공장 내 표면에 분사	Xu et al., 2021
기타 (펫푸드)	SalmoLyse™	*Salmonella* spp.	펫푸드에 첨가	Osei et al., 2022
	Ecolicide™	*Escherichia coli* O157:H7	펫푸드에 첨가	Polaska and Sokolowska, 2019
	ListPhage™	*Listeria monocytogenes*	펫푸드에 첨가	Polaska and Sokolowska, 2019

* 출처; AIMS Microbiology 2019, 5:324–346, Viruses 2022, 14:1996, & Food Science 2021, 86:3349–3373.

통한 동물의 질병 방제, 식품의 안전성을 확보하기 위한 식중독 세균의 저감화 기술개발, 부패세균의 제어를 통한 식품의 신선도 유지에 활용되고 있다.

생산단계인 닭 농장에서 *S.* Enteritidis 세균에 특이적인 파지를 음수 또는 분무 방법으로 장기 내 균 억제 효과가 확인되었다. *C. jejuni*의 경우에는 닭에 음수 투여와 도체에 분무 활용 시, *E. coli* O157:H7 균주는 소와 양에 경구 투여시, *L. monocytogenes*는 소와 치즈에 활용시, *S. aureus*는 치즈에 각각 파지를 적용하여 감소효과를 확인하였다(Table 5).

또한, 도축장에서의 도축 전 생체에 직접 세척 또는 분무를 할뿐만 아니라 닭 도체 및 도축 기구의 표면과 도축장 환경에서의 교차오염 방지와 제어를 위한 소독제로서로 사용되고 있다. 살모넬라균 등 식중독균에 대하여 닭 이외에 돼지, 소 등의 동물에 음수 투여로 인한 감소 효과가 보고되었다. 파지의 활용 방법으로는 생체에 직접 분무하거나 사료 또는 음용수에 첨가하여 경구로 투여하여 농장단계(pre-harvest)에서 파지를 사용하고 있다.

도축과 가공 및 포장 단계(post-harvest)에서도 파지를 광범위하게 사용해 오고 있다. 제품의 포장 전 단계인 도축장 및 가공장에서 식품 또는 사료 제품의 표면, 즉석섭취식품, 유제품, 계란 등의 식품과 이들 작업장 환경 내에 직접 파지를 분무하여 최종 식품과 사료 내로 식중독균의 유입을 최대한 차단하고 있다. 따라서, 파지는(Fig. 3)에서와 같이 생산단계인 소, 돼지, 닭 농장에서부터 도축장, 그리고 치즈를 포함하는 낙농제품 및 육가공장 및 주변 환경, 즉석섭취식품 공장 등에 음수 또는 경구투여와 함께 분사 및 안개 분무 등의 다양한 형태로 널리 활용되고 있다(Table 6). 이외에도 펫푸드에 파지가 첨가되어 살모넬라 등 식중독균의 제어에 활용되고 있다.

Figure 3. 축산식품에서의 생산, 도축, 가공 및 포장 단계에서의 박테리오 파지 사용 방법

결론

파지는 자연계에 널리 분포하고 있으며, 특정 숙주 박테리아를 감염시키는 바이러스로서 식품에 활용시 안정적이며, 식품의 질에 양양을 주지 않는 장점이 있다. 그리하여 유럽, 미국의 경우에는 농산물 및 축산업 분야와 식품 가공시설에서 식품 보존제 또는 소독제로서 *Listeria, E. coli* O157:H7, 살모넬라균 등의 식중독균의 제어를 위하여 유럽식품안전청, 미국식품의약국과 농무부 등의 국가 규제 기관의 인허가를 받고, 널리 활용되고 있다. 최근에는 파지를 이용한 산업동물에서의 항생제 대체 연구뿐만 아니라 반려동물 및 사람에서 항생제 내성균 치료제로서의 연구가 광범위하게 이루어지고 있다. 국내의 경우에 현재 닭, 돼지 등의 산업동물에게 *Salmonella* spp., *E. coli* O157:H7, *C. perfringens*, 등의 질병 예방과 치료를 위해 사료, 음수 형태로 제품 개발 및 상용화가 이루어지고 있다. 앞으로는 외국에서와 같이 동물을 도축하기 전에, 또는 즉석섭취식품 및 가공식품의 포장 단계에서 파지를 대용량의 안개 분무 형태로 사용하여 식중독균에 대한 제어를 통한 보존성 및 안전성 향상을 위한 식품 보존제 및 식품 소독제로서 그리고 항생제 내성균에 대한 치료제로서의 연구와 상용화가 더욱 활성화되어야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Alomari MMM, Dec M, Urban-Chmiel R. (2021) Bacteriophages as an alternative method for control of zoonotic and foodborne pathogens. *Viruses* 13:2348.

2. Atterbury, RJ, Van Bergen MA, Ortiz, F, Lovell, MA, Harris, JA, De Boer, A. (2007). Bacteriophage therapy to reduce *Salmonella* colonization of broiler chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 73:4543-4549.

3. Bach, SJ, McAllister, TA, Veira, DM, Gannon, VPJ, Holley, RA. (2003). Effect of bacteriophage DC22 on *Escherichia coli* O157:H7 in an artificial rumen system (Rusitec) and inoculated sheep. *Anim*. Res. 52:89-101.

4. Bae D, Lee J, Chae J, Kim J, Eun J, Lee K, Seo K. (2021). Characterization of a novel bacteriophage φCJ22 and its prophylactic and inhibitory effects on necrotic enteritis and *Clostridium perfringens* in broilers. *Poultry Science* 100:302-313.

5. Borie, C, Albala, I, Sanchez, P, Sanchez, ML, Ramirez, S, Navarro, C. (2008). Bacteriophage treatment reduces *Salmonella* colonization of infected chickens. *Avian Dis*. 52:64-67.

6. Callaway, TR, Edrington, TS, Anderson, RC, Jung, YS, Genovese, KJ, Elder RO. (2003). Isolation of naturally-ocurring bacteriophage from sheep that reduce populations of *E.coli* O157:H7 *in vitro* and *in vivo*. Proc. 5th Int. Symp. on Shiga Toxin-Producing *Escherichia* coli infections. Edinburgh, UK.

7. Callaway, TR, Edrington, TS, Braban, AD, Kutter, ES, Anderson RC, Nisbet DJ. (2006). Isolation and Use of Bacteriophage to Reduce *E.coli* O157:H7 Populations in Ruminants. Proc. Int. Conf. Perspect. Bacteriophage Preparation p72-83.

8. Cristobal-Cueto P, García-Quintanilla A, Esteban J, García-Quintanilla M, (2021). Phages in food industry biocontrol and bioremediation. *Antibiotics* 10:786.

9. Dec M, Wernicki A, Urban-Chmiel R. (2020). Efficacy of experimental phage therapies in livestock. *Animal Health Research Reviews* 21:69–83.

10. Florentin, L, Vieira, ND, Barioni, W, Jr. (2005). Oral Treatment with bacteriophages reduces the concentration of *Salmonella* Enteritidis PT4 in caecal contents of broilers. *Avian Pathol*. 34:258-263.

11. Food and Drug Administration. (2023). GRAS notices. Available at https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?order=DESC&set=GRASNotices&search=phage&cat=&sort=GRN%5FNo&startrow=1&type=basic.

12. Garcia P, Martinez B, Obeso JM, Rodriguez A. (2008). Bacteriophages and their application in food safety. *Lett. Appl. Microbiol.* 47:479-485.

13. Goode, D, Allen, VM, Barrow, PA. (2003). Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of chicken skin by application of lytic bacteriophages. *Appl. Environ. Microbiol*. 69:5032-5036.

14. Hyla K, Dusza I, Skaradzi ´nska A. (2022). Recent Advances in the Application of Bacteriophages against Common Foodborne Pathogens. *Antibiotics* 11:1536.

15. Isabel Titze, Tatiana Lehnherr, Hansjörg Lehnherr and Volker Krömker. (2020). Efficacy of Bacteriophages Against *Staphylococcus aureus* Isolates from Bovine Mastitis. *Pharmaceuticals*, 13:35.

16. Kim, KP, Klumpp, J, Loessner, MJ. (2007). *Enterobacter sakazakii* bacteriophages an prevent bacterial growth in reconstituted infant formula. *Int. J. Food Microbiol*. 115:195-203.

17. Lewis R, Hill C. (2020). Overcoming barriers to phage application in food and feed. *Current Opinion in Biotechnology* 61:38-44.

18. Mary Garvey. (2022). Bacteriophages and Food Production: Biocontrol and Bio-Preservation Options for Food Safety. *Antibiotics* 11:1324.

19. Miller R, Skinner WEJ, Sulakvelidze A, Mathis GF, Hofacre CL (2010). Bacteriophage therapy for control of necrotic enteritis of broiler chickens experimentally infected with *Clostridium perfringens. Avian Dis*. 54:33-40.

20. Osei EK, Mahony J, Kenny JG. (2022). From farm to fork: *Streptococcus suis* as a model for the development of novel phage-based biocontrol agents. *Viruses* 14:1996.

21. Polaska M, Sokolowska B. (2019). Bacteriophages—a new hope or a huge problem in the food industry. *AIMS Microbiology* 5:324-346.

22. Sanna M. Sillankorva, Hugo Oliveira, Joana Azeredo. (2012). Bacteriophages and their role in food safety. *Int. J. Microbio*. 863945:13.

23. Sheng H, Knecht HJ, Kudva, IT, Hovde CJ. (2006). Application of bacteriophages to control intestinal *Escherichia* coli O157:H7 levels in ruminants. *Appl. Environ. Microbiol*. 72:5359-5366.

24. Squires RA. (2018). Bacteriophages therapy for management of bacterial infections in veterinary practice: What was once old is new again. *New Zealand Veterinary Journal* 66:229-235.

25 Xu Y. (2021). Phage and phage lysins: New era of bio-preservatives and food safety agents. J. Food Sci. 86:3349-3373.

26. Zachary D. Moye, Joelle Woolston, Alexander Sulakvelidze. (2018). Bacteriophage Applications for Food Production and Processing. *Viruses* 10:205.

27. Żbikowska K, Michalczuk M, Dolka B. (2020). The use of bacteriophages in the poultry industry. *Animals* 10:872.