J. Fd Hyg. Safety 9(4), S15-S26(1994)

우유 중 함유된 rbST의 인체에 대한 안전성

Human Safety of rbST Contained in Milk

송 지 용

럭키기술연구원 바이오텍연구소

ABSTRACT—Bovine somatotropin(bST) or bovine growth hormone (bGH) is a protein of 191 amino acids produced by the anterior pituitary gland of cattle. Recombinant bovine somatotropin(rbST) is biosynthetic versions of the naturally occurring pituitary hormone in cows. The use of rbST in dairy cows promises to improve the efficiency of milk production around the world. Using recombinant DNA technology, bST can now be produced in commercial quantities. The recombinant bST(rbST) is biologically identical to the found in the bovine pituitary. Milk from rbST-treated cows has been found to have the same nutritional value and composition as milk from untreated cows. In November of 1993, rbST finally was approved by the FDA, nearly 10 years after filing a licence applica-tion. rbST has been one of the most extensively studied animal drug products to be reviewed by the agency. Three scientific facts will help to reassure the public about the safety of the milk supply.: 1. rbST has no biological activity in humans when indigested orally or when given by intramuscular injection. 2. Insulin-like growth factor 1(IGF-1) is not orally active. Any changes in IGF-1 levels in milk are well within normal variation and are lower than those reported in human milk. 3. All cow's milk contains bST, and no significant change in bST levels in milk occurs as a result of giving cows supplemental bST. Based on the scientific evidence, the public can be confident that milk and meat from rbST-treated cows is safe to consumers.

Key words □ Bovine somatotropin, Bovine growth hormone, Cattle, Cows, Insulin-like growth factor-1

I. 서 론

Somatotropin(ST)은 GH(growth hormone)또는 STH(somatotropic hormone)라 불리며 동물의 시상하부에서 분비되는 GHRH(growth hormone releasing hormone)의 자극에 의하여 뇌하수체 전엽에서 분비되는 단백질이다.[1,2] 분비된 ST는 직접 또는 간접적인 방법으로 표적기관에 작용하여 동물의 정상적인 성장 및 젖의 분비 등에 중추적인 역할을 담당한다.[1,2]한편, bovine somatotropin(bST)은 소에서 생산되는 ST로서 191개의 아미노산(amino acids)으로 구성된 polypeptide로서 분자량은 약 22 KD로 알려져 있다.[1,2] 1937년 Asimov와 Krouze[3]가 뇌하수체 추출물을 젖소에게 투여하여 우유 생산량을 증가시켰다는 사실이 밝혀진 후로 bST에 대한 관심과 연구는 계속 이루어져 왔으며 이러한 가운데 최근 유전공학 기법 중의 하나인 DNA 재조합기술(recombinant DNA technology)의 발전에[4] 따른 bST의 대량생산이 가능하게되어 bST에 대한 활발한 연구가 진행된 바 있다.

bST는 2세 미만의 어린 소에서는 성장을 촉진하는 성장호르몬으로 작용하며 젖소에서는 우유생산에 food energy가 보다 많이 이용될 수 있도록 조절하는 기능을 가지고 있다. 즉, bST를 젖소에게 투여하면 유전형질, 투여기간, 비유시기 및 사양환경 등에 따라 차이는 있으나 우유생산량이 약 15~35% 가량 증가하고 사료 효율은 약 5~15% 정도 향상된다.[5-12] 현재 rbST의 제조과정은 Insulin이나 hGH(human growth hormone)에서와 유사하다. 유전공학 기술로 제조된 Insulin , hGH는 FDA의 승인을 얻어 정식 시판되고 있었으며 bST의 경우, 한동안 사람에 대한 안전성에 문제가 있는 것처럼 의구심을 가지고 보는 경향이 있었고, 상당기간 미국 FDA의 사용허가가 지연되기도 하였으나 이제는 FDA도 안전성에 하등 문제가 없다는 최종결론을 내려 1993년 11월에 마침내 rbST에

대한 제조판매 승인을 결정하게 되었다.

본고에서는 rbST의 안전성에 대하여 그동안 실시되어온 국내외 연구결과의 요약을 통해 rbST의 인체에 대한 안전성을 확인하고자 한다.

II. 본 론

1. rbST 투여가 우유조성에 미치는 영향

수많은 bST 투여 시험결과 bST투여에 의한 우유조성의 변화는 없는 것으로 나타났다.[5-21,25,26]

(1) 젖소의 우유조성은 근본적으로 산차, 비유단계, 계절 및 사료 등의 사양조건에 따라 차이가 나타난다.[13,26]

(2) 유지방, 유단백, 유당, 비타민 및 광물질 등의 함량에 유의적인 변화가 없었으며 향기(flavor), 맛 등에도 차이가 전혀 없었다.[5-21,25,26]

(3) rbST를 투여하여 생산된 우유의 유제품 제조 특성에도 변화가 없었다.[9,13,26] (pH, freezing point, alcohol stability, cheese-making properties 등)

Table 1. rbST 투여가 우유조성에 미치는 영향 (해외시험)[14]

	대조군	500 mg rbST/14 d
유지방, %	3.67	3.76
유단백, %	3.24	3.32
유당, %	4.81	4.85
무지고형분, %	8.75	8.83
총고형분, %	12.44	12.57
Casein, %	2.53	2.56
True protein, %	3.08	3.13
Casein as % of true protein	82.07	81.61

Barbano *et al.*, *J. Dairy Sci.*, **75**, 1775-1793 (1992).

Table 2. rbST 투여가 우유조성에 미치는 영향 (국내시험)[19]

	대조군	12.5 mg/d	25.0 mg/d	500 mg/14 d
유지방, %	3.41	3.55	3.70	3.61
유단백, %	2.82	3.20	3.10	3.16
유당, %	4.72	2.96	4.77	4.89
무지고형분, %	8.52	8.72	8.85	8.77

홍병주 등, (1993).

Table 3. rbST 투여가 우유내 주요 미량광물질 함량에 미치는 영향[20]

	대조군	12.5 mg/d	25.0 mg/d	500 mg/14 d
Ca(mg/dl)	1,243	1.274	1,278	1,370
Pi(mg/dl)	989	945	964	908
Mg(mg/dl)	93	110	103	106
Zn(mg/dl)	4.43	4.83	4.58	4.76

이문한 등, 대한수의학회지, **31**(4), 425-431 (1991).

2. rbST 투여가 우유내 bST농도에 미치는 영향

(1) rbST를 투여하지 않아도 우유내에는 자연발생적으로 약 0.2~10 ng/ml의 bST가 항상 존재한다. 국내외의 광범위한 rbST 투여 시험결과 rbST를 투여하여도 우유내 bST 농도가 정상적인 수준을 유지하는 것을 확인할 수 있었으며 따라서 rbST를 투여한 우유나 투여하지 않은 일반 우유나 bST 농도에 아무런 차이가 없었다.[10-13,22-29,36]

(2) rbST 투여에 의하여 우유내 bST 농도가 증가한다고 해도 bST(pH=9-11)는 그 자체가 단백질(protein)인 까닭에 경구섭취시 위산(pH=2)에 의해 변성되고 여러가지 소화효소들(pepsin, trypsin, chymotrypsin 등)에 의하여 활성을 잃은 아미노산 상태로 소화, 흡수되기 때문에 인체에 활성을 나타낼 수 없다.[24-27,30-36]

(3) 우유가공과정(pasteurization)에 의하여 우유내 bST 활성이 90% 이상 파괴된다.[13,25,26,35]

(4) Somatotropins의 종특이성(species specificity)으로 인하여 rbST를 사람에게 주사형태로 투여한다

Table 4. rbST 투여가 bST농도에 미치는 영향[11]

(단위 : ng/ml)

	대조군	12.5 mg/d	500 mg/14 d
투여전	1.05	0.90	0.91
투여기간(12주)	0.70	0.63	0.63
투여종료후	0.24	0.10	0.14

하종규 등, 한국영양사료학회지, **15**(6), 300-313 (1991).

Table 5. rbST 투여가 우유내 bST농도에 미치는 영향[10]

(단위 : ng/ml)

	대조군	12.5 ml/d	500 mg/14 d
투여기간(196일)	0.35	0.37	0.39

명규호 등, 한국축산학회지, **33**(12), 838-946 (1991).

Table 6. 90일간 rbST 투여(경구, 피하)가 rat의 체중변화에 미치는 영향[25]

Rat 성별	투여 일수 (d)		rbST 투여용량(mg/kg/day)에 따른 체중변화(g)				
			피하투여	경구투여			
			1.0	0.1	0.5	5.0	50
♂	8	58	72*	61	2	62	59
	29	170	207*	174	178	181	176
	50	239	294*	240	241	239	243
	85	324	432*	327	318	325	328
♀	8	24	33*	21	25	25	25
	29	81	101*	69*	80	81	83
	50	110	150*	99*	116	112	114
	85	148	217*	140	152	147	152

*Rank augmented t-test(protected) significant at the 0.1% level. *Rank augmented t-test(protected) significant at the 1% level. Juskevich *et al.*, *Science*, **249**, 875-883 (1990).

Table 7. Somatotropin의 interspecific Homology(종간 구조 상동성) 및 Biological Activities(생물학적 활성도) 비교[37]

Species	Homology[a](%)	Competitive Receptor Binding(M)
Cattle	100	1.0×10^{-9}
Sheep	99.5	–
Swine	99.0	–
Rat	86.9	5.0×10^{-9}
Human	63.0	1.0×10^{-8}

[a] Miller and Eberhardt (1983).
[b] Moore *et al.* (1986).

해도 인체에 아무런 영향(활성)을 미치지 못한다.[25,26,25,37,38]

1) bST와 hGH의 아미노산 조성의 차이는 약 35%로, bST의 아미노산 배열이 hGH와 많은 차이를 나타내기 때문에 인체의 somatotropin receptors와 결합할 수 없으며 결국 인체에 대한 bST의 생물학적 활성이 나타날 수 없다.[37,38]

2) 1950년대 왜소증 환자들에 대하여 bST를 투여하여 성장촉진 효과를 기대하였으나 전혀 그 효과를 나타내지 못하였다. 따라서 bST는 인체에 비활성임이 오래전에 증명된 바 있다.[25,26,35]

(5) 우유내 bST가 intact protein(완전 단백질) 자체로 흡수되어 인체에 활성을 일으킬 수 있는 가능성

1) rbST를 투여하여 생산한 우유와 투여하지 않은 젖소에서 생산된 우유는 모두 비슷한 농도의 bST (정상수준 이내)를 함유하고 있기 때문에[22-29] 근거가 전혀 없다.

2) Steroid계통(estrogen, progesterone, testosterone 등) 호르몬들은 분자량이 작고 (약 200~300 daltons) 단백질 호르몬에 비해 장내에서 느리게 분해되기 때문에 intact 상태로 흡수될 가능성이 큰 반면, bST는 아미노산으로 구성된 분자량 22,000 daltons의 거대한 단백질 분자이기 때문에 정상인의 경우 소화 관에서 intact protein 상태로 흡수가 거의 불가능하다.[25-38]

3) 신생아의 경우, 태어난 후 며칠 동안은 intact proteins의 흡수를 통하여 모유로부터 면역기능을 부여받아 질병에 대한 저항성을 취득하는 중요한 생물학적 기능이 존재하며, 이러한 intact proteins 흡수기능은 극히 일부의 비정상적인 상태의 성인에게 나타날 수 있으나, 극소량의 단백질이 intact 상태로 흡수되는 경우에도 특별한 의학적 부작용은 보고된 바 없다.[25,38,39]

(6) bST에 대한 allergy반응

1) rbST 투여에 의한 우유내 bST 농도 증가는 거의 없었다.[10-13,22-29,36,38] 따라서 bST 농도 증가에 의해서 allergy 반응이 증가한다는 것은 비논리적이다.

2) 우유내 bST 농도는 극히 미량으로 (<10 ng/ml) 우유내의 약 10^{-7}~10^{-8}%를 차지한다. 반면에 casein은 76-86%, whey proteins은 10-16%를 차지하고 있으며 immunoglobulins도 1.4~2.8%를 차지한다. 따라서 우유는 bST 이외의 다른 단백질들이 대부분을 차지하고 있으며 이들 단백질이 우유 allergy 반응의 원인이라 할 수 있다.[24-26,35,38]

3) 우유내 bST는 우유가공 및 살균과정(pasteurization) 중에 이미 90% 이상 파괴되어 활성을 상실한다. 따라서 bST에 의한 immunoreactive activity(면역학적 반응성)는 현저하게 감소된다.[13,25,26,27,35]

(7) bST항체 형성문제

rbST 투여에 의하여 우유내에 bST에 대한 항체가 증가하였다는 보고는 거의 없으며, 만약 증가하더라도 항체 자체가 이미 단백질이기 때문에 경구섭취시 소화효소에 의해 분해, 비활성화된 상태로 흡수되므로 어린이의 성장을 저해하지 못한다.

Table 8. 우유내 단백질 분포[35,38]

	mg/100 ml skim milk	Percent of total protein(%)
Caseins		
α β γ κ	2,500~2,800	76~86
Whey proteins	350~650	14~24
Immunoglobulins	50~100	1.4~2.8
IgG	50~85	1.2~2.5
IgM	5~10	0.1~0.2
IgA	2~5	0.05~0.1
Bovine somatotropin	0.002	0.000006

Bahna and Heiner, 1980. Allergens to milk.

(8) 장내 소화과정에서 형성된 bST 분해산물의 활성여부를 조사하기위해서 분해된 bST peptides 단편들을 매일 rats에 14일간 피하투여 하였다. 그 결과 어떠한 생물학적 활성도 나타내지 못한것으로 보고된 바 있다.[24-26]

3. rbST 투여가 우유내 IGF-1 농도에 미치는 영향

(1) rbST 투여에 의하여 우유내 IGF-1(insulin like growth factor-1) 농도가 다소 증가하는 경향을 보였으나 정상적으로 우유내에 존재하는 농도범위(0~30.5 ng/ml)를 벗어나지 않았다. 따라서 rbST 투여가 우유내 IGF-1 농도를 유의적으로 증가시키지는 않는다.[24-26,38,40,41]

(2) IGF-1은 사람과 소의 우유내 자연발생적으로 존재하는 천연단백질로서 아미노산 배열이 동일하며, rbST를 투여한 젖소 우유내 IGF-1 농도범위를 벗어나지 않았다(10~40 ng/ml).[38, 40-43]

(3) 성인의 타액(침)에는 약 1.5~3 ng/ml의 IGF-1이 함유되어 있으며 하루에 약 1.2 L의 타액을 분비, 섭취하고 있어 약 1,800~3,600 ng의 IGF-1을 매일 섭취하고 있는 실정이다.[41,42,44]

(4) IGF-1은 그 자체가 단백질이기 때문에 경구섭취시 장내 소화효소들에 의하여 분해되어 활성을 상실한 상태로 펩타이드(peptides)나 아미노산 상태로 흡수된다. 따라서 우유섭취시 IGF-1은 활성을 나타내지못한다.[24-26,38]

(5) 한편, 우유내의 IGF-1은 유아용 분유 제조과정(218℃ 5~15분 멸균)을 거치면서 대부분이 활성을 상실하게 되므로 유아의 건강에 아무런 문제를 일으키지 않는다.[25,26,41]

Table 9. rbST 투여시 우유내 IGF-1 농도 변화 (해외시험)[25]

		우유내 IGF-1 농도(ng/ml)	
		평균농도	농도범위
투여전	대조군	1.62	3.01~9.04
	500 mg/14 d	1.37	0.84~7.53
투여후 7일	대조군	1.15	2.85~4.29
	500 mg/14 d	1.25	1.56~7.05

Juskevich *et al., Science,* **249**, 875-883, (1990).

Table 10. rbST 투여시 우유내 IGF-1 농도변화 (국내시험)[10]

(단위:ng/ml)

	대조군	12.5 mg/d	25.0 mg/d
투여전	3.7	3.4	4.8
투여후			
14 d	4.4	4.6	4.7
28 d	4.3	4.1	4.3
84 d	2.6	2.8	3.2
196 d	4.1	4.1	4.0

명규호 등, 한국축산학회지, **33**(12), 838-846 (1991).

(6) rbST 투여로 인하여 우유내 IGF-1 농도가 다소 증가하는 경향은 있으나 사람의 모유내 함유되어 있는 IGF-1 농도와 차이가 없었고, rbST를 투여한 우유를 섭취한 유아에게 어떠한 건강상의 문제점도 보고된 바 없다.[24-27,38]

4. rbST를 투여한 우유내 항생제 잔류문제

수많은 rbST 투여시험 결과, rbST 투여가 젖소의 유방염 발생을 증가시켰다는 결과와 증가시키지 않았다는 상이한 결과가 나오고 있다. 근본적으로 착유에 따른 위생관리와 사양관리가 실시되면 bST를 투여한다해도 유방염 발생이 증가하지는 않을 것이다.[13,38] 근본적으로 목장에서 생성된 원유를 집유하여 시판되는 우유로 제조하기전에 철저한 항생제등의 잔류농도 검사를 거치기 때문에 소비자들이 섭취하는 우유(시유)에는 항생제등이 일정수준이상 잔류될 수 없다.[13,38,54] 이러한 이유들을 근거로 미국 FDA 자문위원회(U.S.FDA Advisory Panel)는 젖소의 유방염

Table 11. Impact of bST on animal number, feed requirements and waste production of dairy cows to achieve 1988 milk production.

Variable	Impact of bST
Animals	
- Cow number	10.7% decrease
- Milk yield per cow	12.0% increase
Feed	
- Energy equivalent as corn grain	2.5×10^9 kg decrease
- Protein supplement equivalent as 44% soybean oil meal	5.6×10^7 kg decrease
Waste	
- Manure	6×10^9 kg decrease
- Urine	8×10^9 L decrease
- Urinary N	8×10^7 kg decrease
- Methane	8×10^{10} L decrease

Bauman, D.E., *J Dairy Sci.*, **75**, 3432 (1992).

치료를 위하여 사용된 항생제는 철저한 잔류검사를 거쳐 통제할 수 있다고 밝힌 바 있다.[46]

5. 환경오염의 감소

bST의 투여에 의한 환경오염의 감소는 두가지 측면에서 설명할 수 있다. 첫째는 같은 양의 우유를 생산하는데 사용되는 사료의 양이 줄어듦으로써 사료의 생산에 이용되는 비료라든지 기타 오염물질이 줄어든다는 사실이며, 둘째로는 소비되는 사료의 양이 감소하는 것에 비례하여 배설물의 양도 줄어든다는 사실이다.

실제로 1988년에 미국에서 조사된 바에 의하면 bST의 투여에 의하여 년간 6×10^9 kg(약 600만 M/T)의 배설물, 8×10^9 L(약 800만 킬로리터)의 뇨 및 8×10^7 kg(약 8만 M/T)의 뇨 질소량을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다(Table 11).[13]

6. 해외 주요 연구기관의 rbST 안전성에 대한 검토 경위

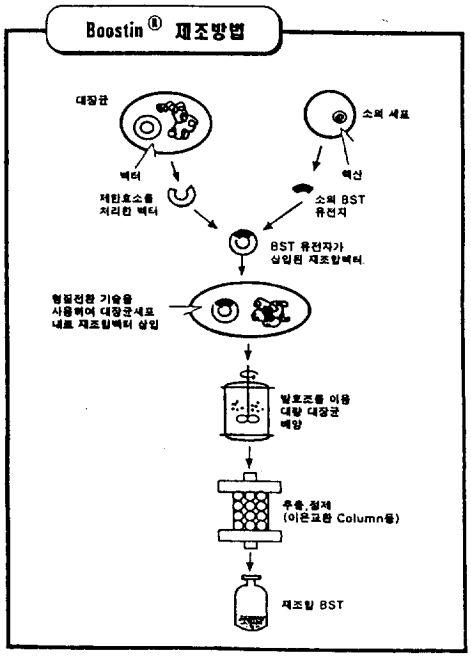
- 1985년: 미국 FDA, bST투여(시험목적)시 생산되는 우유 및 고기(meat)에 대하여 일반소비자 섭취해도 안전하다고 공인하고 일반 시판을 허용
- 1989년 8월: 미국 FDA, bST의 인간에 대한 안전성 재확인
- 1989년 8월: 미국 FDA-CVM,bST의 안전성에 대한 검토 data를 학계에 공개함. 미국의학협회지(JAMA, Vol. 264 No. 8, August 22/29, 1990)및 Science지(Vol. 249, August 24, 1990)에 안전성에 대한 근거 data 및 검토의견을 게재함.
- 1990년 12월: 미국 NIH, 관계전문가로 구성된 Panel에서 검토한 결과 "bST를 투여한 젖소에서 생산된 우유 및 고기는 bST를 투여하지 않은 일반 젖소에서 생산된 그것과 마찬가지로 인간(최종소비자)에 안전하다."고 결론을 내림.
- 1991년 3월: 미국 JAMA지, bST에 대한 NIH Technology Assessment Conference 의 검토결과를 게재함(Vol. 265 No. 11, March 20, 1991).
- 1991년 5월: 미국 국회 OTA(Office of Technology Assessment : 기술평가국)측은 별도의 검토끝에 bST가 일반소비자에게 아무런 위해를 미치지 않는것으로 결론을 내려 국회에 보고서를 제출함.
- 1992년 6월: Geneva에서 개최된 "식품첨가물에 대한 FAO/WHO 합동 전문위원회(JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)"에서 bST의 경우, 그 자체가 매우 안전한 까닭에 잔류문제에 관한 한 우려할 바가 없으며 따라서 일일허용섭취량(ADI) 및 최대잔류허용한계(MRL)를 따로 규정할 필요가 없는 것으로 결론을 내림.
- 1993년 1월: EC-CVMP(Committee for Veterinary Medicinal Products : 동물약품분과위원회), bST에 대한 최종적인 학술보고서를 만장일치로 승인함.
- 1993년 4월: 미국 FDA's Veterinary Medicine Advisory Committee(동물용의약품자문위원회)측은 bST의 인간에 대한 안전성을 재확인하여 FDA측에 승인을 권고함.
- 1993년 11월: 미국 FDA, bST에 대한 제조/판매를

공식 승인함.

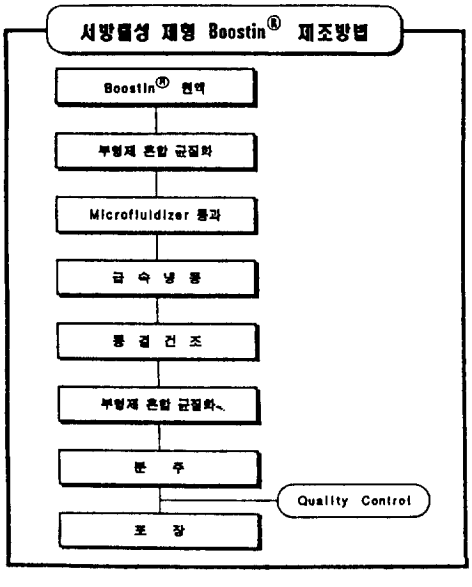
－1994년 4월: 미국 전역에 판매개시

7. (주)럭키의 유전자재조합 소 산유촉진단백질 rbST제제 (Boostin)의 제조방법

(1) Boostin의 원료 제조방법



(2) Boostin의 완제품(SR)제조방법



(3) Boostin의 물리화학적 특성

1) 순도 및 분자량

◇순 도: 95% 이상의 고순도 균질성 유지

◇분자량: 약 22 KD

◇구 조: 191개의 아미노산으로 구성된 단일 polypeptide chain으로 2개의 disulfide bonds가 존재

2) 1차구조

◇191개의 아미노산으로 구성된 천연형 bST와 동일한 염기서열(sequence)로 구성되어있다.

◇Amino acids sequencing

Aia	Phe	Pro	Aia	Met	Ser	Leu	Ser	Gly	Leu	Phe	aia	Asn	Ala	Val					
Leu	Arg	Ala	Gln	His	Lwu	His	Gln	Leu	Ala	Ala	Asp	thr	Phe	Lys					
Glu	Phe	Glu	Arg	Thr	Tyr	Ile	Pro	Glu	Gly	Gln	Arg	Tyr	Ser	Ile					
Gln	Asn	Thr	Gln	Val	Ala	Phe	Cys	Phe	Ser	Glu	Thr	Ile	Pro	Ala					
Pro	Thr	Gly	Lys	Asn	Glu	Ala	Gln	Gln	Lys	Ser	Asp	Leu	Glu	Leu					
Leu	Arg	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Ile	Gln	Ser	Trp	Leu	Gly	Pro	Leu					
Gln	Phe	Leu	Ser	Arg	Val	Phe	Thr	Asn	Ser	Leu	Val	Phe	Gly	Thr					
Ser	Asp	Arg	Val	Tyr	Glu	Lys	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu	Gly	Ile					
Leu	Ala	Leu	Met	Arg	Glu	Leu	Glu	Asp	Gly	Thr	Pro	Arg	Ala	Gly					
Gln	Ile	Leu	Lys	Gln	Thr	Tyr	Asp	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Met	Arg					
Ser	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Ser	Cys	Phe					
Arg	Lys	Asp	Leu	His	Lys	Thr	Glu	Thr	Tyr	Leu	Arg	Val	Met	Lys					
Cys	Arg	Arg	Phe	Gly	Glu	Ala	Ser	Cys	Ala	Phe									

3) 2,3차 구조

◇전형적인 α-helix의 2차구조

◇약 50%의 α-나선형 보유

◇안정된 Conformation을 가지는 3차구조로 천연형 bST의 구조와 동일

8. Steroid계 Hormone과의 차이점(표 1. 참조)

9. 국내 안전성 시험 결과(국립보건안전연구원 규정에 따른 독성시험)

(1) 급성 피하 독성시험

국리보건안전연구원 예규 제 10 호 (1988. 10. 29)에 따르면 실험동물은 2종 이상을 사용하여야하며, 필요에 따라 비설치류 1종을 추가할 수 있다. 실험결과로 다음의 사항을 분석하였다.

; LD50치, 임상증상의 매일 관찰기록, 관찰기간 중 3회 이상의 체중 관찰기록, 관찰기간 종료 후

표 1. Steroid계 Hormone과의 차이점

구분	스테로이드계 호르몬(Steroid H.)	펩타이드계 호르몬(Peptide H.)
◇ 크기 (분자량)	작은 분자량(200~300 daltons)	큰 분자량(4,000~22,000 daltons) (단백질계 호르몬)
◇ 조성	Cyclopentanoperhydrophenanthrene 고리를 함유하는 지용성 화합물	아미노산 화합물
◇ 대표적 종류	성호르몬: Estrogen, Progesterone, Testosterone 부신피질호르몬: Glucocorticoid	뇌하수체호르몬: Somatotropins, Prolactin 췌장호르몬: Insulin, Glucagon
◇ 작용기전	호르몬이 세포막을 통과하여 세포질내의 수용체(receptor)와 결합하고 이 수용체의 DNA 결합부(binding site)가 염색체의 특정 부위와 결합하여 작용한다.	호르몬이 세포막의 특정수용체(receptor)와 결합하여 작용한다.
◇ 안전성	경구(입을 통한)섭취시 분자의 크기가 작아 소화관벽을 통해 흡수가 잘되고 펩타이드계 호르몬에 비해 장내에서 느리게 분해되기 때문에 변성이 되지 않아 활성이 유지된다. 종특이성이 거의 없음 Diethylstibesterol(DES)과 같은 estrogen 합성 호르몬은 모든 종에 대해 효과를 나타낸다. 잔류문제점 존재 DES는 성장촉진제로 사용되어 왔으나 잔류성, 발암성 등의 문제점이 발생하여 미국에서는 1979년 가축에 대한 DES 사용을 금지하였다. 가축의 성장촉진제로 상품화된 기존의 대부분의 호르몬제들을 휴약기간(withdrawl period)이 필요하다.	경구섭취 소화관내의 여러 소화효소(pepsin, trypsin, chymotrypsin 등)에 의하여 아미노산으로 분해되어 활성을 상실한 상태로 흡수된다. 종특이성 있음 소의 somatotropin(bST)을 사람에 투여해도 효과를 나타내지 못한다. 즉, bST는 인체조직내 somatotropin receptors와 결합하지 못한다. 잔류문제점 없음 Somatotropin은 단백질이기 때문에 체내에서 분해가 매우 빠르다. 잔류문제점이 없고 워낙 안전범위가 넓기 때문에 휴약기간이 불필요하다. *FAO/WHO 합동위원회 검토결과 1992년 6월 Geneva에서 개최된 "식품첨가물에 대한 (JECFA)"에서 bST는 그 자체가 매우 안전한 까닭에 잔류문제에 관한 한 우려할 바가 없으며 따라서 일일허용섭취량 (ADI) 및 최대잔류허용 한계 (MRL)를 따로 규정할 필요가 없는 것으로 결론지었다.
◇효능효과	성장촉진 목적으로 투여할 경우: 약 5~10%의 증체 효과(사료효율 개선)	Somatotropin(소/돼지)의 효능 및 효과: 10~25%의 증체 및 사료효율 개선(비육우, 돼지), 15-30%의 산유량 증대 (젖소), 저지방육(lean meat) 고기생산 환경오염 감소효과(축산분뇨 감소): 가축의 사료효율을 개선시켜 분뇨량을 감소시킨다.

육안적 해부소견, 폐사동물에 대한 병리조직학적 검사 소견

1)시험계

① 실험동물: ◆ 마우스(ICR) —♀ (14.0~20.2 g) 10마리
—♂ (16.0~22.5 g) 30마리

◆ 랫드 (SD) —♀ (14.0~20.2 g) 10마리
—♂ (16.0~22.5 g)

30마리

② 군분리: 6개군(임상용량군,×10,×100,×500,×1,000, 대조군)

2)결과

임상용량의 1,000배까지 투여했으나 마우스, 랫드의 암수 어느 군에서도 사망이 발견되지 않았으며 순조로운 성장을 보였기 때문에 2주만에 시험종료 하였으며 그 결과는 표 12와 같다.

(2) 최기형 시험

예규에 따라 실험동물은 랫드와 토끼를 사용하였다. 검색방법은 시험기간 중 모동물의 각군 모두에 대해 그 생사 및 일반증상을 관찰하고 체중 및 식이량을 측정하였다. 랫드는 각 군의 2/3, 토끼는 각 군 전부를 임신말기에 부검하여 다음사항을 관찰하였다.

; 임신성립, 황체수, 태자의 사망여부, 생존 태자의 체중측정, 성별판정, 외표 및 내부기관의 이상유무, 골격등의 형태학적 이상유무

1) 시험계

① 실험동물: ◆ 임신랫드 (SD) 군당 30마리
◆ 임신토끼 (New Zealand White) 군당 1마리

② 군분리: 4개군 (최고용량, 중간용량, 최저용량, 대조군)

2) 결과

대조군에 비하여 최저 및 중간용량군은 물론 최고용량군에서도 아무런 이상이 발견되지 않았다. 즉 태자의 외관, 내부장기, 골격표본에서 아무런 통계학적 유의성이 발견되지 않았다.

(3) 변이원성 시험

변이원성 시험은 아래의 3가지 항목에 대한 시험을 하였다.

1) 유전자 돌연변이 시험 (*Salmonella typhimurium*), 복귀돌연변이시험 (*Escherichia coli*), 소핵시험 (mouse)

2) 결과: 3가지 시험 모두에서 양성결과가 나타나지 않았다.

(4) 발암성 시험 (중기 발암성 시험)

1) 발암물질을 예측하는데 있어서 변이원성 시험이 약 70%의 적중율이 있다면 중기 발암성 시험 (Medium-term carcinogenicity test)은 약 92%의 적중율을 가지고 있다. Initiator로서 DEN을, promotor로 2-AAF를 사용하여 GST-P staining을 실시하여 랫드에서 8주만에 종료하였다.

2) 결과: GST-P positive병소에 대한 Image Analyzer의 분석결과 number와 area 모두에서 정상을 보였다.

(5) 항원성 시험

예규에 의하여 아래의 3가지 시험을 실시하였다.

1) Active Systemic Anaphylaxis test (ASA) 암수 각각 4개군으로 나누어 제 1 일과 제 4 일에 피하주사로 감작투여하고, 제 14 일과 제 24 일에 정맥주사로 유발투여 하였다.

2) Passive Systemic Anaphylaxis test (PSA)

① 항혈청 생산: 기니픽과 토끼에 시험물질을 피하주사한 뒤 채혈하였다.

② PSA 시험: 항혈청을 정맥주사한 후 18시간

Table 12. Mortality of male and female ICR mice and SD rats

Sex	Dose (×10)	Hours after treatment						Days after treatment							Final Mortality
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	
Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

Table 13. Results of skin reaction

Sites		Control site										Test site									
Change		Erythema & Eschar					Edema					Erythema & Eschar					Edema				
Phase		1	24	48	72	168	1	24	48	72	168	1	24	48	72	168	1	24	48	72	168
Ani. No. 1~6	Sex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tatal Sco.		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean Sco.		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P.I.I*		0										0									

*P.I.I: Primary Irritation Index, Sum of Mean Score/5.

이 지난 후에 시험물질을 정맥주사하였다.

3) Passive Cataneous Anaphylaxis test(PCA)항혈청을 피하주사한 후 30분 후에 정맥주사하였다.

4) 결과

① ASA, PSA실험에서 anaphylaxis증상을 나타내지 않아 rbST가 기니픽과 토끼에서 항원성이 없는 것으로 나타났다.

② PCA 실험에서 청백반점이 관찰되지 않은 것으로 보아 rbST specific IgE가 생성되지 않은 것으로 판명되었다.

(6) 국소 피부독성시험

주사부위의 피하나 근육에 rbST가 어떤 자극을 주는지 시험하였다.

1) 시험계

① 실험동물: 토끼 (NW) ♀ 15마리

② 투여경로: bST를 임상용량의 10배 가량 토끼의 우측 배부에 0.75% 피하투여 하고 양성대조로 좌측 배부에 acetic acid를 피하투여하였다.

2) 결과: 육안 및 조직학적 검사에서 아무런 이상을 발련할 수 없었다.

(7) 피부 1차 자극 시험

rbST의 피부 자극성 정도를 Draige의 P.I.L.(Primary Irritation Index)를 이용하여 실험하였다.

1) 시험계

① 실험동물: 토끼 (NW) ♀ 8마리

② 투여: rbST 적용 약 24시간 전에 제모를 실시한 후 찰과 피부 2개소와 찰과 피부 2개소로 모두 4개소의 피부에 도포하고 증발을 방지하도록 가아제로 덮고 테이프로 잘 고정하엿다.

③ 관찰: rbST 적용 후 24시간, 72시간 후에 홍반이나 부종 등의 독성유무를 관찰하였다.

2) 결과

rbST적용한 모든 토끼에서 아무런 홍반이나 부종을 나타내지 않았다.

(8) 안점막 자극시험

rbST가 토끼의 안점막에서 자극성이 있는지를 조사하기 위하여 실시하였다.

1) 시험계

① 실험동물: 토끼 (NW) ♀ 12마리

② 투여: rbST를 토끼의 오른쪽 눈에다 0.1 ml를 점적하고 그중 3마리는 20~30초 후에 미온수로 1분간 세척하였고, 나머지 6마리는 세척하지 않았다. 검체를 투여하지 않은 왼쪽눈을 대조로 하였다.

③ 관찰: bST 투여 후 1, 2, 3, 4, 7일에 실시하여 안구병변의 등급표에 따라 평가하였다.

2) 결과: 어떠한 안점막 자극성도 나타나지 않았다.

III. 결 론

지금까지의 학문적 연구결과에 의하여 bST 자체는 종특이성(species specificity)이 있어서 bST를 인체에 주사형태로 투여하더하도 생물학적활성(biological activity)을 나타내지 못한다. 이것은 이미 1950년대 미국 Harvard 대학에서 사람의 왜소증 환자의 치료 목적으로 대량의 bST를 투여해본 결과, 뚜렷한 부작용도 없었고 치료효과도 나타나지 않았다는 연구결과 등으로 확인된 바 있다. 뿐만 아니라 bST 자체는 아미노산으로 구성된 protein이므로, 우유 등을 통하여 경구적으로 섭취할 경우에는 위장관내의 여러가지 단백분해 효소(endopeptidase)에 의해 아미노산으로 분해되어 체내로 흡수된다.

한편, 유전공학관련 생물안전성 검토는 UNIDO, UNEP, WHO, FAO 등의 여러 UN 산하기관에서 관장하고 있다. 1990년 11월에 개최된 FAO/WHO 생명공학 응용식품의 안전성평가에 관한 전문가 회의와 1991년 6월에 개최된 OECD 생명 공학 안전성 전문가 회의에서는 다음과 같은 결론을 내린 바 있다.

(1) 분자생물학을 기초로 한 유전공학 기술로 만들어진 식품이 전통적인 기술에 의해 만들어진 식품보다 안전성이 낮을 가능성은 없다.

(2) 따라서 새로운 식품의 안전성 평가시 전통적인 식품과 다른 안전성 기준을 정할 필요가 없다.

이상 국내외의 광범위한 연구결과에 대한 고찰과 국내 안전성시험 규정에 따른 독성시험 결과, 그리고 미국의 NIH 및 FDA를 비롯한 전문 연구기관들의 rbST의 인체에 대한 안전성 평가 등을 종합하여 검토하고 또한 1993년 11월 U.S. FDA에 의해 최종적으로 안전성이 확인되어 정식으로 제조 및 판매 승인이 이루어진 점을 고려할때 rbST의 사용은 인체에 아무런 해가 없다고 판단된다.

참고문헌

1. Martinn, C.R.: Endocrine Physiology. Oxford University Press, NY (1985).
2. Mcdonald, L.E.: Veterinary Endocrinology and Reproduction, 3rd ed. Lea and Febiger, Philadelpia (1980).
3. Asimov, G.J. and Krouze, N.K.: The lactogenic preparations from the anterior pituitary and the increase of milk yield in cows. *J. Dairy Sci.*, **20**, **289**, (1937).
4. Miller, W.C., Martial, J.A. and Boxter, J.D.: Molecular cloning of DNA complementary to bovine growth hormone on RNA. *J. Biol. Chem.*, **255**, 5721 (1980).
5. Bauman, D.E., Eppard, P.J., D.E. Geeter M.J, *et al.*: Response of high-producing dairy cows to long term treatment with pituitary somatotropin and recombinant somatotrpin. *J. Dairy Sci.*, **68**, **1352** (1985).
6. Bauman, D.E.: In proceedings of the 7th International Conference on Production Disease in Farm Animals. FA Kallfelz Ed(Cornell Univ., Itacha, NY) P. 306 (1989).
7. Hart, I.C., Bines, J.A., James, S. *et al.*: The effect of injecting or infusing low dose of bovine growth hormone on milk yield, milk composition and the quantity of the hormone in the milk in the milk serum. *Anim Prod.*, **40**, 243 (1985).
8. Lynch, J.M., Barbano, D.M., Bauman, D.E. *et al.*: Influence of sometribove(rBST) on thermal properties and cholesterol content of milk fat. *J. Dairy Sci.*, **72** (suppl 1), 153 (1989).
9. Lynch, J.M., Barbano, D.M., Bauman, D.E., *et al.*: Influence of sometribove(rBST) on the mikk flavor and starter culture growth in milk. *J. Dairy Sci.*, **72**(suppl 1), 187 (1989).
10. 이종문, 최순호, 김주호, 임관열, 명규호, 이기종: 젖소에 대한 성장호르몬(rbST) 투여가 유생산, 유성분 및 호르몬 수준에 미치는 영향. 한국축산학회지, **33**(12), 838 (1991).
11. 김상훈, 하종규, 최윤재, 정유석, 김주호: 젖소의 생산능력에 미치는 bST의 영향 및 작용기작에 관한 연구 I. 젖소의 산유능력, 영양소 소화율, 혈액대사에 미치는 영향. 한국영양사료학회지, **15**(6), 300 (1991).
12. 홍병주, 정준, 성경일, 여인서, 김종복, 장병선, 송지용: Recombinant Bovine Somatotropin 장기간 투여가 젖소의 산유반응에 미치는 영향. 한국축산학회지, **35**(2), 83 (1993).
13. Bauman, D.E. Bovine Somatotropin: Review of An Emerging Animal Technology. *J. Dairy Sci.*, **75**, 3432 (1992).
14. Barbano DM, Lynch, J.M. *et al.*: Effect of prolonged-release formulation of N-methionyl bovine somatotropin(sometribove) on milk composition. *J. Dairy Sci.*, **75**, 1775 (1992).
15. Barbano, D.M., Lynch, J.M., Bauman, D.E. and Hartenll, G.F.: Influence on sometribove recombinant methionyl bovine somatotrpin on general milk composition. *J. Dairy Sci.*, **71**(suppl 1), 101 (1988).
16. Lynch, J.M., Barbano, D.M., Bauman, D.E. and Hartnell, G.F.: Influence of sometribove (recombinant methionyl bovine somatotropin) on protein and fatty acid

composition of milk. *J. Dairy Sci.*, **71**(suppl 1), 100 (1988).
17. Baer, R.J., Tieszen, K.M., Schingoethe, D.H. *et al.*: Composition and flavor of milk produced by cows injected with recombinant bovine somatotropin. *J. Dairy Sci.*, **72**, 1424 (1989).
18. Bauman, D.E., Hard, D.L., Crooker, B.A. *et al.*: Long-term evaluation of a prolonged-release formulation of methionyl bovine somatotropin in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **72**, 642 (1989).
19. 홍병부 등: Somatotropin 투여가 젖소의 계절별 산유능력 및 건강상태에 미치는 영향. *Unpublished.*
20. 이문한, 조태행: rBST의 우유에 대한 안전성 연구 I. rBST가 우유중 미량 광물질 조성에 미치는 영향. 대한수의학회지 **31**(4), 425 (1991).
21. Mohammed, M.E., Johnso, H.D.: Effect of growth hormone on milk yields and related physiological functions of holstein cows exposed to heat stress. *J. Dairy Sci.*, **68**, 1123 (1985).
22. Torkelson, A.R., Dwyer, K.A., Togan. C.J., Ryan, R.L.: Radioimmunoassay of somatotropin in milk from cows administered recombinant bovine somatotropin. *J. Dairy Sci.*, **70**(suppl 1), 146 (1987).
23. Marcek, J.M., Seaman, W.J. and Nappier, J.L.: Effects of repeated high dose administration of recombinant bovine somatotropin in lactating dairy cows. *Vet. Hum. Toxicol.*, **31**, 455 (1989).
24. Morton, D.M.: NIH Technology Assessment Conference. p. 101 (1990).
25. Juskevich, J.C. and Guyer, C.G.: Bovine growth hormone: Human food safety evaluation. *Science*, **249**, 875 (1990).
26. Daughady, W.H. and Barbano, D.M.: Bovine somatotropin supplementation of dairy cows. *JAMA*, **264**(8), 1003 (1990).
27. NIH Technology Assessment Conference Statement on Bovine Somatotropin. *JAMA*, **265**(11). 1423 (1991).
28. Groenewegen, P.P., McBride, B.W., Burton, J.H. and Elsasser, T.H.: Bioactivity on milk from bST-treated cows. *J. Nutr.*, **120**, 514 (1990).
29. Hammond, B.G., Collier, R.J., Miller, M.A., McGrate. M. *et al.*: Food safety and pharmacokinetic studies which support a zero(0) meat and milk withdrawal time for use of sometribove in dairy cows. *Ann. Rech. Vet.*, 21(suppl 1), 107 (1990).
30. White, A., Handler, P. and Smith, E.L. Edits: McGraw-Hill, "Amino Acid Metabolism" *in Principles of Biochemistry*, NY (1968).
31. Galloway, J.A. and Root, M.A.: "New Forms of Insulin" *Diabetes*, **21**, 637 (1972).
32. Mathews, D.M.: "International Absorption of Peptides", *Physiol Rev.*, **4**, 537 (1975).
33. Teske, R.H.: National Invitational Workshop on Bovine Somatotropin. p. 31 (1987).
34. Hammond, B.G.: Monsanto Technical Symposium Reports. p. 25 (1988).
35. Elsasser, T.H.: NIH Technology Assessment Conference. p. 87 (1990).
36. Etherton, T.D.: Efficacy and safety of growth hormone for animal agriculture. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **72**(5), 957A (1991).
37. Baldwin, R.L. and Middleton, S.C.: National Invitation Workshop on Bovine Somatotropin. p. 11 (1987).
38. Crooker, B.A.: "Bovine Somatotropin(bST) and The Dairy Industry" Dept. Animal Science Minnesota Extension Service. Univ. Minnesota. st. Paul. p. 1 (1989).
39. Udall, J.N.: NIH Technology Assessment Conference. p. 91 (1990).
40. Prosser, C.G., Fleet, I.R. and Corps, A.N.: Increased secretion of insulinlike growth factor I into milk of cows treated with recombinantly derived bovine growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **56**, 17 (1988).
41. Collier, R.J.: NIH Technology Assessment Conference. p. 45 (1990).
42. Schams, D.: Somatotropin and related peptides in milk. in "Use of somatotropin in livestock production." p. 192 (1989).
43. Corps, A.N., Brown, K.D., Rees, L.H., Carr, J. and Prosser, C.G.: The insulinlike growth factor I content in human milk increases between early and full lactation. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **67**, 25 (1988).
44. Costigan, D.C., Guyda, H.J. and Posner, B.I.: Free insulin-like growth factor I(IGF-I) and IGF-II : in human saliva, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **66**, 104 (1988).
45. Baxter, R.C., Zaltman, Z. and Turtle, J.R.: Immunoreactive somatomedin-C/insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **58**, 955 (1988).
46. *Lancet*, **341**, 1018 (1993).
47. 임윤규, 이영순: BST에 대한 급성독성시험에 관한 연구. 한국실험동물학회지, **6**(1), 1 (1990).
48. 강경선, 이영순: 랫드와 마우스에서 소성장 호르몬-서방형 제형(BST-SR)의 급성독성에 관한 연구. 한국식품위행학회지 **6**(3, 4), 185 (1991).
49. 임윤규, 강경선, 이영순: 단기 발암성 검색법을 이용한 축산식품에 잔류할 수 있는 합성홀몬의 발암촉진효과에

대한 연구. 한국식품위생학회지, **5**(4), 179 (1990).
50. 강경선, 이영순: 기니픽과 토끼에서 소성장 홀몬(BST)의 항원성에 관한시험. 한국식품위생학회지, **6**(3, 4), 179 (1991).
51. 강경선, 최경철, 신동진, 김형욱, 조재진, 이영순: 토끼에게 소성장 홀몬-성방형 제형(BST-SR)의 피부 및 안점막 자극에 관한 연구. 한국식품위생학회지, **6**(3, 4), 171 (1991).
52. *Animol. Pharm.*, **228**, 14 (1991).
53. Bio/Technology, **20**(2), 148 (1992).
54. U.S. Department of Health and Human Services, HHS News Nov. 5 (1993).
55. U.S. Federal Register, **58** (217), Nov. 12 (1993).