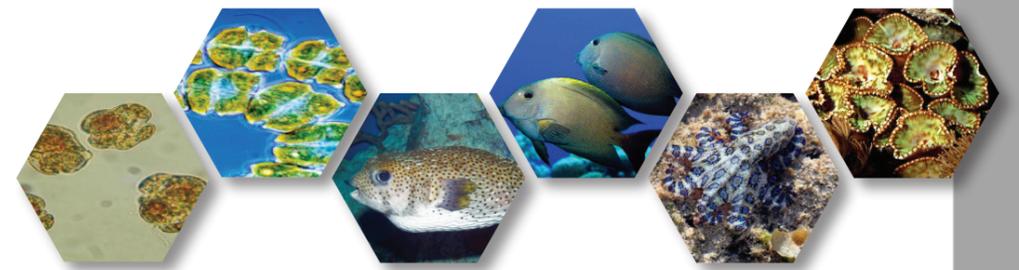
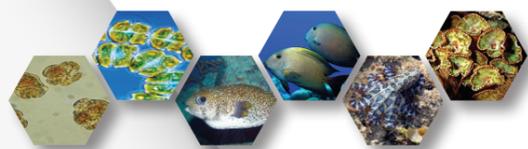


해양생물독(biotoxin)의 관리와 활용 기획연구

[최종보고서]



2016. 11



해양생물독(biotoxin)의 관리와 활용 기획연구



해양생물독(biotoxin)의 관리와 활용 기획연구

[최종보고서]

2016. 11

제 출 문

한국해양과학기술원장 귀하

본 보고서를 “해양생물독(biotxin)의 관리와 활용 기획연구”과제의 최종보고서로 제출합니다.

2016. 11.

총괄연구책임자 : 이 균 우

참 여 연 구 원 : 신현호, 신희재,
양현성, 이연주,
이종석, 이희승,
이지훈, 최영웅

보고서 초록

과제번호	PE9944O	연구기간	2016.08.01~ 2016.10.31	단계 구분	-
연구사업명	중사업명				
	세부사업명				
연구과제명	대과제명				
	세부과제명	해양생물독(biotoxin)의 관리와 활용 기획연구			
연구책임자	이 균 우	해당단계 참여연구원 수	총 : 9 명 내부: 8 명 외부: 1 명	해당단계 연구비	정부: 10,000천원 기업: 천원 계 : 10,000천원
		총연구기간 참여연구원 수	총 : 9 명 내부: 8 명 외부: 1 명	총 연구비	정부: 10,000천원 기업: 천원 계 : 10,000천원
연구기관명 및 소속부서명	한국해양과학기술원 생물·생태계 연구본부		참여기업명		
국제공동연구					
위탁연구					
요약				보고서 면수	130
<ul style="list-style-type: none"> ○ 유독해양생물이 생성하는 해양생물독에 의해서 발생하는 중독사고는 세계적으로 빈번하게 발생하고 있음. 최근에는 아열대화에 따른 기후변화로 열대성 유독생물의 유입 가능성이 높아지고 있으며, 이미 일부 국내 연안에서 발견되고 있음. ○ 현재 마비성 패류독에 대한 국가적인 경보시스템은 갖추어져 있으나, 다른 해양생물독과 유입가능성이 높은 열대 유독해양생물의 관리와 대비체계는 매우 부실한 실정임. 따라서 해양생물독으로 부터 발생할 수 있는 피해의 최소화를 위해 유독해양생물의 모니터링과 생물독성평가 및 정성, 정량적인 독분석 방법개발 등의 대응전략이 요구됨. ○ 한편, 해양생물독에 기반한 다양한 활용연구가 일부 다국적 제약기업과 선진 연구기관에서 시도되고 있으나 우리나라는 이들에 비해 매우 미흡한 실정으로 연구의 시급성이 절실하며 이에 따른 기획연구가 필요함. ○ 따라서 본 기획연구는 해양생물독의 분포/관리 및 분석/활용 관련 국내외 정책동향과 연구동향분석을 통한 세부연구과제를 도출하였고 연구 추진계획을 수립하였으며 도출된 연구개발사업의 정책적, 기술적 타당성을 평가하였음. 					
색인어 (각 5개 이상)	한 글	해양생물독, 유독해양생물, 중독, 관리, 활용			
	영 어	Marine biotoxin, Toxic marine organism, Poisoning, Management, Application			

요 약 문

I. 제 목

해양생물독(biotoxin)의 관리와 활용 기획연구

II. 연구목표 및 필요성

1. 연구목표

- 해양생물독의 관리와 활용연구 타당성 분석 및 세부 추진계획 수립

2. 연구개발의 필요성

- 해양생물독에 의해서 발생하는 중독사고는 세계적으로 빈번하게 발생하고 있음. 최근에는 아열대화에 따른 기후변화로 열대성 유독생물의 유입 가능성이 높아지고 있으며, 이미 일부 국내 연안에서 발견되고 있음.
- 현재 마비성 패류독에 대한 국가적인 경보시스템은 갖추어져 있으나, 다른 해양생물독과 유입가능성이 높은 열대 유독해양생물의 관리와 대비체계는 매우 부실한 실정임. 따라서 해양생물독으로부터 발생할 수 있는 피해의 최소화를 위해 유독해양생물의 모니터링과 생물독성평가 및 정성, 정량적인 독분석 방법개발 등의 대응전략이 요구됨.
- 한편, 해양생물독에 기반한 다양한 활용연구가 일부 다국적 제약기업과 선진 연구기관에서 시도되고 있으나 우리나라는 이들에 비해 매우 미흡한 실정으로 연구의 시급성이 절실하며 이에 따른 기획연구가 필요함.



Ⅲ. 연구개발의 내용 및 범위

1. 연구기간

2016년 8월 1일 ~ 2016년 10월 31일

2. 연구내용 및 범위

- 국내외 관련정책 및 연구개발 동향분석
- 연구목표 및 범위 설정
- 연구개발 내용 및 추진계획 수립
- 연구개발의 타당성 분석

Ⅳ. 연구개발결과

1. 국내외 연구개발 동향분석

- 유독해양생물의 분포/관리분야와 해양생물독의 분석/활용분야에 대한 논문과 특허분석결과, 본 분야의 관련연구는 계속적으로 증가하고 있는 추세임.
- 대부분의 학술적 연구(논문)는 주로 영국과 미국에서 진행되었으며 다른 국가와의 기술격차가 큰 것으로 나타나지만 특허발표와 그 수는 정확히 비례하지는 않았음.
- 또한 현재 발표되고 있는 유독해양생물이나 생물독은 일부종과 일부 생물독에 집중되는 경향이 있음. 따라서 보다 다양한 유독해양생물 또는 해양생물독에 대한 연구가 폭넓게 이루어진다면 기술적 선점을 통한 해당분야의 선도가 가능할 것으로 판단됨.

2. 연구목표 설정

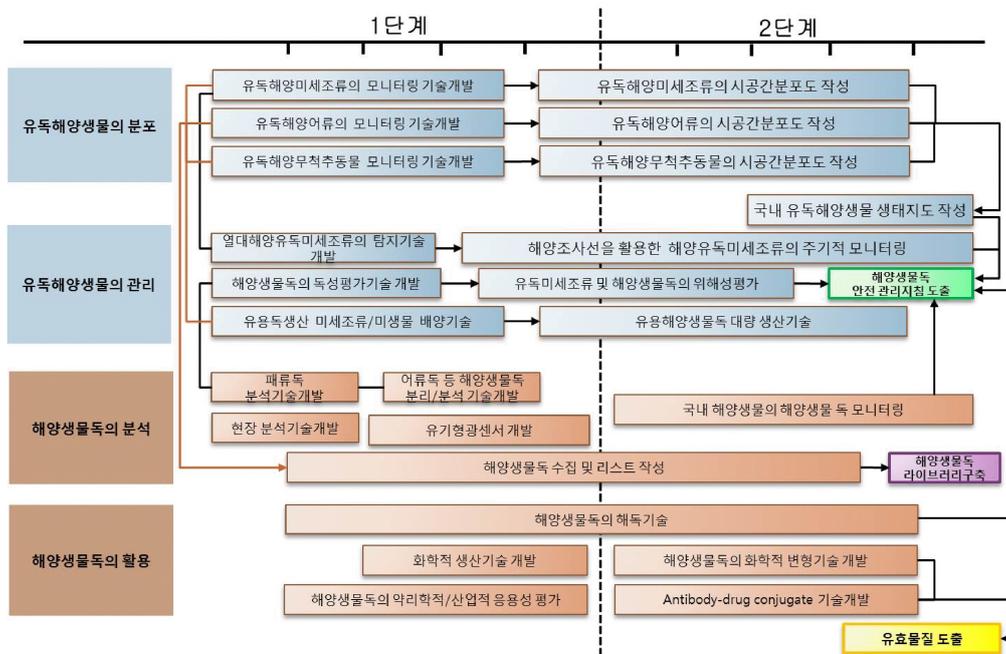
- 국민안전을 위한 해양생물독에 대한 정보, 체계적인 관리 및 확보를 위해 연안 및 유입경로에서 발견되는 유독해양생물 모니터링기술과 해양생물독 분석기술개

발을 통한 시공간적 유독해양생물의 생태지도 작성과 생태독성평가기술개발

- 유독해양생물로부터 신독 및 표준독 확보를 통한 해양생물독 라이브러리 구축과 해양생물독의 생리활성기능연구 및 화학적 구조변환 연구를 통한 의약품 유효물질 발굴 및 유용독 대량생산기술개발

3. 연구개발 내용 및 추진계획 수립

- 연구개발 목표에 따라 1, 2단계로 구분하고 유독해양생물의 분포, 유독해양생물의 관리, 해양생물독의 분석, 해양생물독의 활용의 4개 분야를 정하고 각 분야별 세부과제를 도출하였음.



4. 연구개발의 타당성 분석

- 정책적 타당성
 - 정부140대 국정과제: 먹을거리 관리로 식품안전 강국 구현'에서 '생산·제조단계 안전관리 강화' 및 '기후변화로 인한 건강피해 최소화 및 생물다양성 관리'에서 '생태변화 모니터링 시스템 구축·운영 및 생물자원 조사 발굴, 위해외래종 등 관리 강화' 내용과 부합됨.
 - 제3차 과학기술기본계획: 미래성장동력확충 - 해양·수산의 미래산업화 - 유용 유



전자원이용’, ‘건강장수시대 구현 - 환자 맞춤형 의료서비스 실현 - 맞춤형 신약 개발 기술’, ‘걱정없는 안전사회 구축 - 사회적 재난 대응체계 확보 - 환경·인체 위해성 평가’ 내용과 부합됨.

○ 기술적 타당성

- 정부부처의 2016년도 해양수산발전시행계획 중 ‘건강하고 안전한 해양 이용·관리 실현 - 해양생태계교란생물관리’(2007~현재)와 연구재단 해양극지기초 원천기술개발사업 중 ‘해양 원생생물 생명현상 융합프로세스 연구’와 간혹 중복될 수 있으나, 유독생물에 한정하여 보다 다양한 생물을 연구대상으로 하며 유독생물의 모니터링에 그치지 않고 해양 생물독 원인물질의 생산과 분석기술의 개발을 연구한다는 점에서 차별성이 있음.
- 해양생물독은 단일분자로 구성된 유기분자 중 다른 물질과 달리 매우강한 독성을 나타내며, 이들의 특이한 생리적인 메카니즘을 이용한 신약개발 연구가 선진국에서는 활발하게 이루어지고 있으나, 국내에서는 물질 공급의 어려움 때문에 관련연구가 전무한 실정이므로 세계적으로 선도적인 연구의 주도권을 확보하기 위해 연구개발이 필수적임.

V. 활용방안 및 기대효과

○ 활용방안

- 기획 결과물을 이용한 연구개발과제 타당성 검토 및 도출에 활용
- 해양과학기술원에서 학교, 산업체 및 다른 정부출연기관과 차별적으로 수행할 수 있는 원천기술에 대한 기초자료 제공
- 해양과학기술원내 관련 연구자 간의 융복합 연구를 통한 연구역량 강화
- 차후 국가연구개발 사업으로의 확대를 위한 기초연구자료로 활용

○ 기대효과

- 유독해양생물의 국내 연안 출현 대응전략 수립에 필요한 정보 확보
- 유독해양생물의 독성원인물질 정보기반 국가연안관리 및 미래해양수산 전략마련
- 기반자료를 활용한 위해성 평가와 관리를 위한 연구 로드맵 제시
- 정책자료 제시 및 국민에 대한 양질의 정보 제공
- 해양생물독의 의약품 선도물질로의 개발 가능성 평가

목 차

제1장 연구개발과제의 개요	1
제1절 기획연구의 목표 및 내용	3
1. 기획연구의 최종목표	3
2. 기획연구의 세부목표 및 내용	3
3. 기획연구의 필요성	4
가. 기술적 측면	4
나. 경제산업적 측면	5
다. 사회문화적 측면	6
제2절 해양생물독의 분류	7
제3절 해양생물독관련 정책 및 연구현황	17
1. 국내외 정책동향	17
가. 국내	17
나. 국외	17
2. 국내외 유독해양생물 피해사례	21
가. 국내	21
나. 국외	25
3. 국내외 연구현황	31
가. 유독해양생물의 분포	31
나. 유독해양생물의 관리	41
다. 해양생물독의 분석방법	48
라. 해양생물독의 활용	64
제2장 국내·외 연구개발 동향분석	75
제1절 연구동향 분석	77
1. 분석대상 선정	77



2. 검색 논문 DB 선정 및 분석범위 설정	77
3. 검색식 작성	78
4. 논문동향 분석결과	79
가. 유독해양생물의 분포/관리	79
나. 해양생물독의 분석/활용	80
제2절 특허동향 분석	82
1. 분석대상 선정	82
2. 검색 DB 선정 및 분석범위 설정	82
3. 검색식 작성	82
3. 특허동향 분석결과	83
가. 유독해양생물의 분포/관리	83
나. 해양생물독의 분석/활용	84
제3절 종합분석	86
제3장 연구개발 추진계획	87
제1절 핵심세부과제	89
1. 핵심세부과제	89
제2절 연구개발 로드맵	91
제3절 소요예산	92
1. 분야별 및 단계별 예산	92
가. 유독해양생물의 분포 및 관리	92
나. 해양생물독의 분석 및 활용	92
2. 중점과제별 세부예산	93
제4절 기술개요서	94
제4장 연구개발의 타당성 분석	107
제1절 정책적 타당성	109
1. 상위계획과의 부합성	109

2. 정부지원의 필요성	110
제2절 기술적 타당성	111
1. 기존 연구사업과의 차별성	111
2. 연구개발의 성공가능성	112
3. 연구개발계획의 적절성	114
제5장 연구개발결과의 활용방안 및 기대효과	117
제1절 활용방안	119
제2절 기대효과	119
제6장 참고문헌	121



표 목 차

표 1. 해양 미세조류독과 중독증상	4
표 2. 해양생물독의 분류	7
표 3. FAO의 해양생물독 그룹에 대한 급성 기준노출량, 패류 섭취량당 규제 기준 및 표준 국제 규제 기준	18
표 4. FDA 식용 패류의 독소 함유량 허용한도	19
표 5. ASQAP 지정 패류 생산해역 폐쇄 및 재개방 기준 규제 농도	21
표 6. 최근 10년 내 복어독 중독 피해사례	22
표 7. 연도별 해파리 중독 진료인원/진료비(국민건강보험공단)	23
표 8. 국립수산과학원에서 제공/관리되는 해양생물독 또는 정보	41
표 9. 브라질 Paranagua Bay에서 채집된 문어(<i>Octopus vulgaris</i>)의 여러 조직에서 측정된 설사성패독관련 독의 검출량(Mafra et al., 2015)	45
표 10. 국가별 패류독 및 복어독 관리 현황(식품의약품안전처자료)	47

그림 목 차

그림 1. 도모산(domoic acid)의 화학구조	8
그림 2. 삭시톡신(saxitoxin)의 화학구조	9
그림 3. 브레브톡신(brevetoxin)류의 화학구조	9
그림 4. 오키다산(okadaic acid)와 펙테노톡신(pectenotoxin)의 화학구조	10
그림 5. 예소톡신(yessotoxin)의 화학구조	11
그림 6. 아자스피르산(azaspiracid)의 화학구조	11
그림 7. 시구아톡신(ciguatoxin)의 화학구조	12
그림 8. 마이토톡신(maitotoxin)의 화학구조	13
그림 9. 테트로도톡신(tetrodotoxin)의 화학구조	14
그림 10. 코노톡신(conotoxin)의 화학구조	15
그림 11. 팔리톡신(palytoxin)의 화학구조	15
그림 12. 왁스에스터(wax ester)의 화학구조	16
그림 13. 2013~2015년 평균 해파리 출현(국립수산과학원 자료)	24
그림 14. 2013~2015년 사이 독성 바다동물(주로 해파리)과 접촉으로 인한 환자수 (건강보험심사평가원 자료)	24
그림 15. 전 세계 마비성 패류독 발생 현황	26
그림 16. 북미지역의 패류독 발생 경고문	28
그림 17. 브레브톡신의 발생에 따른 호흡기 질환 피해	30
그림 18. 우리나라 연안에서 발견되는 유독 종의 형태적 특징(SEM 촬영 이미지). A, B: Dinophysis species, C: Pyrodinium species, D: Karenia 종, E: Gambierdiscuss 종, F: Pseudo-nitzshia 종	34
그림 19. 유럽과 남미의 ICES(the International Council for the Exploration of the Sea) 국가 연안에서 유독 조류와 패류의 모니터링 구역	43
그림 20. Surface plasmon resonance biosensor의 구조	45
그림 21. 패류독 검출키트	46
그림 22. WASQAP의 생물독 관리 절차	47



그림 23. 해마절편 제작 다이어그램(좌), 뉴질랜드 조개류에서 관찰된
해양신경독에 대한 독소 특이적 신경생리 반응지문(우) -
Kerr et al., *Toxicon* 1999, 37, 1803. 50

그림 24. 쥐 뇌막에서 STX(좌) 또는 TTX(우)로 치환된 [3H]STX 측정그래프 50

그림 25. Ouabain, veratridine로 처리된 Neuro-2A 신경모세포종의 변화(좌)와 TTX
농도와 정상 신경모세포종 퍼센트의 관계(우) 51

그림 26. STX, GTX 첨가유무에 따른 해양생물 추출물의 적혈구 용혈작용 억제효과 -
Shimojo et al. *Toxicology* 2000, 154, 1. 52

그림 27. 나트륨통로 억제와 관련된 있는 해양독소 분석법의 감도비교 -
Shimojo et al. *Toxicology* 2000, 154, 1. 52

그림 28. 활성 나트륨이온의 개구리 방광막 투과 메커니즘 -
Cheun et al. *Toxicon* 1998, 36, 1371. 53

그림 29. ELISA 분석법 54

그림 30. 고효율 액체크로마토그래피 55

그림 31. 평판전기영동법(좌), 모세관 전기영동법(우) 57

그림 32. 레이저형광검출기가 장착된 모세관전기영동시스템 -
Wright et al. *J. Microcolumn Separations* 1989, 1, 85. 58

그림 33. CE-MS 시스템 59

그림 34. LC-MS 59

그림 35. Europium(III)착물 기반 STX 형광화학센서 개요 -
Wong et al. *Org. Lett.* 2011, 13, 5036. 61

그림 36. 개발된 화학센서의 STX에 대한 선택성(좌), europium 광자발출 증가(우) -
Wong et al. *Org. Lett.* 2011, 13, 5036. 61

그림 37. 흡광도 곡선(좌), 센서의 화학구조(우) - Gawley et al. *J. Org.*
Chem. 2007, 72, 2187. 62

그림 38. Coumarin 기반 aza-18-crown-6 형광화학센서(좌), 표면처리된 석영슬라이드의
분광타원(ellipsometric)대조영상(우) - a) Leblanc et al. *Chem. Commun.* 2006,
1494. b) Leblanc et al. *J. Mater. Chem.* 2005, 15, 3084. 62

그림 39. Coumaryl crown과 acridinyl crown 형광화학센서의 화학구조 -
Gawley et al. *Toxicon* 2005, 45, 78. 63

그림 40. 합성된 anthracylmethyl crown ether의 화학구조 -
 Leblanc et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13448. 63

그림 41. Anthracylmethyl crown ether 1의 선택성 분석실험 64

그림 42. 해면체에서 분리된 천연물질로부터 개발된 의약품 66

그림 43. 멧게류에서 분리된 천연물질로부터 개발된 항암제 67

그림 44. 임상실험 중에 있는 ET-743의 유도체 67

그림 45. Halichondrin B로부터 개발된 항암제 eribulin 68

그림 46. Antibody-drug conjugate의 개념도 69

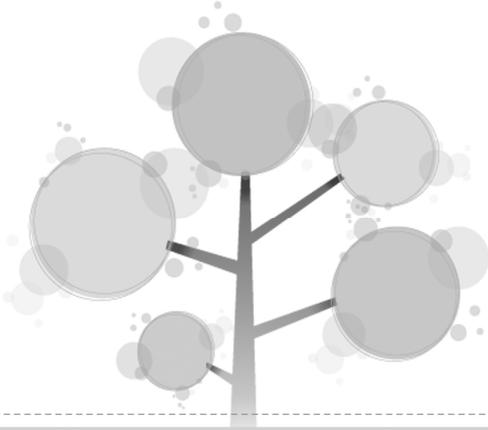
그림 47. Antibody-drug conjugate(ADC) 의약품 70

그림 48. 청자고둥의 독 conotoxin으로부터 개발된 의약품 71

그림 49. 환형동물에서 분리된 천연물로부터 개발된 농약 73

그림 50. 농약으로 개발중인 독성 해양천연물 73

그림 51. 살조제로 개발중인 독성 해양천연물 74



제1장

연구개발과제의 개요



제1장 연구개발과제의 개요

제1절 기획연구의 목표 및 내용

1. 기획연구의 최종목표

- 해양생물독의 관리와 활용연구 타당성 분석 및 세부 추진계획 수립

2. 기획연구의 세부목표 및 내용

- 국내·외 관련 연구개발 동향 및 환경 분석
 - 정책동향 및 제도 분석
 - 연구개발 동향 및 전망
- 연구목표 및 범위 설정
 - 연구개발 최종목표 및 최종성과물 제시
 - 연구내용 및 연구범위 설정
- 연구개발 추진계획 수립
 - 연구목표 달성을 위한 추진전략 및 기술로드맵 제시
 - 소요예산 및 연구기간제시
- 연구개발의 타당성 분석
 - 정책적 타당성 분석
 - 기술적 타당성 분석
- 연구개발 결과의 활용방안 및 기대효과



3. 기획연구의 필요성

가. 기술적 측면

- 우리나라는 아열대화와 쿠로시오해류로 인해 새로운 열대성 유독생물이 유입될 가능성이 매우 높으며, 국내 연안에서는 이미 열대성 유독미세조류 일부 종이 발견되고 있을 뿐만 아니라 맹독성 문어와 입방해파리, 노무라입깃해파리, 작은부레관해파리 등 열대 유독생물의 출현빈도가 높아져 국민의 안전을 위협하고 있음. 또한 선박평형수와 같은 인위적 요인에 의한 유독생물의 유입가능성에도 불구하고 이러한 유독해양생물의 관리 체계가 매우 부실함.
- 유독 미세조류는 대부분의 해양생물독이 원인생물로 알려져 있음. 이러한 유독미세조류는 이를 섭취하는 1차소비자에게 독성을 유발하고 먹이연쇄에 의한 생물농축으로 패류나 어류에 전이되어 최종적으로 인간에게 피해를 줌. 대표적인 패류독에 의한 증상으로 마비성 패독(PSP), 설사성 패독(DSP), 신경성 패독(NSP), 기억상실성 패독(ASP), 아자스피르산 패독(AZP)이 있으며 어류에 의한 중독증상으로 시구아테라병(CFP)을 들 수 있음(표 1).

표 1. 해양 미세조류독과 중독증상

Toxins	Syndrome*
Domoic acid(DA)	ASP
Saxitoxins(STXs)	PSP
Brevetoxins(PbTxS)	NSP
Okadaic acid(OA), Dinophysistoxins(DTXs), Pectenotoxins(PTXs)	DSP
Yessotoxins(YTXs)	PSP like
Azaspiracids(AZAs)	AZP
Ciguatoxins(CTXs), Maitotoxins(MTXs)	CFP

* PSP, Paralytic shellfish poisoning; DSP, Diarrhetic shellfish poisoning; NSP, Neurotoxic shellfish poisoning; ASP, Amnesic shellfish poisoning; AZP, azaspiracid shellfish poisoning; CFP, Ciguatera fish poisoning

- 또한 잘 알려져 있는 복어독(Tetrodotoxin)과 청자고둥(Conotoxin)의 독은 이를 섭취하거나 접촉하는 사람에게 직접적이고 치명적인 피해를 일으킬 수 있음. 현재,



우리나라의 경우, 복어류만 독성 어류로 분류되어 있으나 먹이사슬을 통해 다양한 해양 생물독이 다른 어류에게도 축적될 수 있으므로 세밀한 분류가 요구됨. 국내 고등류 중, 청자고등은 총 4종이며, 테트라민(Tetramine)독성을 함유한 고등류(식용)는 약 5종정도만 분류되어 있으므로 다양한 종에 대한 추가적이고 정밀한 조사가 요구됨.

- 현재, 국내의 패류독소(유독미세조류)의 독성시험법은 마우스를 이용한 동물실험이 유일하기 때문에, 다양한 해양생물독의 평가를 위해서 다양한 독성실험생물을 이용한 독성평가기법의 개발과 신속한 결과도출을 위한 생물학적 독성분석기술 개발이 필수적임.
- 따라서 다양한 해양생물독에 대한 정보와 체계적인 관리를 위해 유독해양생물의 모니터링과 국내 실정에 맞는 체계적인 생물독성평가 및 정성, 정량적인 독분석 방법개발 등의 대응전략이 요구됨.
- 한편, 세계적으로 해양생물독을 활용한 진통제, 마취제, 정신병치료제, 항암제, 혈관수축제 및 골다공증 치료제 등의 다양한 신약개발을 위한 연구가 시도되고 있으나 우리나라는 이를 활용한 연구가 거의 전무한 실정이므로 해양생물독의 생화학적인 메카니즘 규명 및 활용에 대한 구체적인 연구가 시급히 요구됨.

나. 경제산업적 측면

- 해양생물독의 정성적인 분석을 위해 시판되고 있는 표준해양생물독은 생산 또는 추출이 어려워 매우 소량만이 생산되므로 그 가격이 독성분에 따라 mg당 수천만 원을 상회하고 있음. 따라서 다양한 표준독의 대량생산법 개발은 해양독 표준시료를 국산화하여 안정적으로 공급할 수 있으므로, 기존 독분석시 요구되는 높은 비용의 절감 효과를 기대할 수 있음.
- 해양독라이브러리의 구축은 새로운 화학구조의 신규독 발굴과 뛰어난 생리활성을 갖는 유용독의 발견을 가능하게 하므로, 해양독을 이용하여 신의약품을 개발하는 의약계에 유용한 생물학적 정보와 물질을 안정적으로 공급함으로써 국가적인 차원의 신의약산업 창출과 부흥에 기여할 수 있음.



다. 사회문화적 측면

- 지금까지 독성연구는 총 13개 부처의 21개 법에 근거하여 시행되고 있음. 대표적으로 환경부는 유해물질관리법에 따라 550여개의 유해화학물질을 관리, 노동부는 산업안전보건법에 따라 698개 화학물질을 관리, 보건복지부의 식품위생법은 461개의 식품첨가물을 관리하고 있음. 해양수산부는 선박안전법에 의거 주로 위험물을 중심으로 관리하고 있음.
- 그러나, 최근 해양생태계에서 해수온도의 장·단기적인 변화에 의해 아열대해역에서 온대해역으로 이동하는 유독성 미세먹이생물의 독성이 먹이사슬단계를 거쳐 수산식품소재에 축적될 수 있는 높은 가능성에도 불구하고, 해양생물독에 대한 연구미비, 국민에 대한 정보전달 체계 부족 등으로 독성물질 관리의 사각지대에 있음.
- 복어류 외에도 유독성 외편모조류와 같은 미세조류가 먹이사슬을 통해 능성어류를 비롯한 아열대성 어류들의 체내에 독을 축적할 가능성이 높기 때문에, 이들 수산식품의 섭취로 인한 국민의 건강과 재산 피해 발생의 우려가 제기되고 있음.
- 국내에서는 어패류 등 해양생물섭취에 의한 중독사고를 포함하여 다양한 해양생물독에 노출되는 사고가 지속적으로 발생하고 있음. 예를 들어, 1986년과 1990년에 마비성 패독에 감염된 홍합을 섭취하여 3명의 사망자가 발생하였으며, 당시 패독의 원인 중은 유독 외편모조류 *Alexandrium tamarense*로 밝혀졌음. 이후, 국립수산과학원에서는 *A. tamarense*에 한해서 이 미세조류가 성장하는 시기에 패류독 검출(마우스 테스트) 여부를 판단하고 매년 패류 채취 금지해역을 선정하여 발표하고 있지만, 다른 유독미세조류에 의한 해양수산물의 위험성 경고 시스템은 구축되어있지 않은 실정임.
- 따라서, 한반도 해역에서 해양환경의 먹이연쇄를 통한 잠재적 유독성 수산생물 출현에 의해 예측되는 사회적인 피해에 대응하기 위해서 해양 독성정보의 관리 및 대응전략 수립이 반드시 필요함.

제2절 해양생물독의 분류

- 해양독은 어류 등 해양척추동물로 부터 해파리, 해면체 등 무척추 동물까지 매우 다양한 종으로 부터 다양한 종류가 발견됨(표 2).
- 이들 해양독의 원인물질은 마크로락톤, 폴리펩타이드 등 복잡한 구조의 유기화합물로 구성되어 있으며, 생체내에서 서로 다른 생리적인 기작을 통해 독으로 작용함.
- 해양생물이 독성분을 생성하는 과정은 다양하나 일반적으로 독성 물질을 만드는 외편모조류 등 미생물로부터 먹이사슬을 통한 체내축적과 자체적인 체내 생합성을 통해 얻어짐.
- 패류의 먹이생물인 외편모조류의 섭취로부터 독성분이 축적되어 발생하는 패류독은 마비성 패류독(Paralytic Shellfish Poisoning Toxins, PSP toxins), 설사성 패류독(Diarrhetic Shellfish Poisoning Toxins, DSP toxins), 신경성 패류독(Neurotoxic Shellfish Poisoning Toxins, NSP toxins), 기억상실성 패류독(Amnesic Shellfish Poisoning Toxins)으로 나눌수 있음.

표 2. 해양생물독의 분류

Toxins	Organism	Syndrome*	Chemical form		
Phycotoxins	Domoic acid (DA)	<i>Pseudonitzschia</i> sp.	ASP	Amino acid	Hydrophilic
	Saxitoxins (STXs)	<i>Alexandrium</i> sp. <i>Gymnodinium catenatum</i> <i>Pyrodinium bahamense</i>	PSP	Alkaloid	
	Brevetoxins (PbTxS)	<i>Karenia</i> sp. <i>Chatonella</i> cf. <i>verruculosa</i>	NSP	Polyether	
	Okadaic acid (OA), Dinophysistoxins (DTXs), Pectenotoxins (PTXs)	<i>Phalacroma rotundatum</i> <i>Prorocentrum</i> sp. <i>Dinophysis</i> sp.	DSP	Polyether	Lipophilic
	Yessotoxins (YTXs)	<i>Protoceratium reticulatum</i> <i>Lingulodinium polyedrum</i> <i>Gonyaulax polyhedra</i>	PSP like	Polyether	
	Azspiracids (AZAs)	<i>Azadinium spinosum</i>	AZP	Polyether	
	Spirolides (SPXs) Pinnatoxins (PnTXs)	<i>Alexandrium ostenfeldii</i>		Cyclic imine	
	Gymnodimines (GYMs)	<i>Karenia selliforme</i> <i>Gymnodium mikimotoi</i>		Cyclic imine	
Ciguatoxins (CTXs) Maitotoxins(MTXs)	<i>Gambierdiscus toxicus</i>	CFP	Polyether	Lipophilic Hydrophilic	
Tetrodotoxin (TTX)	Puffer fish		Alkaloid		
Conotoxin	Consnail (<i>Conus</i> sp.)		Peptide		
Jellyfish toxins	<i>Chironex fleckeri</i> ...		Peptide		
Palytoxin	Coral (Palythoa), Fish	CFP like	Fatty alcohol		
Sea anemone polypeptide toxins	<i>Anemonia sulcata</i> ...		Peptide		
Sea snake venomes	<i>Laticauda colubrina</i> ...		Peptide		
Gempylotoxin	Oilfish (<i>Ruvettus pretiosus</i>)	Keniorrhea	Wax ester		

*PSP, Paralytic shellfish poisoning; DSP, Diarrhetic shellfish poisoning; NSP, Neurotoxic shellfish poisoning; ASP, Amnesic shellfish poisoning; AZP, azaspiracid shellfish poisoning; CFP, Ciguatera fish poisoning



- 이외에도 복어독(Puffer fish toxin), 시구아테라독(ciguateratoxin), azaspiracids, palytoxin 등이 해양생물로부터 발생함.
- Domoic acid(DA)
 - ASP를 일으키는 원인물질로 알려져 있음.
 - 규조류인 *Pseudo-nitzschia pungens*로부터 생성되는 것으로 알려져 있으며, 먹이사슬을 통해서 패류의 체내축적과 최종적으로 인간에게 중독현상을 일으킴.

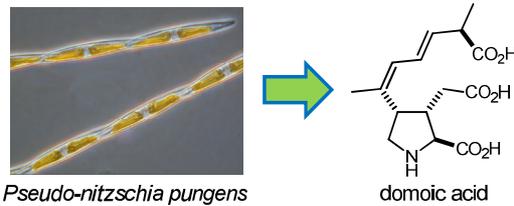


그림 1. 도모산(domoic acid)의 화학구조

- 도모산은 인체내에서 뇌에 작용하여 신경전달을 방해하므로 일반적인 증상은 단기 기억상실과 복통, 구토가 나타날 수 있음. 사람에 대한 치사량은 아직 알려지지 않았으나 높은 농도의 도모산에 중독될 경우 사망할 수 있음.
- Saxitoxins(STXs)
 - 삭시톡신은 PSP를 일으키는 가장 대표적인 해양독으로서 개조개(butter clam)에서 처음 분리되었으며 이 조개류의 학명 *Saxidomus*에서 이름이 유래되었음.
 - STX를 함유하고 있는 진주담치와 같은 조개류는 계절에 따라 독성을 보이지만 체내에서 독을 생성하지는 않는 것으로 알려져 있고, *Alexandrium* sp., *Gymnodinium catenatum*, *Pyrodinium bahamense* 등 외편모조류가 삭시톡신을 생성하고, 이를 섭취하는 패류의 소화기관에 독이 축적되어 독성을 나타냄. 또한 아시아에 서식하는 복어와 브라질의 담수어인 틸라피아에서도 발견됨.
 - 삭시톡신은 신경독의 일종으로 생체내에서 voltage-gated sodium channel에 작용해 신경전달을 방해함으로써 마비증상을 일으킴. 중독증상은 입술 주변의 따끔거림으로 시작해 호흡곤란을 일으키며 심한 경우 사망에 이를 수 있음. 섭취했을 경우 약 0.57mg 정도의 양으로 사람을 죽음에 이르게 할 수 있는 맹독성이며, 상처를 통한 흡수로도 중독현상을 일으킬 수 있음.
 - 현재 해양수산부에서는 연안의 조개류에 삭시톡신 농도를 측정하여 섭취금지 시기와 지역을 알리는 경보시스템을 갖추고 있음.

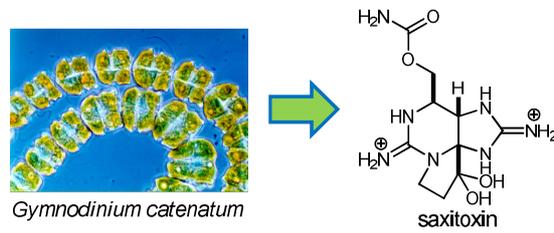


그림 2. 삭시톡신(saxitoxin)의 화학구조

○ 브레브톡신(Brevetoxin)

- NSP를 일으키는 원인물질로서 브레브톡신은 주로 *Krenia brevis*, *Chatonella cf. verruculosa* 등 와편모조류에 의해 생성됨.
- Laddered-frame 구조를 갖는 cyclic polyether 형태로 지용성 해양독의 한 종류임. 현재까지 brevetoxin A 3종류, brevetoxin B 4종류가 발견되었음.
- 이들 와편모조류는 미국 플로리다와 멕시코만에 적조를 일으키는 원인생물로서 어류의 집단폐사를 일으킴. 현재까지 인간에게 치명적이지 않은 것으로 알려져 있지만 구토, 일시적인 발음장애를 유발할 수 있음.
- 신경세포의 voltage-gated sodium channel에 작용하여 열린상태로 지속되게 함. 결과적으로 세포내에 sodium ion의 유입이 이루어져 뉴런의 흥분상태가 막히면서 신경전달이 방해됨.

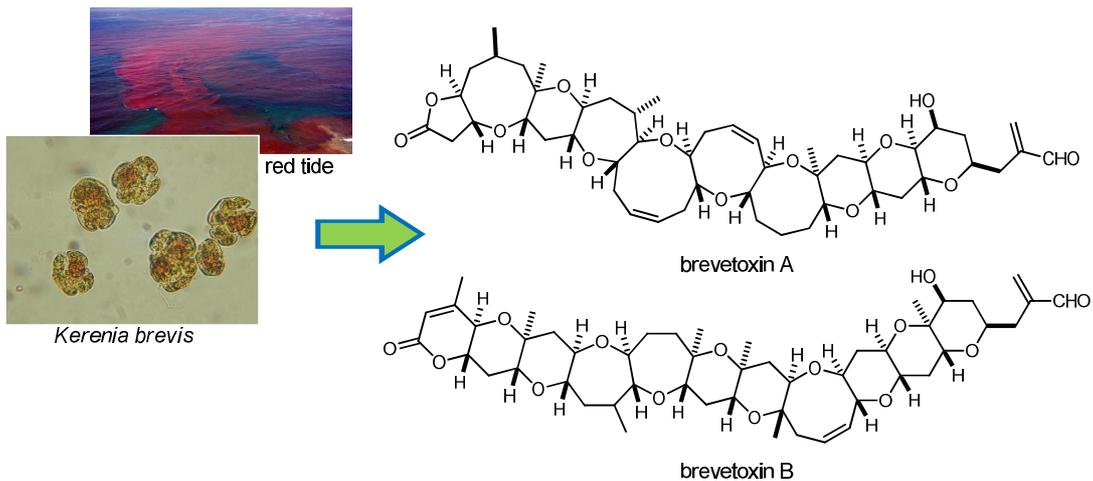


그림 3. 브레브톡신(brevetoxin)류의 화학구조

○ Okadaic acid(OA)

- DSP를 일으키는 해양생물독 중 대표적인 물질이며, *Dinophysis* sp.에 의해 생성됨. 또한 오카다산과 비슷한 구조를 갖는 DSP 패류독인 dinophysistoxin-1(DTX1),



dinophysistoxin-2 (DTX2)가 홍합류에서 발견되었으며 일본 북동부지역의 가리비에서는 dinophysistoxin-3 (DTX3)가 발견됨.

- OA는 serine 그리고 threonine phosphatase PP1 그리고 PP2A의 작용을 저해하고 세포골격의 삼투압을 조절하는 세포의 단백질에 hyperphosphorylation을 유발함. 결과적으로 세포내의 sodium ion의 배출과 세포액의 삼투압 조절기능을 상실시킴.

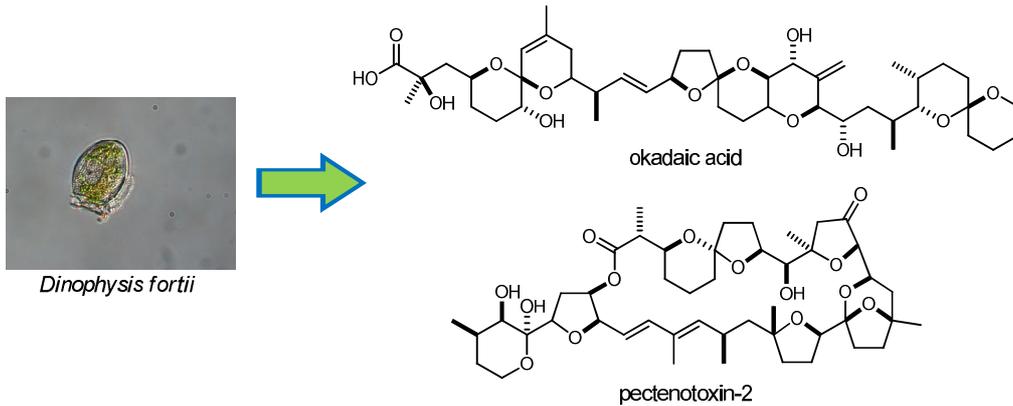


그림 4. 오카다산(okadaic acid)와 펙테노톡신(pectenotoxin)의 화학구조

○ Pectenotoxins(PTXs)

- DSP를 일으키는 독성물질로서 약 15개의 유도체가 존재하는 것으로 알려짐.
- 일본 북동부의 식용 가리비종인 *Patinopecten yessoensis*에서 검출되었으며, 외편 모조류인 *Dinophysis fortii*에 의해 생성되고 먹이사슬을 통해 패류에 축적됨.
- 인간에 대한 중독은 보고되지 않았으나, 쥐에 주사했을 때 간세포의 변형과 공포형성 등 간손상이 발생함.

○ Yessotoxins(YTXs)

- OA와 같이 DSP를 일으키는 원인물질로서 외편모조류인 *Proceratium reticulatum*, *Lingulodinium polyedrum*, *Gonyaulax spinifera*로부터 생성됨.
- 현재까지 90개의 유도체가 발견되었으며, 쥐에대한 실험에서 반수치사량 LD₅₀가 0.75 mg/kg으로 나타남. YTXs의 EU 규제농도는 패류살 kg당 1mg 이하임.
- 다른 DSP 독이 protein phosphatase inhibitor로 작용하는 것과 달리 생체내에서 고유한 메카니즘으로 독으로 작용하는 것으로 알려짐.

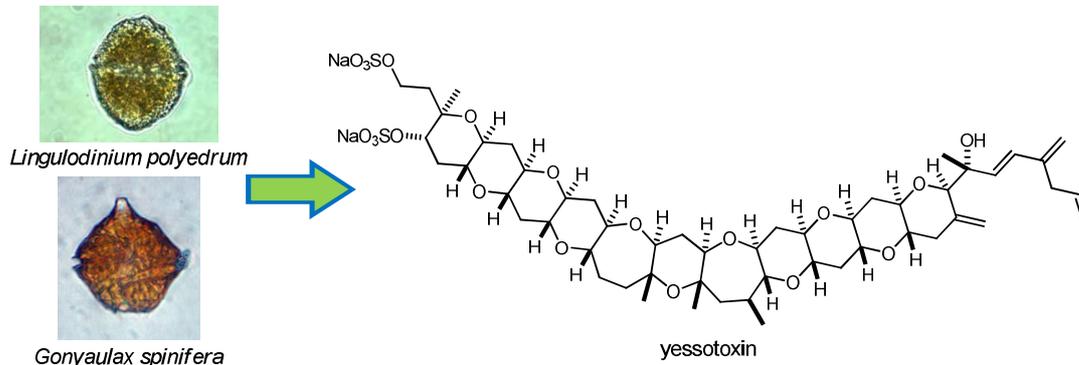


그림 5. 예소톡신(yessotoxin)의 화학구조

○ Azaspiracid(AZAs)

- Azaspiracid shellfish poisoning(AZP)를 일으키는 독성물질로서 외편모조류인 *Azadinium spinosum*으로부터 형성됨.
- 현재까지 24개의 유도체가 발견되었으며 azaspiracid-1(AZA1), -2(AZA2), -3(AZA3)가 주로 발견됨.

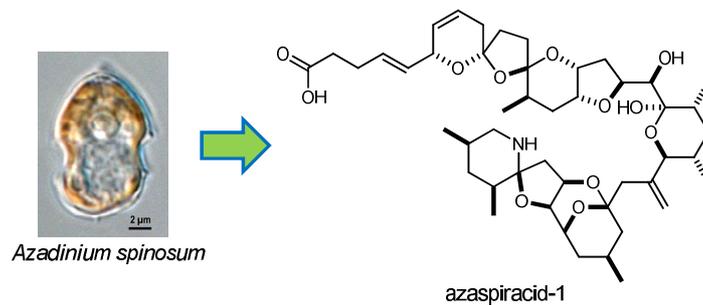


그림 6. 아자스피르산(azaspiracid)의 화학구조

- 현재까지 생체내 메카니즘은 규명되지 않았으나, 포유류의 세포에서 세포골격의 변형과 세포간의 작용에 관여하는 E-cadherin 체계에 영향을 주는 것으로 알려짐.

○ Ciguatoxins(CTXs)

- CTX는 부착성 외편모조류인 *Gambierdiscus toxicus*가 생성하는 해양독으로서 산호초에 서식하는 초식성어류의 부착성 외편모조류의 섭취로부터 먹이사슬을 통해 최상위 포식자인 인간까지 전파됨.
- 시구아톡신은 1980년 처음 하와이대학 연구진에 의해 발견되었으며 1989년 프랑스령 폴리네시아에서 채집된 곶치(moray eel, *Gymnothorax javanicus*)로부터 분리되어 구조가 밝혀짐. 현재까지 어류 또는 외편모조류로부터 많은 시구아톡신 유도체가 발견됨.



- 포유류에게 높은 독성을 나타내며 mice에 대한 반수치사량은(LD₅₀) 0.15~4 μg/kg으로 알려져 있음.
- 일반적으로 중독된 어류를 섭취했을 때 구토, 설사, 관절통증을 일으킬 수 있으며, 특징적인 증상으로 신경이상을 일으켜 차가운 것을 만졌을 때 뜨겁게 느끼는 온도 이질통이 나타날 수 있음. 현재까지 해독제가 개발되지 않았으며 증상은 짧게는 10~15일 부터 길게는 수년씩 지속됨.
- CTX는 신경계의 시냅스에 존재하는 voltage-gated sodium channel의 극치를 낮춰서 channel이 열리게 만들고 결과적으로 탈분극을 일으켜 마비, 신경이상을 일으킴.

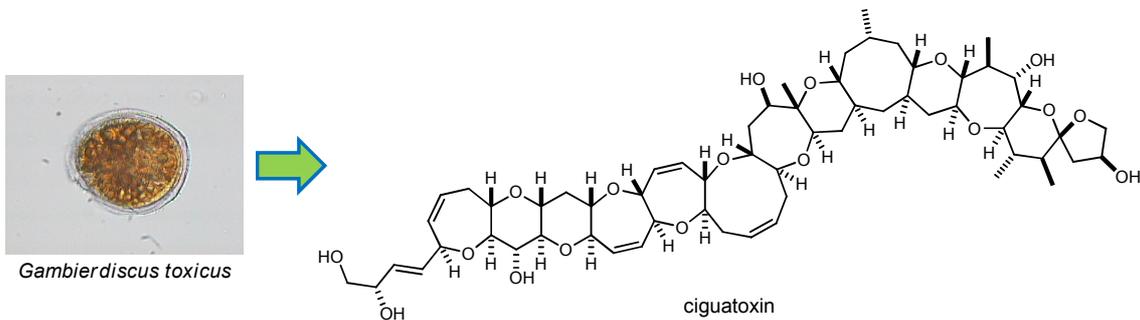


그림 7. 시구아톡신(ciguatoxin)의 화학구조

○ Maitotoxin(MTX)

- Maitotoxin(마이토톡신)은 외편모조류인 *Gambierdiscus toxicus*로부터 생성되는 해양독으로서 mice의 복막내 주사로 주입될 시 0.13 μg/kg의 치사량을 보이는 매우 강한 독성 물질임.
- MTX은 타이티에서 maito라고 불리는 CTX를 일으키는 어류 *Ctenochaetus striatus*로부터 처음 분리되어 명명되었으나, 이후 외편모조류로부터 생성되고 어류에 축적되는 것으로 밝혀짐.
- MTX은 고분자를 제외한 단일 분자로 구성된 천연물중 이례적으로 매우 큰 분자량을 가짐(C₁₆₄H₂₅₆O₆₈S₂Na₂, MW = 3244 g/mol). 또한 단백질로 구성된 뱀독 등을 제외한 비단백질 독중에 가장 높은 치사량을 보이므로 과학자들로부터 많은 관심을 받았으나, 142개의 탄소로 구성된 이 거대화합물의 화학구조 규명에 많은 시간이 소요되어 후속연구에 걸림돌이 되었음.
- MTX은 세포외벽의 calcium channel에 작용하여 ion channel에 pore을 형성하는 것으로 여겨짐. 결과적으로 세포기질의 Ca²⁺ 농도를 증가시키고 세포의 괴사를 유발함으로써 독성을 나타내는 것으로 알려짐.
- mice에 대한 반수 치사량(LD₅₀, Lethal Dose 50)은 체중(Kg)당 50ng으로 매우 독성이 강함.

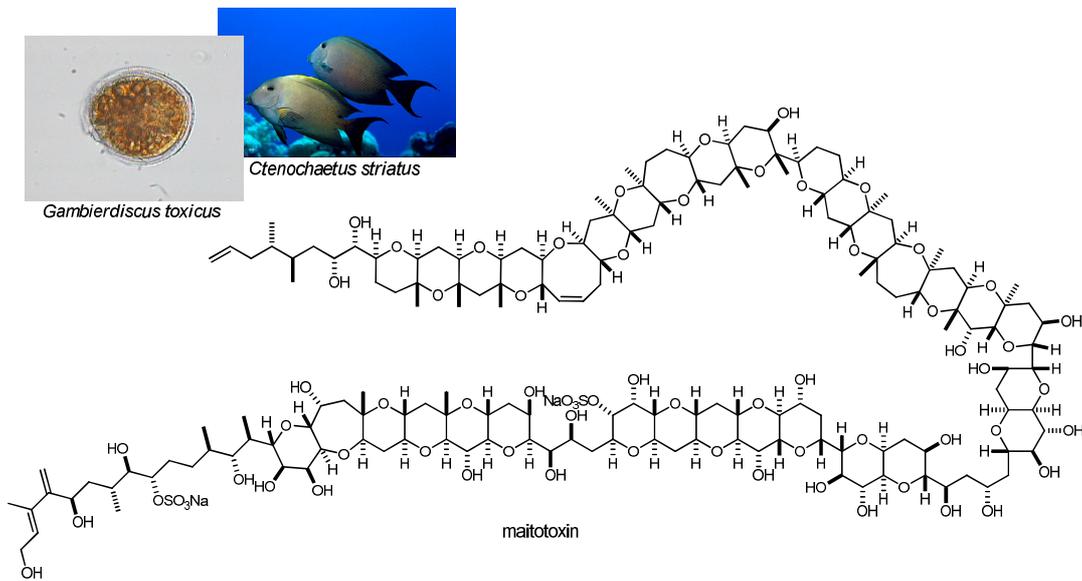


그림 8. 마이토톡신(maitotoxin)의 화학구조

○ Tetrodotoxin(TTX)

- 테트로도톡신(TTX)은 가장 잘 알려져 있는 해양독으로서 복어의 난소와 간에서 발견되며, 최근 우리나라 연안에서 발견되고 있는 파란고리문어도 이 독성분을 함유하고 있다고 알려짐. 현재 TTX은 복어 외에도 연체동물, 개구리, 박테리아에서도 발견됨.
- 흥미롭게도 복어를 포함한 그 어떤 척추동물도 테트로도톡신을 체내에서 생합성하지 않고, 이 독성물질을 생산하는 미생물로부터 먹이사슬을 통해 체내에 축적하는 것으로 알려져 있음. 그러므로 식생이 조절되는 양식복어에서는 테트로도톡신이 발견되지 않음.
- 주로 전처리가 잘못된 복어의 섭취로 인해 인간에게 중독현상을 일으키며 맹독으로 알려져 있는 청산가리보다 더 강한 독성을 보임. 현재까지 테트로도톡신 중독에 대해 특별한 해독제가 알려져 있지 않으며 열을 가하는 조리법에 의해서도 파괴되지 않음.
- TTX은 세포내 신경전달 기관인 voltage-gated sodium channel의 site 1에 결합하여 ion channel이 기능을 못하게 막음. Saxitoxin(STX), conotoxin 또한 같은 위치에 결합하는 것으로 알려짐.
- 인간의 voltage-gated sodium channel에는 TTX-sensitive voltage-gated sodium channel (TTX-s Na^+ channel)과 TTX-resistant voltage-gated sodium channel(TTX-r Na^+ channel)이 존재함. TTX-r Na^+ channel이 존재하는 신경세포는 주로 심장조직에 존재하는 반면에, 인체내의 다른 신경세포에는 TTX-s Na^+ channel가 존재함. 그러므로 심장세포보다 신경세포가 TTX에 더 민감하게 반응함.



- 사람에 대한 치사량은 1~2mg으로 알려져 있으며, 쥐에 대한 반수치사량(LD₅₀)은 0.334g/kg으로 나타남. KCN(potassium cyanide, 청산가리)의 반수치사량은 8.5mg/kg으로 TTX는 청산가리보다 높은 독성을 보임.

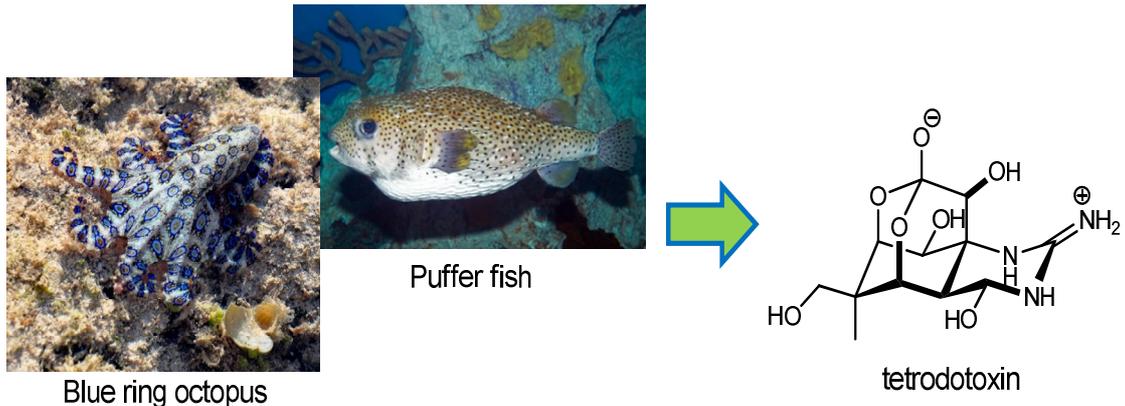


그림 9. 테트로도톡신(tetrodotoxin)의 화학구조

○ Conotoxin

- Conotoxin(코노톡신)은 열대해역에 주로 서식하는 청자고둥(cone snail)이라는 연체동물이 분비하는 신경독성 펩타이드 화합물이고 현재까지 600~700종의 청자고둥이 발견이 되었음.
- 청자고둥은 먹이사냥을 위해 conotoxin이 함유된 작살같이 생긴 치설을 이용하여 먹이를 마비시킨 후 포식함. 어류를 포식하는 큰 종류의 청자고둥은 사람에게도 위협적일 수 있으므로 매우 조심해야 하고, 쓰였을 경우 국소통증, 국소마비와 함께 부종이 나타날 수 있으며 심한 경우 근육마비, 호흡장애를 일으켜 사망할 수 있음.
- 구조적으로 10에서 30개 정도의 아미노산으로 구성되어 있으며, 특징적으로 한 개 이상의 disulfide bond를 가지고 있음. 현재까지 α , β , δ , κ , μ , ω 타입의 다섯가지 conotoxin이 발견되었음.
- Conotoxin은 일반적으로 체내의 이온채널에 작용하여 독성을 나타낸다고 알려져 있지만, 각기 다른 종류의 코노톡신들은 서로 다른 생리활성 반응을 보임.
- Conotoxin의 독특한 마비효과를 이용하여 conotoxin으로부터 진통제인 프리알트(Prialt)가 2004년 미국 식약처(FDA)로부터 승인을 받아 사용되고 있음.

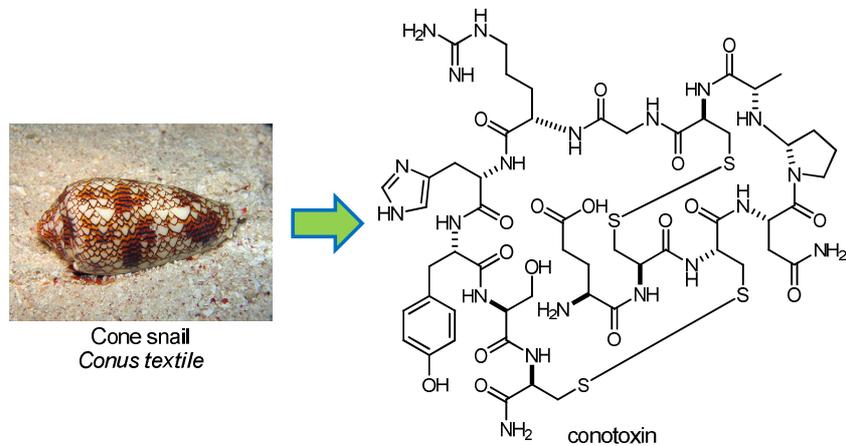


그림 10. 코노톡신(conotoxin)의 화학구조

○ Palytoxin

- Palytoxin(팔리톡신)은 하와이에서 서식하는 연산호 *Palythoa toxica*로부터 처음 분리된 독성 물질로서 129개의 탄소로 구성되어 있는 거대 해양천연물임.
- Palytoxin은 단지 연산호에만 존재하는 것이 아니라 해초, 게, 쥐치류에서도 발견되고 있음.

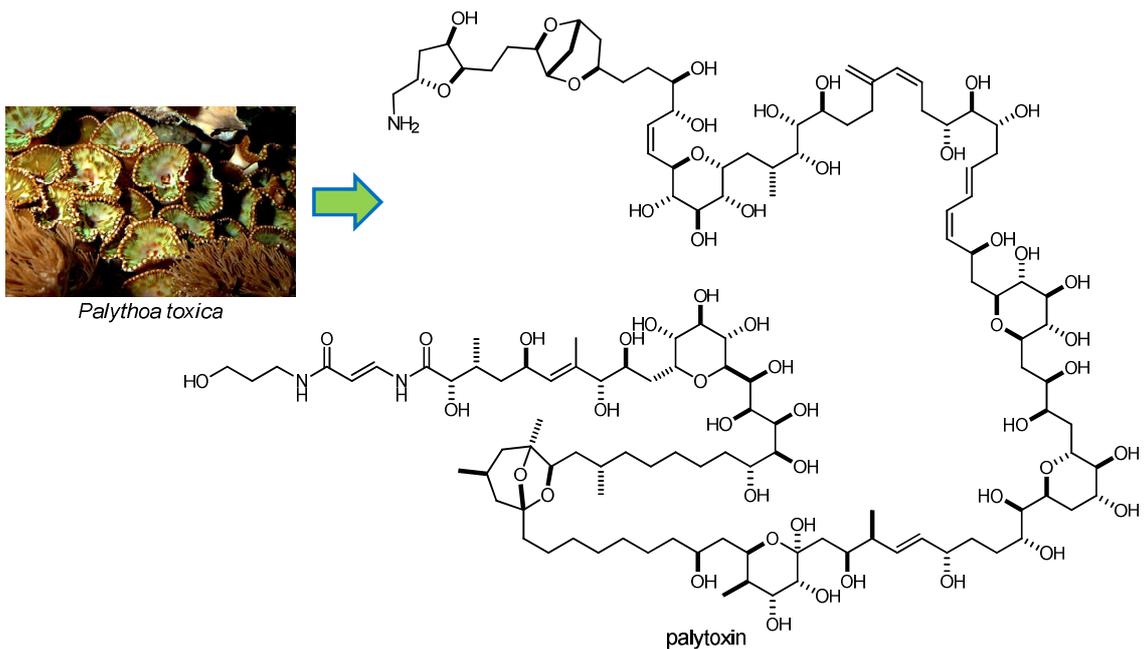


그림 11. 팔리톡신(palytoxin)의 화학구조



- 이 화합물은 다른 비단백질 독과 달리 매우 큰 독성을 보이며 Na^+, K^+ -ATPase에 결합하여 독성을 나타냄. Palytoxin은 channel을 형성하여 독성을 나타내는 물질 중 첫 번째로 알려진 물질이며, ion pump 단백질을 열린 상태로 유지하게 함으로써 세포내 이온이 확산되어 농도의 균형이 파괴됨.
- 척추동물의 모든 세포에는 Na^+, K^+ -ATPase가 존재하기 때문에 모든 세포에 대해서 독성을 나타냄. 그러나 sodium pump가 존재하지 않은 세포에서는 독성을 나타내지 않음.

○ Gempylotoxin(Wax ester)

- Gempylotoxin은 심해에 서식하는 기름치의 일종인 흑갈치꼬치(escolar, *Lepidocybium flavobrunneum*)에 함유되어 있고, 이 어류의 섭취로 인해 keriorrhea라는 중독현상이 발생함.
- Wax ester는 긴 탄소사슬을 갖는 지방산의 ester로서 사람에게 소화능력이 없기 때문에 소화기관 장애를 일으킴. 일반적으로 설사, 복통, 구토 등의 증상을 수반하는 식중독 현상을 보임.
- 기름치는 지방함량이 약 20% 가량이고 이중 90% 이상이 긴 탄소골격을 갖는 wax ester로 구성되어 있음.
- 기름치는 참치, 다랑어 등의 고가의 어종과 어육의 생김새가 비슷하기 때문에 종종 이들 어류로 둔갑되어 판매되고 있음. 식품의약품 안전처는 2015년 6월 이후로 기름치의 식품 사용을 전면 금지함. 일본에서는 1970년부터 기름치의 수입을 금지하였고, 미국에서 또한 2001년 이후 수입, 판매 금지를 권고하고 있음.

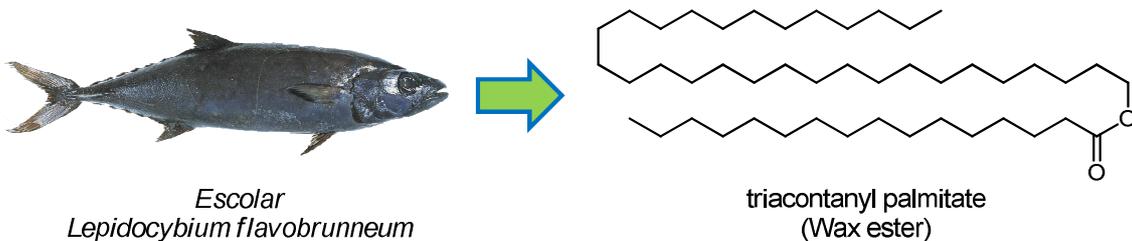


그림 12. 왁스에스터(wax ester)의 화학구조

제3절 해양생물독관련 정책 및 연구현황

1. 국내외 정책동향

가. 국내

- 정부에서는 1972년 체결된 한미패류위생협정(1972년)과 1987년 대미수출냉동패류 위생관리에 관한 양해각서에 근거하여 수출패류생산 해역을 중심으로 수산물안전감시를 위해 패류독소 및 노로바이러스 오염원을 추적해 왔음.
- 1987년부터 진행된 냉동 굴, 홍합, 조개, 바지락 및 가리비 등 냉동패류 수출이 2003년부터 냉장패류로 범위가 확대되면서 2003년부터 2011년까지 한국의 대미 패류 수출량은 연평균 2,500만 달러에 이르렀음. 이에, 미국 FDA에서는 자국으로 수입되는 수산물 안전성 확보를 위해 2년 단위로 남해안 통영 및 여수 등의 지정해역에 대한 현장점검 우리정부 공동 수행하고 있음. 이 과정에서 국내의 패류독소 관리시스템은 한미협정의 이행과 패류식품 안전 확보 측면에서 주요역할을 담당해 옴.
- 최근 아열대 해역 생물 출현빈도가 증가한 가운데 아열대에 분포하는 새로운 위해요소가 한반도 해역에서 나타날 가능성이 예측되고 있으며, 이에 새로운 패류독소, 시구아테라(Ciguatera) 등 국민안전 위해요소에 대한 대비책 마련이 요구되고 있음.

나. 국외

- 국제기구(FAO/IOC/WHO)
 - 패류는 많은 개발 도상국가들의 주요 수산물 수출품목으로 수산물의 수요증가와 함께 생산면적은 점차적으로 확대되고 있음. 이에 위생적으로 안전한 수산물 공급은 일차적으로 소비자 건강보호에 기여하고, 더불어 무역 성장 및 해양수산분야 경제 촉진의 역할에 기대를 받아 왔음. 이러한 측면에서 생산해역에서의 안정적 생물독 관리는 중요한 선결과제임.
 - FAO(국제연합식량농업기구, Food and Agriculture Organization of the United Nations)/IOC(정부간해양학 위원회, Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO (IOC)/WHO(세계보건기구, World Health Organization)에서는 해양생물독소를 국제 식품규격에 따른 화학적 구조를 기반으로 8개 그룹*으로 구분하고 있음.



* Azaspiracid; Brevetoxin; Cycline Imines; Domoic Acid; Okadaic Acid; Pectenotoxin; Saxitoxin; Yessotoxin

- FAO/WHO의 CCFPP(어류 및 수산제품 분과위원회, Codex Committee on Fish and Fishery Products)에서는 패류 독성 최대허용한도 지정, 각 독소 분석 방법의 지침, 생물독을 유발하는 식물성 플랑크톤과 패류의 모니터링 대한 지침, 생물독을 유발하는 식물성 플랑크톤의 지리적 분포 정보를 제공하고 있음.
- 최근, 각 독소 그룹의 기준 독소를 식품규격기준(Codex standard)으로 나타내는 데에 한계성이 논의되고 있으며, 이를 보완하기 위해서는 검출 가능한 모든 독을 평가하고 관리하는 데 TEFs(독성등가지수, Toxicity Equivalency Factors) 설정 필요성이 제안되고 있음.

표 3. FAO의 해양생물독 그룹에 대한 급성 기준노출량, 패류 섭취량당 규제 기준 및 표준 국제 규제 기준

독 그룹	LOAEL ¹ NOAEL ² μg/kg	안전계수 (인간(H)) (동물(A))	급성기준노출량	패류 100g (a), 250g (b), 380g (c)에 섭취시 최대 기준치	표준 국제 규제 기준
AZA	0.4 ¹	10(H)	0.04μg/kg(패류) 2.4μg/성인(60kg)	0.024mg/kg ^a 0.0096mg/kg ^b 0.0063mg/kg ^c	0.16mg/kg
DA	1,000 ¹	10(H)	100μg/kg(패류) 6mg/성인(60kg)	60mg/kg ^a 24mg/kg ^b 16mg/kg ^c	20mg/kg
OA	1 ¹	10(H)	0.33μg/kg(패류) 6mg/성인(60kg)	0.2mg/kg ^a 0.08mg/kg ^b 0.05mg/kg ^c	0.16mg/kg
STX	2 ¹	3(H)	0.7μg/kg(패류) 42μg/성인(60kg)	0.42mg/kg ^a 0.17mg/kg ^b 0.11mg/kg ^c	0.8mg/kg
YTX	5,000 ²	100(A)	100μg/kg(패류) 6mg/성인(60kg)	60mg/kg ^a 24mg/kg ^b 8mg/kg ^c	1mg/kg

¹ Lowest observed adverse effect level(최소독성영향농도)

² No-observed adverse effect level(무영향관찰농도)

○ 미국

- 수산물의 식품안전측면에서 해양 생물독 관리는 FDA(식품의약국, Food and Drug Administration)에서 수행하고, NOAA(해양대기청, National Oceanic and Atmospheric Administration)와 NMFS(수산청, National Marine Fisheries Service) 에서는 어류와 야생 동물의 독소 오염실태 파악에 초점을 둔 해양생물독 관리 프로그램을 운영하고 있음.
- 미국 내 식품 안전성 분야에서 FDA는 각 주정부 간 협력 프로그램을 운영하고, NSSP(패류위생 프로그램, National Shellfish Sanitation Programme)에서는 협력 지침을 제공하는 역할을 함. 국제적으로 FDA는 수입 수산물의 안정성 확보를 위해 여러 국가와 양해 각서를 체결하고 있음.
- FDA에서는 먹이사슬단계에 따라 패류의 먹이원 식물플랑크톤에서 패류 육질에 축적되면서 발생하는 패류독소에서 식품안전에 유해한 영향을 미치는 생물독으로 ASP, DSP, NSP, PSP, CFP 등의 5가지 독소를 지정, 관리하고 있음.
- 또한, 특정어종에 자연적으로 발생하는 것으로서 기름치(*Ruvettus pretiosus*)의 갈치꼬치과(*Gempylidae*) 지방성분에 함유되어 있는 Gempylotoxin, 복어가 보유하고 있는 신경마비독 Tetrodotoxin, 고등류를 섭취했을 때 두통과 현기증을 유발하는 Tetramine 등 3가지 독소를 지정, 관리하고 있음.

표 4. FDA 식용 패류의 독소 함유량 허용한도

독 구분	허용 한도
PSP	0.8ppm(80 ug/100g) saxitoxin equivalent
NSP	0.8ppm(20 mouse units/100g) brevetoxin-2 equivalent
DSP	0.2ppm okadic acid plus 35-methyl okadaic acid(DXT1)
ASP	20ppm domoic acid, except in the viscera of Dungeness crab, where 30 ppm is permitted

○ 유럽연합(EU)

- 유럽연합은 식품 안전 보장을 목적으로 해양생물독 관리를 위해서 각 회원국에서 설립된 NRLs(국가 표준 연구소, National Reference Laboratories) 네트워크를 조직하고 EURL-MB(European Reference Laboratory for Marine Biotoxins)를 설치 운영하고 있음.



- EURL-MB에서는 회원국을 대상으로 해양생물독 검색 및 관리 정보에 대한 기술 지원, 그리고 NRLs 네트워크를 통해 연구 기관에 따라 차이가 있는 독소 분석 방법 비교분석 및 개발도상국 대상 전문가 교육과정을 실시함.
- 영국
 - 영국을 포함한 유럽 연합에서는 패류에서 검출된 3가지 독소, PSP, DSP, ASP를 인간의 건강을 위협하는 주요 해양 생물독으로 지정하고 모니터링 및 관리체계를 운영하고 있음.
 - 패류생산지에서 해양생물독의 모니터링은 national biotoxin monitoring programmes에 따라 Cefas(Center for Environment Fisheries and Aquaculture Science)에서 수행하며 식품안전을 담당하고 있는 FSA(Food Standards Agency)와 FSS(Food Standard Scotland)의 정보 제공 역할을 함.
- 캐나다
 - 캐나다에서는 CFIA(Canadian Food Inspection Agency)와 DFO(Canadian Department of Fisheries and Oceans)에서 정기적으로 패류 생산지의 정기적인 오염정도를 모니터링하고 있음.
 - 독소 수준이 안전 수준을 초과하는 경우 CFIA는 DFO에 통보하고, 이후 발생해역 폐쇄 및 산업체와 공공기관에 통보, 패류 수확을 금지하는 조치를 취하게 됨.
 - 현재까지 캐나다에서는 PSP, ASP 및 DSP 발견 보고가 있음.
 - CFIA는 전체 CSSP(Canadian Shellfish Sanitation Programme)를 구현하고, 패류 독소 분석업무를 담당하고 있음. CFIA의 보고서에는 독소에 의한 질병과 사망, 중독 의심 사례를 포함하고, 모든 소비자 질병 정보는 Issues Management System (IMS)에서 관리됨.
- 오스트레일리아
 - 오스트레일리아에서 패류 산업은 내수산업의 큰 부분을 차지하고, 대 EU수출품목으로도 중요한 위치에 있음. 이에 패류생산 지정해역에서는 적극적으로 패류 독소 관리가 수행되고 있으며 관리체계는 국제 해양생물독 체계를 따르고 있음.
 - 해양생물독 관리체계는 연방정부와 지방정부간 협력을 통해 ANBP(Australian National Biotoxin Program)을 운영함. 모니터링 결과 정보는 국가 중앙 데이터베이스에서 제공하고, 정보에는 식물 플랑크톤 모니터링, 생물독성 발생 환경데이터 및 독성 패류의 피해 사례 등을 포함하고 있음.

- 모니터링 프로그램에서 패류 육질 검사결과는 생산지역이 독소로 오염되었을 경우 폐쇄와 재개방의 결정을 판단하는 기준이 됨. 그리고 식물성 플랑크톤 모니터링 자료는 해당 해역의 독성 기준치 판단 및 독성 테스트에 사용되고 있음.
- 그러나, 오스트레일리아 각 지방정부(New South Wales, Queensland, South Australia, Tasmania, Victoria, Western Australia) 간에는 패류생산 해역 폐쇄와 재개방을 결정하는 기준농도에 차이가 있어 ASQAP(Australian Shellfish Quality Assurance Program)에서 마련한 표 5의 지침에 따라줄 것을 권고하고 있음.

표 5. ASQAP 지정 패류 생산해역 폐쇄 및 재개방 기준 규제 농도

독 구분	규제 농도	분석 방법
PSP	80 μ g 이상/100g	Mouse bioassay(최대 1시간 관찰)
NSP	20MU(mouse unit) 이상/ 100g	Mouse bioassay(최대 6시간 관찰)
ASP	20 μ g 이상/g	HPLC
DSP (Pectenotoxin 제외)	20 μ g 이상(= 5MU)/ 100g	Mouse bioassay(24시간 관찰 또는 HPLC electrpray Mass Spectrometer
DSP (Pectenotoxin)	10 μ g 이상/100g	HPLC electrpray Mass Spectrometer

2. 국내외 유독해양생물 피해사례

가. 국내

○ 복어독 중독사례

- 최근 10년간 복어독 중독 사례를 보면, 총 23건으로 사망 7명, 치료 53명으로 적지 않은 피해사례를 보이고 있음. 중독경로는 주로 무자격자가 집이나 선박에서 요리를 하다가 중독되었으며, 발생지역은 남해안이 빈도가 가장 높은 것으로 나타났다(표 6).



표 6. 최근 10년 내 복어독 중독 피해사례

	일시	장소	증상	중독경로	피해정도
1	2016/10/10	창원	복통	요리 (집)	1명 사망
2	2016/09/30	여수	안면 및 양손마비	-	1명 치료
3	2016/05/08	제주	중독증상	-	2명 치료
4	2016/02/14	동해	구토	요리(집)	1명 치료
5	2015/12/26	제주	어지럼증, 손발저림	요리(집)	3명 치료
6	2015/07/06	창원	어지럼증	요리(집)	
7	2015/11/27	부산	-	요리 (집)	1명 사망 1명 치료
8	2015/05/22	창원	호흡곤란	민간요법	1명 의식불명
9	2015/03/25	보령	호흡곤란, 의식저하	구이 (하천인근)	2명 사망
10	2015/03/16	제주	호흡곤란, 사지마비	요리(집)	1명 치료
11	2014/01/28	군산	구토, 손발입혀마비	요리(집)	1명 치료
12	2013/01/28	완도	의식불명	요리(집)	1명 치료
13	2012/06/15	제주	마비증세	요리(집)	8명 치료 1명 사망
14	2012/01/30	대전	복통, 근육마비, 호흡장애	제주낚시- 식당 (무자격요리)	7명 치료 1명 중태
15	2010/12/07	부산	복통, 구토, 손발저림	요리(선박)	8명 치료
16	2010/08/02	완도	마비증상, 호흡곤란	요리(선박)	2명 치료 1명 사망
17	2010/06/11	해남	마비증상	요리(집)	5명 치료
18	2010/04/20	포항	호흡곤란	요리(식당)	3명 치료
19	2010/04/14	거문도	호흡곤란, 구토	요리(식당)	1명 치료
20	2010/03/20	거문도	-	요리(식당)	1명 치료 1명 사망
21	2010/01/08	광주	마비증상	요리(식당)	3명 치료
22	2009/01/14	완도	마비증상	요리(선박)	1명 치료
23	2008/12/10	완도	구토, 마비증상	선박	1명 치료
합계					사망 7명 치료 53명

○ 이매패류독 중독사례

- 1986년 4월 부산(감천만)에서 진주담치(*Mytilus edulis*)를 먹고, 15명이 중독되었고 이중 2명이 사망하는 사고가 발생하였으며, 이때 *Alexandrium tamarense*가 마비성 패류독의 원인생물로 알려져 국립수산진흥원에서 모니터링을 연중 실시하였음. 1993년에는 진해만에서 조개류가 기준치를 넘는 독량이 검출되어 보건복지부에서 이들의 수확과 판매를 금지한 바 있음.
- 1990년의 기점으로 이전에는 이매패류 중독사고가 빈번히 발생하였으나 이후부터는 패류독소 관리시스템이 체계적으로 운영되기 시작한 이래, 1996년 이후로 시장에 유통된 패류에 의한 마비성 패류독소 중독에 의한 사망사고는 발생하지 않고 있음.

○ 해파리 피해사례

- 국내 해파리 중독사고는 매년 발생되고 있지만 최근 들어 그 빈도가 증가하는 것으로 나타남. 국민건강보험공단이 2009년부터 2013년까지 건강보험 진료비 지급자료 분석결과, 진료원인은 2009년 436명에서 2013년 1,122명으로 2.57배 증가한 것으로 나타났음(표 7).
- 이러한 원인은 한반도 근해의 수온상승으로 인해 해파리 출현빈도 뿐만아니라 노무라입깃해파리 등 강독성 해파리류의 출현율이 늘면서 여름철 휴가가 집중되는 8월에 사고를 당하는 것으로 해석됨(그림 13, 14)

표 7. 연도별 해파리 중독 진료인원 / 진료비(국민건강보험공단)

구 분		2009	2010	2011	2012	2013	증가비 (2013/2009)
진료인원	전체	436	265	348	1,183	1,122	2.57
	남성	265	167	203	708	693	2.62
	여성	171	98	145	475	429	2.51
진료비	전체	27,067	15,391	21,128	52,952	59,485	2.20
	남성	16,878	9,749	12,545	32,740	30,530	1.81
	여성	10,189	5,642	8,583	20,212	28,955	2.84
급여비	전체	17,652	9,476	13,421	33,203	38,321	2.17
	남성	10,753	6,148	7,817	20,956	19,153	1.78
	여성	6,899	3,328	5,604	12,246	19,168	2.78

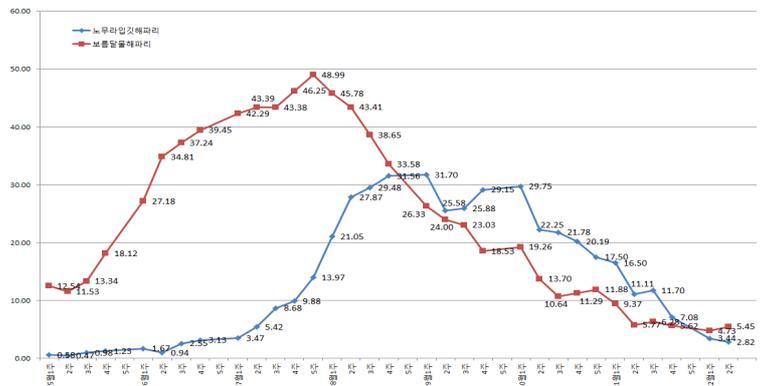


그림 13. 2013~2015년 평균 해파리 출현(국립수산과학원 자료)

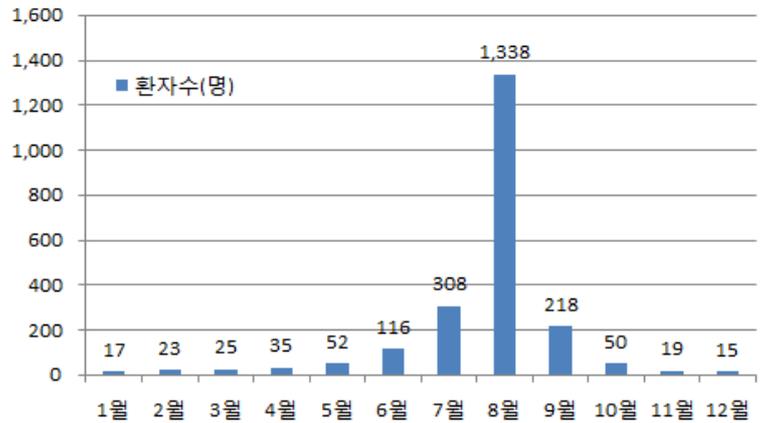


그림 14. 2013~2015년 사이 독성 바다동물(주로 해파리)과 접촉으로 인한 환자수(건강보험평가원 자료)

○ 맹독성 문어 중독사례

- 파란고리문어는 2011년 울진 왕골초 인근연안과 2012년 제주도 김녕해안에서 처음 발견된 이후 처음으로, 2015년 6월, 제주도 협재해수욕장에서 관광객이 파란고리문어를 손바닥에 올려 구경하던 중 손가락을 물리는 사고를 당함. 파란고리문어독은 복어독과 같은 테트로도톡신으로 중독되면 벌레 쏘인 듯한 통증과 호흡곤란, 마비증상 및 어지러움 증상을 동반함.

○ 아열대성 독성미세조류 국내 출현사례

- 2009년 10월 및 2011년 4월, 제주도 한림, 성산, 남원, 사계, 고산 및 섯섬연안과 거문도 백도권역에서 아열대성 독성 외편모조류인 *Amphidinium* spp., *Coolia* spp., *Gambierdiscus* spp., *Ostreopsis* spp. *Prorocentrum* spp.가 처음으로 발견되었음 (Kim et al., 2011; Baek, 2012).



- 2011년 11월, *Gambierdiscus* spp.는 국내 전 연안, *Ostreopsis* spp.는 남해와 동해연안, *Prorocentrum lima*는 동해연안, *Coolia* spp.는 동해연안일부지역에서 출현한 것으로 보고되었음(Baek, 2011).

나. 국외

○ PSP

- *A. tamarensis*, *A. carenella* 등 와편모조류(dinoflagellate)의 bloom으로부터 발생하는 것으로 알려져 있고 세계적으로 매우 빈번하게 나타나고 있음.
- 이들 와편모조류는 1970년대 이전에는 유럽, 북미, 일본에서만 알려져 있었으나 이후 이에 대한 관심의 증가로 인해 1990년경에는 세계적으로 모든 지역에서 발생하는 것으로 나타났음.
- 노르웨이에서는 총 7번의 PSP 중독사고가 발생하여 총 32명이 중독되었으며 2명의 사망자가 발생함.
- 스페인의 대서양 연안에서는 패류양식이 매우 중요한 산업이며, 이 지역에서 PSP 사고가 매우 빈번하게 일어나고 있음. 이 지역에서 생산된 패류는 다른 유럽지역으로 수출되어 1976년 독일, 프랑스, 스위스, 이탈리아 지역에서 120명이 중독되었으나 사망자는 발생하지 않음.
- 특이하게도 1993년에 스페인에서 발생한 PSP 중독은 장기간에 걸쳐서 일어났으며, 화학적인 분석을 통해 B1, STX, GNTX2, GNTX3, 그리고 소량의 STX가 검출되었음. 원인생물은 *A. catenatum*으로 예측되고 있음.
- 남아프리카에서는 1969년 6차례, 1979년에 17번의 PSP중독사고가 84 mg/kg의 고농도의 STX를 함유하고 있는 홍합류의 섭취가 원인이 되어 발생하였으며 2명이 사망하였음. 남아프리카의 서쪽 연안에서는 *Gonyaulx catenella*가 정기적으로 발견되고 이로 인해 사망자가 발생하였음.
- 1793년 캐나다 탐험대가 밴쿠버 지역에서 패류를 섭취한 후 1명이 사망했다는 기록이 현재 남아있음.
- 캐나다 퀘벡지역에서 1978년 1982년 STX가 원인이된 PSP 중독사고가 발생하였으며 한명이 사망하였음. 1880년부터 1995년 까지 총 538건의 PSP중독사고가 발생하였으며 총 32명이 사망하였음.
- 캐나다 서부해안에서는 butter clam *Saxidomus giganteus*가 연중 독성을 보이는 것으로 알려져 있음.
- 미국 동부 지역에서 1980년 STX에 감염된 굴과 홍합을 섭취한 후 51명이 중독 현상을 보였으나 사망자는 발생하지 않음.



- 알래스카 지역서는 1973년부터 1994년 까지 총 66번의 PSP중독사고가 발생하였으며 143명이 중독되었음. 8명이 팔다리가 마비증상을 보였고 8명은 산소호흡기에 의지해서 호흡을 하였으며 두 명이 사망하였음. 대부분의 홍합(*Mytilus edulis* 또는 *Mytilus californianus*)이 원인이 되어 발생하였음.
- 칠레의 남부 해안에서는 *A. catenella*가 주로 발견되며 1972년부터 1997년까지 329건의 PSP중독사고가 보고되었으며 26명이 사망하였음. 2001년까지 PSP와 DSP 독이 가 공중보건과 경제에 충격을 준 가장 심각한 원인중의 하나였음.
- 멕시코에서 1979년 20건의 PSP중독이 보고되었으며 3명이 사망하였음. 1984년부터 1986년 까지 Tamiahua 라군에서 2년에 걸친 연구를 통해 강어귀에서 연중 *Pyrodinium bahamense*가 bloom하는 것으로 알려짐. 또한 이러한 현상은 멕시코만 등 다른 라군지역에서도 일어나는 것으로 알려짐.
- 중국에서는 1967년부터 1979년 까지 Zhejiang 지역에서 40건의 PSP중독이 보고 되었으며 23명의 사망자가 발생하고 423명이 중독현상을 보였음. 1986년 11월에는 Fujian 지역에서 1명이 사망하고 136명이 입원을 하였으며, 1989년 4명이 고 등류인 *N. succinstus*를 섭취한 후 PSP중독 증상을 보였으며 한명이 사망하였음.
- 일본에서 PSP 독은 1992년 히로시마에서 처음 발견되었으며 독성 와편모조류인 *A. catenella*, *A. tamarensis*, 그리고 *G. catenarum*이 원인 생물로 보고되었음. 1997년 Fukue 섬에서 20명이 굴을 섭취한후 PSP 중독현상을 보였음.

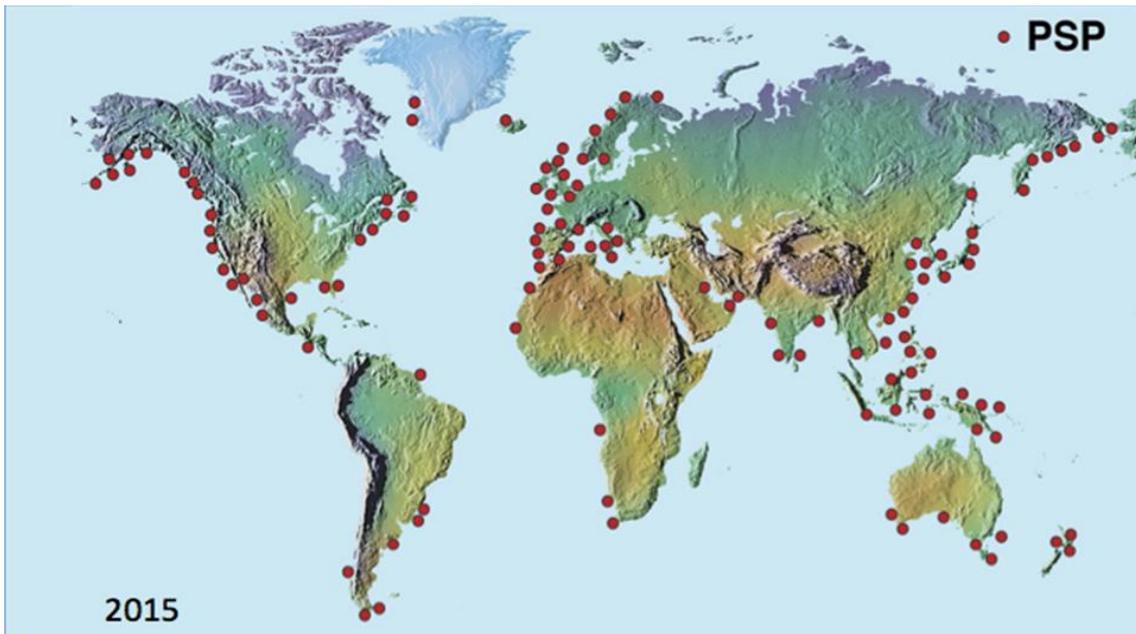


그림 15. 전 세계 마비성 패류독 발생 현황



○ DSP

- DSP 독은 열에 안정한 lipophilic한 polyether로서 패류와 외편모조류에서 발견됨. 일반적으로 중독시 설사가 가장 특징적인 증상으로서 나타남. OA, YTX, azaspiracid, PTX류가 원인 독성화합물로 알려져 있음.
- 1990년 북 덴마크 연안에서 채집된 홍합에서 100g당 0.17mg의 OA가 검출되고, 이 지역으로부터 수출된 홍합이 프랑스에서 DSP을 일으켜 415명이 중독되었음.
- 1984년 프랑스에서 생산된 홍합은 10,000명에게 DSP를 일으키고, 1985년에는 2,000명이 중독되었음.
- 독일에서는 2000년 두명에서 DSP 증상이 발견되었으며, 2001년 10월에 원인생물인 East Frisian coast에서 원인생물인 *Dinophysis acuminata*의 세포농도가 증가하여 이 지역에서 패류양식이 금지되었음.
- 아일랜드 Kilarity 지역에서 생산된 패류에서 DSP를 일으키는 독이 검출되지 않았으나 중독이 발생하였고, 이 사건을 통해 1997년 새로운 polyether 형태의 DSP 원인물질인 azaspiracid류가 발견됨.
- 2000년 노르웨이의 남쪽연안에서 채집된 패류시료의 45%에서 DSP독이 발견되었고 그해 7월부터 2001년 4월까지 이 지역의 양식장이 폐쇄됨.
- 포르투갈 남부의 Aveiro 라군에서 2000년 높은 농도의 OA와 DTX가 검출되었고, 이 지역에 서식하는 패류 포식자인 green crab에서도 독성분이 검출되었으며 한 명이 이 갑각류를 섭취한 후 DSP 중독을 보임.
- 1981년 스페인에서 DSP를 일으키는 *D. acuminata*와 *D. acuta*가 원인이 되어 5,000건의 위장염을 일으킴. 1993년에는 Galicia지역의 패류에서 DSP와 PSP가 동시에 발생하였고, OA, DTX2 두종의 DSP 독성분이 검출되었으며 1995년 4월부터 12월까지 장기간에 걸쳐 이 지역의 패류채취가 금지됨.
- 영국에서는 1997년 처음으로 49명이 패류를 섭취한 후 DSP에 중독되었음. 2001년에는 영국의 남동부와 Wales지역에서 채취된 새조개류에서 DSP 독이 발견되어 채취가 금지되었음. 2001년 북아일랜드에서 채집된 23개의 굴, 10개의 홍합, 1개의 새조개, 23개의 가리비 샘플이 DSP 검사에서 양성으로 나타나서 이 지역의 조개류 채취가 금지됨.
- 1990년 캐나다에서 13명이 Nova Scotia 동부에서 양식된 홍합류를 섭취한 후 위장염 증세를 보임. 원인독성 물질은 DTX1으로 나타났고 피해자들은 약 1.4-6.0 μ g의 DTX1을 섭취한 것으로 추정됨.
- 미국의 뉴욕과 뉴저지주에서는 1980년 이전에는 산발적으로 DSP 사고가 일어났으나, 1980년 31건, 1981년 210건, 1982년 1,332건, 1983년 1,951건으로 증가함.



- 1970년과 1971년 칠레에서는 *Dinophysis* sp.의 bloom과 관련하여 위장질환 환자들이 발생함. 1991년 120명이 홍합을 섭취한 후 DSP 증상을 보였으며, 분석을 통해 DTX1과 OA가 홍합 샘플에서 검출됨.
- 일본에서는 1976년 6월과 1977년에 처음으로 DSP가 보고되었으며, 총 164명이 심각한 구토와 설사 증상을 보임. 1976년과 1982년 사이에 1,300여건의 DSP 중독이 보고됨.
- 뉴질랜드에서 1994년부터 1996년까지 주단위로 진행된 패류 조사에서 0.7%의 샘플이 규제기준농도 이상의 DSP 독을 함유하고 있었으며, 이 기간 동안 13건의 중독사고가 보고되었음.



그림 16. 북미지역의 패류독 발생 경고문

○ ASP

- ASP 중독은 domoic acid(DA)가 원인 물질로 알려져 있으며, 증상으로서 복부경련, 구토, 기억상실등을 일으키는 것으로 알려짐. DA를 생성하는 원인생물은 규조류인 *Pseudo-nitzschia pungens* f. *multiseriata*로 알려져 있음.
- 1987년 캐나다에서 Prince Edward Island의 동부에서 양식된 홍합류의 섭취로 인해 ASP 중독이 발생하였으며, 3명이 사망하고 105건의 중독사고가 발생함. 이후 원인독은 DA로 확인되었으며, 원인생물은 *Pseudo-nitzschia pungens* f. *multiseriata*로 밝혀짐. 이는 DA가 사람에게 중독현상을 일으킨 첫 번째 사건으로 확인됨. 1984년에도 12명이 같은 지역에서 생산된 홍합을 섭취한 후 설사, 구토, 시야 흐림 등 비슷한 증상을 보였으나 원인물질이 확인이 안됨.
- 아일랜드에서 1999년 12월 가리비의 간첩장에서 g당 3 mg의 높은 농도로 DA가 검출되었으며, 모든 연안에서 생산되는 가리비에서 DA가 검출되었음. 2000년과 2001년에 실시된 조사에서 83%의 가리비 간첩장에서 규제기준농도 이상의 DSP가 검출됨.
- 1991년 미국 캘리포니아에서 100마리 이상의 펠리칸과 가마우지가 죽거나 신경 이상 증상을 보였으며, 원인 신경독인 DA로 알려짐. 이 지역에서 이들 조류의 주요먹이인 멸치의 위장과 살에서 각각 190 µg/g, 40 µg/g 이상의 DA가 검출됨.



- 1998년 5월부터 6월까지 캘리포니아에서 400마리이상의 바다사자가 죽었으며, DA가 *P. australis*에서 생산되어 멸치로 전이된 후 바다사자에게 중독을 일으켰다고 추정됨. 이 기간동안 같은지역의 홍합류에서는 DA가 검출되지 않음.
- 2002년 5월 캘리포니아 연안에서 서식하는 정어리, 멸치, 게, 패류에서 높은 농도의 DA가 검출 되었고, 4월과 5월 70마리의 돌고래가 해안으로 떠내려 왔으며, 200마리 이상의 바다사자와 새들이 ASP 증상을 보이거나 죽었음.
- 1996년 멕시코에서 Cabo San Lucas 지역에서 5일 동안 150마리의 펠리칸이 DA를 생성하는 *Pseudo-nitzschia sp.*에 감염된 고등어를 포식하고 폐사함. 1997년에는 캘리포니아만에서 766마리의 아비와 182마리의 바다 포유류가 DA에 감염됨. 중독된 돌고래의 위에서 DA에 감염된 정어리가 발견됨.

○ NSP

- NSP는 멕시코만과 플로리다의 적조원인 생물인 와편모조류 *Gymnodinium breve* (2000년 이후 *Karenia brevis*로 명명됨)가 생성하는 brevetoxin류에 의해 발생함. 어류, 해양 포유류, 새, 인간에게 독성을 나타내지만 패류에는 나타나지 않음. 특이하게도 *G. breve*는 파도에 의해 독성 에어라졸 형태로 전환되어 천식과 비슷한 증상을 나타냄.
- 1987년과 1988년 사이에 일어난 미국 중동부 해안에서 일어난 돌고래의 죽음이 brevetoxin과 관련이 있다고 추측됨. 1987년 플로리다에서부터 노스캐롤라이나에 걸친 적조는 인간에게 48건의 피해를 일으키고, 1,480Km²에 달하는 패류양식장이 폐쇄되었음. 또한 몇몇 지역에서는 가리비의 폐사가 보고됨. 2000년 7월부터 9월까지 델라웨어에서 1.5t에서 2t에 달하는 어류가 폐사하였으며, PbTx-2, PbTx-3, PbTx-9이 검출됨.
- 1996년 미국 플로리다 남서쪽 80마일 부근에서 적조가 발생하여 최소 149마리의 메너티가 죽음. 신경독성물질이 에어라졸 형태의 흡입, 먹이, 독성 해수의 섭취 등 세 가지 방법을 통해 메너티에 중독을 일으켰다고 추측됨.
- 멕시코에서 *G. breve*는 적조를 일으키는 주요종으로서 멕시코만 인접지역에서 어류 집단폐사의 주요 원인이 됨. 1994년 이후 적조는 지속적으로 일어나며, 1997년에는 100일 이상 지속되어 어류와 인간에 피해를 입힘.
- 1998년 뉴질랜드에서 심각한 NSP 중독이 발생하여 장어와 넙치류로부터 시작하여 원양성 어류, 해양 무척추동물이 폐사하고, 87명에게 심각한 인후통, 콧물 등 호흡기 질환과 피부자극을 일으킴. 다이버와 양식장 종사자들에게는 심각한 두통과 얼굴에 화상을 입은 느낌을 일으킴.



그림 17. 브레브톡신의 발생에 따른 호흡기 질환 피해

○ AZP

- 1995년 네델란드에서 아일랜드에서 8명이 양식된 홍합을 먹고 DSP와 비슷한 증상을 보이지만 DSP 독이 발견되지 않은. 이후 1998년 Stake에 의해 AZP로 판명됨.
- 1999년 아일랜드에서 채집된 1800 샘플 중 약 5%정도가 AZP에 양성으로 판명됨. 같은 해 아일랜드 북서쪽에서 AZP로 인해 폐류 채집이 금지됨.

○ CFP

- 해양식중독의 가장 대표적인 원인으로써 연간 50,000건 이상의 중독사고가 보고되고 있음. 주로 열대와 아열대 해역에서 발견되며, 2001년 기준으로 캐리비안과 남태평양지역에서 10,000명당 50~500건의 빈도로 발생함.
- 프랑스에서 60세 남성이 여러 가지 어류를 섭취한 후 설사, 안면 감각이상 등 CFP 증상을 보임. 몇 일후 다른 삶은 패류를 섭취한 후 운동기능장애와 무감각을 나타냄. 이 환자는 4주뒤 패혈증 증세를 보이며 사망함.
- 독일에서는 40세 남성이 도미니카 공화국에서 능성어를 섭취한 후 CFP 증상을 보여 입원한 후 16주 뒤에 완치됨. 또한 4명이 같은 지역을 여행한 후 감각이상, 온도 이질통을 보임. 같이 여행했던 26명에게는 복통을 유발함.
- 1993년 마다가스카르에서 심각한 CFP가 발생해 500명중 98명이 사망을 하는 약 20%의 치사율을 보임.
- 캐나다에서 1983년부터 1997년 까지 22건의 CFP가 북 캐리비안에서 수입된 어류의 섭취로 인해 발생함. 1998년에는 7건의 CFP가 퀘벡지역에서 발생함.
- 미국에서 1983년부터 1992년까지 129번의 CFP가 발생했고 508명의 사람이 중독됨. 하와이에서 발생한 111건 플로리다에서 발생한 10건을 제외하고 나머지는 수입된 어류의 섭취로 발생함.



- 홍콩에서 1988년부터 1992년 사이에 47번의 중독사고가 일어나 397명이 중독되었음.
- 호주에서는 연간 100,000명당 30건의 중독사고가 발생함. 일반적으로 동부 열대 해안의 어류의 섭취에 의해 발생함. 1988년 퀸즈랜드에서 617건, 시드니에서는 1987년 63명, 1994년 43명이 스페인 고등어를 섭취한 후 중독됨.

○ TTX

- 일반적으로 전처리가 잘못된 복어의 섭취로 인해 발생하나, 고등, 게 등의 섭취로 인해서도 발생함. 현재까지 테트로도톡신 중독에 대해 특별한 해독제가 알려져 있지 않으며 열을 가하는 조리법에 의해서도 파괴되지 않음. 일반적인 섭취 후 30분 내로 중독현상이 일어나며 입주변의 마비로부터 시작해서 전신이 마비되어 호흡곤란을 일으키고, 설사, 구토 등을 수반함. 호흡곤란의 결과로서 사망에 이르게 됨.
- 방글라데시에서는 1998년부터 2008년까지 총 416건의 TTX 중독사고가 복어의 섭취로 인해 발생하여 20명이 사망함.
- 타이완에서는 2001년부터 2006년까지 총 37건의 중독사고가 고등류, 복어의 섭취로 인해 발생하였고, 이중 복어를 섭취한 2명이 사망함.
- 1995년 태국에서 투구게의 알을 섭취한 후 71명이 TTX에 중독됨.
- 유럽에서 첫 번째 중독사례는 스페인에서 49살 남자에게 발생함. 포르투갈의 남쪽해안에서 포획된 고등류 *C. sauliae*를 섭취한 뒤 입주위가 마비되는 것을 느꼈고, 곧 양쪽팔이 마비되며 복통과 구토가 일어나 입원함.
- 이 환자의 소변에서 285ng/mL, 혈액에서 24.52ng/mL, 그리고 섭취하고 남은 고등에서 24mg/100g의 TTX가 검출됨.

3. 국내외 연구현황

가. 유독해양생물의 분포

○ 국내

- 최근 제주연안에서 아열대 지역의 따뜻한 해역에 서식하는 tetrodotoxin을 지닌 파란고리문어(blue-ringed octopus, *Hapalochlaena* family)가 발견되었으며, 최근에는 동해안으로까지 서식 범위를 넓히고 있다고 보도됨.
- 또한, 지구온난화에 따른 우리나라 연안의 수온상승으로 아열대성 유독 적조생



- 물인 *Coolia*와 *Gambierdiscus*가 제주해역에 출현하는 것으로 조사되었음.
- 국내 미기록 외편모류가 제주 해역에서 발견 되었는데, 이 중, 아열대성 어독중 맹독인 팰리톡신(palytoxin, PLTX)을 생산하는 종류가 포함되어 있음이 확인되었음.
 - 아열대성 어독성분인 팰리톡신(PLTX)은 자연계에 존재하는 비단백질성 생물독소 가운데 최고의 맹독으로 알려진 것으로, 이러한 생물독소는 항암제 등 의약품 개발에 활용 가능함.
 - 국립수산과학원 보고에 따르면, 마비성패류독소(Paralytic Shellfish Poisoning: PSP) 발생동향은 3월부터 검출되기 시작하며, 4월 최대 독성치를 나타낸 후, 5월 경 소멸한다고 발표하였음.
 - 우리나라 해역에서의 마비성패류독소 기준치는 동해남부와 남해 동부해역에서만 초과하는 것으로 알려져 있음.
 - 마비성패류독소의 경우, 주로 담치류와 일부 굴에서 기준치를 초과하는 것으로 나타나며, 그 외 패류에서는 기준치를 초과하지 않는 것으로 조사됨.
 - 설사성패류독소(Diarrhetic Shellfish Poisoning: DSP)는 일부해역에서 산발적으로 검출되고 있으며, 봄에서 여름철 주로 발생하고 있음.
 - 기억상실성패류독소(Amnesic Shellfish Poisoning: ASP)는 주로 굴에서 낮은 농도의 domoic acid가 검출되었으며, 담치류에서는 굴에 비해 검출율이 낮았으나, 검출 농도는 굴에 비해 약간 높게 조사되었음.
 - 우리나라 주변 해역에 서식하는 해양 동식물의 독성에 대해서는 연구 결과가 부족한 실정임.

1) 패류

① 담치류

- 남해안에 서식하는 담치류(*Mytilus edulis*, *mytilus galloprovincialis*)에서 dinophysistoxin-1, okadaic acid(OA), PSP toxin(GTX, STX)가 검출됨.

② 굴류

- 남해안에 서식하는 굴(*Crassostrea gigas*)에서 dinophysistoxin-1, okadaic acid(OA), PSP toxin(GTX, STX)가 검출됨.

③ 대합류

- 남해안에 서식하는 바지락(*Ruditapes philippinarum*)에서 dinophysistoxin-3가 검출됨.



④ 고등류

- 남해안에 서식하는 매물고둥(*Neptunea cumingii*), 피뿔고둥(*Rapana venosa*), 소라(*Batillus cornutus*)에서 okadaic acid(OA), dinophysistoxin-1(DTX-1), yessotoxin(YTX)가 검출됨.
- 남해안에 서식하는 전복(*Haliotis discus hannai*)에서 lipophilic toxin 계열의 okadaic acid, yessotoxin(YTX)가 검출됨.

⑤ 가리비류

- 국내에서 양식되고 있는 해만가리비(*Argopecten irradians*)에서 okadaic acid가 검출됨.

2) 식물플랑크톤

① *Dinophysis* spp.

- Okadaic acid과 dinophysistoxin-1 계열의 독성 물질 분비, *Dinophysis acuminata*, *D. fortii*, *rotundata*, *caudata* 등이 남해안 일대에서 관찰됨. 설사성 패독 생산.

② *Protoceratium* spp.

- Yessotoxin 계열의 독성 물질을 분비함, *Protoceratium reticulatum*이 주로 서해안에서 관찰되며, 남해안에서는 아직 발견되지 않음.

③ *Alexandrium* spp.

- 독성 물질 hemolysins 생산을 생산하며, 마비성 패독증상을 일으킴. *A. Carterae*, *catenella*, *tamarense* 등이 발견됨.

④ *Pseudo-nitzschia* spp.

- 일부 종에서는 패독 생산을 하는 것으로 알려져 있으나, 국내에서는 독성 여부가 확인되지 않은 종도 발견됨.
- *Pseudo-nitzschia multiseries*: 기억상실성 패독 생산.
- *P. delicatissima*, *P. fraudulenta*, *P. galaxiae*, *P. multistriata*, *P. pungens*: 기억상실성 패독을 생산하는 것으로 알려져 있지만, 국내에서는 독성 여부 확인되지 않음.
- *P. pseudodelicatissima*: 독성 없음. 예전에 기억상실성 패독을 생산하는 것으로 알려졌으나, 최근 이 종과 유사한 형태의 다른 종(*P. calliantha*)에 의한 것으로 밝혀짐.

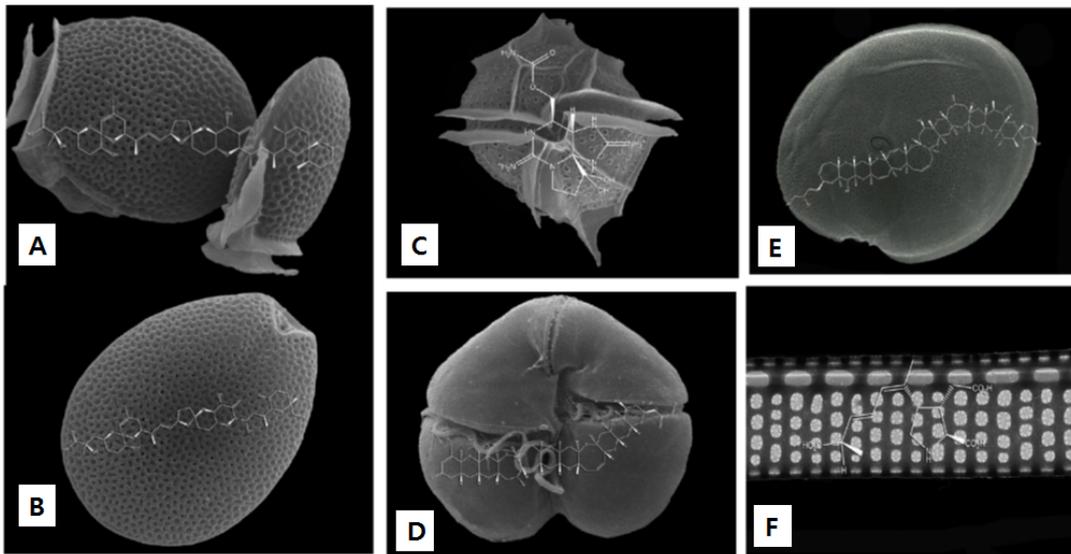


그림 18. 우리나라 연안에서 발견되는 유독 종의 형태적 특징(SEM 촬영 이미지). A, B: Dinophysis species, C: Pyrodinium species, D: Karenia 종, E: Gambierdiscuss 종, F: Pseudo-nitzshia 종

⑤ 기타

- *Ceratium fusus*: 불분명한 기작으로 인해 무척추동물에 피해.
- *Karenia brevis*: 신경성 패독을 생산하며 호흡계 이상을 야기함.
- *Karlodinium veneficum*: 어류독 karlotoxin을 생산
- *Noctiluca scintillans*: 몸 안에 암모니아를 대규모로 축적하여 어류에 독성 피해를 야기.
- *Prorocentrum lima*: 설사성 패독을 생산함. *P. minimum*의 경우 설사성 패독 생산은 잘못된 결과인 것으로 최근 밝혀졌으나, 연체동물과 동물플랑크톤(*Artemia*) 유생에 독성이 있는 것으로 확인됨.
- *Takayama pulchelum*: 독성은 없으며, 예전 어류독을 생산하는 것으로 알려졌으나, 최근에 이 종과 유사한 형태의 다른 종(*T. cladochroma*)에 의한 것으로 밝혀짐.

3) 해파리류

- 우리나라 해안에 주로 출현하는 해파리 중 *Physalia physilis*(작은부레관해파리)와 *Carybdea rastonii*(입방해파리)의 경우 전세계적으로 수십명의 사상자를 발생시키는 유독 해양생물임.
- *Nemopilema nomurai*(노무라입깃해파리)의 경우, 2003년 이후부터 대량출현하기 시작하여 막대한 생체량으로 인한 조업피해 뿐만 아니라 자체 독소 때문에 인간생활에 경제적, 심리적으로 큰 피해를 미치고 있음. 때문에 대량출현하고 있음에도 불구하고, 자원으로 이용되지 않고 유해생물로 분류되고 있음.

○ 국외

1) 바다뱀류

- 바다뱀과(Family Hydrophiidae)에 속하는 바다뱀류, 일반적으로 열대 및 아열대 해역에 서식하고 있으며, 특히 Thailand, Indonesia, the Persian Gulf, Australia, India에 분포하고 있음. *Pelaramis platurus*(yellow-bellied sea snake)의 경우, 중미 태평양 해역에서도 발견됨.
- Tetrodotoxin 계열의 신경독을 가지고 있으며, 바다뱀의 송곳니에서 독이 방출됨.

2) Weeverfish, Lionfish, Scorpionfish, and Stonefish

- Weeverfish는 동미리과(Trachinidae family)에 속하며, 나머지 lionfish, scorpionfish, stonefish는 양볼락과(Scorpaenidae family)에 속하는 어류.
- 양볼락과에 속하는 어류는 주로 열대 및 아열대에 분포하는 반면, 동미리과에 속하는 어류는 유럽과 아프리카해역에서 발견됨.
- 대부분 등지느러미 가시에 독성물질을 가지고 있음.
- 양볼락과 어류중 독성증상은 stonefish(*Synanceia*)가 가장 심하며, 다음으로 scorpionfish (*Scorpaena*) 및 lionfish(*Pterois*) 순으로 알려졌다.
- Lionfish는 주로 전세계에 분포하고 있으며, 다른 양볼락과 어종에 비해 독을 가진 가시가 긴 특징이 있음. Turkey fish, dragon fish, butterfly cod 등이 여기에 속함.
- Scorpionfish는 두꺼운 가시가 특징이며, 열대, 아열대 및 지중해에서 발견됨.
- Stonefish 어종은 짧고 강한 독가시를 가지고 있으며, 인도-태평양 지역, 중국, 호주 그리고 인도양에서 발견됨.

3) 가오리류

- 색가오리과(Dasyatidae family)에 속하는 가오리 종류로서 대부분 해역에 서식하지 만 주요 서식지는 인도-태평양 지역임.
- Serotonin을 함유한 독성 물질이 꼬리지느러미 가시에서 분비됨.
- 이란 지역에 서식하는 stingray(*Himantura gerradi*)의 꼬리 부분 독액에서는 neurotoxic, cardiotoxic 등의 독성이 검출됨.

4) 복어류(blowfish 및 toadfish)

- 참복과(Tetraodontidae family)에 속하는 어종으로 추운 지역을 제외한 전세계 온난한 지역에서 대부분 서식하고 있음.
- 독성이 강한 물질인 복어독(tetraodontoxin)을 생식소 및 간과 같은 내부기관에 농



축하고 있으며, 때로는 피부에도 함유하고 있음(*Chelonodon patoca*, *Cynops pyrrhogaster*, *Takifugu vermicularis*, *Tetraodon steindachneri*).

- 일부 어종에서는 paralytic shellfish poisoning을 유발하는 saxitoxin이 검출되기도 함 (*Arothron mappa*, *A. manillensis*, *Chelonodon patoca*, *A. nigropunctatus*, *A. hispidus*, *A. stellatus* and *A. reticularis*(puffer from tropical water)).

5) Ocean sunfish(*Mola mola*)

- 개복치과(*Molidae family*)에 속하는 어종으로 온대 및 열대 해역의 대양에 고르게 분포하고 있음.
- 신경독의 일종인 tetrodotoxin이 검출됨.

6) Reef fish

- Caribbean Sea, Pacific Ocean, Indian Ocean, northern Gulf of Mexico 등지의 열대 및 아열대의 산호초 지역에 서식하는 어류로서 이들 해역에서 발생하는 *Gambierdiscus toxicus*와 같은 dinoflagellates 등을 섭취하고 ciguatera fish poisoning(CTX)를 유발함.
- Barracuda(*Sphyraenidae*), amberjack(*Seriola*), grouper(Family: *Serranidae*), snapper (Family: *Lutjanidae*), po'ou(*Chelinus spp.*), jack(Family: *Carangidae*), travelly(*Caranx spp.*), wrasse (Family: *Labridae*), Surgeon fish(Family: *Acanthuridae*), moray eel(Family: *Muraenidae*), roi(*Cephalopholis spp.*), parrot fish(Family: *Scaridae*) 등이 reef fish에 속함.

7) Escolar or oilfish(기름치)

- 갈치꼬치과(*Gempylidae*)에 속하는 어종으로서 표면에 purgative oil(wax ester)를 함유하고 있음.
- 열대와 온대 지역의 100~800m 수심에 서식하며(주 서식 수심은 200~400m), orange roughy(*Hoplostethus atlanticus*), oreo dory(*Allocyttus spp.*, *Pseudocyttus spp.*, *Oreosoma spp.*, and *Neocyttus spp.*)와 같은 깊은 수심에 서식하는 종은 낮은 수심에 서식하는 종보다 wax ester가 상대적으로 적은 것으로 알려져 있음.
- 대표 어종으로는 *Lepidocybium flavobrunneum*, *Ruvettus pretiosus* 등이 있으며, gempylotoxin 계열의 독성 물질을 가진 것이 확인 되었음.

8) Cone snails

- 청자고둥과(*Conidae family*)에 속하는 복족류로서 열대해역에 분포하고 있으며 이들의 치설(radula tooth)에는 독성물질이 함유되어 있어 먹이를 사냥하는데 사용되며 종종 인간에게도 피해를 주기도 함.



- 주로 신경독으로서 14종의 conopeptide toxin이 확인되었음.
- geographer cone(*Conus geographus*)의 독성 물질은 700명을 사망케 할 수 있다고 알려져 있음.

9) 문어류

- 두 종의 blue-ringed octopuses(*Hapalochlaena maculosa* and *Hapalochlaena lunulata*)가 대표적인 독성 생물로 알려져 있음.
- 조수 웅덩이나 산호초 지역에 서식하며, 태평양, 인도양과 호주부터 일본 연안까지 서식하는 것으로 알려져 있음.
- Maculotoxin이라는 tetrodotoxin 계열의 신경독을 가지고 있음, 작은 크기에도 불구하고 인간을 사망에까지 이르게 할 수 있는 강한 독성임.
- 최근 호주에 서식하는 *Abdopus* sp.등에서 saxitoxin(STX)이 검출되었음.

10) 이매패류

① Cockle

- 뉴질랜드에 서식하는 *Austrovenus stutchburyi*에서는 brevetoxin(NSP toxin) 검출되었고, 포르투갈에 서식하는 *Cerastoderma edule*에서는 pectenotoxin과 azaspiracids가 검출됨.

② Ark shell

- 일본 등지에서 돌조개과에 속하는 *Anadara broughtonii* 등에서 PSP toxin이 검출되었다고 보고됨.

③ Razor clam

- 죽합과에 속하는 종으로서 스페인에 서식하는 *Ensis Arcuatus*에서는 spirolides (SPX-1)가, 포르투갈에 서식하는 *Solen marginatus*에서는 azaspiracids와 okadaic acid가 검출되었음.

④ Mussel

- *Mytilus edulis*, *M. chilensis*, *M galloprovincialis*, *Perna canaliculus* 가 대표적인 종류임.
- 굴, 바지락류와 함께 전세계적으로 가장 많이 양식되고 있는 종의 하나로서 이와 같은 이유로 인해 다른 해양생물에 비해 가장 다양한 독성 물질이 검출되었음.



- 유럽을 비롯한 아시아 권역에 서식하는 생물로부터 Okadaic acid and dinophysistoxin, Domoic acid, Azaspiracid, Pectenotoxin(PTX), Yessotoxin(YTX), Cyclic imines, PSP toxin, DSP toxin, brevetoxin(NSP toxin) 등의 다양한 독성 물질이 검출되었음.

⑤ Scallop

- 칠레, 프랑스, 스코트랜드, 스페인, 뉴질랜드 등에서 서식하는 가리비류(*Argopecten purpuratus*, *Aequipecten opercularis*, *Pecten maximus*, *P. novaezelandiae*)에서 azaspiracid, yessotoxin, domoic acid(ASP toxin), gonyautoxin(PSP toxin), pectenotoxin-2 등이 검출됨.

⑥ Clam

- 담치류 다음으로 많은 종에서 독성 물질이 검출되었으며, 미국, 유럽 및 아시아 등등 전 세계적으로 분포하고 있는 것으로 확인됨.
- *Protothaca staminea*(littleneck clams), *Panopea abrupta*(geoduck clams), *Ruditapes decussatus*, *Venerupis senegalensis*, *Mulinia edulis*(clams), *Tapes philippinarum* (manila clams), *Tapes japonica*(short-necked clams), *Spisula solida*(surf clam), *Mesodesma donacium*(macha) 등의 종에서 domoic acid, azaspiracids, yessotoxin, okadaic acid, dinophysistoxin, pectenotoxin, PSP toxin 및 spirolides 등이 검출됨.

⑦ 굴류

- *Crassostrea gigas*와 *Ostrea edulis* 등이 굴류를 대표하는 종으로서 주로 이들을 중심으로 독성 물질 검사가 이뤄졌음.
- 뉴질랜드, 미국, 일본, 스페인, 포르투갈, 프랑스 등 굴을 소비하는 국가에서는 식용을 목적으로 굴 체내에 축적된 독성 물질을 수시로 측정하고 있음.
- Brevetoxin(NSP toxin), domoic acid, PSP toxin, okadaic acid, dinophysistoxin, pectenotoxin, yessotoxin, azaspiracid 등이 이들의 대표 독성 물질임.

11) 게류

- 각기 다른 종류의 갑각류에서 다양한 독성 물질이 확인되었음.
- *Cancer pagurus*(brown crabs): 스웨덴 및 노르웨이, DSP toxin, okadaic acid, azaspiracid 검출
- *Carcinus maenas*(green crabs): 포르투갈, okadaic acid 검출
- *Emerita analoga*(Pacific sand crab): 미국 캘리포니아, PSP toxin
- *Polybius henslowii*(swimming crab): 포르투갈, domoic acid



- *Telmessus acutidens*(shore crab): 일본, PSP toxin

12) 해파리류 및 말리잘류

- 자포동물(Cnidaria phylum)에 속하며, 이에 따라 이들의 독을 가진 세포기관을 cnidae 라고 불리고 있음.
- 촉수에서 독성 물질이 분비됨.
- 호주 연안에서 발견되는 box jellyfish(*Chironex fleckeri*)가 아마도 가장 유독한 해파리 종류인 것으로 알려져 있음.
- 대표적으로 고갈해파리(blue bottle or portuguese man of war, *Physalia physalis*)와 커튼원양해파리(sea nettle, *Chrysaora quinquecirrha*) 등이 있음.
- Stinging anemone(*Actinodendron plumosum*)

13) 해면류

- 작고 날카로운 골편체에 의해 피해.
- Red-beard sponge(*Micronia prolifera*), fire sponge(*Tedania ignis*), poison-bun sponge (*Fibulila* sp.) 등은 외부 표면의 조그만 구멍을 통해 화학물질 또는 crinitoxin을 분비하는 것으로 알려져 있음.

14) 산호류

- Fire coral(*Millepora alcicornis*)는 히드라충류(Hydrozoa)에 속하며, hydrocoral로 알려져 있음.
- 접촉시 화끈거림을 일으키는 강력한 가시를 갖고 있어서 “fire coral” 또는 “stinging coral”로 불림.
- 낮은 열대바다에서 서식하며, 주로 Red Sea, south to Madagascar, Australia, New Caledonia, Hawaiian Island, Southern tip of Japan, Indonesia, Gulf of Mexico, Canada, North America 등지에서 관찰됨.

15) Bristle worm(bristle worm venom 검색)

- 열대 태평양과 멕시코 걸프만의 바위 아래나 산호 밑에서 발견됨.
- 이들 다모류의 거센털(bristle)은 피부에 침투하여 통증을 유발함.

16) 극피동물

- 성게(sea urchins)와 불가사리(sea stars)류의 긴 가시는 인간에게 있어 통증을 유발할 수 있음.



- 성체 독성 물질 특성은 아직까지 잘 알려지지 않음.
- 유독성(poisonous)과 독을 분비하는(venomous) 종으로 구분되기도 함.
- venomous species는 가시 또는 유사한 뾰족한 구조물을 이용하여 그들이 가진 독을 주입함.
- poisonous species는 그들의 조직에 독성을 함유하고 있으며, 이들을 먹었을 때 독성 영향을 받음.
- Globiferous *pedicellariae* or *Sphaerechinus granularis*가 venomous species로 알려져 있음.

17) 식물플랑크톤

- 전 세계적으로 300종 이상의 phytoplankton에서 독성을 유발하는 phycotoxin(marine toxin) 검출됨.
- 이런 phycotoxin은 어류, 갑각류 또는 담치, 굴, 가리비 및 조개류와 같이 여과 섭식을 하는 연체동물이 섭취하여 각각의 독성 물질이 체내에 축적됨.
- 대표적으로 ASP, PSP, NSP, DSP, AZP 등의 독성 증상을 유발하는 Phytoplankton 종류는 아래와 같음.

- ① *Pseudonitzschia* spp: domoic acid(Hydrophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비하며 ASP syndrome 유발, USA, Canada, France, United Kingdom (UK), Spain, Ireland and Portugal 등에서 관찰됨.
- ② *Alexandrium* spp: Saxitoxins(Hydrophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비하며 PSP syndrome 유발, USA, European, North American and Japanese waters, Chile, South-Africa, Australia 등에서 관찰됨.
- ③ *Karenia* spp: Brevetoxins(Lipophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비하며 NSP syndrome 유발, USA, New Zealand 등에서 관찰됨.
- ④ *Phalacrocoma* spp: Okadaic acid and dinophysistoxins and pectenotoxins (Lipophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비하며 DSP syndrome 유발, Netherlands, UK, Ireland, Denmark, Sweden, Norway, France, Spain, Italy, Portugal, Belgium, Canada, South America (Chile), Japan, Australia and Africa (Morocco) 등에서 관찰됨.
- ⑤ *Azadinium* spp: Azaspiracids(Lipophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비하며 AZP

syndrome 유발, Ireland, UK, Norway, France, Portugal, Northern Africa (Morocco), South America (Chile) and the USA 등에서 관찰됨.

- ⑥ 이 밖에도 다양한 종에서 각기 다른 독성 물질을 유발하는 것으로 확인됨.
- Protoceratium spp: Yessotoxins(Lipophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비, Italy, Norway and Portugal 등에서 관찰됨.
 - Alexandrium spp: Spirolides(Lipophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비, Norway, Canada, Denmark, Spain and Chile 등에서 관찰됨.
 - Karenia spp: Gymnodimines(Lipophilic toxins) 계열의 독성 물질을 분비, New Zealand 등에서 관찰됨.

나. 유독해양생물의 관리

- 국내
 - 국내에서, 마비성패독의 원인 종이 유독 와편모조류 *Alexandrium tamarense*로 밝혀지면서 *A. tamarense*의 분포와 생리, 생태학적 특성이 보고되어 있음.

표 8. 국립수산과학원에서 제공/관리되는 해양생물독 또는 정보

해양생물독	분석법	대상독	규제농도	관리여부
마비성패독	<ul style="list-style-type: none"> • Mouse assay • HPLC 	Saxitoxin	>80 $\mu\text{g}/100\text{g}$	1~2주 간격으로 모니터링 실시, 결과를 수과원 홈페이지에 공개
기억상실성패독	<ul style="list-style-type: none"> • HPLC • LC-MS/MS 	domoic acid	없음	지역/계절구분 없이 미량/산발적 발생하는 것으로 발표됨
설사성패독	<ul style="list-style-type: none"> • LC-MS/MS 	okadaic acid + DTX-1	>0.16 mg/kg	모니터링 실시
복어독	<ul style="list-style-type: none"> • Mouse assay • LC-MS/MS 		>10 MU/g	주기적인 모니터링은 없음
테트라민	<ul style="list-style-type: none"> • 비색법 • Ion chromatography • LC-MS/MS 		없음	주기적인 모니터링은 없음



- 하지만, 우리나라 연안에서 *A. tamarense* 외에 *A. catenella*, *A. insuetum* 같은 다양한 PSP의 원인종과 *Gambierdiscuss* 종, *Dinophysis* 종, *Pseudo-nitzshia* 종, *Pyrodinium* 종, *Karenia* 종 등 다양한 독을 생산하는 원인종이 발견됨에도 불구하고, 이들 세포의 형태적, 유전학적 정보, 독이 생산되는 생리, 생태학적 정보는 미미한 실정임.
- 이와 함께, 우리나라 연안은 기후변화로 인한 새로운 유독 종의 발생, 벨러스트 수 등과 같은 인위적 요인으로 인한 유독 종의 유입으로 국민의 건강이 위협에 노출되어 있는데도 불구하고 이러한 유독, 유해 식물플랑크톤의 관리 체계가 매우 부실함.
- 현재, 국내 17개 시도에서 유통/판매되고 있는 패류내 마비성패류독소검사와 연안 주요 양식장 및 주변해역에서의 마비성패류독소 발생현황은 식품의약품안전처와 국립수산과학원에서 각각 주기적으로 검사하고 그 결과를 공표 후, 섭취여부에 대한 제한 조치를 하고 있고 특히, 마비성패류독소가 $80\mu\text{g}/100\text{g}$ 을 초과하는 지역에 대해서는 패류채취 금지해역을 발표하고 있음.
- 설사성패류독은 1978년 일본에서 처음으로 보고된 이후, 유럽, 호주, 캐나다 등 여러 나라에서 발생되고 있는 것으로 보고됨. 아직까지는 국내에서는 설사성패류독에 의해 알려진 중독사고가 전무하고 양식 산업에 심각한 영향은 주지 않고 있음. 그러나 설사성패류독을 유발하는 *Dinophysis*속 외편모조류가 봄철에 국내연안에 빈번하게 출현하기 때문에 국내산 패류의 식품안전성을 확보하기 위하여서는 지속적인 모니터링을 통하여 이를 감시할 수 있는 제도나 규정마련이 요구됨. 따라서 2009년 5월부터 식품의약품안전처는 마비성패류독소에 더하여 설사성패류독소의 기준량(0.16 mg/kg , okadaic acid)을 추가한 바 있지만 현재까지는 마비성패류독소에 대한 모니터링만 수행하고 있음.
- 국립수산과학원은 2006년 6월부터 국내 연안의 해파리 출현 속보를 국립수산과학원 홈페이지 게시판에 주간보고를 하고 있음. 그 내용은 출현 해파리의 종명과 각 종의 독성정도, 출현 장소 및 출현율 정도이며, 지역별 해당 출현 해파리에 대한 관심 또는 주의경보를 발령/해제하기도 함.
- 현재 유독해양생물을 조기에 쉽게 발견하기 위한 방법이 개발되고 있음. 예를 들면, 선박평형수내에 존재하는 외편모조류의 신속 검출을 위한 방법의 개발을 위해, 외편모조류 중에 하나인 *Heterocapsa triquetra*의 α -tubulin을 클로닝하여, 이를 항원으로 사용하여 제작한 단일클론 항체가 외편모조류를 특이적으로 검출함을 확인하였고, 일부 단일클론 항체의 경우 외편모조류 뿐만 아니라 규조류까지 특이적으로 검출함을 확인하여 선박평형수 내의 잔류 생물 생존 유무를 측정하는데 유용하게 사용될 수 있는 키트가 개발되어 있음.

- 국내연안에 서식하는 유해 미세조류인 *Heterosigma akashiwo*, *Akashiwo sanguinea*, *Nitzschia improvisa* 등의 단염기다형성(SNPs) 부위를 조사하여 다양한 규조류의 종간에 구별되는 DNA 서열을 만들어, *Heterosigma akashiwo*의 종 판별을 간단하고 용이하게 하는 키트가 제작되어 있음.
- 국내 연안에 서식하는 해파리류 주요종의 DNA 염기서열 (CO1)을 이용한 간단 하면서 신속·정확하게 종을 판별할 수 있는 DNA 칩/키트가 개발되어 있음.
- 1993년 국립수산진흥원(현, 국립수산과학원)은 마비성, 설사성 및 기억상실성 패독 출현종의 출현상황과 출현량의 시공간적인 변화양상을 파악하기 위한 ‘패독 플랑크톤의 분포생태 및 독성에 관한 연구’를 동서남해안 10개 정점을 대상으로 수행한 바 있음. 연구결과, 주로 남해안에서 패독원인 플랑크톤이 관찰되었으며 안정적인 패류생산을 위해 지속적이고 정밀한 패독조사를 통한 패류독 관리체제 확립의 시급함을 제시하였음.
- 2004년 국내수산시장에서 유통되는 패류를 대상으로 마비성 패류독의 특성을 분석한 연구가 있음. 연구 결과, 수입산 및 국내산패류에서 다양한 PSP 원인 독인 STX군 및 GTX군 등이 검출되었음(Jang et al., 2005).

○ 국외

- 우리나라와 달리, 외국의 경우 유독종의 모니터링을 장기적으로 진행 해오고 있으며(그림 20), 유독 종의 전세계적 확산을 최대한 억제하기 위하여, 잠재적 원인이 될 수 있는 밸러스트 수와 패류의 이동 경로에 대해서 연구를 진행하고 있음.

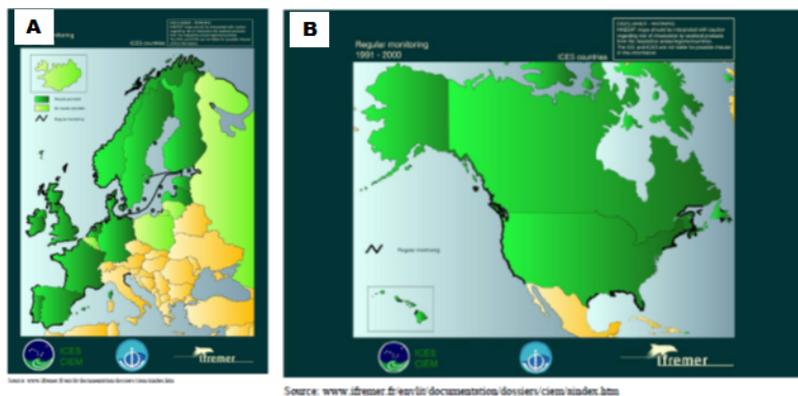


그림 19. 유럽과 남미의 ICES(the International Council for the Exploration of the Sea) 국가 연안에서 유독 조류와 패류의 모니터링 구역



- 외국의 경우, 해양생물독에 관한 연구가 체계적으로 이루어지고 있음. 1) 해양생물독의 화학적 구성과 속성 파악 연구, 2) 해양생물독의 분석 방법 개발 연구, 3) 독의 원인종을 파악하고 서식지의 분포 연구, 3) 독화 될 수 있는 생물의 분포 현황 연구, 4) 모니터링 연구와 생물독화 예방 연구 등.
- 특히, 생물독화 현상으로 발생 할 수 있는 피해를 예방하기 위하여, 생물독을 생산하는 해양생물을 대상으로 다양한 환경 조건에서 독 생산 실험을 진행하고 있음.
- **유럽:** 유독식물플랑크톤과 거기서 유래된 독의 지속적인 모니터링은 유독생물에 의한 악영향을 사전에 예보하고 관리하여 그 영향을 최소화하기 위해 수행됨. 유럽은 모니터링을 위한 필요조건이 일련의 지침으로 잘 수립되어 있으며 잠재적 유독 식물플랑크톤의 확인을 위한 해안 모니터링은 의무화되어 있음.
- 유럽에서 가장 중요하게 관리되는 해양생물독은 PSP, DSP 및 ASP를 유발하는 패류독소임. 스페인 아틀란틱 해변은 매년 upwelling 시즌에 *Pseudo-nitzschia australis*, *Dinophysis acuminata* 및 *Alexandrium minutum*, downwelling 시즌에 *Dinophysis acuta*와 *Gymnodinium catenatum*이 대량발생함. 영국 스코트랜드는 매년 *Dinophysis*, *Pseudo-nitzschia* 및 *Alexandrium* 속에 유래된 독에 의한 오염 패류가 발생됨. 특히 웨스트스코틀랜드 해변에서 발생하는 *Pseudo-nitzschia*는 주로 *P. delicatissima*, *P. calliantha*, *P. pseudodelicatissima*, *P. australis*, *P. seriata*, *P. multiseries*, *P. pungens* 및 *P. americana*이며 패류내 domoic acid를 농축시키기 때문에 1999년부터 이곳에서의 패류채집이 금지되고 있음. 최근 몇 년간 프랑스, 영국, 스페인, 아일랜드 및 포르투갈에서 domoic acid와 DSP 독소가 농축된 패류가 계속적으로 보고되고 있음. 식물플랑크톤의 모니터링 시 이용되는 기술은 주로 광학현미경 하에서 이루어지며 이 기술은 분류학적 전문성이 요구되고 분석시간이 길며 형태학적으로 모든 종을 동정하는 데는 한계가 있음. 따라서 보다 효과적인 모니터링 방법의 개발에 에너지를 모으고 있음.
- MIDTAL(Microarray Detection of Toxic Algae)은 해양에서 독을 생산하는 식물플랑크톤과 그 독에 대한 국가적 모니터링 능력을 향상시키기 위한 FP7에서 펀드된 유럽 project로 모니터링하는 기관에 도움을 주는 도구로써 다중 마이크로어레이(multi-species microarray) 구축을 목표로 함. ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)가 결합된 다채독소(multitoxin) SPR(Surface plasmon resonance) 바이오센서는 유럽에서 주로 감지되는 해양생물독 그룹인 saxitoxin(및 analogues), okadaic acid (DTX1/DTX2 포함) 및 domoic acid를 분석할 수 있음. 더하여 RNA 마이크로어레이가 잠재적인 유해 식물플랑크톤까지 동정하기 위해 rRNA probe를 사용하여 설계되었고 연구됨. 위의 다채독소 SPR 바이오센서와 RNA 마이크로어레이 모두 유독미세조류를 기존 광학현미경을 사용하여 탐지하는 방법보다 조기경

보측면에서 매우 효과적인 것으로 나타남(McNamee et al., 2016). 그러나 다체독소 SPR 바이오센서는 크기가 커서 휴대할 수 없는 단점이 있음.



그림 20. Surface plasmon resonance biosensor의 구조

- 브라질: 2012~2013년 브라질의 Paranaqua Bay에서 *Dinophysis acuminata*가 대량번식했을 때, 홍합(*Perna perna*)과 문어(*Octopus vulgaris*)의 조직 및 기관에서 okadaic acid와 dinophysistoxin(DTX-1) 등 설사성패독(DSTs)이 검출되었음. 이러한 설사성패독의 문어에서의 검출은 2015년 최초로 보고되었으며 이러한 원인은 문어의 홍합섭식에 의한 전이농축으로 예상하고 있음(Mafra et al., 2015). 따라서 문어도 설사성패독을 일으키는 한 생물로 고려되어야 할 것임.

표 9. 브라질 Paranaqua Bay에서 채집된 문어(*Octopus vulgaris*)의 여러 조직에서 측정된 설사성패독관련 독의 검출량 (Mafra et al., 2015)

Tissue		OA		acyl OA		acyl DTX-1		DTX-1	
		ng g ⁻¹	n						
Digestive gland	avg.	5.49 ± 5.66	(4/5)	2.44 ± 3.94	(3/5)	3.41 ± 3.02	(4/5)	0.11 ± 0.44	(1/5)
	max.	17.3		14.4		8.8		1.7	
Stomach + intestine	avg.	0.43 ± 1.70	(1/5)	0.06 ± 0.23	(1/5)	0.04 ± 0.16	(1/5)	nd	
	max.	6.6		0.9		0.6			
Gills	avg.	2.48 ± 3.94	(3/5)	0.02 ± 0.09	(1/5)	nd		nd	
	max.	13.2		0.4					
Kidneys	avg.	1.12 ± 2.48	(2/5)	0.10 ± 0.33	(1/5)	nd		nd	
	max.	7.3		1.0					
Arm	avg.	3.72 ± 11.3	(2/5)	nd		nd		nd	
	max.	43.7							
Gonads	avg.	nd		nd		nd		nd	
	max.								
Mantle	avg.	nd		nd		nd		nd	
	max.								



- **일본:** 일본은 1979년부터 패류독에 대한 모니터링을 수행해 오고 있음. 먼저 유해미세조류를 모니터링하고 마비성패독이나 설사성패독을 유발하는 미세조류가 감지되면 이때패류에 대한 모니터링(mouse bioassay)을 3주간 연속적으로 실시하여 식품으로의 유통을 관리하고 있음. 이에 더하여 ciguatera fish poisoning(CFP) 과 palytoxin like poisoning(PLP) 환자도 1998년부터 꾸준히 발생하고 있으며 2004년에는 PLP에 중독된 환자 1명이 사망하는 사례가 발생했음. 이에 따라 복어, CFP 및 PLP 관련 어류에 대한 기준 규제농도를 mouse bioassay를 통해 마련하고 있으며 최근에는 보다 신속하게 검사할 수 있는 OA PP2A assay kit나 PSP ELISA kit 및 LC-MS를 이용한 검사법을 개발한 바 있음.



ELISA assay kit for PSP toxins



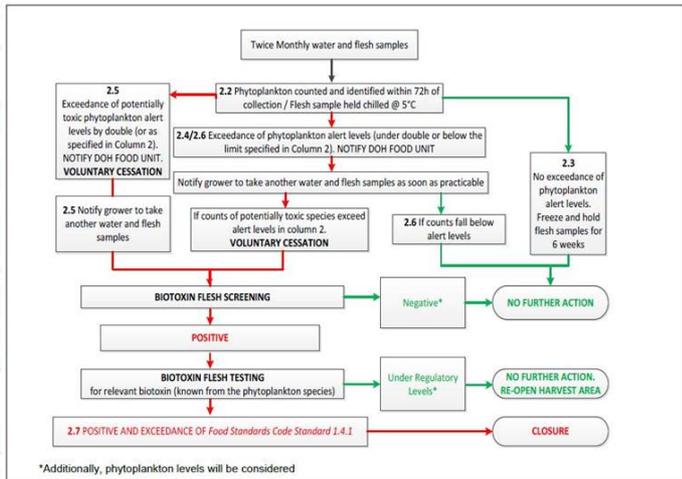
PP2A inhibition assay kit for okadaic acid

그림 21. 패류독 검출키트

- **호주:** 호주(Western Australia)는 한 달에 두 번 정기적인 유독미세조류의 모니터링을 실시하고 이들의 밀도가 규정을 넘어서면 해양생물독 관리가 체계적인 절차에 의해 진행됨.
- 각 국가별 패류독과 독어독의 관리현황이 2009년에 식품의약품안전처로부터 보고가 되었으며 특히 한국에서는 설사성패독에 관한 규제농도를 신설하여 관리하고 있음.
- **중국:** 중국의 경우, 복어를 전에 많이 섭취하였으나 최근에는 법으로 유통과 판매를 금지하고 있음.

Summarises the phytoplankton levels (in cells/L) that trigger management action

Micro-algae species	Type of Toxin	Alert Level (refer to flow chart for actions)	Alert level to initiate flesh testing (cells/L)
<i>Alexandrium catenella</i> ¹	PSP	100	200
<i>Alexandrium minutum</i> ²	PSP	100	200
<i>Alexandrium ostenfeldii</i> ¹	PSP	100	200
<i>Alexandrium tamarense</i> ²	PSP	100	200
<i>Gymnodinium catenatum</i>	PSP	500	1,000 mussels 2,000 (other shellfish)
<hr/>			
<i>Dinophysis acuminata</i>	DSP	1,000	1,000
<i>Dinophysis acuta</i>	DSP	500	1,000
<i>Dinophysis caudata</i>	DSP	500	1,000
<i>Dinophysis fortii</i>	DSP	500	1,000
<i>Prorocentrum lima</i>	DSP	500	500
<i>Pseudo-nitzschia seriata</i> group (<i>P. multiseriata</i> and <i>P. australis</i>) ²	ASP	50,000	50,000
<i>Pseudo-nitzschia delicatissima</i> group ²	ASP	500,000	500,000
<hr/>			
<i>Karenia brevis</i>	NSP	500	1,000
<i>Karenia/Karlodinium</i> / <i>Gymnodinium</i> group ²	NSP	100,000	250,000



WASQAP marine biotoxin monitoring and management procedures.

그림 22. WASQAP의 생물독 관리 절차

표 10. 국가별 패류독 및 복어독 관리 현황(식품의약품안전처자료)

국가	오염물질	식품	기준	비고
한국	마비성패독(PSP)	패류 및 그 가공품	0.8mg/kg	Saxitoxin 로서
	설사성패독(DSP)	패류 및 그 가공품	0.16mg/kg	2009년 신설
	복어독	수산물(육질, 껍질)	10MU/g	잠정기준
Codex (국제식품규격)	마비성패독(PSP)	이매패류(가식부)	0.8mg/kg	Step 8
	설사성패독(DSP)	이매패류(가식부)	0.16mg/kg (Okadaic acid)	Step 8
	기억상실성패독(ASP)	이매패류(가식부)	20mg/kg (Domoic acid)	Step 8
	Brevetoxin(BTX)	이매패류(가식부)	200MU/kg	Step 8
	Azaspiracid(AZP)	이매패류(가식부)	0.16mg/kg	Step 8
미국	마비성패독(PSP)	조개(clam), 홍합(mussel), 굴(oyster); (fresh, frozen, canned)	0.8mg/kg	Action level
	기억상실성패독(ASP)	식용계의 내장	30ppm	Compliance Program
		그 외 수산물	20ppm	
신경성패독(NSP)	굴, 홍합, 대합, 조개(신선, 냉동, 통조림)	< 20MU/100g	NSSP MO	
일본	마비성패독(PSP)	모든패류(가식부)	4MU/g	
	설사성패독(DSP)	모든패류(가식부)	0.05MU/g	



국가	오염물질	식품	기준	비고
호주· 뉴질랜드청	마비성패독(PSP)	이매패류(가식부)	0.8mg/kg	
	기억상실성패독(ASP)	이매패류(가식부)	20mg/kg	Domoic acid로서
	설사성패독(DSP)	이매패류(가식부)	0.2mg/kg	Okadaic acid로서
	신경성패독(NSP)	이매패류(가식부)	200MU/kg	
캐나다	마비성패독(PSP)	조개류	0.8mg/kg	
	기억상실성패독(ASP)	조개류	20mg/kg	Domoic acid로서
	설사성패독(DSP)	조개류(shellfish)	1mg/kg(ppm) (내장조직=중장선)	Okadaic acid 또는 DTX-1로서
조개류(shellfish)		0.2mg/kg (가식부)		

※ 일본: 마비성패독: 1 MU는 20g의 mouse를 15분 만에 사망시키는 독력으로 규정; 설사성패독: 1 MU는 20g의 mouse를 24시간 내에 사망시키는 독력으로 규정

다. 해양생물독의 분석방법

<in vivo 측정법>

○ Mouse bioassay(MBA)

- MBA 분석방법은 50년 전에 개발되어 전통적으로 PSP(paralytic shellfish poisoning)의 검출을 위해 사용되고 있는 분석방식이지만 최근에는 동물사용에 따른 윤리적문제, 낮은 감도, 재현성 부족으로 인해 다른 검출법의 사용이 유도되고 있음. 현재까지도 MBA법은 대부분의 조개류 독성 모니터링 프로그램의 기반을 이루는 분석법으로 사용되고 있음. AOAC(the association of official analytical chemists)에 의해 보다 신속하고 정확한 PSP의 측정을 위한 표준화된 MBA 분석법이 확립되었는데, 예를 들면 조개류 산 추출물 1mL를 20그램 쥐에 투여하여 사망에 이르는 시간을 기록하고 고독성 추출물은 5~15분 정도의 치사율을 유지하기 위해 희석해서 사용함. 시료의 독성은 saxitoxin(STX)을 표준물질로 작성된 용량반응곡선을 참고하여 계산하고 단위는 MU(mouse unit)으로 표시함. 통상적으로 1 MU는 20그램의 체중을 갖는 분석용 쥐가 15분 이내에 사망하는 독성 수준으로



- 서 이는 0.18 밀리그램의 STX와 같은 독소량으로 간주함. 검출한계는 상하 15~20퍼센트의 정확도로 조개류 시료 100그램당 약 40 마이크로그램의 STX 정도임. 현재까지 알려진 MBA 분석법의 측정방해요소로서 시료내의 높은 염분농도가 독성효과를 저해한다는 것이 보고되어 있으며(salt effect, 염효과), 굴에 축적된 아연(Zn)은 분석용 쥐에 치명적이어서 높은 독성 수치를 보이지만 인간에게는 별 효과가 없음이 보고된바 있음. 또한 고독성 추출물의 경우 MBA 분석법의 측정값이 일정치 않다는 단점이 있음. 현재 대부분의 나라에서는 조개류 100그램당 약 400MU의 독소가 검출되었을 때 어업활동 금지령을 내림.
- 현재까지 알려진 MBA법의 단점은
 - 분석용 실험쥐들의 체중이 19~22그램으로 일정하게 유지되어야 하는데 대량 측정시 소요되는 실험쥐들을 일정한 체중으로 유지하기가 어려움.
 - 검출한계가 실험쥐의 종에 따라 변함.
 - 독성정도에 대한 치사시간이 비선형적임.
 - 사망시간을 정확하게 결정하는 절차가 매우 노동집약적임.
 - 분석용 쥐들을 사용하는데 대한 윤리적 문제가 있음.
 - 이러한 단점에도 불구하고 MBA 분석법은 연체동물과 갑각류의 독성을 분석하는데 광범위하게 사용되고 있고, 해산물에서의 PSP독의 규제를 위한 공식적 측정법임. 프랑스에서는 MBA 분석 결과의 신뢰성을 검증하기 위해 동일한 시료, 즉 100g당 검출한계 이하, 153mg, 335mg의 STX로 오염된 굴(oyster)시료를 독립적인 8개 실험실에서 MBA 분석법으로 분석한 결과 동일 실험실 내의 측정값 편차는 5~10 퍼센트, 실험실 간 측정값 편차는 8~40퍼센트로 AOAC기준의 MBA 분석법이 신뢰할 수 있는 수준이라는 것이 검증됨. MBA 분석결과에서 주의해야 할 점은 돌기형 시료의 경우 추출시 시료에 함유된 독소의 추출물로의 수득율이 낮아 앞서 언급한‘염효과(salt effect)’에 의하여 실제 독소량보다 낮은 분석값을 나타낼 수 있으므로 해산물 소비자들의 안전을 위한 적절한 안전역(safety margin) 설정이 필요함. 반대의 결과로서 안정성과 균일성이 만족할 만한 수준으로 검증된 표준물질로부터 제조된 물질을 이용하여 FAPAS(food analysis performance assessment scheme) 주도로 15개 실험실이 참여한 동결건조 혼합시료의 PSP독소 분석 시험연구에서 참가 실험실 중 9개 실험실이 MBA법을 이용했으나 결과는 만족할만한 수준이 아니었음.

<in vitro 측정법>

- 해마절편분석법(hippocampal slice assay)



- 조개류 조직 또는 어류 시료에서 해양 조류독소 STX, brevetoxin, domoic acid(DA) 등을 신속하고 명확하게 검출하기 위한 방법으로 쥐 해마절편을 제작하여 각 독소에 대한 독소 특이적 전기생리학 특징들을 찾아냄(그림 23). 이 방법은 오염된 조개류 조직에서 해양독의 검출과 분석에 유용한 방법임.

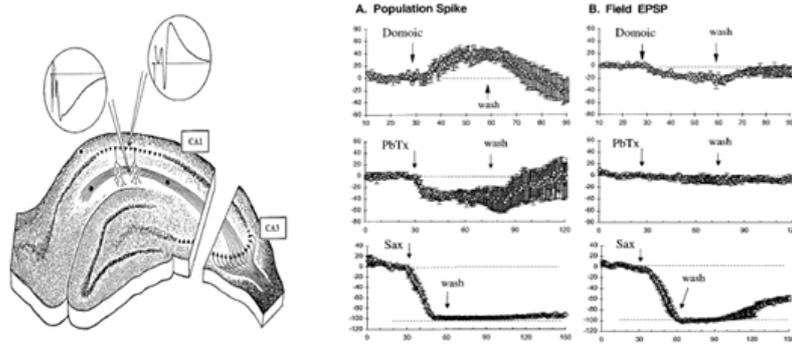
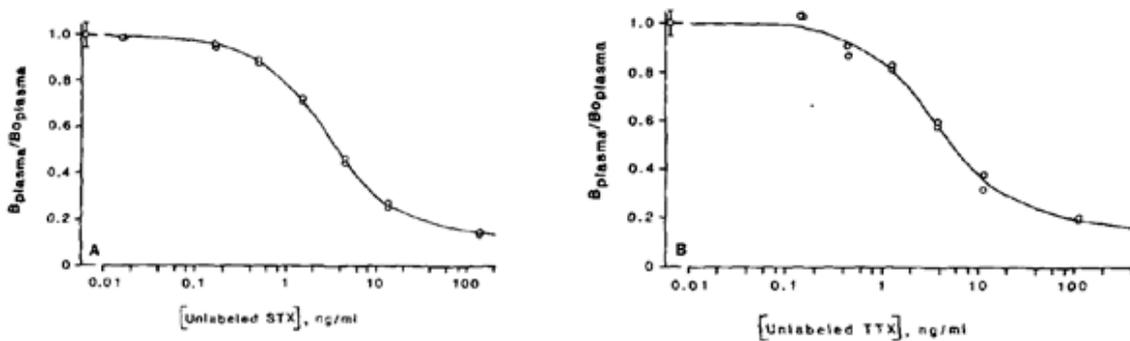


그림 23. 해마절편 제작 다이어그램(좌), 뉴질랜드 조개류에서 관찰된 해양신경독에 대한 독소 특이적 신경생리 반응지문(우) - Kerr et al., *Toxicon* 1999, 37, 1803.

○ 나트륨통로 억제 분석법(sodium channel blocking assay)

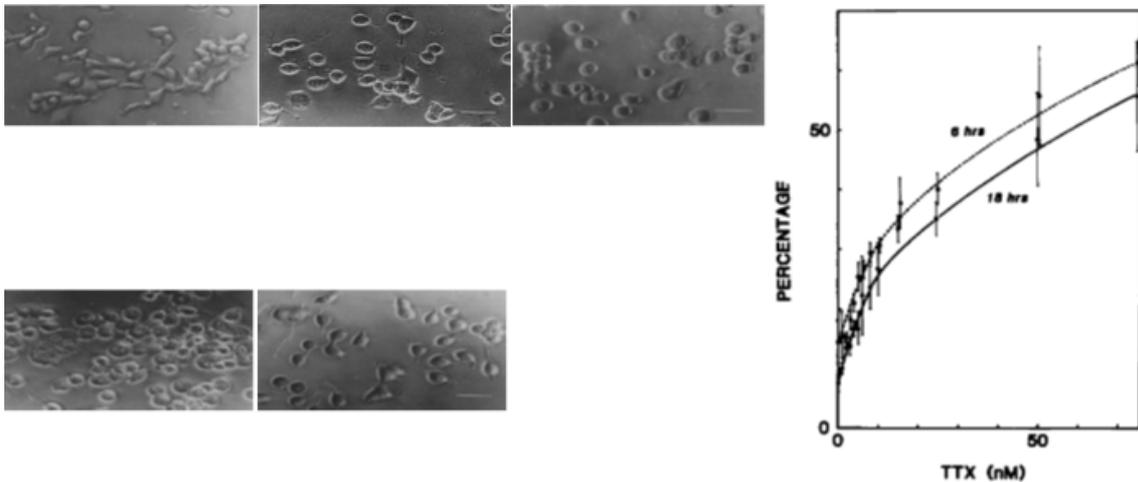
- PSP 신경독이 신경세포의 세포막에 있는 나트륨통로(sodium channel)에 부착하여 정상적 해중합반응(depolymerization)을 교란하여 세포기능을 파괴하는 메커니즘에서 볼 수 있듯이 나트륨통로에 결합하는 화합물의 양은 독성의 세기와 관련되어 있음. 예로서 Davio에 의해 개발된 분석법은 분석용 쥐 뇌막(brain membrane) 시료 나트륨통로에 대한 방사성표지된 $[^3\text{H}]\text{STX}$ 와 STX 또는 TTX(tetrodotoxin)간의 경쟁적 결합을 유도하여 이 때 치환된 $[^3\text{H}]\text{STX}$ 의 양을 측정하여 STX 또는 TTX의 양을 계산할 수 있음(그림 24).



- Davio et al. *Anal. Biochem.* 1984, 141, 199.

그림 24. 쥐 뇌막에서 STX(좌) 또는 TTX(우)로 치환된 $[^3\text{H}]\text{STX}$ 측정그래프

- 이 방법의 대안으로서 쥐의 신경모세포종(neuroblastoma)을 이용하는 분석법도 개발되었는데, 이 방법에서는 쥐 신경모세포종이 veratridine과 ouabain에 함께 노출되었을 때 나트륨이온의 유입이 증가하여 부풀어 오르고 결국에는 분해되는 현상을 이용하는데 STX는 나트륨통로억제제(sodium channel blocking agent)이므로 veratridine과 ouabain 효과를 저해함. 따라서 veratridine과 ouabain 효과에 대해 정상적인 세포 형태를 유지하는 비율은 STX와 유도체들의 농도와 직접적으로 관련되어 있음(그림 25).



- Kogure et al. *Toxicol* 1988, 26, 191

그림 25. Ouabain, veratridine로 처리된 Neuro-2A 신경모세포종의 변화(좌)와 TTX 농도와 정상 신경모세포종 퍼센트의 관계(우)

- 위 측정법에 microplate reader를 도입하면 crystal violet 흡광도 측정으로 착색된 신경모세포종 개수를 자동으로 결정할 수 있게 되어 STX 양을 결정하기 위해 정상세포를 일일이 세는 단계를 제거할 수 있으며, 결과적으로 측정 속도와 편의성을 개선할 수 있음(Jellett et al. *Toxicol* 1992, 30, 1143). 이 자동화된 측정법을 활용했을 때 최저검출한계는 100g 조개류 조직 당 2.0mg STX 당량으로서 약 STX 10ng까지 검출이 가능함. 이는 다시 AOAC 방법으로 제조한 10개 외편모조류(dinoflagellate) 산추출물과 47개 조개류 추출물을 이용하여 전통적 MBA법과 결과를 비교했을 때 거의 같은 값을 얻었으며 감도가 오히려 더 우수한 것으로 밝혀짐. 신경모세포종 분석법과 MBA 분석법의 측정결과를 비교분석한 또 다른 연구에서는 29개의 조개류 시료의 추출물을 이용했지만 두 방법 모두에서 부정적 결과가 나왔으나, 59개의 추출물은 적어도 한 개의 분석법에서 긍정적 결과가 나왔음(Truman et al. *J. AOAC. Int.* 1996, 79, 1130). 이러한 비교분석연구 결과 신경모세포종 분석법은 다양한 시료에서 독소의 탐색에는 적합하지만 독성이



규제한계에 근접한 생물시료들은 최종적으로 MBA 분석법으로 확인해야 함. 원칙적으로 신경모세포종 분석법은 조개류에 포함되어있는 PSP독소의 분석을 위한 기존 MBA 분석법에 대한 좋은 대체 분석방법일 수 있음. 그러나 1999년에 있었던 AOAC 국제공동연구에서는 연구시료의 운송에서의 문제에 기인한 부정적 분석결과가 얻어져 AOAC international의 천연독소 분석법 위원회의 공식적 분석방법에서 제외되는 결과를 가져옴.

- 최근 개발된 STX과 같은 나트륨통로(sodium channel) 특이적 해양독소 검출방법 으로서는 용혈(hemolysis) 분석법이 있음. 이 방법은 빨간 틸라피아(red tilapia, 어류일종)의 적혈구를 이용하여 나트륨통로(sodium channel) 특이적 독소를 검출하기 위한 쥐 신경모세포종 배양 분석법임. Veratridine과 ouabain은 세포막 투과성에 영향을 주어 틸라피아 적혈구와 반응함. STX은 이 작용을 저해하여 해당 세포가 정상적인 형태를 유지할 수 있게함. 따라서 veratridine, ouabain과 추가적으로 시료추출물 또는 STX를 순서대로 적혈구에 첨가하여 PSP독소가 검출될 수 있음(그림 26).

Extract	Hemolytic activity in the absence of saxitoxin/GTX	Hemolytic activity in the presence of saxitoxin/GTX
Mullet gut (<i>M. cephalus</i>) (MeOH/CHCl ₃)	+	-
Mullet gut (<i>M. cephalus</i>) (Hexane/CHCl ₃)	+	-
<i>P. mexicanum</i> (MeOH fraction)	+	-
<i>P. mexicanum</i> (MeOH/CHCl ₃)	+	-
<i>P. mexicanum</i> (ether fraction)	+	-

그림 26. STX, GTX 첨가유무에 따른 해양생물 추출물의 적혈구 용혈작용 억제효과 - Shimojo et al. Toxicology 2000, 154, 1.

- 분석법 개발자에 따르면 0.3mg/ml 농도에서 STX를 검출할 수 있는데 이는 MBA 측정법 검출한계 보다 살짝 높은 수준임. MBA 측정법과 조직배양 측정법 모두 전체 독성을 측정할 수 있지만 각 독소들의 함량은 측정할 수 없음(그림 29).

Assay	Saxitoxin (µg/ml) ^a	Tetrodotoxin (µg/ml) ^a	Ciguatoxin ^b (crude extract, µg/ml)
Tissue culture	0.010	0.010	10
Mouse bioassay	0.2	0.2	0.2
High performance liquid chromatography	0.004	0.010	0.12
Hemolysis assay	0.3	5.0	50

^a Inhibits cell lysis for this hemolytic assay in the presence of ouabain and veratridine.

^b Induces cell lysis for this hemolytic assay.

그림 27. 나트륨통로 억제와 관련있는 해양독소 분석법의 감도비교 - Shimojo et al. Toxicology 2000, 154, 1.

- Cheun은 흐름셀(flow cell) 내부가 개구리 방광막으로 싸인 나트륨 전극으로 구성된 바이오센서 시스템을 개발했음(그림 28).

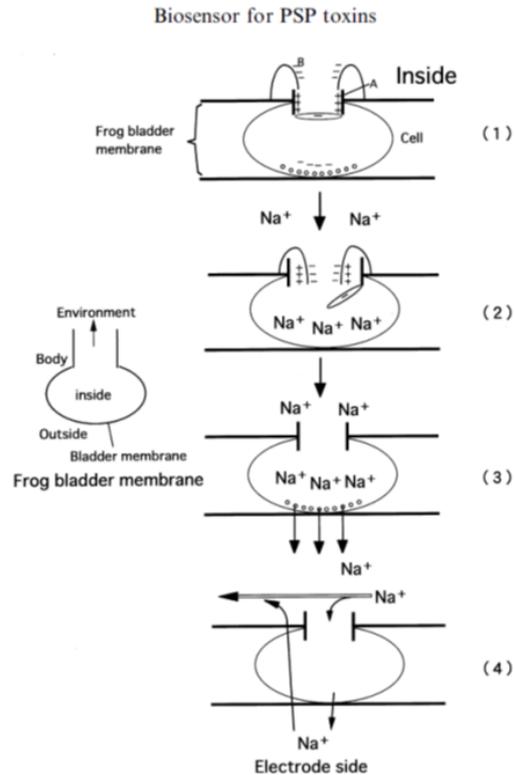


그림 28. 활성 나트륨이온의 개구리 방광막 투과 메커니즘 -

Cheun et al. *Toxicon* 1998, 36, 1371.

- 나트륨통로 억제제 없이 진행된 연구에서 나트륨 이온 이동방향은 개구리 방광막의 내부에서 외부로 진행됨이 밝혀짐. 따라서 각각의 PSP독소에 반응하는 바이오센서는 GNTX1(gonyautoxin), GNTX2, GNTX3, GNTX4로 기록됨. 센서의 출력은 GNTX4 > GNTX3 > GNTX1 > GNTX2의 순서로 저해됨. 이 바이오센서로부터 생성된 측정값을 표준MBA측정법 결과와 비교한 결과 GNTX2를 제외한 다른 측정값은 대체적으로 일치했음. 또한 neoSTX와 dcSTX에 대한 바이오센서를 이용한 독성측정에서 5mg toxin/g wet tissue 이내에서 측정 가능하여 역시 표준 MBA 측정법의 결과와 일치했음(Cheun et al. *Toxicon* 1998, 36, 1371). 바이오센서를 이용한 또 다른 연구에서는 배양된 *Alexandrium tamarensis*의 독성을 다양한 환경조건에서 측정했는데 5fg 정도의 개개 플랑크톤에서 극미량 존재하는 PSP독소를 검출할 수 있었지만 적어도 100개체 정도의 측정에서는 시스템의 감도를 증가시킬 필요성이 제기 되었음(Lee et al. *J. Nat. Toxins* 2000, 9, 341). 액체크로



마토그래피 측정법으로 독소생성을 측정하기 위해서는 적어도 6,000개체가 확보되어야 함.

○ 효소결합 면역흡착측정법(ELISA)

- 항원-항체반응을 이용하는 효소결합 면역흡착측정법은 다양한 화합물의 분석법으로 사용이 증가하고 있음. ELISA를 이용한 PSP 측정법으로서 BSA(bovine serum albumin)에서 생성된 STX항원을 토끼에 주입한 후 체내에서 생성된 항체를 모아 감압동결건조함. 이 분석법에서는 항원이 미량정량판에 코팅되고 STX표준물질 또는 혼합 추출물과 적절하게 희석된 항체가 투여된 후 결합된 항체의 양은 goat antirabbit IgG peroxidase 결합체를 이용한 비색 기질분석법으로 측정됨(Chu *et al. J. Assoc. Off. Anal. Chem.* **1985**, 68, 13). 혼합 추출물에 존재하는 STX는 미량정량판에 코팅된 STX 항원과 결합을 위한 경쟁을 함(그림 29).

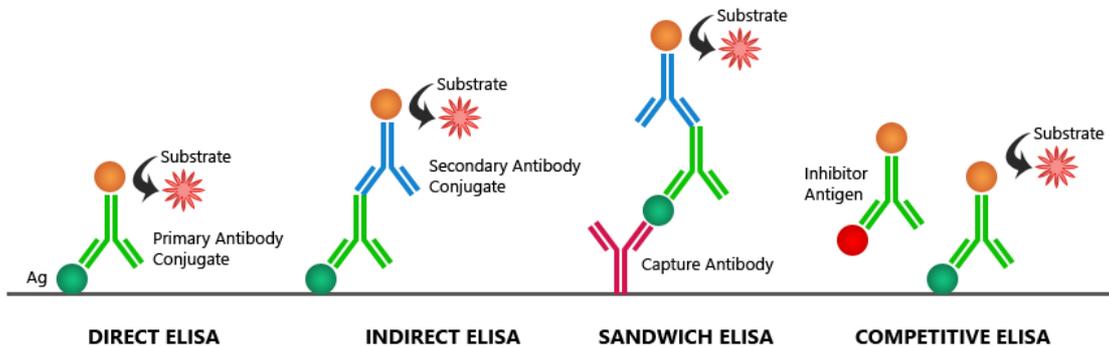


그림 29. ELISA 분석법

- 최근까지도 구입가능한 ELISA측정 키트는 STX에 한정되어 있는데 이러한 키트들은 선택성이 없어 STX에만 전적으로 반응하는 것이 아니라 몇몇 반응들은 decarbamoyl-STX(dcSTX)와 neoSTX에도 일어난다.
- Kawatsu는 gonyautoxin 2/3(GNTX2/3)에 특화된 단일클론성 항체기반 직접 경쟁 효소 면역측정법을 개발함. 이 분석법에서는 GNTX2/3, dc-GNTX2/3, C1/2, GNTX1/4, STX, neoSTX 등이 100g의 조개류 시료 당 10 마이크로그램 이하의 규제한계 미만으로 검출됨(Kawatsu *et al. J. Food Protection* **2002**, 8, 1215).

○ 형광, 비색 측정법

- PSP 독소들은 alkaline 산화반응을 통해 형광물질로 변환되는데 이는 형광분석법으로 간단하게 측정할 수 있음. 그러나 형광분석법은 다양한 원인에 의해 측정치 가변성을 가질 수 있음. 예를 들어 추출시와 산화반응 이전 pH의 조정, 공용

매 제거를 위한 이온교환컬럼 청소, 다양한 금속에 의한 산화반응 속도와 화합물 형광수득율의 변화 등이 있음. 더욱이 독소들은 균등하게 형광을 발산하지 않으며 카르바민산염 독소들은 형광세기가 매우 약해 같은 시료에 대해 형광, 배색법 분석을 동시에 실시하여야 함. 일반적으로 MBA 측정법에 비해 형광분석법은 10배 이상 더 감도가 높으며 비색법은 약간 감도가 높음.

○ 크로마토그래피 분석법

- 액체크로마토그래피 기술(LC)을 이용한 PSP 독소의 분석은 가장 폭넓게 사용되고 있는 비생물학적 정량분석법임. 지난 10년간 PSP 독소들의 일상적 분석을 위한 자동액체크로마토그래피 기술 개발을 위해 많은 노력이 있어 왔음(그림 30).

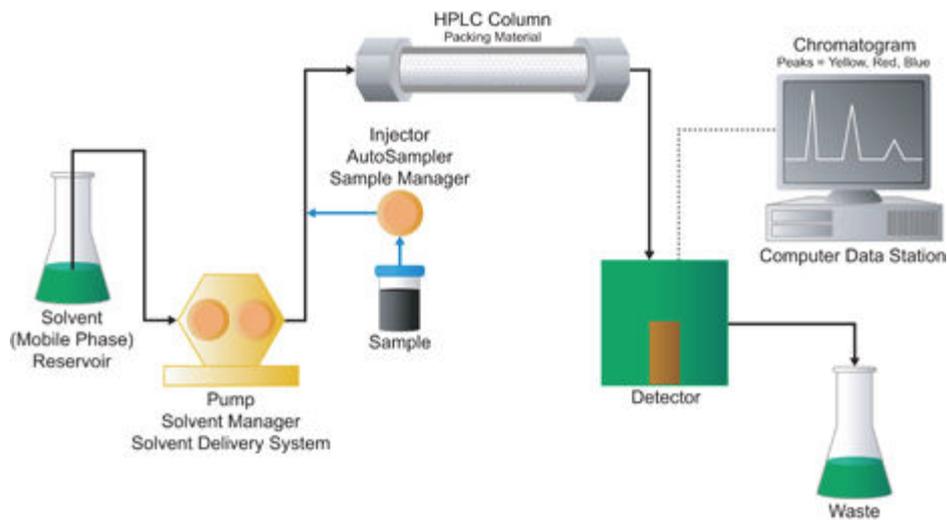


그림 30. 고효율 액체크로마토그래피

- 일반적으로 액체크로마토그래피를 이용한 독소분석법은 이온상호작용에 의한 독소의 분리를 기반으로 하고 컬럼 용출액을 산화하여 쉽게 검출할 수 있는 유도체를 생산할 수 있는 반응기를 사용함. 미국식약청에서 개발한 분석법은 12개 카바메이트와 술포카바메이트 PSP독소를 분리할 수 있는 것으로 보고되고 있음. 이 분석법은 MBA 분석법에 의해 검증되었으며, 검출한계는 MBA 분석법에 비해 1/10 미만인 것으로 알려져 있음. 하지만 액체크로마토그래피 분석법은 STX와 dcSTX를 구분하기 어렵기 때문에 PSP독소 분석을 수행하는 대부분의 유럽 실험실에서 이 방법은 사용되지 않고 있음.
- LC 분석법은 흥미롭지만 일상적으로 활용되기에는 분석시스템 자체가 상당량의 기술과 시간을 요한다는 단점을 갖고 있음. 특히 LC 분석법은 C-group 독소들과 비독성 혼합에 존재하는 형광물질들과 구분하지 못하고, 6-decarbamoyl 독소는



- 분리가 안 되기 때문에 이를 극복하기 위해 다른 버퍼용액과 이온쌍 시스템을 이용한 시료의 순차적 분석이 확립되었음. LC 분석법은 적조시 발생하는 대규모의 시료를 감당할 수 있을 정도로 신속하고 강력한 분석방법은 아님.
- 반응튜브의 부피가 크기 때문에 발생하는 분리 피크의 퍼짐현상 또한 LC 분석법의 기술적 문제점 중 하나임. 이 문제를 해결하기 위해 LC 분리 전 형광유도체를 확보하는 게 중요하지만 GNTX2와 GNTX3 같은 일부 PSP독소들이 같은 산화 생성물을 만들기 때문에 아직까지 알려진 모든 PSP 독소들을 분리할 수 있는 상황은 아님. 더욱이 각 PSP 독소의 화학구조 차이로 인해 반응기에서 각 화합물의 산화반응 속도가 다르므로 정확한 정량을 위해 PSP 독소 표준물질을 이용해 지속적으로 시스템을 보정해줘야 함. 현재까지 구입가능한 표준물질은 STX가 유일하고 혼합물 상태에서 다른 PSP 독소들의 정확한 정량분석은 불가능함. 2003년 공인된 STX, neoSTX, GNTX1-4, GNTX2/3, GNTX3가 구입가능해져 LC 분석 데이터의 질을 획기적으로 증대시켰으나, 표준물질 교체시 데이터가 변할 수 있기 때문에 조심해야 함. 예로서 3개의 표준물질 공급자에 의해서 제시된 STX표준물질의 농도가 20퍼센트 가량 차이가 나는 경우도 있음.
 - 2003년 FAPAS(Food Analysis Performance Assessment Scheme) 주도로 동결건조 혼합시료에서의 PSP 독소 분석에 대한 공동연구에서 연구에 참여한 15개 연구실 중 7개 연구실이 LC 분석법을 사용하였음. STX에 대해 양성 결과를 얻은 실험실은 HCl을 사용했으며 추출단계에서 시료에 열을 가해 끓였음. 반대로 추출단계에서 시료에 열을 가하지 않고 초산을 사용한 연구실은 STX 분석에 실패했음. 이런 분석결과의 차이는 시료에 열을 가하면서 HCl 추출을 하는 경우 특정 PSP 독소들이 부분적으로 가수분해되기 때문에 독성이 더 강한 독소 유도체로 변하지만(GNTX5가 STX로 변함), 가열없이 초산으로 추출하는 경우 독소 성분이 변하지 않음. 이러한 분석결과에서의 가능한 문제에 대한 사전인지와 분석법의 표준화가 이뤄져야 앞으로 유사한 해양독소 분석 문제를 해결하고 분석결과에 대한 합의를 이끌어낼 수 있음.
 - 1993년부터 1997년까지 유럽표준측량평가 위원회(SMT) 회원국과 PSP독소 분석에 관심이 있는 비회원국들 중 조개류 생산량이 많은 주요 5개국을 대표하여 13개 공공연구실과 6개의 대학교가 참여하는 일부 PSP독소의 공인 질량분석을 갖고 있는 조개류 표준물질을 개발하기 위한 국제 공동연구가 있었음.
 - 연구프로그램은 다음의 연구내용을 포함하여 진행되었음.
 - 화학분석법의 평가와 개선을 위한 연구
 - PSP표준물질의 식별과 순도측정, 그들의 용액상에서의 안정성
 - 분석법 검증을 위한 2종의 상호비교연구

- 균일성, 안정성연구를 포함한 표준물질의 제조법
- 인증훈련
- 참여연구실들은 STX와 PSP를 포함한 조개류 시료의 분석을 이미 실험실에 세팅된 분석법을 이용하여 먼저 수행하고, 마지막 공인분석 단계에서는 컬럼 전후의 유도체화를 포함한 LC분석법만을 사용할 수 있게 함. 이 프로젝트 수행결과 두 개의 혼합 표준물질에서 다양한 기타 SPS 독소를 식별한 것을 포함하여 STX, dcSTX의 질량분포를 검증하였고, 공인된 STX 질량농도로 강화된 용액(CRM663)에 기반한 분석절차를 개발하였음. SMT프로젝트에서 좋은 분석결과를 나타냈던 2가지 분석법이 유럽표준위원회로부터 표준분석절차로 채택되었는데 현재 Franco 분석법(Franco *et al. Chromatographia* **1993**, 35, 613)은 유럽 전표준(standard) 분석법으로 Lawrence 분석법(Lawrence *et al. Fresenius J. Anal. Chem.* **1991**, 339, 494)은 초기 유럽 표준 분석법으로 선정되었음. 특히 Lawrence 분석법은 네덜란드에서 2001년도에 국가적으로 수행했던 조개류 PSP독소분석 검증연구에 성공적으로 적용되었음.

○ 평판전기영동법 (slab electrophoresis)

- PSP독소들의 분리를 위한 겔, 종이 전기영동법은 1차원 일괄모드에서 많은 시료의 신속한 탐색이 가능하지만 정량화는 장애요인이고 전기영동판에서 시각화를 위해서는 과산화물 분무와 자외선램프를 사용해야함. 아마도 형광검출기를 이용한 탐색은 전기영동법에서 한단계 진화한 방법일 것임.

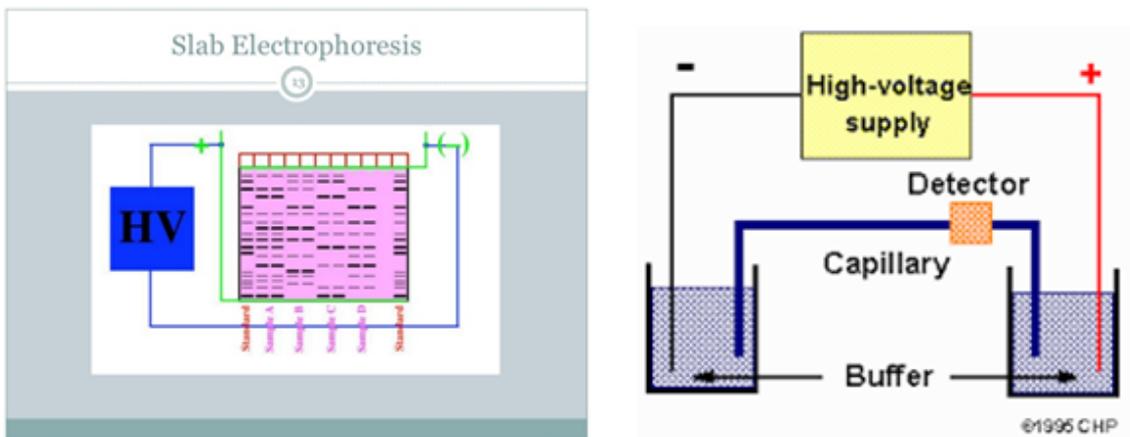


그림 31. 평판전기영동법(좌), 모세관 전기영동법(우)



○ 모세관 전기영동법 (capillary electrophoresis)

- 모세관 전기영동법(CE)는 비교적 신기술이라 지금까지 독소분석 분야에 대한 적용은 거의 없었으나 CE 분석법의 응용유연성 때문에 앞으로 이에 대한 많은 연구가 있을 것으로 기대됨. 이 분석법은 전기영동 겔 대신 내부직경 100마이크로미터 정도의 좁은 실리카모세관을 사용하는데 나노리터의 시료가 컬럼의 말단에 주입되고 이는 두 개의 버퍼통에 연결됨(그림 32). 독소들은 높은 전압이 걸릴 때 모세관을 따라 이동하고 이들이 자외선 또는 형광셀을 통과할 때 검출됨. 이 분석법은 전기영동이 가능한 광범위한 화합물에 응용이 가능하고 전하가 없는 화합물의 경우 화합물을 마이셀(micelle)에 잡아 이동시킬 수 있음.
- Wright는 레이저 형광검출기에 연결된 모세관전기영동 시스템을 STX 표준물질을 검출하는데 응용했는데 이 기술은 1mg/Kg 수준의 STX도 검출 가능함(그림 32). 삽입부피가 1~10 나노리터로 적지만 이론적 검출한계는 mg/Kg 범위임. 이 분석법의 단점은 독소들이 혼합되어있는 생물군(biota)의 분석이 가능한지 미검증 상태이며, 아직 기기가 상업화되지 않았고, 가격이 고가이며, LC 분석법과 마찬가지로 분리나 검출 전에 형광유도체가 갖춰져 있어야 한다는데 있음.

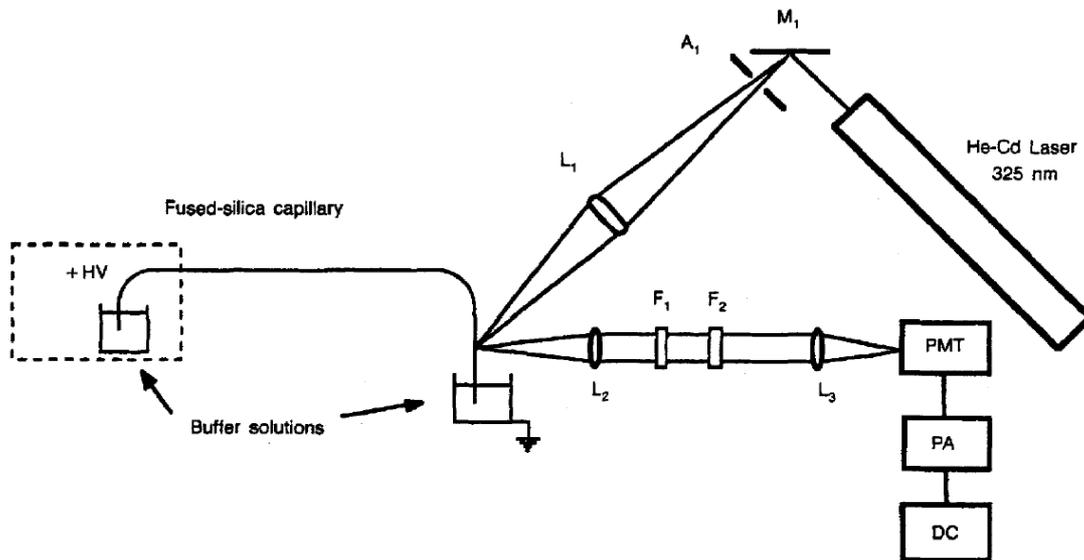


그림 32. 레이저형광검출기가 장착된 모세관전기영동시스템 - Wright et al. J. Microcolumn Separations 1989, 1, 85.

- Thibault는 CE 분석법을 해양생물군에 적용시켰는데(그림 33) neoSTX와 STX의 분리가 되었고 자외선분광법을 이용하면 검출한계가 5mM(약 1.5mg/mL)정도임을 보고하였음(Thibault et al. J. Chromatogr. 1991, 542, 483). CE-UV 분석법은 자연 추출물에서의 여러 독소의 일상적 탐색에 상당한 가능성을 보여주고 있지만 현재로서는 검출한계가 모니터링 프로그램에 적용하기에는 다소 높음.

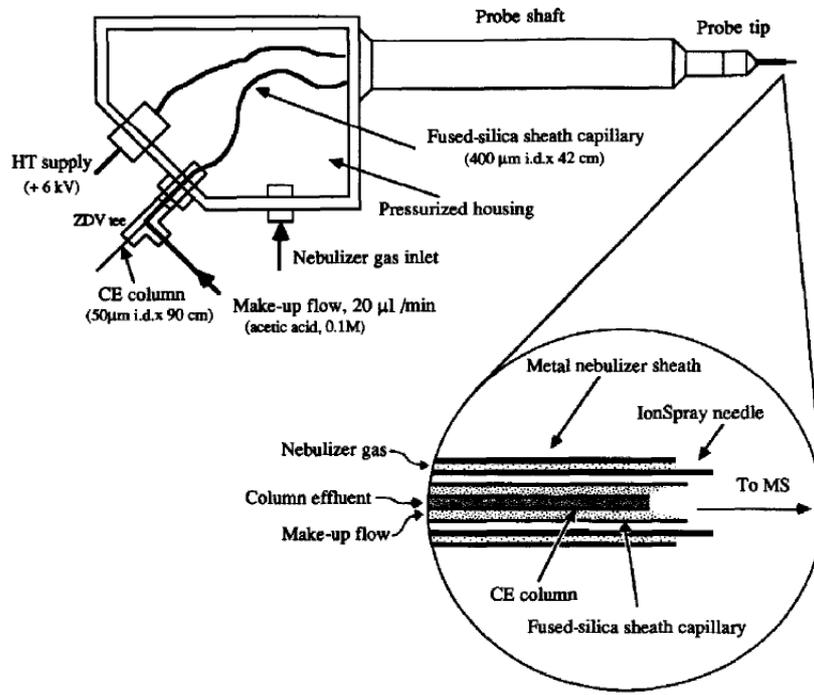


그림 33. CE-MS 시스템

○ 질량분광분석법(mass spectrometry)

- 질량분석법을 해양독소 연구분야에 적용시키는 것은 LC-MS의 개발 뿐 아니라 분리, 검출, 컴퓨터기술의 통합에 의해서 지난 20년 동안 발전해 왔음(그림 34).

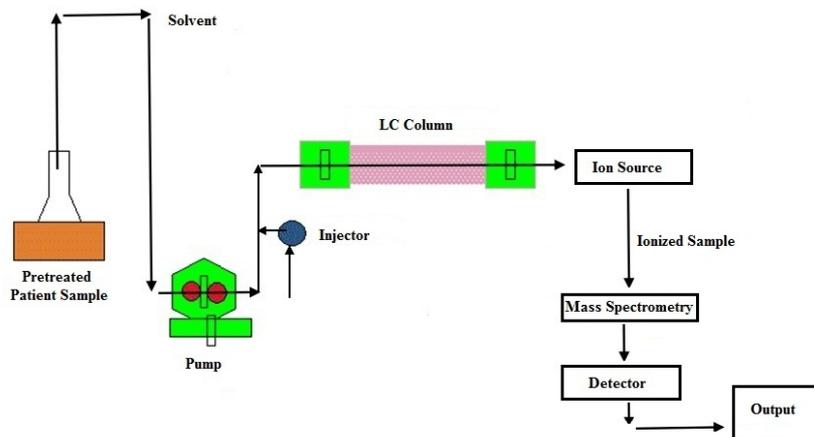


그림 34. LC-MS

- LC-tandem MS를 포함한 LC-MS의 응용확대와 성공에는 정보제공력, 신뢰성, 구입가능한 시스템의 적절한 가격이 큰 역할을 했음. 이미 1980년대 후반 Quilliam은 IS 이온화모드에서 LC-MS를 이용하여 STX를 검출할 수 있음을 보고했음



- (Quilliam *et al. Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1989**, 3, 145). 단일이온기록모드 (SIM)와 양이온 검출에 집중할 때 0.1 마이크로몰(1마이크로리터 주입)까지 농도 검출한계를 얻을 수 있는데 이는 AOAC MBA 분석법의 약 5배에 해당하는 민감도임. 단일 양성자화 분자의 생성물 이온 스펙트럼과 더불어 전체 스펙트럼이 기록되었는데 이는 개개 검출된 독소의 식별과 SRM 분석법의 개발을 위한 유용한 정보를 제공하고 있음.
- Plaesance는 LC-MS와 CE-MS를 적용하여 PSP 독소 분석이 가능함을 보여주었음. LC-MS (SIM과 전체 스캔 MS모드)는 외편모조류 추출물로부터 분리된 STX의 정제를 모니터하기 위해 사용됨(Plaesance *et al. Rapid Commun. Mass Spec.* **1992**, 6, 121). 추가적으로 tandem MS는 구조정보를 제공하기 위해 사용됨. 이 연구결과 LC-MS법은 10 피코그램까지 검출이 가능함을 보여주었으며 이는 0.03 마이크로몰 농도에 해당함. 이동상의 교체와 유속 감소를 통해 결과가 개선됨을 보여줌. 표준용액(외부보정)에 대한 보정곡선은 최고/최저 농도비 55의 농도범위를 보여주고 있음. 그래프는 정상적으로 보이지만 선형관계와 재현성을 나타내는 표준편차 값이 빠져있음. 더 복잡한 해양시료 추출물에서 PSP 독소양을 결정하는데 유동주입분석(flow injection analysis)을 적용하는 데는 심각한 제한요인이 있음이 밝혀졌음.
 - Quilliam은 LC-MS기술을 독소의 정성분석을 위해 사용했는데, 이 연구에서는 PSP 독소를 과용오드산염(periodate)를 이용하여 산화시 생성되는 화합물의 분석에 집중하였음(Quilliam *et al. Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1993**, 6, 14). 다양한 산화 생성물에 대한 질량분석 스펙트럼이 얻어졌지만 감도는 출발 독소와 비교하여 감소하였고 결론적으로 LC-MS를 이용한 컬럼 통과전 산화반응은 PSP독소의 미량분석을 위한 경쟁력있는 분석법은 아님이 밝혀짐.
 - Jaime는 이온교환 크로마토그래피와 ESI MS를 이용한 PSP의 정량분석에 대해 발표하였는데 여기서 크로마토그래피 분리는 gradient 용리(elution), 측정은 SIM 모드를 응용한 자동화시스템이 소개되었음(Jaime *et al. J. Chromatogr. A* **2001**, 929, 43). 이 논문에서 초점은 검출한계와 선형성인데 각 PSP독소에 대한 검출한계는 산화반응과 형광검출기가 장착된 이온쌍 크로마토그래피에 기반한 다른 분석법과 유사하고 생물시료에서의 PSP 독소분석에 적합하다고 함.
 - Quilliam은 IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins에서 PSP독소 분석을 위한 다양한 LC-MS기법을 소개했는데 특히 ESI-tandem MS와 연결된 친수상 호작용 액체크로마토그래피(HILIC-ESI-MS/MS)에 대해 소개함. 이 분석기술은 모든 PSP독소들의 분석이 가능함.

- Oikawa는 식용 계에 존재하는 GNTX와 C-독소 등의 PSP 독소의 축적량을 분석하기 위해 LC-MS를 이용함(Oikawa *et al. Toxicon* **2002**, *40*, 1593). 활성탄과 Bio-Gel P2 컬럼을 연속적으로 적용하여 ESI-MS 분석을 위한 부분 정제가 이뤄짐.

○ 화학센서(chemical sensor)

- PSP독소인 STX를 검출하기 위해 diaza-18-crown 인지단이 연결된 수용성 형광 europium(III)착물이 개발하였음(그림 35). 여기서 STX는 $K_B = 6.1 \times 10^4 M^{-1}$ 정도의 결합상수로 착물과 선택적으로 결합하여 선형/비선형(근적외선) 여기(excitation)에 100퍼센트 이상 향상된 2광자 f-f 방출을 유발함과 동시에 2광자 흡광 단면을 9 GM에서 36 GM까지 증가시킴.

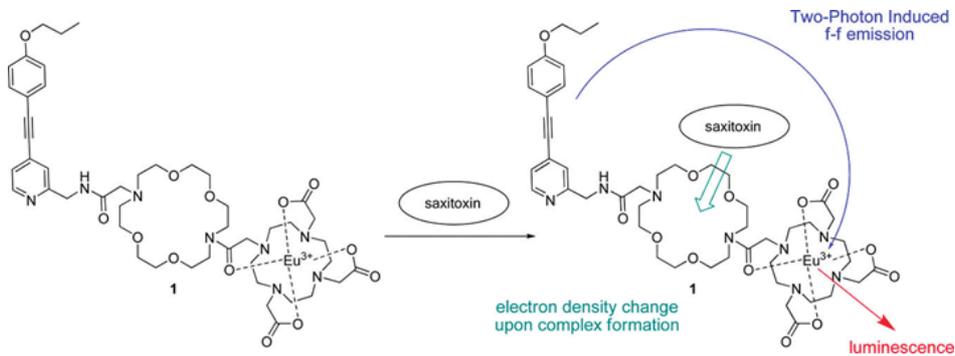


그림 35. Europium(III)착물 기반 STX 형광화학센서 개요 -
Wong *et al. Org. Lett.* 2011, 13, 5036.

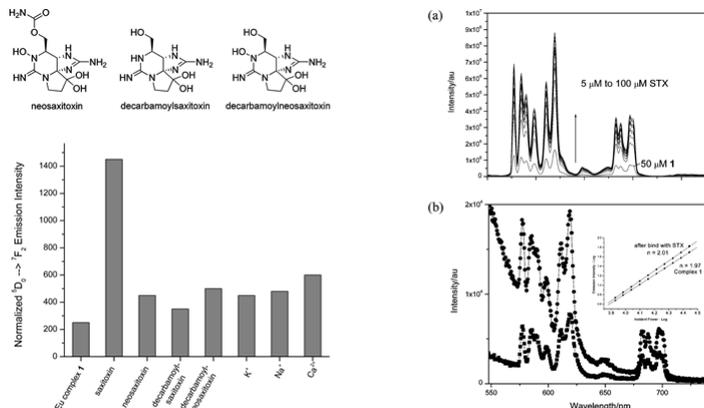


그림 36. 개발된 화학센서의 STX에 대한 선택성(좌),
europium 광자발출 증가(우) -
Wong *et al. Org. Lett.* 2011, 13, 5036.



- Gawley는 aza-18-crown-6 ether 인지단에 BODIPY유도체 형광단이 연결된 STX검출 화학센서를 개발함(그림 37). 개발된 형광화학센서는 650nm의 최대 흡광도와 STX에 대한 $K_B = 8.9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 의 결합상수를 갖고 있으며 40 마이크로몰 STX 존재하에서 100퍼센트 이상의 형광증강현상을 보임.

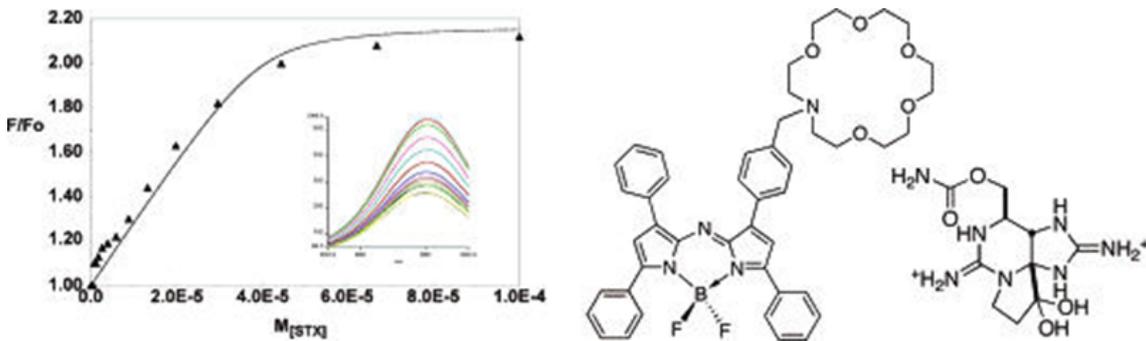


그림 37. 흡광도 곡선(좌), 센서의 화학구조(우) - Gawley et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 2187.

- Leblanc 연구실에서는 coumarin 유도체에 aza-18-crown-6가 인지단으로 연결된 화학센서를 석영판에 표면처리하여 STX을 검출하는 기술을 개발하였음(그림 38). 이 센서시스템에서는 표면처리된 석영슬라이드를 두갈래로 나뉘어진 광섬유에 위치시키고 10^{-6} 에서 10^{-4} M 농도의 STX용액에서 형광변화를 측정하였는데 검출 한계는 10^{-5} M 로서 MBA분석법을 이용한 STX 검출감도에 근접함. 이러한 간단한 나노크기의 단층 형광화학센서는 저렴하고 재사용이 가능한 나노센서 분석기기 제작을 가능케 하여 동물을 이용하는 현 표준분석 방법을 대체할 수 있을 것으로 기대함.

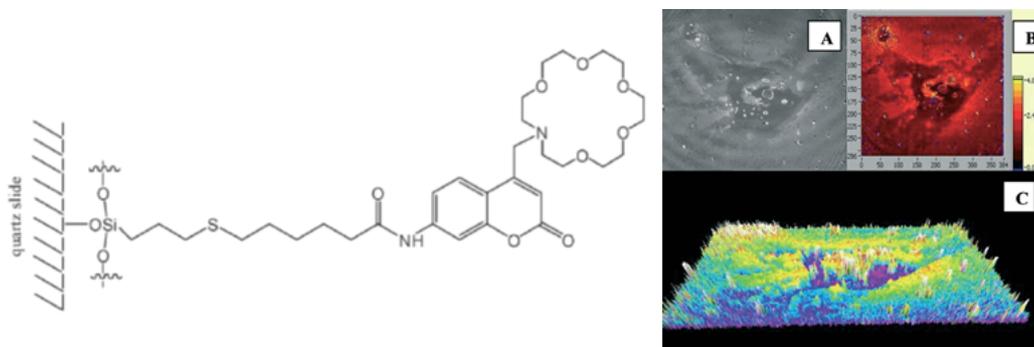


그림 38. Coumarin 기반 aza-18-crown-6 형광화학센서(좌), 표면처리된 석영슬라이드의 분광타원(ellipsometric)대조영상(우) - a) Leblanc et al. Chem. Commun. 2006, 1494. b) Leblanc et al. J. Mater. Chem. 2005, 15, 3084.

- Gawley은 위에서 언급한 coumaryl crown과 acridinyl crown 형광화학센서를 이용하여 TTX(tetrodotoxin) 존재하의 STX에 대한 선택성 비교분석 연구를 수행함(그림 39). 이 결과 coumaryl crown 센서는 미량의 불순물이 존재하는 STX 용액에 대하여 형광센서로서는 적합하지 않은 반면, acridinyl crown과 anthracyl crown은 좋은 수용성을 갖고 있을 뿐 아니라 TTX와 STX 둘 중에 STX에 대해서만 형광증강현상이 관찰되어, STX에 대한 결합력과 선택성이 좋은 것으로 밝혀짐.

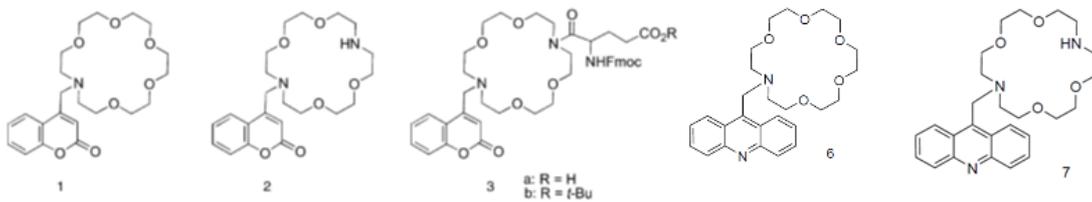


그림 39. Coumaryl crown과 acridinyl crown 형광화학센서의 화학구조 -
Gawley et al. *Toxicon* 2005, 45, 78

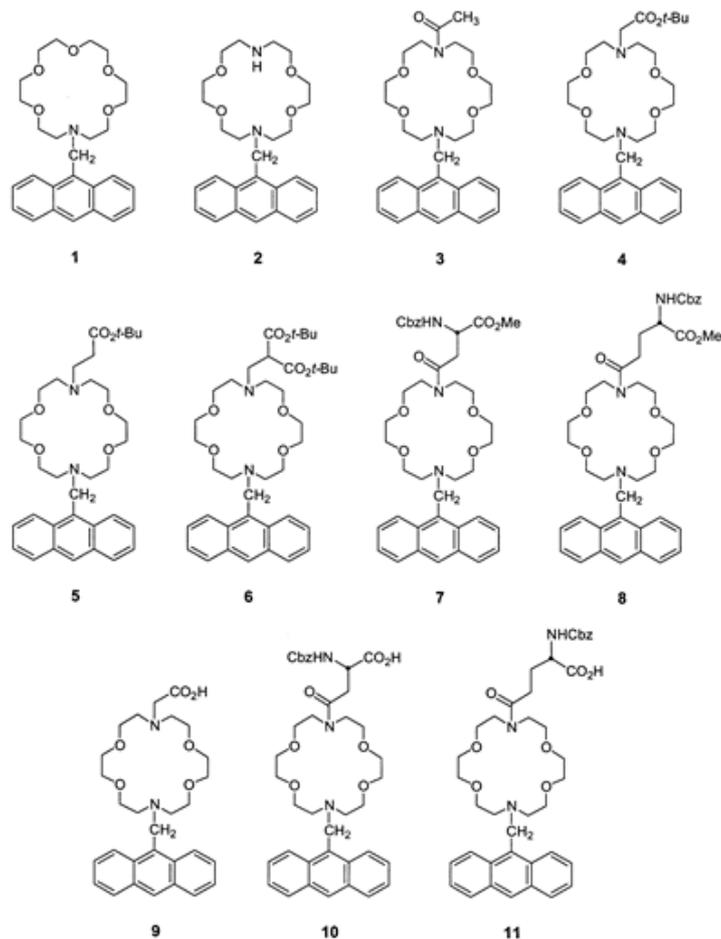


그림 40. 합성된 anthracylmethyl crown ether의 화학구조 -
Leblanc et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13448.



- 미국 마이애미 대학의 Leblanc 교수는 11개의 anthracylmethyl crown ether를 합성하여 STX 검출을 위한 형광화학센서로 활용가능여부를 연구함(그림 42). Adenine, arginine, guanidinium hydrochloride, o-bromophenol 등의 물질들과 STX에 대한 형광비교분석실험에서 합성된 anthracylmethyl crown ether 1은 형광증강현상이 관찰되어 STX에 대한 선택성이 있음이 밝혀짐(그림 40, 41).

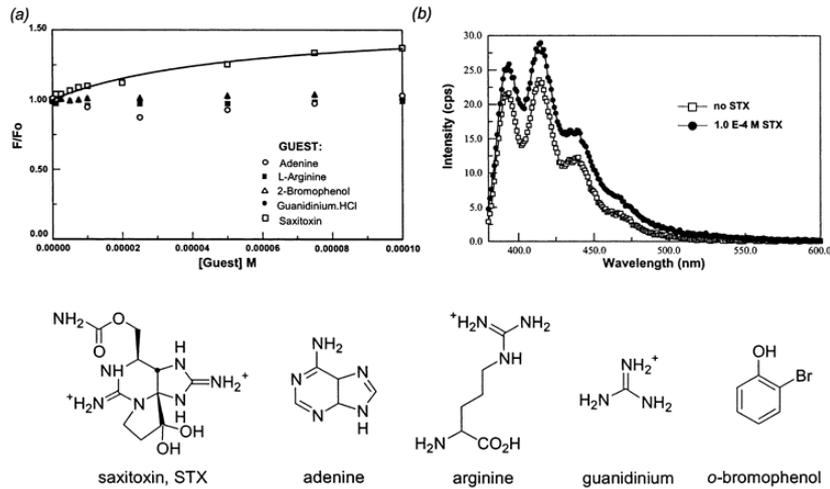


그림 41. Anthracylmethyl crown ether 1의 선택성 분석실험 -
Leblanc et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13448.

라. 해양생물독의 활용

○ 해양생물독의 의약학적 활용

- 해양생물 중 해면, 산호, 멧게류 등의 무척추동물들은 종속영양생물로서 동물로 분류되지만 기관의 분화가 하등하여 신경이나 감각이 하등하고 이동이 불가능하거나 매우 느려 일반적인 동물과는 다른 방식으로 생존을 위협하는 환경적인 요소들로부터 자신을 보호할 필요가 있음.
- 병원성 세균, 진균이나 바이러스로 인한 감염 혹은 특정 미생물의 생체 내에서의 과도한 증식을 억제할 필요가 있고, 생체 내/외부로의 해수 순환을 방해하는 세균, 따개비나 담치 등의 생물 부착을 막을 필요가 있으며, 주로 척추동물인 포식자의 접근과 공격을 막을 필요가 있고, 영양 면이나 화학 방어 면에서 유익한 공생 미생물이 체내에 잘 정착할 수 있도록 유도하는 신호를 보낼 필요도 있음.
- 이러한 필요들은 생존에 이로운 세균/진균과의 공생관계를 구축하거나 포식자나 병원성 미생물에 작용할 수 있는 독성물질을 함유, 분비하는 것을 통해 충족되며, 이러한 필요에 의해 해양무척추동물들은 생태학적 기능이 강한 이차대사산



물(천연물) 등을 다양하게 함유하고 있음. 특정 생물에 대해 독성을 나타낼 수 있는 이들 천연물들의 독성을 적절하게 이용하고 조절하는 방법을 찾는 것을 통해 항암제, 살충제, 적조 구제제 등의 개발 관련 연구가 진행되고 있음.

1) Cytotoxin을 활용한 항암제 개발

- 세포 수준에서 독성을 나타내는 물질을 cytotoxin이라고 일컬으며 이러한 독성을 cytotoxicity라고 부름. Cytotoxicity는 necrosis(세포막 소실), 세포분열 중단, apoptosis(세포사멸) 등의 과정을 포함하여 세포가 본래의 정상과 기능을 상실하는 모든 형태의 과정을 유도하는 특성으로 정의할 수 있음. 암세포의 경우 분열과 증식이 정상세포에 비해 매우 빠르므로 cytotoxicity를 나타내는 물질에 대해 정상세포에 비해 민감하게 반응할 가능성이 크므로 cytotoxin의 발굴을 통해 항암제 개발의 선도물질 개발이 가능함. 특히 해양무척추동물의 경우 전술한 바와 같이 자기 방어를 위해 독성물질을 생산, 함유하는 경우가 많으므로 해양 천연물에서의 cytotoxin 발굴 빈도가 매우 높아, 해양 천연물 유래의 항암제가 상용화되고 있거나 임상에 진입한 수준에 이른 경우가 많음.

<독성 메커니즘 기반 항암제 개발>

- **Cytarabine Nucleoside**는 DNA나 RNA를 구성하는 물질로서 모든 생물체 내에 존재하지만, 해면에서는 spongonucleoside라고 불리는, 일반적인 nucleoside와는 상이한 구조를 가진 물질들이 분리되는 경우가 많음. 대표적인 예가 해면 *Cyoptethis crypta*에서 분리된 cytarabine과 vidarabine인데, 이들 물질은 각각 cytidine, adenosine의 ribose가 arabinose로 치환되어 있는 구조를 가짐. 이들 물질은 세포 내에서 phosphorylation되어 triphosphate 형태의 nucleotide를 형성하고 이들이 중합과정에 인입되면 DNA 삼차 구조에 변형을 초래하여 세포주기를 S phase(DNA 합성)에 머무르게 함. 또한 세포분열을 위한 DNA, RNA 합성에 필수적인 DNA, RNA polymerase, nucleotide reductase 등의 효소가 이들 물질에 의해 억제되는 것도 밝혀져 있음. 결과적으로 이들 물질은 세포주기의 진행과 세포분열을 막으므로 분열이 활발하게 일어나는 세포에 더욱 민감하게 작용하는데, cytarabine은 leukemia나 lymphoma 세포에 대한 독성이 특히 높고, vidarabine은 viral DNA의 합성을 효과적으로 저해하여 각각 항암제와 항바이러스제로 개발되었음.

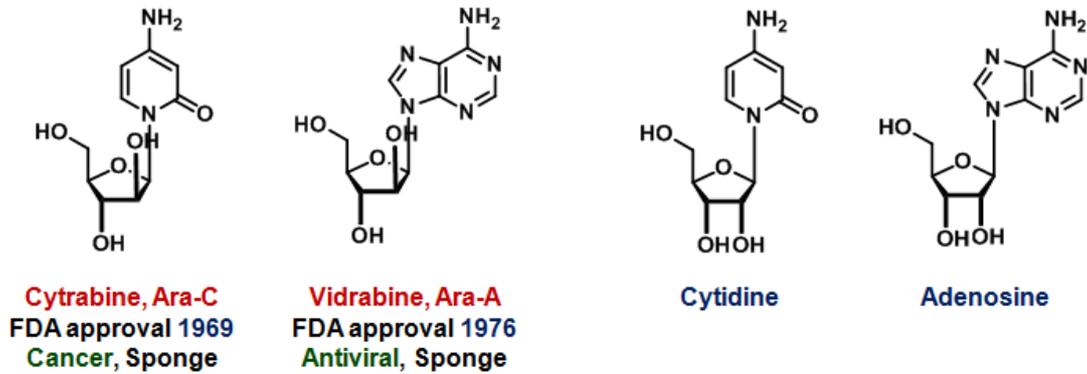


그림 42. 해면체에서 분리된 천연물질로부터 개발된 의약품

- cytarabine의 경우 1959년 Walwick(UC, Berkley)에 의해 화학적인 합성법이 개발되어 항암제로서의 활용을 위한 물질 수급의 문제가 해결되었으며, 이에 Cytosar-U라는 상품명으로 제약사 Bedford에 의해 개발되어 1969년 FDA의 승인을 얻었음. 그러나 작용기전 일부가 정확히 밝혀지지 않았을 뿐만 아니라, 반감기가 짧고 생체이용률이 낮아 항암 화학요법에서 제한적으로 활용되고 있음.
- **Ecteinascidin-743(Trabectedine, Yondelis[®])** 캐리비언 해역에 존재하는 멧게 *Ecteinascidia turbinata*로부터 분리된 Ecteinascidin-743(ET-743)은 L1210 leukemia 세포주에 대해 높은 세포독성(IC₅₀ 0.5ng/mL)을 나타내어 그 개발 가능성에 대한 기대가 높았으나, 처음 그 존재가 확인된 후 40여년 간의 연구개발 과정을 거쳐서야 일부 종류의 암에 대한 화학요법제로서의 승인을 받았음. *Ecteinascidia turbinata*의 추출물이 높은 세포독성을 나타낸다는 것이 확인된 것이 1969년의 일이었으나, 추출물로부터 미량(생물로부터 수득률 10ppm 내외)으로 얻어진 물질의 구조를 규명하는 데에 한계가 있어서 1990년에 이르러 Rinehart에 의해 구조가 밝혀졌음. 이후 화합물 양 수급의 문제를 해결하기 위해 대상 생물의 대량 채취와 양식, 대상 화합물의 화학 합성 등의 시도가 있었으나 모두 실패로 돌아갔다. 2000년에 제약사 PharmaMar에 의해 반합성 방법이 개발되었는데, 세균 *Pseudomonas fluorescens* 배양을 통해 대량으로 얻어지는 항생물질 safracin B로부터 효율적인 합성이 가능해지면서 ET-743을 이용한 항암제 개발은 즉각 임상단계로 진입하게 됨. 결과적으로 PharmaMar사와 Johnson & Johnson, OrthoBiotech의 합작으로 refractory tissue sarcoma에 대해 제한적으로 사용되는 것이 EU의 승인을 얻었으며(상품명 Yondelis), breast cancer, colon cancer 등에 대한 사용 승인을 위한 임상 2단계 시험이 진행 중에 있음. 작용기전은 anthramycin과 유사하게 guanine-specific alkylation을 통한 DNA의 covalent modification으로 알려져 있는데, 자세한 과정은 밝혀지지 않은 상태임.

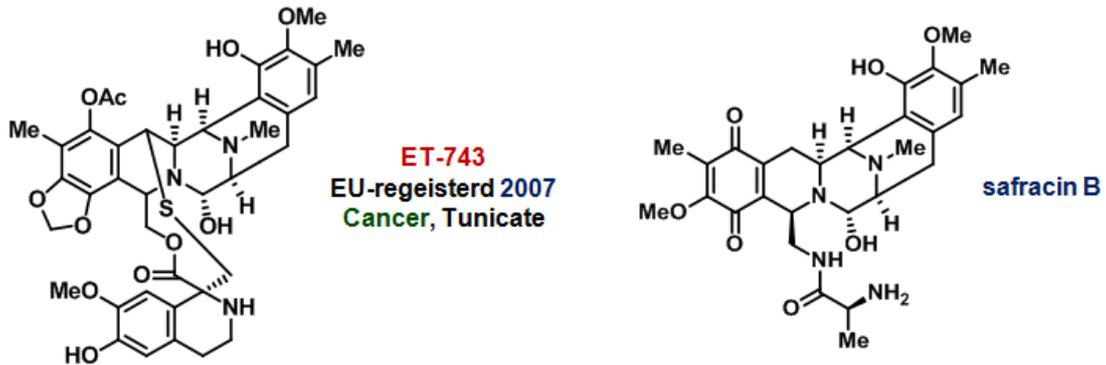


그림 43. 멩게류에서 분리된 천연물질로부터 개발된 항암제

- ET-743과 같은 dimeric isoquinoline alkaloid 형태의 구조를 가지는 항암제 후보물질로서 PM-10450(Zalypsis[®])과 PM-01183(lurbinectedin)이 있음. PM-10450의 경우, 갯민승달팽이 *Joruna funebris*로부터 분리된 jorumycin과 해면 *Nertpsia* sp.로부터 분리된 renieramycin J로부터의 의약화학 연구를 통해 발굴된 합성 유도체로서, 작용기전이 ET-743과 유사한 것으로 알려져 있음. PM-01183의 경우 구조적으로는 ET-736의 tetrahydroisoquinoline이 tetrahydro- β -carboline 형태로 변형된 물질인데, DNA minor groove에 결합하여 cytotoxicity를 나타내는 것으로 알려져 있음. 두 물질 모두 현재 미국과 유럽에서 임상연구가 진행 중에 있음.

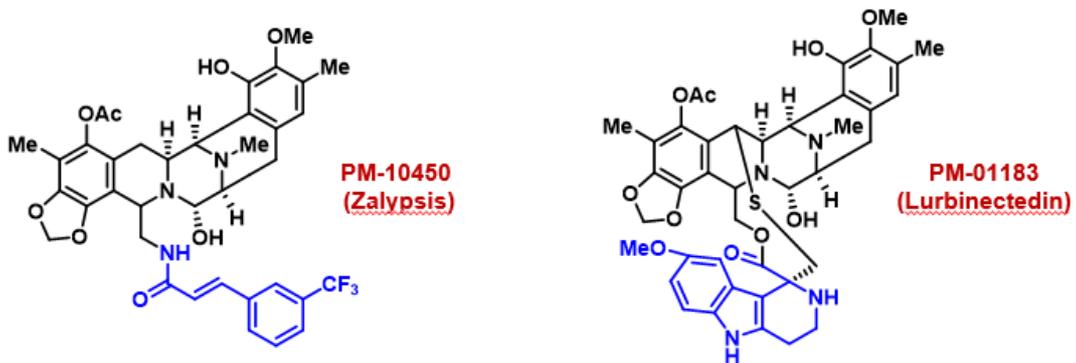


그림 44. 임상실험 중에 있는 ET-743의 유도체

- **Eribulin** Halaven이라는 상품명으로 다국적 제약사 Eisai가 유방암 치료제로 FDA 승인을 얻어 시판 중인 eribulin은 *Halichondria okadai* 해면으로부터 분리된 halichondrin B의 합성 유도체임. 1981년 위의 해면 2~3kg으로부터 phosphatase inhibitor로서 강한 독성을 나타내는 okadaic acid가 분리되었고, 이 물질의 강한 독성에 착안한 연구자들은 600kg에 달하는 양의 해면을 일본 근해에서 채집하여 미량의 halichondrin



B를 분리하였음. 이후 연구에서 halichondrin B가 강력한 tubulin inhibitor로서 vinca binding site에 비경쟁적으로 결합하여 세포주기 진행을 억제함으로써 암세포에 대한 독성을 나타내는 것이 확인되었으며, 비임상/임상 연구와 제품화 연구를 진행하기 위해 이 물질의 대량 확보가 필요했음. 생물로부터 물질을 확보하기 위한 연구로서 다양한 해면으로부터 이 물질을 분리하는 연구, 양식을 통해 해면 바이오매스를 확보하는 연구가 진행되었으나 모든 경우에서 경제성을 획득할 만한 수준의 수율을 획득하지 못하였음. 화학적 합성의 경우 물질 구조의 복잡성으로 인해 역시 수율과 시간적, 경제적 비용 면에서 적절한 수준의 결과를 도출하기 힘들었음. 결국 Eisai와 Kishi (Harvard) 그룹의 연구를 통해 halichondrin B에 비해 단순화된 구조를 가지면서도 더욱 강한 활성을 나타내는 유도체를 찾기 위한 유도체 합성과 활성 검색 연구가 진행이 되었으며, 이를 통해 도출된 물질이 바로 eribulin임. 2010년 FDA 승인 획득 이후에도 이 물질의 적응증을 확대하기 위한 임상 시험이 미국과 유럽에서 진행중에 있음.

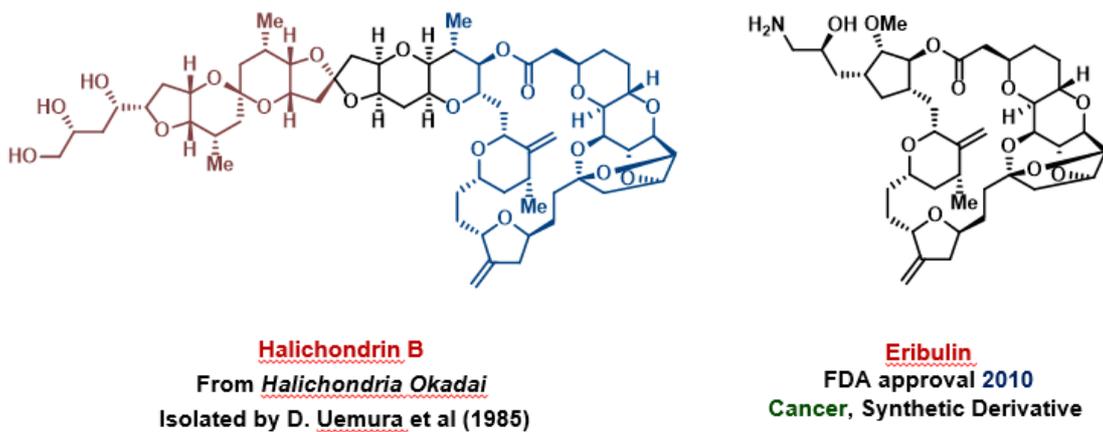


그림 45. Halichondrin B로부터 개발된 항암제 eribulin

- **Didemnin B, Aplidine(Ptilidepsin, Aplidine®)** Didemnin B는 Reinhart(UI, Champaign-Urbana) 그룹에서 멧게류 *Trididemnum solidum*으로부터 분리한 cytotoxic non-ribosomal cyclic peptide으로서 정확한 구조규명과 작용기전 규명에 오랜 시행착오와 시간이 필요했음. 1981년 최초로 분리된 이후 정확한 구조는 X-ray crystallography를 통해 1988년에 규명되었으며, 작용기전은 palmitoyl protein thioesterase inhibition, aminoacyl-tRNA stabilization 등의 가능성이 제기되다가 후에 protein tyrosine kinase inhibition으로 확인되었음. lung cancer, breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma, metastatic melanoma, glioblastoma, CNS tumors 등에 대해 임상1상시험이 진행되었으나 심각한 수준의 neuromuscular toxicity에 비해 효과가 낮아 개발이 중단되었음.

- 멩게류 *Aplidium albica*의 추출물에서는 didemnin B와 유사한 구조의 aplidine을 분리되었음. Aplidine의 경우 oxidative stress induction을 통한 pro-apoptotic receptor Fas(CD-95) 활성화 및 apoptosis 유도, p38 mitogen-activated protein kinases(MAPKs)와 JNK 활성화 등의 작용기전과 높은 수준의 활성화로 인해 didemnin B 보다 개발의 성공 가능성이 높을 것으로 예상되었으며, 현재 다양한 종류의 암에 대해 임상 2~3상 실험이 진행중에 있음.
- **Kahalalide F(PM-92102)** 해조류 *Bryopsis Pennata*와 이를 섭취하는 연체동물 *Elysia refescens*로부터 분리된 depsipeptide 형태의 cytotoxin인 kahalalide F는 PharmaMar사에 의해 개발된 peptide 합성기술을 통해 현재 대량 합성으로 확보되고 있음. 이 물질은 oncosis(ischemic cell death)를 통해 세포독성을 나타내는 것이 확인되었으며, 현재 prostate cancer, malignant melanoma, lung cancer 등의 치료제로서 임상 2상에 진입한 상태이며, 다양한 합성 유도체에 대한 연구개발도 지속되고 있음.

<General toxin을 활용한 Antibody-drug conjugate 개발>

- Antibody-drug conjugate(ADC)의 개발은 독성물질을 의약품도로 활용할 수 있는 가장 효과적인 방법론이다. 암세포 표면에 존재하는 특정 단백질(antigen)과 효과적으로 결합할 수 있는 antibody를 적절한 linker를 통해 독성물질(warhead)과 결합시키면, 독성물질이 암세포 주변에만 선택적으로 분포할 수 있게 되고, 이 물질이 독성 메커니즘 면에서 정상세포와 암세포를 구분하지 못하는 general toxin인 경우에도 부작용을 최소화할 수 있음. 독성물질의 생체 내에서의 분포 형태를 조절할 수 있는 기술은 독성물질의 활용을 최대화할 수 있는 기반을 마련할 수 있으며 현재까지 개발된 가장 효과적인 기술이 바로 ADC의 설계임.

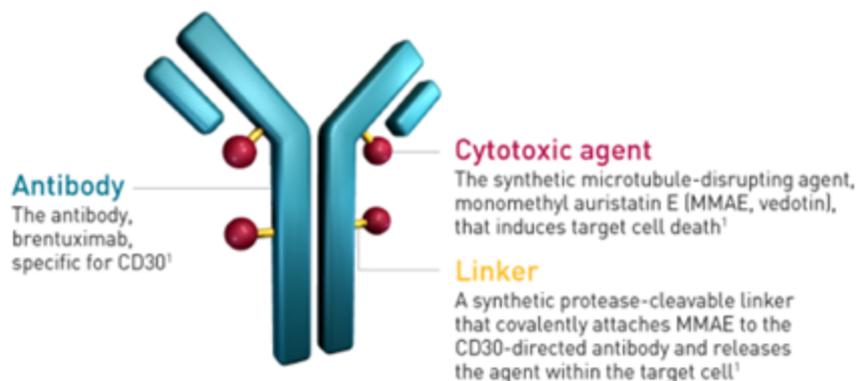


그림 46. Antibody-drug conjugate의 개념도



- **Brentuximab Vedotin (Adcetris®)** Dolastatin 10은 균소 *Dolabella auricularia*로부터 분리된 cytotoxin임. 이 물질은 암세포에 대한 in vitro 세포독성 검색에 있어서는 매우 높은 수준의 활성을 나타내었으나 암세포로의 delivery, 생체이용률 등의 문제로 인해 in vivo에서의 활성이 상대적으로 낮았음. 제약사 Seattle Genetics는 이 문제를 해결하고자 cytotoxin의 구조를 변형하여 monomethylauristatin E(MMME)를 개발하였고, 이를 anti-CD30 항체에 연결하여 brentuximab vedotin를 adcetris라는 상품명으로 개발, Hodgkin's lymphoma, anaplastic large cell lymphoma 치료제로 FDA 승인을 얻었음. 이는 ADC 의약품으로서는 mylotarg®에 이어 두 번째로 승인을 받은 경우였는데, 높은 치사율로 인해 mylotarg®의 승인이 취소되면서 adcetris®가 현재 시판되는 ADC 의약품 중 최초 승인 의약품으로 인정받고 있음.

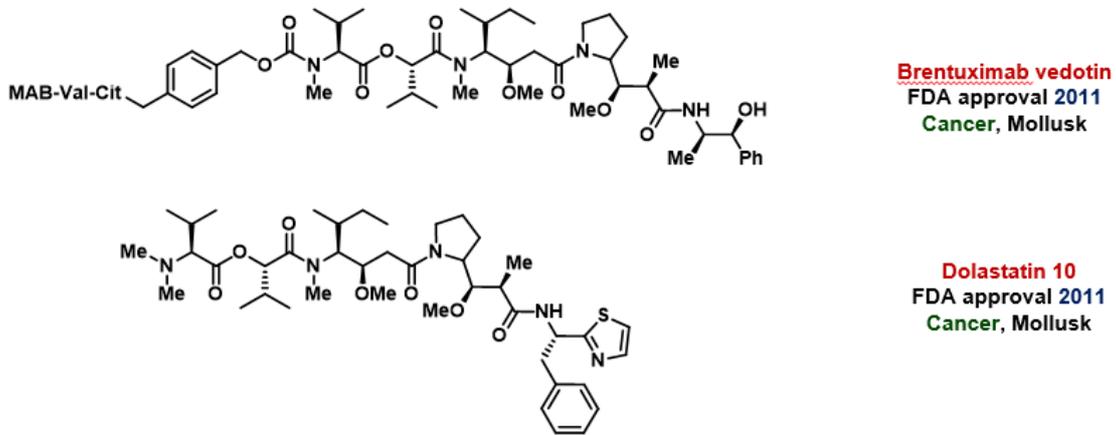


그림 47. Antibody-drug conjugate(ADC) 의약품

- Brentuximan vedotin 개발 이후 다양한 종류의 암세포에 결합 가능한 antibody를 활용하는 MMME 함유 ADC가 개발되어 임상시험 중에 있음. Glembatumumab vedotin은 human monoclonal antibody CR011(anti-CG56972)가 valine-citrulline dipeptide linker로 MMME에 연결된 ADC로서 breast cancer 치료제로 임상시험중에 있으며, ABT-414는 anti-Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) antibody에 MMMF가 연결된 형태로서 EGFR이 표면에 존재하는 solid tumor(glioblastoma 등)에 작용하는 항암제로 임상시험 중에 있음. 이외에도 PSMA-ADC, DCDT-2980S, DCDS-4501A, Enfortumab vedotin, Vorsetuxumab Mafdotin(SGN-75), SGN-19A(SGN-CD19A), BAY 79-4620(3ee9/MMME), AGS-16C3F(AGS-16M8F), DMUC-5754A(RG-7458), DNIB-0600A (RG-7599), A1-mcMMAF(PF-06263507), DMOT-4039A, RG-7600, DEDN-6526A(RG-7636), DSTP-3086S(RG-7450, thio-antiSTEAP1-MC-vc- PAB-MMME), MLN-0264, RG-7598, SGN-LIV1A, AGS-15E(AGS-15ME) 등이 유사한 형태의 ADC로서 임상 단계에 진

입해있음. CDX-014(CR-014-vcMMAE), HuMax-CD74, HuMab-TF-011-vcMMME(HuMax-TF-AD; TF-011-MMME IND)등은 현재 전임상 단계임.

2) 신경계 작용하는 독성 물질의 진통제로서의 활용

- ω -Conotoxin MVIIA(Ziconotide, Prialt[®]) Fish-hunting 청자고둥으로부터 유래하는 toxic peptide는 다양하게 존재하여 총체적으로 conotoxin으로 칭한다. 이들은 척추동물의 neuromuscular system에 작용하여 마비를 유도하는데, 이는 포유류에서도 유지되는 기전으로 확인되었음. conotoxin 중 linear한 형태로서 25개의 아미노산으로 이루어진 ω -Conotoxin MVIIA은 N-type voltage-sensitive calcium channels(NVSCCs)를 blocking하여, nerve signal conductin을 강력하게 억제하는 것이 확인되었음. NVSCCs는 presynaptic neuron에 존재하는데, 이들은 depolarization-induced calcium influx를 조절하여 신호 전달, 특히 통증 신호 전달에 관여함. 이 물질은 severe chronic pain의 치료제로서 Elan pharmaceutical에 의해 개발되어 2004년 FDA 승인을 얻었음.
- 다른 다양한 conotoxin 들의 neuropathic pain 억제제로서의 개발이 현재 진행중에 있는데, 대표적으로는 XEN-2174와 leconotide(AM-336, ω -conotoxin CVID)를 예로 들 수 있음. XEN-2174는 Conus marmoreus로부터 유래하는 χ -conotoxin MrIA의 구조를 변형한 유도체로서 neuronal norepinephrine transporter를 억제하는 것으로 알려져 있으며 현재 임상2상시험 단계에 진입해있음. Leconotide는 ziconotide와 유사한 구조를 가지고 있는 유도체인데, calcium channel blocker로서 chemotherapy-induced pain의 억제제로서의 개발이 진행되어 임상1상에 진입한 상태임.

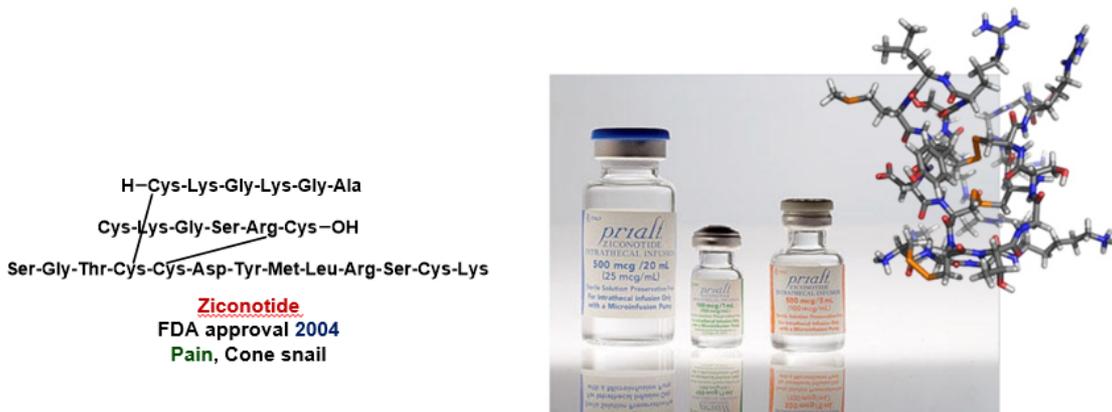


그림 48. 청자고둥의 독 conotoxin으로부터 개발된 의약품



- **Tetrodotoxin(Tectin)** Highly substituted guanidine 형태의 tetrodotoxin은 현재 Wex Pharmaceutical에 의해 chemotherapy-induced peripheral neuropathy로 인한 통증 억제제로서의 임상3상실험이 진행중임.

3) 근 수축 관련 독성 물질의 의약학적 활용

- **Botulinus toxin** *Clostridium botulinum*에 의한 생산이 확인된 botulinus toxin은 neurotoxic protein으로서 독성(botulism)이 심각하지만, 적절한 용법에 기반하여 의약학 용도와 미용 용도로 활용되고 있음. A-G의 7가지 subtype 중 주로 A와 B가 높은 활용성을 나타내는데, 이는 주로 근수축과 관련된 활용으로서 머리와 목, 눈꺼풀, 악관절 등에서 발생하는 overactive muscle movement의 조절에 활용되며, 널리 알려져 있듯이 근수축을 통해 일시적으로 피부에 생긴 주름을 제거하는데 활용되고 있음. Chronic pain의 억제에 있어서의 활용이 최근 들어 특히 부각되고 있는데, 이는 주름제거 용도의 botulinus toxin injection이 chronic headache 억제 효과도 나타낸 것이 확인되면서 관련 연구가 본격화되었음. 최초에는 muscle tension에 의해 진통효과가 나타는 것으로 예상되었으나 최근 이 물질이 peripheral nociceptive neurotransmitter release의 억제를 통해 통증 전달을 억제한다는 것이 확인이 되어 2010년 chronic migraine headache 치료를 위한 botulinum toxin injection이 FDA의 허가를 획득하였음.

○ 해양생물독을 활용한 의약품 외 생물소재 개발

1) 해양생물독 활용 살충제 개발

- 해변이나 연산호, 멧개 등의 해양생물로부터 metamorphosis 간섭, feeding deterrence 작용 등의 작용기전을 통해 높은 살충 효과를 나타내는 물질이 지속적으로 발굴되고 있음. 살충제의 경우 의약품과 비교하여 더 낮은 수준의 비용으로 대량생산될 수 있는 물질을 찾아야 할 필요성이 크므로, 높은 살충 효과를 지니는 천연물의 탐색과 함께 이를 낮은 비용으로 대량생산할 수 있는 방법론 개발이 요구됨. 현재까지 해양천연물이 살충제로서 성공적으로 시장에 진입한 예는 많지 않지만, 일부 해양천연물들이 나타낸 높은 활성으로 인해 지속적인 연구개발이 진행되고 있음.
- **Nereistoxin** 환형동물 *Lunbriconeresis heteropoda* Marenz의 침샘으로부터 분리된 nereistoxin은 nicotinic acetylcholine receptor를 차단, 신경계에서 cholinergic transmission을 억제함으로써 곤충들을 마비시키는 작용을 함. 높은 살충효과에 비해 구조가 단순하고 합성이 쉬워 합성 유도체가 다양하게 합성되었는데, 그 중 cartap이라



2) Algicidal 화합물의 개발

- 주로 *Cochlodinium* 속의 플랑크톤이 대량 번식하여 바닷물 색깔이 붉게 변하는 적조(harmful algae bloom, HAB)가 발생하면, 이상 번식한 플랑크톤이 생산하는 독소에 의해, 혹은 생물학적 산소 요구량의 폭발적인 증가로 인해 어패류 섭취에 의한 중독이 증가되거나 어류가 폐사하는 등의 문제가 발생함. 적조가 발생하는 지역에 서식하는 생물들이 적조 발생에 대비하는 자기방어의 메커니즘을 가지고 있을 것으로 추론되어, 해양생물로부터 적조를 사멸시키는(algicidal) 물질을 발굴하고자 하는 연구가 지속되고 있음.
- **Bacillamide, neobacillamide** 1996년 6월에서 10월 사이 마산만 연안에서 적조가 발생 당시, 그 지역 해수에서 채취된 해수, 무척추동물 시료 110종으로부터 세균이 분리되어 배양액의 algicidal activity가 검색되었음. 특히 강한 활성이 나타난 시료는 *Disydea* 속 해면으로부터 분리된 *Bacillus* 속 세균의 배양액이었는데, 실제 활성을 나타낸 물질은 bacillamide임이 확인되었음. 이후 남중국해 연안에 존재하는 해면 *Dysidea avara* 해면으로부터 분리된 세균 *Bacillus vallismortis* C89 배양액으로부터 bacillamide와 유사하게 thiazole 구조를 함유하고 있는 neobacillamide A 역시 높은 수준의 algicidal activity를 나타내는 것이 확인되었음. 현재 이러한 물질의 독성 프로파일 검색, 대량생산 방법 확립과 관련한 연구개발이 진행되고 있으며, 이러한 물질로부터 환경에 대한 부작용을 최소화하면서 적조를 구제할 수 있는 천연물 유도체가 개발될 수 있을 것으로 전망되고 있음.

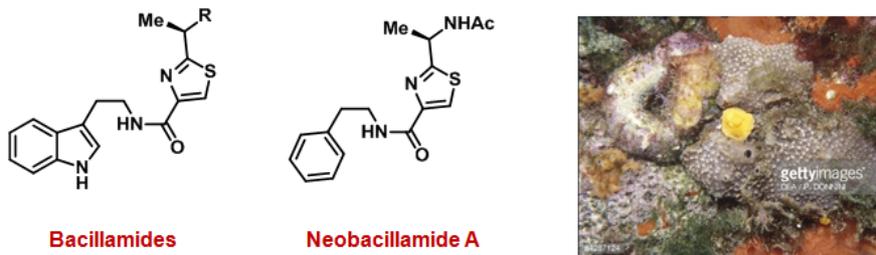
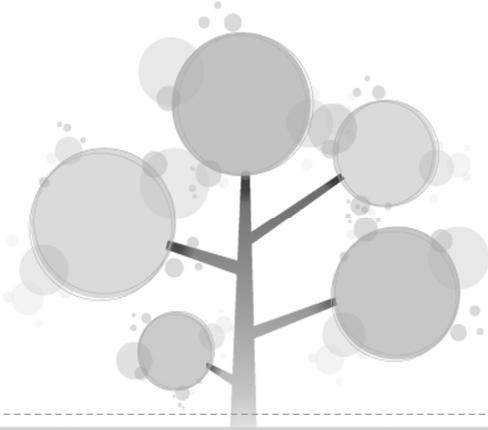


그림 51. 살조제로 개발중인 독성 해양천연물



제2장

국내·외 연구개발 동향분석

제2장 국내·외 연구개발 동향분석

제1절 연구동향 분석

1. 분석대상 선정

- 해양생물독의 관리와 활용 분야의 총 2개 세부분야를 대상으로 분석대상기술을 선정함

대상분야	세부 분류
해양생물독의 관리와 활용 분야	1. 유독해양생물의 분포/관리
	2. 해양생물독의 분석/활용

2. 검색 논문 DB 선정 및 분석범위 설정

- 검색 논문 DB: National Digital Science Library(NDSL)
- 검색 범위: 검색 필드 항목 중 논문명과 초록을 대상으로 검색
- 분석 기간: 2007~2016년(최근 10년)



3. 검색식 작성

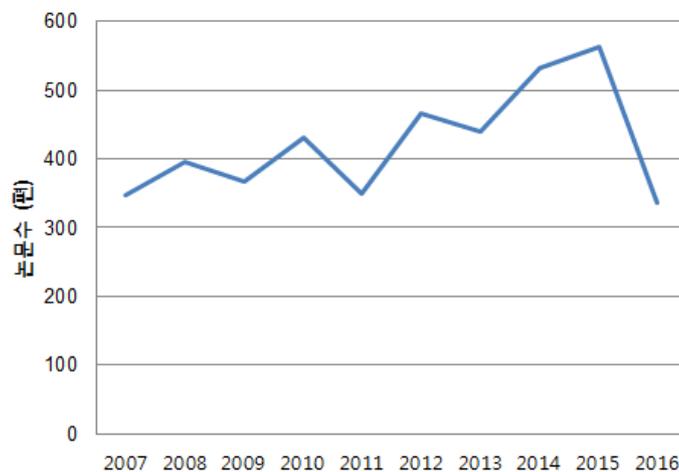
내 용	검 색 식
<p>검색식 1: 유독해양생물의 분포/관리</p>	<p>(marine ocean sea coast shore seaside offshore seabed estuary beach island bay) (microalgae dinoflagellate diatom Alexandrium Pyrodinium Karenia Pseudo-nitzshia Pseudonitzshia Gambierdiscus Dinophysis Gymnodinium mollusk coelenterate cnidaria shellfish bivalve gastropod “cone snail” fish stingray “sea anemone” jellyfish snake octopus sponge coral echinoderm seaweed microbe germ fungus) (“harmful algal bloom” HABs biotoxin poisoning PSP DSP ASP NSP AZP CFP “paralytic shellfish poisoning” “diarrhetic shellfish poisoning” “neurotoxic shellfish poisoning” “amnesic shellfish poisoning” “azaspiracid shellfish poisoning” “ciguatera fish poisoning” keriorrhea monitoring “environmental risk assessment” “toxicity test” venom toxin phycotoxin “domoic acid” saxitoxin brevetoxin “okadaic acid” dinophysistoxin pectenotoxin yessotoxin azaspiracid spirolide pinnatoxin gymnodimine ciguatoxin maitotoxin tetrodotoxin conotoxin palytoxin gempylotoxin)</p>
<p>검색식 2: 해양생물독의 분석/활용</p>	<p>(marine ocean sea coast shore seaside offshore seabed estuary beach island bay) (biotoxin venom phycotoxin “domoic acid” saxitoxin brevetoxin “okadaic acid” dinophysistoxin pectenotoxin yessotoxin azaspiracid spirolide pinnatoxin gymnodimine ciguatoxin maitotoxin tetrodotoxin conotoxin palytoxin gempylotoxin) (analysis monitoring detection validation “analytical standard” “analytical method” “quantitative analysis” “quality assurance” extraction purification chromatography “mass spectrometry” HPLC HILIC LC-MS LC-MS/MS UPLC-MS/MS “UHPLC-HR-obitrap MS” VHPLC-MS/MS LC-FLD ELISA immunochromatograph “hydrophilic toxin” “lipophilic toxin” “mouse bioassay” “rat bioassay” “enzyme immunoassay” “protein phosphatase inhibition assay” “ligand-receptor binding assay” “cell-based assay” “hemolytic assay” “receptor-binding assay” “functional assay” “fluorimetric assay” “fluorescent polarization assay” antibody biosensor “on-site testing” “rapid screening” “alternative detection” utilization application development “use of marine toxins” cytotoxin anticancer “Standard material” “C-group toxin” gonyautoxin electrophoresis saxitoxin tetrodotoxin brevetoxin “domoic acid” “sodium channel blocking assay” culture cultivation)</p>

4. 논문동향 분석결과

가. 유독해양생물의 분포/관리

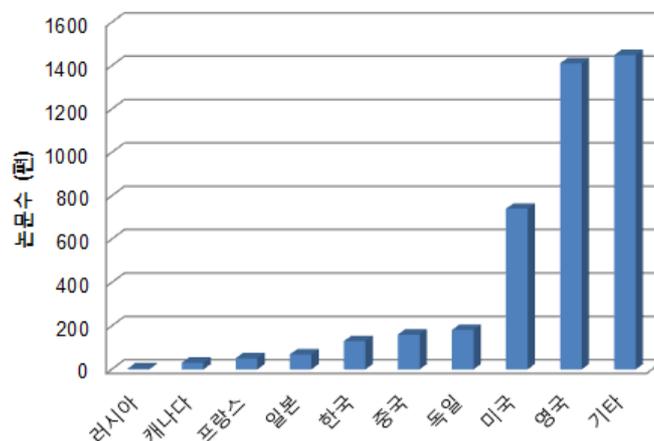
○ 연도별 논문발표 추이

- 위 검색식에 의해 검색된 최근 10년(2007~2016년)간 유독해양생물의 분포/관리분야에서 발표된 논문은 총 4,229편으로 1년치 논문수가 아닌 2016년 데이터를 제외하면 계속적으로 증가하는 추세를 보였고 2015년에는 563편에 달함.



○ 주요 국가별 논문발표

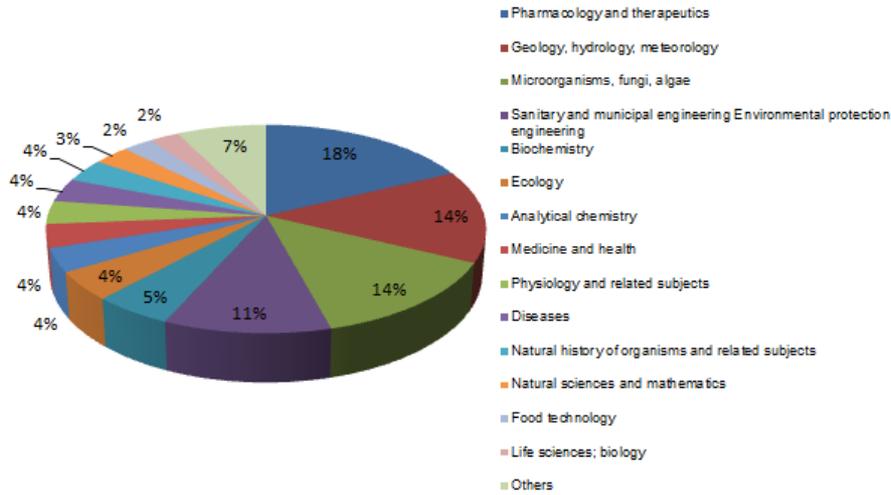
- 최근 10년간 주요 국가별 논문발표 추이를 보면, 영국과 미국이 각각 33.4%(1411편)와 17.5%(741편)로 발표건수가 많았으며 독일(4.3%), 중국(3.8%)이 그 뒤를 이었음. 한국은 3.1%(130편)로 일본, 프랑스 및 캐나다에 앞서있어 본 연구분야에 대한 관심도 및 연구개발투자가 일부 선진국에 비해 낮지 않은 것으로 판단됨.





○ 주제분야별 논문발표

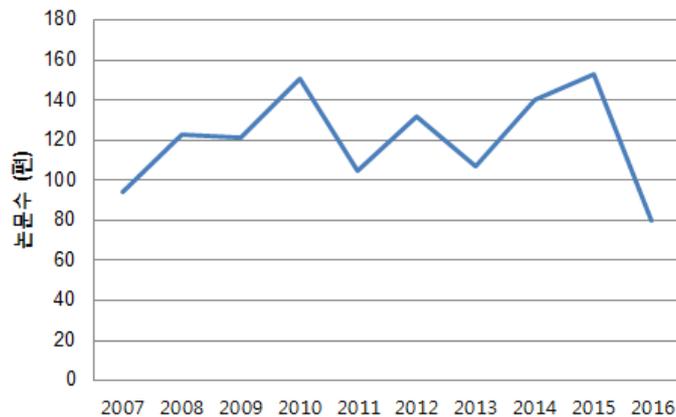
- 약리학/치료학 분야, 지질학/수문학/기상학분야, 미생물/곰팡이/조류분야 및 위생/환경보호분야가 각각 518편(18%), 417(14%), 395(14%) 및 317(11%)로 대부분을 차지하였음.



나. 해양생물독의 분석/활용

○ 연도별 논문발표 추이

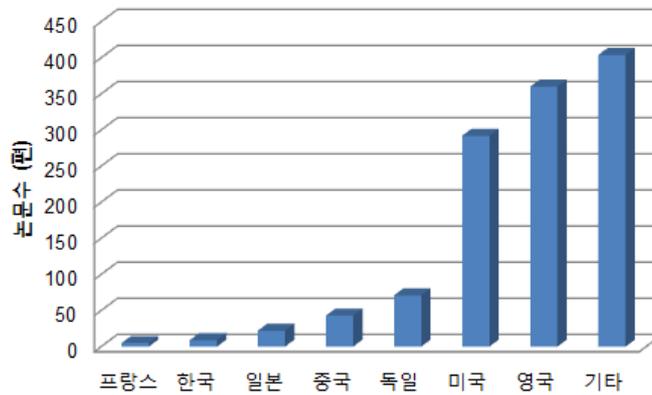
- 위 검색식에 의해 검색된 최근 10년(2007~2016년)간 해양생물독의 분석/활용분야에서 발표된 논문은 총 1,206편으로 1년치 논문수가 아닌 2016년 데이터를 제외하면 연평균 약 120편 정도가 계속적으로 꾸준히 발표되고 있는 양상이며 2015년에는 153편으로 가장 많은 논문수를 보임.





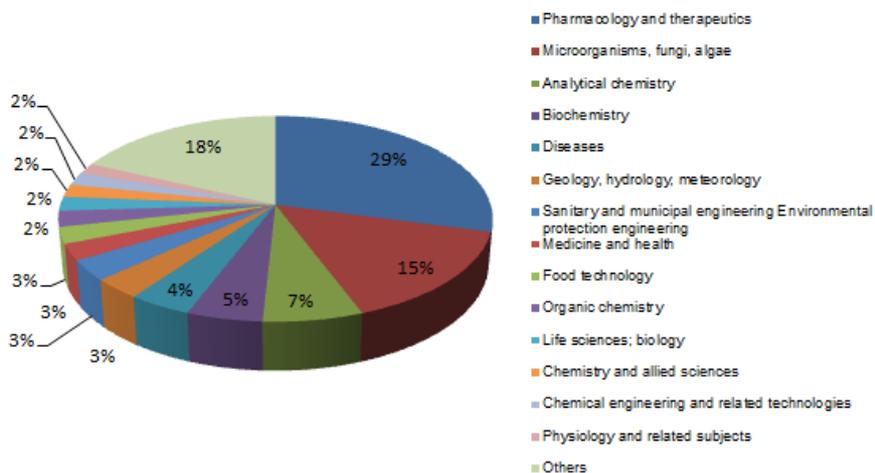
○ 주요 국가별 논문발표

- 최근 10년간 주요 국가별 논문발표 추이를 보면, 영국과 미국이 각각 29.9%(360편)와 24.2%(292편)로 발표건수가 많았으며 독일(5.9%), 중국(3.6%) 및 일본(1.8%)이 그 뒤를 이었음. 한국은 0.7%(9편)로 프랑스 0.4%(5편)에 앞서 있으나 영국과 미국에 비해 관심도 및 연구개발투자가 낮은 편으로 계속적으로 연구관심도와 연구비를 증가시킬 필요가 있음.



○ 주제분야별 논문발표

- 약리학/치료학 분야, 미생물/곰팡이/조류분야 및 분석/생화학분야가 각각 352편 (29%), 182(15%), 129(12%)으로 대부분을 차지하였음.





제2절 특허동향 분석

1. 분석대상 선정

- 해양생물독의 관리와 활용 분야의 총 2개 세부분야를 대상으로 분석대상기술을 선정함

대상분야	세부 분류
해양생물독의 관리와 활용 분야	1. 유독해양생물의 분포/관리
	2. 해양생물독의 분석/활용

2. 검색 DB 선정 및 분석범위 설정

- 검색 DB: KIPRIS(Korea Intellectual Property Rights Information Service)
- 검색 범위: ‘스마트검색’을 사용하여 발명의 명칭과 초록에 한정하여 검색을 수행

3. 검색식 작성

내용	검색식
검색식 1: 유독해양생물의 분포/관리	(marine+ocean+sea+coast+shore+seaside+offshore+seabed+estuary+beach+island+bay)*(mic roalgae+dinoflagellate+diatom+Alexandrium+Pyrodinium+Karenia+Pseudo-nitzshia+Pseudo nitzshia+Gambierdiscuss+Dinophysis+Gymnodinium+mollusk+coelenterate+cnidaria+shellfi sh+bivalve+gastropod+“cone snail”+fish+stingray+“sea anemone”+jellyfish+snake+octopus +sponge+coral+echinoderm+seaweed+microbe+germ+fungus)*(“harmful algal bloom”+ HABs+biotoxin+poisoning+PSP+DSP+ASP+NSP+AZP+CFP+“paralytic shellfish poisoning” +“diarrheic shellfish poisoning”+“neurotoxic shellfish poisoning”+“amnesic shellfish poisoning”+“azaspiracid shellfish poisoning”+“ciguatera fish poisoning”+keriorrhea+venom+ phycotoxin+“domoic acid”+saxitoxin+brevetoxin+“okadaic acid”+dinophysistoxin+ pectenotoxin+yessotoxin+azaspiracid+spirolide+pinnatoxin+gymnodimine+ciguatoxin+maito toxin+tetrodotoxin+conotoxin+palytoxin+gempylotoxin)*(“environmental risk assessment”+“toxicity test”+“guide line”+distribution+management+extermination+destruction+alarm+warning+ detection+monitoring+mapping+ecomap)*!(air+pathogen+cancer+aids+immune+blood+insect +antigen+brain)
검색식 2: 해양생물독의 분석/활용	(marine+ocean+sea+coast+shore+seaside+offshore+seabed+estuary+beach+island+bay)* (biotoxin+venom+phycotoxin+“domoic acid”+saxitoxin+brevetoxin+“okadaic acid”+ dinophysistoxin+pectenotoxin+yessotoxin+azaspiracid+spirolide+pinnatoxin+gymnodim

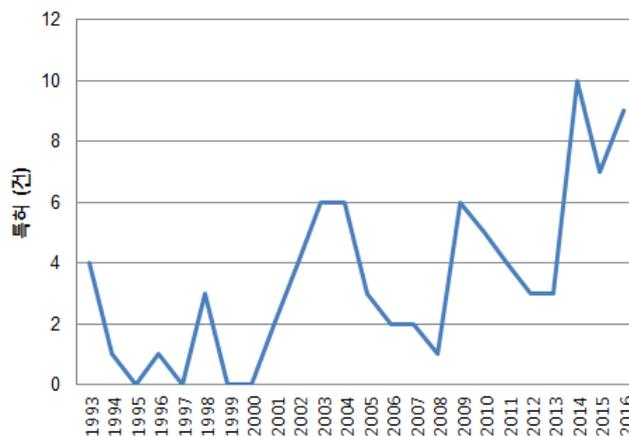
내용	검색식
	ine+ciguatoxin+maitotoxin+tetrodotoxin+conotoxin+palytoxin+gempylotoxin+gonyautoxin)*(analysis+monitoring+detection+validation+“analytical standard”+ “analytical method”+“quantitative analysis”+“quality assurance”+extraction+purification+chromatography+“mass spectrometry”+HPLC+HILIC+LC-MS+LC-MS/MS+UPLC-MS/MS+“UHPLC-HR-obitrap MS”+VHPLC-MS/MS+LC-FLD+ELISA+immunochromatograph+“hydrophilic toxin”+“lipophilic toxin”+“mouse bioassay”+“rat bioassay”+“enzyme immunoassay”+“protein phosphatase inhibition assay”+“ligand-receptor binding assay”+“cell-based assay”+“hemolytic assay”+“receptor-binding assay”+“functional assay”+“fluorimetric assay”+“fluorescent polarization assay”+antibody+biosensor+“on-site testing”+“rapid screening”+“alternative detection”+utilization+application+development+“use of marine toxins”+cytotoxin+“cytotoxic agent”+anticancer+“Standard material”+“C-group toxin”+electrophoresis+“sodium channel blocking assay”+anesthetic+antipsychotic+antitumor+nerve+antifungal+angiogenesis+vasoconstrictive+osteoporosis+painkiller+“pain reliever”+analgesic+pharmaceutic)

3. 특허동향 분석결과

가. 유독해양생물의 분포/관리

○ 연도별 특허발표 추이

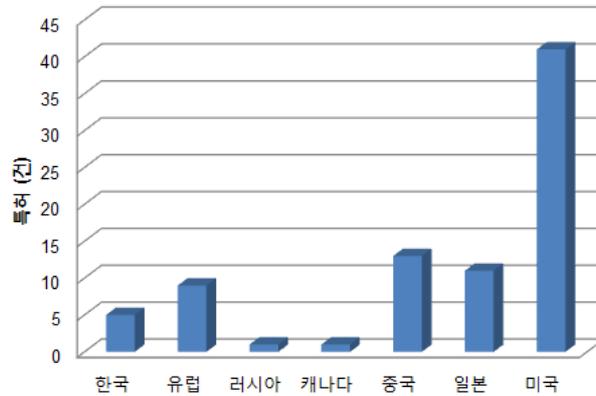
- 위 검색식에 의해 검색된 유독해양생물의 분포/관리분야에서 현재까지 발표된 특허는 총 81건으로 시간에 따라 계속적으로 증가하는 추세를 보였고 2014년에는 10건으로 가장 많은 특허발표를 보임.





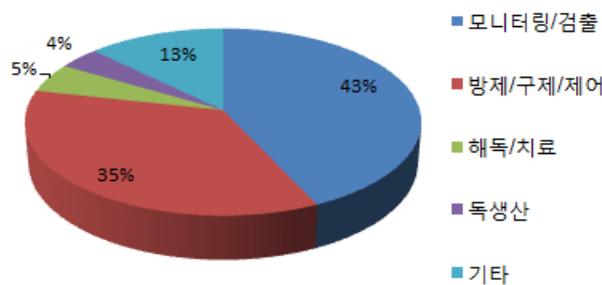
○ 주요 국가별 특허건수

- 현재까지 주요 국가별 특허발표 추이를 보면, 미국이 50.6%(41건)로 발표건수가 가장 많았고 중국(13건), 일본(11건), 유럽(9건)순으로 그 뒤를 이었음. 한국은 6.2%(5건)로 러시아(1건)와 캐나다(1건)보다는 많았음.



○ 주제분야별 특허동향

- 모니터링/검출 분야와 방제/구제/제어분야가 각각 34건(43%)와 28건(35%)으로 대부분을 차지하고 있음. 시간에 따른 주제분야별 특허발표 경향은 없으며 여러 분야가 고루 발표되고 있음. 우리나라는 주로 모니터링/검출과 방제/구제분야에 대한 특허를 발표하였으며 해독/치료에 대한 연구개발투자도 필요할 것으로 판단됨.

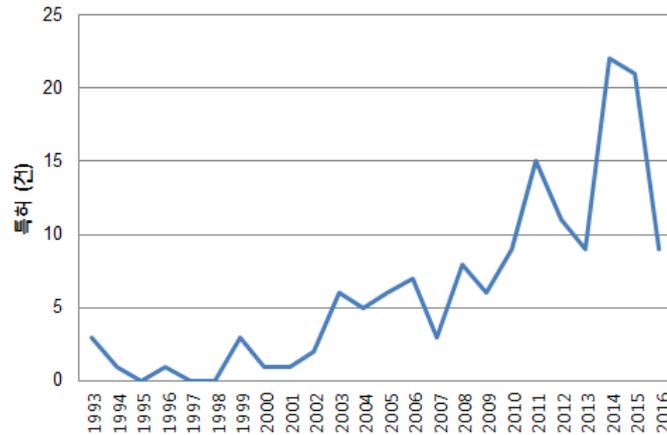


나. 해양생물독의 분석/활용

○ 연도별 특허발표 추이

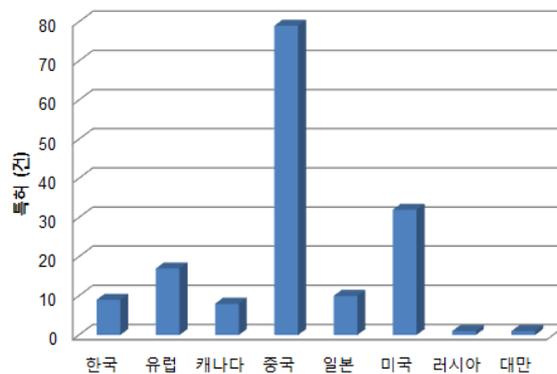
- 1977년부터 2016년까지 위 검색식에 의해 검색된 해양생물독의 분석/활용분야에

서 발표된 특허건수는 총 157건으로 2016년 데이터를 제외하면 시간이 지남에 따라 계속적으로 증가되고 있는 양상이며 2010년부터 발표건수가 급격히 증가되고 있음.



○ 주요 국가별 특허건수

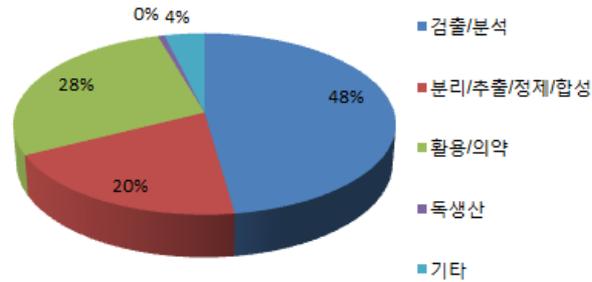
- 국가별 특허발표 추이를 보면, 예상외로 중국이 50.3%(79건)로 가장 많은 특허를 발표하였으며 다음으로 미국(32건), 유럽(17건), 일본(10건) 순이었음. 한국은 9건으로 캐나다(8건)와 비슷하였으며 러시아와 대만도 각각 1건씩 발표하였음. 특히 중국은 다양한 연구기관과 대학교에서 2004년부터 관련 특허를 발표하기 시작해 2010년부터 급격한 특허건수 증가에 기여한 주요국가이고 현재까지도 활발하게 진행되고 있으며 이는 본 분야에 대한 집중적 연구개발투자가 진행되고 있음을 예상할 수 있음. 우리나라는 KIOST와 군산대에서 관련 특허를 발표하였음.





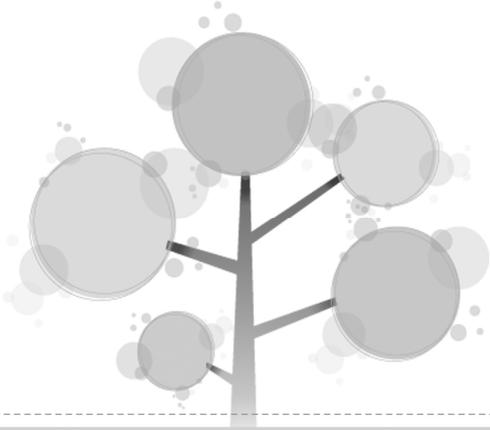
○ 주제분야별 특허동향

- 검출/분석분야에서 특허건수가 75건(48%)으로 가장 많았으며 활용/의약분야와 분리/추출/정제/합성분야가 각각 44건(28%)과 31건(20%)으로 나타났음. 우리나라는 1996년부터 KIOST와 군산대학교에서 다양한 분야의 특허가 발표되고 있으나 그 수는 많지 않음.



제3절 종합분석

유독해양생물의 분포/관리분야와 해양생물독의 분석/활용분야에 대한 논문과 특허분석 결과, 대부분의 학술적 연구(논문)는 주로 영국과 미국에서 진행되었으며 다른 국가와의 기술격차가 큰 것으로 나타나지만 특허발표와 그 수는 정확히 비례하지는 않았음. 또한 현재 발표되고 있는 유독해양생물이나 생물독은 일부종과 일부 생물독에 집중되는 경향이 있음. 따라서 보다 다양한 유독해양생물 또는 해양생물독에 대한 연구가 폭넓게 이루어진다면 기술적 선점을 통한 해당분야의 선도가 가능할 것으로 판단됨.



제3장

연구개발 추진계획

제3장 연구개발 추진계획

제1절 핵심세부과제

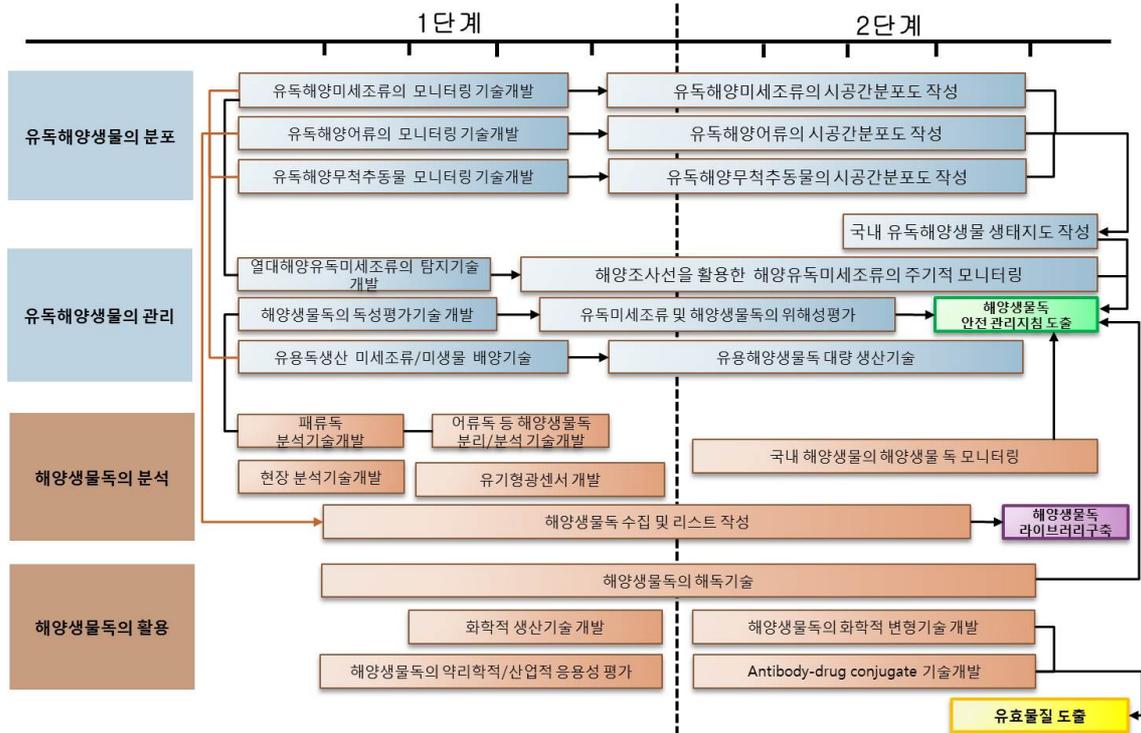
1. 핵심세부과제

연구개발과제		목표	전략성과 및 내용
1	유독해양생물의 분포	어류 독 모니터링 기술개발	<ul style="list-style-type: none"> • 시구아테라톡신 보유 수준 분석을 위한 현장 모니터링 • 시구아테라톡신 분석기술 • 테트로도톡신 보유수준 연중 변화 분석기술
		국내 유독미세조류의 동정 및 배양기술개발	<ul style="list-style-type: none"> • 우리나라에 분포하는 유독미세조류 규명 • 유독미세조류의 대량 배양기술 확보 • 해양생물독 생산에 관여하는 환경 요인 규명
		유독해양무척추동물 및 분포 현황 파악	<ul style="list-style-type: none"> • 유독해양생물 생태지도 작성 • 시·공간적 유독해양생물 대국민 홍보물 제작
2	유독해양생물의 관리	해양생물독 및 유독미세조류에 대한 생물독성평가기술개발	<ul style="list-style-type: none"> • 해양 소형동물플랑크톤의 확보 • 시험생물의 최적배양조건 조사 • 해양생물독성평가를 위한 독성평가기법 개발
		열대해양유독미세조류의 탐지기술개발	<ul style="list-style-type: none"> • 열대/아열대성 유독미세조류의 확보 • 대상종에 대한 유전자서열 분석 • DNA칩 제작 및 필드적용
		해양조사선을 활용한 해양유독미세조류의 주기적 모니터링 기술개발	<ul style="list-style-type: none"> • 쿠로시오 해역의 유독미세조류 종 리스트 • 유독미세조류 조사 가이드라인
		시·공간적 어류독소 수준 양상 분석 및 관리 기술개발	<ul style="list-style-type: none"> • 테트로도톡신, 시구아테라톡신 현장 모니터링 지침 설계 • 권역, 계절에 따른 독소 수준 모니터링에 적합한 분석기술 확립



연구개발과제	목표	전략성과 및 내용
3 해양생물독의 분석	다양한 해양생물독의 분석 및 리스트 작성	<ul style="list-style-type: none"> • 해양생물독 분석 프로토콜 • 해양생물독 분석키트
	해양생물독 검출을 위한 고감도 형광화학센서 개발	<ul style="list-style-type: none"> • 유기금속 촉매를 이용한 형광단의 효율적 합성법 개발 • 형광단의 emission, absorption, quantum yield 측정 • Saxitoxin에 선택적인 인지단의 설계 및 합성 • 개발된 형광단과 인지단을 연결하여 형광화학센서를 완성하고 STX 및 STX유도체들에 대한 결합상수(K_b) 측정 • 나노기술을 이용 간편하고 정확한 STX 검출 키트 개발
4 해양생물독의 활용	Antibody-drug conjugate의 warhead cytotoxin 발굴 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 세포사멸을 유도하는 무척추동물 유래 해양 천연물 발굴 • nM 수준의 농도에서 세포사멸을 효과적으로 유도하는 천연물 유도체 설계, 합성 • 다양한 형태와 크기의 linker 연결이 가능한 functional group 도입 • 발굴된 cytotoxin 활용하는 ADC의 시험적 합성
	자포동물(말미잘, 해파리) 독소의 분석, 활용, 해독에 관한 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 자포동물(해파리, 말미잘, 산호) 유래 독소의 화학적, 생물학적 특성 분석 • 독소의 작용기전 규명 및 이에 기반한 의약학적 활용 가능성 탐색 • 독소의 구조에 기반한 화학분해 방법 탐색 및 중독 대처 기술 개발
	해양미생물이 생산하는 독의 분리 및 활용 기반 연구	<ul style="list-style-type: none"> • 유독 해양생물 및 해양환경에서 독 생산 미생물의 분리 • 독 생산 미생물의 대량배양 및 신규/기존 독의 분리 및 구조규명 • 활용 가능성이 높은 독의 대량확보 방안 연구

제2절 연구개발 로드맵





제3절 소요예산

1. 분야별 및 단계별 예산

가. 유독해양생물의 분포 및 관리

단 계 \ 분 야	유독해양생물의 분포	유독해양생물의 관리	합계 (단위: 억원)
1단계 (해양과기원 5년)	15	20	35
2단계 (국가 R&D, 5년)	50	50	100

분야	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	계
해양유독생물의 분포 및 관리	7	7	7	7	7	20	20	20	20	20	135

나. 해양생물독의 분석 및 활용

단 계 \ 분 야	해양생물독의 분석	해양생물독의 활용	합계 (단위: 억원)
1단계 (해양과기원 5년)	20	25	45
2단계 (국가 R&D, 5년)	40	60	100

분야	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	계
해양생물독의 분석 및 활용	9	9	9	9	9	20	20	20	20	20	145

2. 중점과제별 세부예산

(단위: 억원)

분 야		년 도		1단계					2단계					계
		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026			
유독해양 생물의 분포	어류독 모니터링 기술개발	1	1	1	0.5	0.5	3	3	3	3	3	19		
	국내 유독미세조류의 동정 및 배양기술개발	1	1	1	2	2	4	4	4	4	4	27		
	유독해양무척추동물 및 분포현황 파악	1	1	1	0.5	0.5	3	3	3	3	3	19		
유독해양 생물의 관리	해양생물독 및 유독미세조류에 대한 생물독성평가 기술개발	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	18		
	열대해양유독미세조 류의 탐지기술개발	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	17		
	해양조사선을 활용한 해양유독미세조류의 주기적 모니터링 기술개발	-	-	-	-	-	3	3	3	3	3	15		
	시·공간적 어류독소 수준 양상 분석 및 관리기술개발	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	20		
해양생물 독의 분석	다양한 해양생물독의 분석 및 리스트 작성	3	3	2	2	2	4	4	5	5	5	35		
	해양생물독 검출을 위한 고감도 형광화학센서 개발	2	2	2	2	2	4	4	3	3	3	27		
해양생물 독의 활용	antibody-drug conjugate의 warhead cytotoxin 발굴연구	2	2	3	3	3	6	6	5	5	5	40		
	자포동물 독소의 분석, 활용, 해독에 관한 연구	1	1	1	1	1	3	3	4	4	4	23		
	해양미생물이 생산하는 독의 분리 및 활용기반 연구	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	20		
계		16	16	16	16	16	40	40	40	40	40	280		



제4절 기술개요서

분류	유독해양생물의 분포										
과제명	어류 독 모니터링 기술										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> • 시구아테라톡신 보유 수준 분석을 위한 현장 모니터링 • 시구아테라톡신 분석기술 • 테트로도톡신 보유수준 연중 변화 분석기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 최근, 한반도 연안에 아열대성 어류 출현빈도 증가로 열대와 아열대성 어류 보유 어류 발생 가능성이 예측되고 있음. 그러나 현 상황을 판단할 수 있는 어류 독 모니터링의 정보는 제한적으로 어류자원 안전성 확보를 위해 해양생물독 발생 패턴 분석을 통한 정보 생산 및 대응방안 마련필요 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 어류 보유독 모니터링 기술 확립을 위해 ① 어류 독소의 현장 모니터링 기법확립과 ② 계절에 따른 독소 변화 정보를 구축하여 ③ 한반도 독소 오염 수준분석 결과의 정보를 제공한다. 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 권역별 어류(바리과 어류, 놀래기류, 쏘베감펍, 복어류 등) 현장 시료 분석 <ul style="list-style-type: none"> - 선행연구의 오염발생 빈도에 준한 어종 선택 및 채집 • 시구아테라 및 테트로도톡신 보유수준 조사 <ul style="list-style-type: none"> - 권역별 시구아테라톡신 보유수준 분석 - 테트로도톡신 보유수준 연중 변화 조사 • 생산결과 기반 권역별 독소 오염수준 자료 생산 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • 한반도 연안 권역별 어류 독소 보유 수준의 결과 보고서 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • 한반도 해양환경에 적합한 어류 독 모니터링 시스템 구축 • 한반도 연안 어류 독 보유 수준 정보자료 제공 										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	50	50	300	300	300	300	300	1,900

분류	유독해양생물의 분포										
과제명	국내 유독미세조류의 동정 및 배양기술개발										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> • 검경법을 통한 유독미세조류의 형태적 관찰 • 유전자 분석을 통한 계통도 작성 • 메소코즘을 이용한 유독미세조류의 대량 배양 • 유독미세조류의 증식에 관여하는 생리, 생태학적 특성 파악 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 해양생물의 독화현상을 예방하기 위하여 독을 생산하는 미세조류를 명확히 하고 모니터링 시스템을 구축할 필요가 있음 • 다양한 해양생물독 분석기술 개발을 위하여 유독미세조류의 증식 조건을 탐색 할 필요가 있음 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 우리나라 연안에 분포하는 유독미세조류의 동정 및 독 생산에 관여하는 해양환경 조건 탐색 • 유독미세조류의 체계적 관리 및 모니터링 시스템 구축 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 우리나라 연안에 출현하는 유독미세조류의 동정 <ul style="list-style-type: none"> - 우리나라 연안에 분포하는 유독미세조류의 채집 - 유독미세조류의 씨앗 개체군 채집 - 유독미세조류의 형태적, 계통학적 분석 • 생물독 생산에 관여하는 환경 요인 탐색 <ul style="list-style-type: none"> - 마이크로코즘 규모의 배양 실험 - 환경요인에 따른 성장률 작성 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • 우리나라에 분포하는 유독미세조류규명 • 유독미세조류의 대량 배양기술 확보 • 해양생물독 생산에 관여하는 환경 요인 규명 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • 우리나라 연안에서 출현하는 잠재적 유독미세조류의 체계적 관리 • 새로운 유독미세조류의 발굴을 통한 독 분석 및 분석 방법의 기술 선점 										
세부기술 연차별 소요예산											
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	200	200	400	400	400	400	400	2,700



분류	유독해양생물의 분포										
과제명	신규 유독해양생물 발굴 및 분포 현황 파악										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> • 유독해양생물 확보기술 • 신규 유독해양생물 분포 현황 파악기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 최근 아열대성 생물이 우리나라 해역의 지속적인 수온상승 추세에 따라 출현하고 있음 • 기후변화에 따라 점차 증가하는 맹독생산 아열대성 플랑크톤 먹이를 섭식한 어패류를 섭취한 사람들의 독화사고를 예방하기 위한 선행적인 정보 제공이 필요함 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 유독해양생물 확보 • 신규 유독해양생물 분포 현황 파악 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • SCUBA를 통한 국내 유독해양생물 채집 및 분포 조사 • 이미 알려진 유독생물과 같은 과(Family)에 속하는 종을 중심으로 신규 유독해양생물 발굴 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • 유독생물분포도 작성 • 시·공간적 유독해양생물 대국민 홍보물 제작 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • 유독해양생물 분포 현황을 통해 향후 서식 변화 예측 • 새롭게 출현하는 유해 생물종에 대한 감시체계 수립 										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	50	50	300	300	300	300	300	1,900



분류	유독해양생물의 관리										
과제명	해양소형동물플랑크톤을 이용한 해양생물독 및 유독미세조류에 대한 생물독성평가기술 개발										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> 해양소형동물플랑크톤을 이용한 해양생물독 및 유독미세조류에 대한 생물독성평가기술 개발 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> 해양생태계에서 소형동물플랑크톤은 다양한 해양미세조류를 섭취하며 해양생물독의 주 원인생물인 와편모조류나 규조류를 섭취하여 해양생물독을 농축하며 고등생물로 전이시키는 역할을 함. 최근 이 생물을 이용한 여러 독성물질의 생태독성평가에 관한 연구가 수행되고 있음. 현재 해양생물독의 생물영향은 오직 실험용 쥐만을 대상으로 평가해오고 있으나 실험쥐에 따른 평가결과의 오차가 크고 노동집약적이며 비교적 다량의 독성물질이 평가에 사용됨. 지금까지 해양생물독의 생물영향연구는 주로 실험쥐 즉 포유류에 대한 영향을 연구해 왔으며 해양생물에 대한 영향연구는 미흡함. 따라서 평가결과의 오차가 적고 비교적 소량의 독성물질을 사용할 수 있는 소형의 해양동물플랑크톤을 이용한 생물독성평가기술개발이 요구됨. 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> 소형 해양동물플랑크톤을 이용하여 다양한 해양생물독의 독성평가기술을 개발함. 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> 해양 소형동물플랑크톤의 확보 선택된 생물의 최적배양조건 조사 해양생물독성평가를 위한 endpoint 조사 <ul style="list-style-type: none"> - 생태학적 endpoint 조사 - 분자생물학적 endpoint 조사 독성평가기법 개발 및 적용 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> 독성평가 가이드라인 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> 소형플랑크톤을 이용한 독성평가기술 개발에 의한 mouse assay 대체효과 해양유독미세조류의 독성평가로 인한 유독미세조류의 관리 및 대책마련에 기여 										
세부기술 연차별 소요예산											
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	200	200	200	100	100	200	200	200	200	200	1,800



분류	유독해양생물의 관리										
과제명	열대/아열대성 해양유독미세조류의 탐지기술개발										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> 열대/아열대성 해양유독미세조류의 모니터링을 위한 분자탐침기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> 해양생물독의 원인생물인 유독미세조류의 발생진단은 패류독성 증가를 조기에 예측할 수 있음. 또한 우리나라의 아열대화로 인해 국내 연안에 이미 아열대성 유독미세조류가 발견되고 있으며 그 수는 계속적으로 증가할 것으로 예상됨. 따라서 패류섭취로 인한 중독사고를 조기에 진단하고 예측하기 위해서는 다양한 열대성 유독미세조류의 발생을 번식초기에 감지할 수 있는 기술이 요구됨. 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> 국내 서식 또는 유입 가능한 열대/아열대성 유독미세조류를 확보하고 각 생물종의 특이적 유전자서열을 분석하여 최종적으로 분자진단기술을 개발함. 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> 열대/아열대성 유독미세조류의 확보 <ul style="list-style-type: none"> - 국내 출현 유독미세조류 목록작성 및 대상종 선정 - 미세조류은행으로부터 분양 또는 자연채집/분리에 의한 해당 종 확보 - 확보된 미세조류의 배양/유지기술 확보 및 독성분 분석 대상종에 대한 유전자서열 분석 <ul style="list-style-type: none"> - 18s rDNA 또는 CO1서열 분석 - 종 특이적 DNA 서열 확보 DNA칩 제작 및 필드적용 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> 열대/아열대성 유독미세조류 종주 확보 열대/아열대성 유독미세조류 분자진단키트 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> 열대/아열대성 유독미세조류의 조기발생진단으로 독화된 패류섭식에 의한 사고 예방 확보된 열대/아열대성 미세조류의 배양으로 유용생물독발굴에 기여 										
세부기술 연차별 소요예산											
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	200	200	200	200	200	200	200	1,700



분류	유독해양생물의 관리										
과제명	해양조사선(온누리호)을 활용한 쿠로시오해역의 해양유독미세조류의 주기적 모니터링										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> 해양조사선을 활용한 해양유독미세조류의 주기적 모니터링 기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> 쿠로시오해류에 의한 열대/아열대성 유독미세조류 일부 종이 국내로 유입된 바 있으며, 국내연안의 아열대화 진행에 따라 다양한 유독미세조류가 계속적으로 유입될 가능성이 매우 높음. 따라서 열대/아열대성 해양생물의 주 침입 경로인 쿠로시오 해역의 주기적 모니터링이 요구됨. 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> 쿠로시오 해역의 열대/아열대성 유독미세조류를 주기적으로 모니터링하여 국내 유입가능성이 높은 종을 파악함. 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> 쿠로시오 해역의 열대/아열대성 유독미세조류 분포 현황조사 열대/아열대성 유독미세조류를 주기적으로 모니터링하기 위한 쿠로시오해역의 최적 조사정점 및 조사 시기 조사 정량 가능한 분석 방법개발 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> 쿠로시오 해역의 유독미세조류 종 리스트 유독미세조류 조사 가이드라인 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> 열대성 유독미세조류의 주기적 모니터링으로 국내침입가능종을 사전에 예상할 수 있어 대처방안 마련에 활용 										
세부기술 연차별 소요예산											
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	-	-	-	-	-	300	300	300	300	300	1,500



분류	유독해양생물의 관리										
과제명	시·공간적 어류독소 수준 양상 분석 및 관리 기술개발										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> 시·공간적(권역, 계절)독소 수준 양상 분석 및 관리기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> 독을 보유하는 어류자원에 대한 모니터링 및 장·단기 독소 수준변화 양상에 대한 정보가 제한적인바 모니터링 지침 설계 및 시공간적 독소 수준 분석기술 확립을 통해 안정적 정보생산 기반 마련 필요 미래 어류자원 안전성 확보 및 독 활용 방안 마련을 위해 장·단기적 독소 변화 수준 예측자료 생산 및 제공 필요 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> 어류 독 관리기술 확립을 위해 ① 어류 독소 모니터링 지침을 설계하고 ② 시·공간적 독소 수준 변화 양상을 분석하여 ③ 장·단기 어류 독소 오염 수준 예측 자료 생산 및 관리체계를 구축한다. 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> 테트로도톡신, 시구아테라톡신 현장 모니터링 지침 설계 <ul style="list-style-type: none"> 한반도 연안 어류자원출현변화에 적합한 현장 모니터링 지침 설계 권역, 계절에 따른 독소 수준 모니터링에 적합한 분석기술 확립 <ul style="list-style-type: none"> 독소의 시·공간적 변화양상 분석을 통한 시뮬레이션 결과 정보 제공 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> 한반도 연안 어류 독 변화 시뮬레이션 자료 생산 학회발표 자료 및 논문 각 2편 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> 독성 보유 식물플랑크톤 출현 및 해황자료를 연계한 어류 독 변화양상의 시뮬레이션 자료 생산가능 어류식품 안정성 확보를 위한 정책자료 제공 										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	100	100	300	300	300	300	300	2,000



분류	해양생물독의 분석										
과제명	다양한 해양생물독의 분석 및 리스트 작성										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> • 해양생물독의 정성, 정량적인 분석 프로토콜의 개발 • 해양생물독의 정성적인 분석키트의 개발 • 연안에서 서식하는 외래 해양생물종의 독성물질 검출 • 해양생물독 라이브러리 구축 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 현재까지 유독해양생물이 생성하는 해양생물독의 표준화된 분석기술의 부재로 인하여 중독사고 발생시 독성 원인물질의 분석에 어려움이 있음. • 외편모조류로 인한 어패류 양식장의 중독이 의심되는 상황에서 해양생물독의 존재 유무를 판단하는데 오랜 시간이 소요되어 경제적인 피해가 증가함. • 기후변화로 외래 해양생물종이 증가하는 현실에서 국내에서 기존에 발견되지 않았던 해양생물독으로 인한 잠재적인 위험이 있음. • 표준시료의 부족으로 인한 해양생물독의 분석에 어려움이 있음. 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 국내에서 발생가능한 해양생물독의 라이브러리 구축을 통한 분석표준시료 확보와 신속하고 정확한 분석을 위한 표준화된 분석방법의 개발 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 계절별로 유독해양생물을 채집하여 독성물질의 화학구조와 농도 규명 • 유기화합물 분석방법을 응용한 브레브톡신 시구아톡신 등의 지용성 해양생물독의 분석키트 개발 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • 해양생물독 분석 프로토콜 • 해양생물독 분석키트 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • 중독사고 발생시 구축된 프로토콜을 이용한 분석 • 해양생물독 라이브러리 구축을 통한 해양생물독의 상시 확보 • 분석키트를 이용한 현장에서 신속한 독성물질 검출 										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	300	300	200	200	200	400	400	500	500	500	3,500



분류	해양생물독의 분석										
과제명	해양생물독 검출을 위한 고감도 형광화학센서 개발										
세부기술명	• 해양생물독 검출을 위한 고감도 형광화학센서기술										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 국내의 해양생물독 시험법은 실험용 쥐를 이용한 동물실험이 유일하기 때문에(MBA분석법), 다양한 해양생물독의 평가를 위해서 다양한 독성분석기법의 개발과 신속한 결과도출을 위한 독성분석기술 개발이 필수적임. • MBA분석법은 윤리적문제, 낮은 감도, 재현성 부족으로 인해 세포기반의 in vitro 분석법 또는 화학센서, LC-MS, 전기영동, ELISA 등의 검출법 사용이 유도되고 있음. • 유독성 미세먹이생물의 독성이 먹이사슬단계를 거쳐 수산식품소재에 축적될 수 있는 높은 가능성에도 불구하고, 해양생물독은 이에 대한 연구미비, 국민에 대한 정보전달 체계 부족 등으로 독성물질 관리의 사각지대에 있음. • 한반도 해역에서 해양환경의 먹이연쇄를 통한 잠재적 유독성 수산생물 출현에 의해 예측되는 사회적인 피해에 대응하기 위해서 해양 독성 정보의 관리 및 대응전략 수립이 반드시 필요함. 										
기술개발 목표	• KIOST 독자개발 형광단을 이용한 STX 선택적 형광화학센서 개발										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 유기금속 촉매를 이용한 형광단의 효율적 합성법 개발 • 형광단의 emission, absorption, quantum yield 측정 • Saxitoxin에 선택적인 인지단의 설계 및 합성 • 개발된 형광단과 인지단을 연결하여 형광화학센서를 완성하고 STX 및 STX 유도체들에 대한 결합상수(Kb) 측정 • 나노기술을 이용 간편하고 정확한 STX 검출 키트 개발 										
최종 성과물	• Saxitoxin 형광화학센서 및 상용화된 검출 키트개발										
기대효과/활용방안	• MBA 분석법을 대체할 수 있는 쉽고 빠른 분석법을 개발하여 국내에서의 해양생물독으로 인한 사회적 피해 예방 및 관리 체계 구축										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	200	200	200	200	200	400	400	300	300	300	2,700



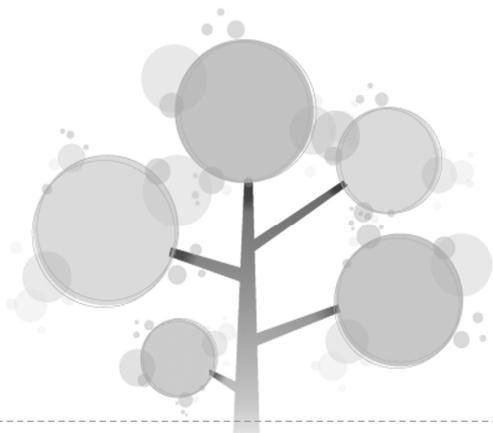
분류	해양생물독의 활용										
과제명	Antibody-drug conjugate의 warhead cytotoxin 발굴 연구										
세부기술명	Antibody-drug conjugate의 warhead cytotoxin 발굴기술										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • Antibody-drug conjugate(ADC)는 암세포 표면에 특이적으로 존재하는 단백질(antibody)과 결합하는 항체와 독성물질(cytotoxin, warhead)을 결합시킨 형태로서 암세포에 선택적으로 독성물질을 전달. 이 형태를 이용하여(작용기전이 얼마나 암세포에 선택적인가와 관계없이) 독성물질의 광범위한 활용이 가능함 • 해양천연물은 높은 세포독성을 나타내지만 작용기전이 광범위하거나 규명되기 힘든 경우가 많아 활용성의 제한이 존재. 해양천연물의 현재 활용되고 있는 ADC중 최초로 FDA 승인을 얻은 물질은 해양천연물 유도체 MMME를 함유하고 있을 정도로 해양 천연물 유래 의약품 개발에 있어 ADC 기술 도입이 전도유망함 • ADC는 크게 antibody, linker, cytotoxin으로 구성되는데, antibody의 경우 이미 여러 각각의 암세포에 특이적으로 결합하는 다양한 종류가 개발되어 있음. 낮은 농도 수준에서 효과적으로 세포사멸을 유도하는 cytotoxin의 개발이 시급함.(linker의 경우 antibody와 cytotoxin의 종류에 따라 기존 linker 구조를 유지, 변형하여 사용 가능) 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 해양 천연물 및 유도체 분석을 통한 ADC 적합 독성물질 개발 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 세포사멸을 유도하는 무척추동물 유래 해양 천연물 발굴 • nM 수준의 농도에서 세포사멸을 효과적으로 유도하는 천연물 유도체 설계, 합성 • 다양한 형태와 크기의 linker 연결이 가능한 functional group 도입 • 발굴된 cytotoxin 활용하는 ADC의 시험적 합성 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • nM 수준의 세포독성을 나타내며 linker를 통한 antibody 연결이 가능한 독성물질 발굴 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • Antibody 연구 그룹, 임상 연구 그룹 등과의 공동연구를 통해 ADC 의약품 개발 										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	200	200	300	300	300	600	600	500	500	500	4,000



분류	해양생물독의 활용										
과제명	자포동물(말미잘, 해파리) 독소의 분석, 활용, 해독에 관한 연구										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> • 자포동물(말미잘, 해파리) 독소의 분석기술 • 자포동물(말미잘, 해파리) 독소의 활용기술 • 자포동물(말미잘, 해파리) 독소의 해독기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 해수 온도 상승과 함께 연안에 서식하는 자포동물의 종류와 밀도가 변화하면서 중독 사고의 위험성 증대 • 해파리의 경우 특히 피서철 해안가에서 중독사고의 빈도가 지속적으로 증가(부산소방안전본부의 발표에 따르면 부산지역 해수욕장에서 해파리에 쏘인 피서객은 361명으로 지난해(121명)보다 약 3배 증가. 전체 구급 피서객(1,489명)의 24%를 차지) • 현재 빈번하게 출몰하는 자포동물의 독소에 대한 분석을 통해 이를 포획, 활용할 수 있는 기술, 중독에 대처할 수 있는 기술 개발의 필요성 증대 • 한반도 연안의 아열대화와 함께 독소 함유 자포동물의 유입 가능성에 선제적으로 대응하는 기술 확보 필요 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 자포동물 독소 분석을 통한 이들의 의약학적 개발 가능성 발굴 및 중독 대처 현장 기술 개발 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 자포동물(해파리, 말미잘, 산호) 유래 독소의 화학적, 생물학적 특성 분석 • 독소의 작용기전 규명 및 이에 기반한 의약학적 활용 가능성 탐색 • 독소의 구조에 기반한 화학분해 방법 탐색 및 중독 대처 기술 개발 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • 자포동물 독소의 화학 구조 및 작용기전 규명, 이에 기반한 화학분해 방법 및 현장 대처 방법 확립 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • 중독 대처 방법 확립은 빈번하게 발생하는 피서철 응급 상황의 현장 대처 방법으로 활용 가능 • 중독 방지를 위해 포획된 자포동물의 활용 방안 확립 										
세부기술 연차별 소요예산											
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	100	100	300	300	400	400	400	2,300



분류	해양생물독의 활용										
과제명	해양미생물이 생산하는 독의 분리 및 활용 기반 연구										
세부기술명	<ul style="list-style-type: none"> • 해양미생물이 생산하는 독의 분리 • 해양미생물이 생산하는 독의 활용기술 										
기술개발 필요성	<ul style="list-style-type: none"> • 해양생물독의 대부분의 생산자가 플랑크톤(와편모조류, 규조류), 세균, 곰팡이, 남세균 등과 같은 해양미생물이며 이들이 생산한 독들이 먹이연쇄를 통하여 어류나 패류 등에 축적되어 인간에게 문제를 일으키고 있어 해양미생물이 생산하는 독의 규명 및 체계적인 활용 연구가 필요. • 복어독으로 알려진 tetrodotoxin(TTX)은 복어나 파란고리문어 같은 해양동물 뿐만 아니라 영원(newt)과 같은 양서류, 화살벌레, 끈벌레, 소라고둥 등 다양한 생물체에 존재하는데, 그 이유는 이들 해양생물에 공생하는 <i>Vibrio</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Bacillus</i> 같은 해양미생물이 복어독을 만들어 체내에 축적하기 때문. • 해양생물독의 산업적 활용을 위해서는 많은 양의 독이 필요한데, 대부분의 독들이 구조가 복잡하여 화학 합성이 어려우며, 이들 독성 해양생물의 양식도 어려운 실정임. • 따라서 해양생물독의 생산에 관여하는 해양미생물의 분리 및 대량배양을 통한 신규/기지 독의 분리 및 활용 가능성이 높은 생물독의 대량확보 연구 필요. 										
기술개발 목표	<ul style="list-style-type: none"> • 해양미생물이 생산하는 신규/기지 독의 분리 및 활용 기반 연구 										
기술개발 범위 및 내용	<ul style="list-style-type: none"> • 유독 해양생물 및 해양환경에서 독 생산 미생물의 분리 • 독 생산 미생물의 대량배양 및 신규/기지 독의 분리 및 구조규명 • 활용 가능성이 높은 독의 대량확보 방안 연구 										
최종 성과물	<ul style="list-style-type: none"> • 해양미생물이 생산하는 신규/기지 독의 구조 및 표준샘플 • 신규 독에 대한 특허출원 										
기대효과/활용방안	<ul style="list-style-type: none"> • 해양미생물 유래의 신규 독의 분리 및 활용기반 연구를 통한 해양생물공학 산업의 활성화 • 신규 해양미생물 독의 의약소재 및 기능성 소재 등으로의 활용 										
	세부기술 연차별 소요예산										
연차	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	합계
예산(백만원)	100	100	100	100	100	300	300	300	300	300	2,000



제4장

연구개발의 타당성 분석

제4장 연구개발의 타당성 분석

제1절 정책적 타당성

1. 상위계획과의 부합성

- 지금까지 독성연구는 총 13개 부처의 21개 법에 근거하여 시행되고 있음. 대표적으로 환경부는 유해물질관리법에 따라 550여개의 유해화학물질을 관리, 노동부는 산업안전보건법에 따라 698개 화학물질을 관리, 보건복지부의 식품위생법은 461개의 식품첨가물을 관리하고 있음. 해양수산부는 선박안전법에 의거 주로 위험물을 중심으로 관리하고 있음.
- **정부140대 국정과제:** 어패류 등, 유독미세조류를 먹이로 하는 식용수산생물의 모니터링 및 독분석 관련 연구는 ‘먹을거리 관리로 식품안전 강국 구현’에서 ‘생산·제조단계 안전관리 강화’ 내용과 연계성이 있음. 즉, 해양생물독의 체계적이고 장기적인 관리와 활용을 위한 ‘국가해양생물독연구센터’를 구축하여 중독현상 발생시 신속하고 신뢰성 높은 원인 분석 자료를 국민에게 제공하고 해양독 발생 예측 시스템을 구축함으로써 국민안전에 기여. 국내에 이미 유입되었거나 유입 가능한 열대생물의 모니터링 관련 연구는 ‘기후변화로 인한 건강피해 최소화 및 생물다양성 관리’에서 ‘생태변화 모니터링 시스템 구축·운영 및 생물자원 조사 발굴, 위해외래종 등 관리 강화’ 내용에 부합됨.
- **제3차 과학기술기본계획 :** 미래성장동력확충 - 해양·수산의 미래산업화 - 유용 유전자원이용’, ‘건강장수시대 구현- 환자 맞춤형 의료서비스 실현 - 맞춤형 신약개발 기술’, ‘걱정없는 안전사회 구축 - 사회적 재난 대응체계 확보 - 환경·인체 위해성 평가’ 내용과 부합됨.



2. 정부지원의 필요성

- 우리나라는 아열대화와 쿠로시오해류로 인해 새로운 열대성 유독생물이 유입될 가능성이 매우 높으며 국내 연안에서는 이미 열대성 유독미세조류 일부 종이 발견되고 있을 뿐만 아니라 맹독성 문어와 해파리의 출현빈도가 높아져 국민의 안전을 위협하고 있음. 또한 선박평형수와 같은 인위적 요인에 의한 유독생물의 유입가능성에도 불구하고 이러한 유독해양생물의 관리 체계가 매우 부실함.
- 국내에서는 마비성 패독 중독사고 발생에 한하여 국립수산과학원에서 매년 패류 채취 금지해역을 선정하여 발표하고 있지만 패류 이외의 해양생물섭취에 의한 중독사고를 포함하여 다양한 해양생물독에 노출되는 사고가 지속적으로 발생하고 있는 실정임.
- 따라서 다양한 해양생물독에 대한 정보와 체계적인 관리를 위해 유독해양생물의 모니터링과 국내 실정에 맞는 체계적인 생물독성평가 및 정성, 정량적인 독분석 방법개발 등의 대응전략이 요구됨.
- 세계적으로 해양생물독을 활용한 진통제, 마취제, 정신병치료제, 항암제, 혈관수축제 및 골다공증 치료제 등의 다양한 신약개발을 위한 연구가 시도되고 있으나 우리나라는 이를 활용한 연구가 거의 전무한 실정이므로 해양생물독의 생화학적인 메카니즘 규명 및 활용에 대한 구체적인 연구가 시급히 요구됨.

제2절 기술적 타당성

1. 기존 연구사업과의 차별성

관리기관	수행기관	과제명	내용	차별성
해양수산부 1996~2004	국립수산 과학원	독물학적 위생안전 위해 관리	패류양식장에 대한 패류독소 모니터링 및 독성평가	패류독을 포함함 다양한 유독 생물종에 대한 모니터링
농림수산부 1972~ 현재	국립수산 과학원	수출패류 생산해역 및 수산물 위생조사	패류양식장의 병원체 모니터링 및 패류독소 조사	주로 병원체 과학에 집중
해양수산부 2004~2005	전남대학교	해양생태계 교란생물과 유해해양생물의 관리기술 개발	유해해양생물 분류, 분포 조사 및 신속동정법 개발	외편모조류외에도 시구아테라톡신 등 어류독에 대한 연구
과학기술부 2004	한국해양 과학기술원	해양유독 식물플랑크톤의 유전자 자원화 기술개발 연구	Saxitoxin 외 3종의 biotoxin에 대한 바이오센서 개발 및 saxitoxin 생합성관련 유전자 발현 분석 및 유전자 특성 분석	해양독의 화학형광센서 개발에 대한 연구
식품의약품안전청 2004	식품의약품 안전청	식품 중 패류독 모니터링 연구	양식패류에 대한 HPLC 분석법 확립 및 패류독 검출	해양독의 간편한 분석법 개발과 다양한 해양독의 확보
식품의약품안전청 2004	경상대학교	식품 중 패류독 모니터링 연구	패류독소의 분석기술 확립	해양독의 확보를 통한 라이브러리 구축과 응용연구
해양수산부 2005	신라대학교	양식패류독의 저감을 위한 생물전환기술개발	패류제독미생물 발굴	본 과제에 포함 안됨.
식품의약품 안전청 2006	경상대학교	패류독소류 분석법 확립 및 실태조사	설사성패류독의 분석법 개발 및 국내 유통 패류의 오염실태 조사	해양독 확보를 통한 라이브러리 구축과 응용연구
미래창조과학부 2010~2015	광주과학 기술원	한국산 해양 코노독소 라이브러리를 이용한 생체막 이온통로 기능제어물질 개발	코노톡신을 이용한 신의약품 후보물질 개발	해양생물독 라이브러리 단위의 약리학적 유용성 평가와 의약 후보물질 개발



- 본 과제외 해양유독생물의 모니터링 부분은 정부부처의 2016년도 해양수산물발전 시행계획 중 ‘건강하고 안전한 해양 이용·관리 실현 - 해양생태계교란생물관리’(2007~현재)와 간혹 중복될 수 있으나, 유독생물의 단순조사에 그치지 않고 해양 생물독 원인물질의 생산과 분석기술의 개발을 연구한다는 점에서 차별성이 있음.
- 해양독의 분석 부분은 국립수산물과학원에서 수행된 ‘수산물 위해요소 제어기술 개발’과제에서 마비성패류독(PSP)의 분석법 개발과 중복될 수 있으나, 어류독을 포함한 전반적인 해양생물독의 분석법 개발과 해양독 라이브러리 구축이라는 점에서 차별성이 있음.
- 또한 유독해양생물의 모니터링에서 연구대상 외편모조류와 복어가 중복될 수 있으나, 본 과제에서는 다른 유독생물에 대하여 다양한 연구 후보종 설정이 가능함.
- 국내연안의 패류양식장의 패류에서 해양생물독 검출여부 확인은 기존 국립수산물과학원에서 진행중인 패류 양식장에서 마비성, 설사성 패류독 조사와 중복될 수 있지만, 본 과제에서는 어류에서 식중독을 일으킬 수 있는 브레브톡신, 시구아톡신 등의 해양독의 연구를 포함한다는 점에서 차별성 있음.
- 기존의 해양생물독 관련 과제와 달리 아열대의 선제적인 대응으로써 국내외에서 발견되는 전반적인 해양독의 확보를 통한 라이브러리 구축과 해양생물독의 활용 연구를 진행한다는 점에서 차별성 있음.

2. 연구개발의 성공가능성

- SWOT 분석

분야명	강약점	성공가능성
유독해양생물의 분포	<ul style="list-style-type: none"> ● 강점: - 외편모조류, 규조류 등 식물성 플랑크톤의 분류학적인 분류 가능. - 다년간에 걸친 국내외 균류, 조류 및 어류 등 다양한 해양생물의 채집경험과 독자적인 채집 프로토콜 보유. 	<ul style="list-style-type: none"> - 년차별, 분기별 국내연안의 유독해양생물의 조사를 통한 분포도 구축과 이를 통한 유독해양생물종의 이동경로 확인과 향후 서식 변화 예측이 가능함. - 유독 해양플랑크톤의 독 생산에 관여하는 해양환경 요인 탐색을 통한 분포도 분석과 연안에 출현하는 잠재적 유독, 유해 플랑크톤의 체계적인 관리가 가능함.



분야명	강약점	성공가능성
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 약점: - 외편모조류외의 유독해양생물의 분류기준 미흡. - 유독해양생물종의 표준화된 분포 조사방법의 부재. 	<ul style="list-style-type: none"> - 어류의 권역별 시구아테라 및 테트로도톡신 등 어류독의 보유수준 조사를 통한 추가적인 유독해양생물종의 확인과 포괄적인 ‘유독해양생물종’ 데이터베이스 구축이 가능함.
<p>유독해양생물의 관리</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 강점 - 유독해양생물로 분류되는 외편모조류를 이용한 실질적인 연구경험과 이들 생물의 독성평가가 가능함. - 인위적인 미세조류 배양 경험이 외편모조류 배양에도 적용될 수 있음. ○ 약점 - 현재까지 외편모조류의 인위적인 배양을 통한 실용적인 독 원인물질 생산방법개발의 한계점이 존재함. - 국내에서 마비성, 설사성 패류독 이외의 패류독에 대한 정보 부족. 	<ul style="list-style-type: none"> - 유독해양생물이 생산하는 독성물질이 생태계의 다른 해양생물에 미치는 영향과 체내에 축적되어 최종적으로 인간에게 중독을 일으키는 생물종의 분류가 가능함. - 유독 외편모조류의 특이적 유전자서열 분석을 통해 선택된 지역에서 유해종을 번식초기에 감지할 수 있는 분자탐침기술 개발이 가능함. - 독을 보유하는 어류자원의 장, 단기 독 수준변화 조사를 통해 독소 변화 수준 예측자료 생산 및 미래 어류자원 안전성 확보 관리체계 구축이 가능함. - 생물독 생산에 관여하는 해양환경 조건 탐색을 통한 인위적인 독성 화학물질의 생산 가능성이 높을 것으로 판단됨.
<p>해양생물독의 분석</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 강점 - 다양한 해양천연물의 분리와 분석 경험. - 해양천연물 분리, 분석을 위한 다양한 장비 보유. ○ 약점 - 외편모조류로부터 해양생물독 분리, 분석 경험 부재. - 해양생물독 분석표준시료의 확보에 문제가 있음. 	<ul style="list-style-type: none"> - 기존에 개발된 해양생물로부터 해양천연물의 분리, 분석 기술을 응용하면 유독해양생물로부터 독성화합물의 구조규명과 정량적인 분석기술개발의 성공가능성이 매우 높을 것으로 예상됨. - 현재 실험실에서 이용되고 있는 유기화합물의 정성적인 분석방법을 어패류 양식장 등의 환경 맞게 교정하면 현장에서 간편하게 사용할 수 있는 지용성 해양독의 분석키트를 개발 할 수 있을 것으로 예측됨. - 현재 KIOST에서 개발된 형광단을 응용하여 삭시톡신(STX)에 선택적으로 결합하는 형광단 개발을 통해 STX 및 유도체들을 검출하는 형광화학센서를 개발 할 수 있을 것으로 예측됨. - 국내 연안의 해양생물독 분석은 주로 복어독인 테트로도톡신과 마비성패류독인 삭시톡신에 한정되어 있기 때문에, 다양한 생물종의 분석을 통한 새로운 독성화합물의 검출 가능성이 매우 높음.



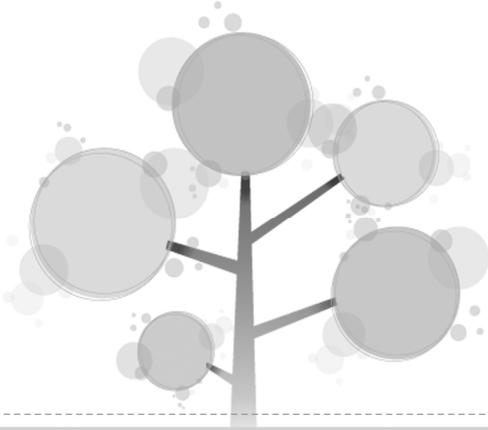
분야명	강약점	성공가능성
해양생물독의 활용	<ul style="list-style-type: none"> ● 강점 <ul style="list-style-type: none"> - 독성 해양천연물의 생리화학적 응용경험 풍부. - 해양생물독의 약리화학적 평가 가능. ○ 약점 <ul style="list-style-type: none"> - 해양생물독의 활용을 평가하기 위한 충분한 물질의 공급에 문제가 있음. 	<ul style="list-style-type: none"> - 현재 확보되어있는 높은 수준의 해양천연물의 정제기술을 활용하여 해양생물독을 분리하고 정제하여 분석표준시료를 생산할 수 있음. - High-Troughput Screening(HTS)를 이용한 해양생물독의 다양한 약리적인 활용가능성이 평가 가능할 것으로 판단됨. - 해양생물독은 높은 세포독성을 나타내므로 antibody-drug conjugate(ADC) 기술을 응용하여 특정세포에 선택적인 세포사멸을 연구할 수 있음. - 해양생물독의 화학적 구조변환 기술을 이용한 의약품 후보물질 개발연구와 독성 감소 메커니즘 연구가 가능함. - 코노독신에서 개발된 진통제 프리알트의 사례와 같이, 펩타이드로 구성된 해양생물독의 아미노산 서열 변경을 통한 새로운 신의약품 후보물질 개발 가능성이 있음.

3. 연구개발계획의 적절성

- 미국, 일본, 유럽 등 선진국들에서 패류독으로 인한 인명피해와 양식산업 전반에 많은 경제적 피해와 인명피해를 입어 왔고 이에 대응하기 위해서 국가적인 차원에서 해양생물독을 연구하고 관리하고 있음.
- 지구 온난화에 따른 해수온도 상승으로 인한 유해생물종의 국내연안 유입이 우려되는 상황에서 해양생물독 중독사고에 대비하기 위하여 국내실정에 맞는 분석법 및 표준시료의 확보가 필요한 실정임.
- 선진국에서는 해양생물독 사고를 예방, 예측하기 위해 체계적인 모니터링 시스템을 구축하고 정기적인 검사를 실시하여 독성물질의 농도를 발표하고 있음. 국내에서도 발생 가능한 각종 독성물질의 체계적인 모니터링 방법의 개발과 독성평가를 통해 국내실정에 맞는 검출기준농도를 설정하여야 함.
- 또한 가까운 미래에 발생할 수 있는 해양생물독을 예측하고, 이에 대비하기 위해 표준시료를 확보하여 연안 생태계에 미치는 영향과 독성평가, 분석방법의 개발을 통한 지속적인 모니터링이 이루어져야 함.



- 해양생물독 중독 사고는 현재 국내에서도 계속적으로 일어나고 있음. 예를 들어, 2016년 10월 11에도 창원에서 60대 여성이 복어를 먹고 사망하는 사고가 발생하였고 9월 30일에도 50대 남성이 복어를 먹고 마비증상을 보였음. 이런 일련의 사고는 복어독 테트로도톡신(TTX) 중독으로 의심 됨. 이러한 인명피해를 예방하고 빠른 독성물질 분석을 위해서 해양생물독의 체계적인 관리와 모니터링이 절실하게 요구되고 있는 상황임.
- 해양생물독은 단일분자로 구성된 유기분자 중 다른 물질과 달리 매우강한 독성을 나타내며, 이들의 특이한 생리적인 메카니즘을 이용한 신약개발 연구가 선진국에서는 활발하게 이루어지고 있으나, 국내에서는 물질 공급의 어려움 때문에 관련연구가 전무한 실정이므로 세계적으로 선도적인 연구의 주도권을 확보하기 위해 연구개발이 필수적임.



제5장

연구개발결과의 활용방안 및
기대효과



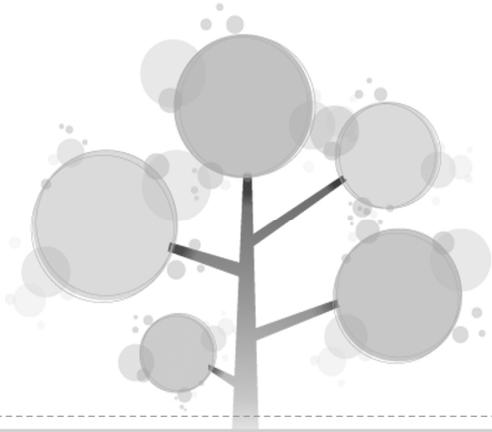
제5장 연구개발결과의 활용방안 및 기대효과

제1절 활용방안

- 기획 결과물을 이용한 연구개발과제 타당성 검토 및 도출에 활용
- 해양과학기술원에서 학교, 산업체 및 다른 정부출연기관과 차별적으로 수행할 수 있는 원천기술에 대한 기초자료 제공
- 해양과학기술원에 관련 연구자 간의 융복합 연구를 통한 연구역량 강화
- 차후 국가연구개발 사업으로의 확대를 위한 기초연구자료로 활용

제2절 기대효과

- 유독해양생물의 국내 연안 출현 대응전략 수립에 필요한 정보 확보
- 유독해양생물의 독성원인물질 정보기반 국가연안관리 및 미래해양수산 전략마련
- 기반자료를 활용한 위해성 평가와 관리를 위한 연구 로드맵 제시
- 정책자료 제시 및 국민에 대한 양질의 정보 제공
- 해양생물독의 의약품 선도물질로의 개발 가능성 평가



제6장

참고문헌



제 6 장 참고문헌

- Aasen, J., Samdal, I. A., Miles, C. O., Dahl, E., Briggs, L. R., Aune, T. 2005a. Yessotoxins in Norwegian blue mussels(*Mytilus edulis*): uptake from *Protoceratium reticulatum*, metabolism and depuration. *Toxicon*, 45, 265-272
- Aasen, J., Shawna L. MacKinnon, Patricia LeBlanc, John A. Walter, Peter Hovgaard, Tore Aune, and Michael A. Quilliam. 2005b. Detection and Identification of Spirolides in Norwegian Shellfish and Plankton. *Chem. Res. Toxicol.* 18, 509-515
- Aasen, J., William Hardstaff, Tore Aune and Michael A. Quilliam. 2006. Discovery of fatty acid ester metabolites of spirolide toxins in mussels from Norway using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 20, 1531-1537
- Alfonso C., Amparo Alfonso, Paz Otero, Paula Rodriguez, Mercedes R. Vieytes, Chris Elliot, Cowan Higgins, Luis M. Botana. 2008. Purification of five azaspiracids from mussel samples contaminated with DSP toxins and azaspiracids. *Journal of Chromatography B*, 865, 133-140
- Alvarez G., Eduardo Uribe, Paulo Avalos, Carmen Marino, Juan Blanco. 2010. First identification of azaspiracid and spirolides in *Mesodesma donacium* and *Mulinia edulis* from Northern Chile. *Toxicon* 55, 638-641
- Amzil Z., Manoella Sibat, Florence Royer, Veronique Savar. 2008. First report on azaspiracid and yessotoxin groups detection in French shellfish. *Toxicon* 52, 39-48
- ASQAAC(2009) Australian Marine Biotxin Management Plan for Shellfish Farming. New Zealand. 219 pp.
- Aversano C.D., ohn A. Walter, Ian W. Burton, David J. Stirling, Ernesto Fattorusso, and Michael A. Quilliam. 2008. Isolation and Structure Elucidation of New and Unusual Saxitoxin Analogues from Mussels. *J. Nat. Prod.*, 71, 1518-1523
- Beppu R., Kanako Nojima, Shintaro Tsuruda, Gloria Gomez-Delan, Mercy Barte-Quilantang, Shigeto Taniyama, Takefumi Sagara, Sachio Nishio, Haruyoshi Takayama, Keisuke Miyazawa, Manabu Asakawa. 2008. Occurrence of PSP-producing dinoflagellate *Alexandrium tamiyavanichii* in Bingo-Nada, the central coastal water of the Seto Inland Sea, Hiroshima Prefecture, Japan. *Marine Pollution Bulletin* 56, 758-763
- Bill B.D., FH Cox , RA Horner , JA Borchert & VL Trainer. 2006. The first closure of shellfish harvesting due to domoic acid in Puget Sound, Washington, USA. *African Journal of Marine Science*, 28(2), 435-440



- Blanco, J.; Alvarez, G.; Uribe, E. 2007. Identification of pectenotoxins in plankton, filter feeders, and isolated cells of a *Dinophysis acuminata* with an atypical toxin profile, from Chile. *Toxicon*, 49, 710-716
- Blanco J., Juana Cano, Ma del Carmen Marino and Ma Jesus Campos. 2006. Effect of phytoplankton containing paralytic shellfish and amnesic shellfish toxins on the culture of the king scallop *Pecten maximus* in Malaga(SE Spain). *Aquat. Living Resour.* 19, 267-273
- Bretz, C.K., Manouki, T.J., Kvitek, R.G., 2002. *Emerita analoga*(Stimpson) as an indicator species for paralytic shellfish poison toxicity along the California coast. *Toxicon* 40, 1189-1196
- Campas M., Pablo de la Iglesi, Marie Le Berre, Marian Kane, Jorge Diogene, Jean-Louis Marty. 2008. Enzymatic recycling-based amperometric immunosensor for the ultrasensitive detection of okadaic acid in shellfish. *Biosensors and Bioelectronics* 24, 716-722
- Campbell, D.A.; Kelly, M.S.; Busman, M.; Bolch, C.J.; Wiggins, E.; Moeller, P.D.R.; Morton, S.L.; Hess, P.; Shumway, S.E. 2001. Amnesic shellfish poisoning in the king scallop, *Pecten maximus*, from the west coast of Scotland. *J. Shellfish Res.*, 20, 75-84.
- Castberg, T., Torgersen, T., Aasen, J., Aune, T., Naustvoll, L.-J., 2004. DSP toxins in Cancer pagurus, Linnaeus 1757, in Norwegian waters(Bracyura, Cancridae). *Sarsia* 89, 311-317
- Cembella A.D., N. I. Lewis, and M. A. Quilliam. 2000. The marine dinoflagellate *Alexandrium ostenfeldii*(Dinophyceae) as the causative organism of spirolide shellfish toxins. *Phycologia*, 39(1), 67-74
- Cheng Chi, Sib Sankar Giri, Jin Woo Jun, Hyoun Joong Kim, Saekil Yun, Sang Guen Kim, Se Chang Park. 2016. Marine Toxin Okadaic Acid Affects the Immune Function of Bay Scallop(*Argopecten irradians*). *Molecules*, 21(9), 1108; doi:10.3390/molecules21091108
- Costa P.R., Rodrigues, S.M., Botelho, M.J., Sampayo, M.A.M., 2003. A potential vector of domoic acid: the swimming crab *Polybius henslowii* Leach(Decapoda-brachyura). *Toxicon* 42, 135-141
- Dehghani H., Mir Masoud Sajjadi, Hamid Rajaian, Javad Sajedianfard, Paria Parto. 2009. Study of patient's injuries by stingrays, lethal activity determination and cardiac effects induced by *Himantura gerrardi* venom. *Toxicon*, 54, 881-886
- Elgarch A., Paulo Vale, Saida Rifai and Aziz Fassouane. 2008. Detection of Diarrheic Shellfish Poisoning and Azaspiracid Toxins in Moroccan Mussels: Comparison of the LC-MS Method with the Commercial Immunoassay Kit. *Mar. Drugs*, 6, 587-594
- FAO(2004) Marine Toxins. Rome 276 pp.



- FAO/IOC/WHO(2004) Report of the Joint FAO/IOC/WHO ad hoc Expert Consultation on Biotoxins in Bivalve Molluscs. Norway. 31 pp.
- Ferdin, M.E., Kvitek, R.G., Bretz, C.K., Powell, C.L., Doucette, G.J., Lefebvre, K.A., Coale, S., Silver, M.W., 2002. *Emerita analoga*(Stimpson) possible new indicator species for the phycotoxin domoic acid in Californian coastal waters. *Toxicon* 40, 1259-1265
- González, A.V., M.L. Rodríguez-Velasco, B. Ben-Gigireya, L.M. Botana. 2006. First evidence of spirolides in Spanish shellfish. *Toxicon*, 48, 1068-1074
- Hashimoto, T., Matsuoka, S., Yoshimatsu, S., Miki, K., Nishibori, N., Nishio, S., Noguchi, T., 2002. First paralytic shellfish poison(PSP) infestation of bivalves due to toxic dinoflagellate *Alexandrium tamiyabanichii*, in the southeast coasts of the Seto, Inland Sea, Japan. *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 43, 1-5
- Ishida, H.; Nozawa, A.; Nukaya, H.; Tsuji, K. Comparative concentrations of brevetoxins PbTx-2, PbTx-3, BTX-B1 and BTX-B5 in cockle, *Austrovenus stutchburyi*, greenshell mussel, *Perna canaliculus*, and Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, involved neurotoxic shellfish poisoning in New Zealand. *Toxicon*, 43, 779-789
- Jang, J.H, Yun, S.M, Lee J.S. Paralytic shellfish poison profile in commercial shellfishes. *J. Korean Soc. Food. Sci. Nutr.*, 34(6), 924-928
- Jorgensen K., P. Andersen. 2007. Relation between the concentration of *Dinophysis acuminata* and Diarrhetic Shellfish Poisoning toxins in blue mussels(*Mytilus edulis*) during a toxic episode in the Limfjord(Denmark), 2006. *Journal of Shellfish Research*, 26(4), 1081-1087
- Kim C.H., Shin J.B. 1997. Harmful and toxic red tide algal development and toxins production in Korean coastal waters. *Algae*, 12, 269-276
- Kim H.S., Wonho Yih, Jong Hyeok Kim, Geumog Myung, and Hae Jin Jeong. 2011. Abundance of Epiphytic Dinoflagellates from Coastal Waters off Jeju Island, Korea During Autumn 2009. *Ocean Sci. J.*, 46(3), 205-209
- Kim J.H., Lee K.J., Suzuki T., Mok J.S., Park K., Kwon J.Y., Son K.T., Song K.C. 2012. First Report of Contamination of the Abalone *Haliotis discus hannai* by Okadaic Acid and Yessotoxin. *Journal of Shellfish Research* Dec, 31(4), 1199-1203
- Kim J.H., Toshiyuki SUZUKI, Ka Jeong LEE, Poong Ho KIM, Takashi KAMIYAMA, Tae Seek LEE. 2008. The first detection of okadaic acid and its derivatives in Korean bivalves by liquid chromatography-mass spectrometry. *Fisheries Science*, 74(2), 433-438
- Krock B., Seguel, C.G.; Cembella, A.D. 2007. Toxin profile of *Alexandrium catenella* from the Chilean coast as determined by liquid chromatography with fluorescence detection and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Harmful Algae*, 6, 734-744



- Kwak S.K., Choi M.Y., Cho K.J. 2001. Distribution and occurrence frequency of red-tide causing flagellates in the Masan-Jinhae Bay. *Algae*, 16, 315-323
- Lee G.J., Mok J.S., Song G.C., Kim J.H., Jeong J.H., Lee D.S., Yoo H.S. 2012. First Detection and Seasonal Variation of Lipophilic Toxins Okadaic Acid, Dinophysistoxin-1, and Yessotoxin in Korean Gastropods. *JOURNAL OF FOOD PROTECTION*, 75(11), 2000-2006
- Lee G.J., Mok J.S., Song G.C., Kim J.H., Jeong J.H., Yoo H.S. 2011. Geographical and Annual variation in Lipophilic Shellfish Toxins from oysters and mussels along the South coast of Korea. *JOURNAL OF FOOD PROTECTION*, 74(12), 2127-2133
- Lee SG, Park JS, Kim HG. 1993. Taxonomy of marine toxic flagellates occurring in the southern coastal waters of Korea. *Bull. Natl. Fish. Res. Dev. Agency*, 48, 1-23
- Loader J.I., Allan D. Hawkes, Veronica Beuzenberg, Dwayne J. Jensen, Janine M. Cooney, Alistair L. Wilkins, Joan M. Fitzgerald, Lyn R. Briggs, and Christopher O. Miles. 2007. Convenient Large-Scale Purification of Yessotoxin from *Protoceratium reticulatum* Culture and Isolation of a Novel Furanoyessotoxin. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 11093-11100
- Lopez-Rivera A., K. O'Callaghan, M. Moriarty, D. O'Driscoll, B. Hamilton, M. Lehane, K.J. James, A. Furey. 2010. First evidence of azaspiracids(AZAs): A family of lipophilic polyether marine toxins in scallops(*Argopecten purpuratus*) and mussels (*Mytilus chilensis*) collected in two regions of Chile. *Toxicon* 55, 692-701
- MacKenzie, A.L., Holland, P., McNabb, P., Beuzenberg, V., Selwood, A., Suzuki, T., 2002. Complex toxin profiles in phytoplankton and Greenshell mussels(*Perna canaliculus*), revealed by LC-MS analysis. *Toxicon* 40, 1321-1330
- Mackenzie L., Miguel de Salas, Janet Adamson, Veronica Beuzenberg. 2004. The dinoflagellate genus *Alexandrium*(*Halim*) in New Zealand coastal waters: comparative morphology, toxicity and molecular genetics. *Harmful Algae*, 3(1), 71-92
- Mackenzie L., Veronica Beuzenberg, Patrick Holland, Paul McNabb, Toshiyuki Suzuki, Andy Selwood. 2005. *Harmful Algae*, 4(1), 75-85
- MacKinnon, S.L.; Walter, J.A.; Quilliam, M.A.; Cembella, A.D.; LeBlanc, P.; Burton, I.W.; Hardstaff, W.R.; Lewis, N.I. Spirolides isolated from Danish strains of the toxigenic dinoflagellate *Alexandrium ostenfeldii*. *J. Nat. Prod.*, 69, 983-987
- Mafra, L.L., Lopes, D., Bonilauri, V.C., Uchida, H., Suzuki, T., 2015. Persistent contamination of octopuses and mussels with lipophilic shellfish toxins during spring *Dinophysis* Blooms in a subtropical estuary. *Mar. Drugs*. 13, 3920-3935.
- Mahmud Y., Y. Mahmud, K. Okada, T. Takatani, K. Kawatsu, Y. Hamano, O. Arakawa, T. Noguchi. 2003. Intra-tissue distribution of tetrodotoxin in two marine puffers *Takifugu vermicularis* and *Chelonodon patoca*. *Toxicon*, 41, 13-18



- Mccarron P., Jane Kilcoyne, Christopher O. Miles, and Philipp Hess. 2009. Formation of Azaspiracids-3, -4, -6, and -9 via Decarboxylation of Carboxyazaspiracid Metabolites from Shellfish. *J. Agric. Food Chem.* 57, 160-169
- McNamee SE, Medlin LK, Kegel J, McCoy GR, Raine R, Barra L, Ruggiero MV, Kooistra WHCF, Montresor M, Hagstrom J and others. 2016. Distribution, occurrence and biotoxin composition of the main shellfish toxin producing microalgae within European waters: A comparison of methods of analysis. *Harmful Algae* 55:112-120.
- Miles, C.O., Alistair L. Wilkins c, Andrew I. Selwood d, Allan D. Hawkes a, Dwayne J. Jensen e, Janine M. Cooney e, Veronica Beuzenberg d, A. Lincoln MacKenzie. 2006a. Isolation of Yessotoxin 32-O-[β -L-arabinofuranosyl-(5' \rightarrow 1'')- β -L-arabinofuranoside] from *Protoceratium reticulatum*. *Toxicon*, 47, 510-516
- Miles, C.O., Alistair L. Wilkins, Rex Munday, Mark H. Dines, Allan D. Hawkes, Lyn R. Briggs, Morten Sandvik, Dwayne J. Jensen, Janine M. Cooney, Patrick T. Holland, Michael A. Quilliam, A. Lincoln MacKenzie, Veronica Beuzenberg, Neale R. Towers. 2004. Isolation of pectenotoxin-2 from *Dinophysis acuta* and its conversion to pectenotoxin-2 seco acid, and preliminary assessment of their acute toxicities. *Toxicon*, 43, 1-9
- Miles, C.O.; Wilkins, A.L.; Hawkes, A.D.; Jensen, D.J.; Selwood, A.I.; Beuzenberg, V.; Mackenzie, A.L.; Cooney, J.M.; Holland, P.T. 2006b. Isolation and identification of pectenotoxins-13 and -14 from *Dinophysis acuta* in New Zealand. *Toxicon*, 48, 152-159
- Miles, C.O., Wilkins, A.L.; Stirling, D.J.; MacKenzie, A.L. 2003. Gymnodimine C, an isomer of gymnodimine B, from *Karenia selliformis*. *J. Agric. Food Chem.*, 51, 4838-4840.
- Mok J.S., Song K.C., Lee G.J., Kim J.H. 2016. Variation and Profile of Paralytic Shellfish Poisoning Toxins in Jinhae Bay, Korea. *FISHERIES AND AQUATIC SCIENCES*, 16(3), 137-142
- Oikawa, H., Fujita, T., Satomi, M., Suzuki, T., Kotani, Y., Yano, Y., 2002. Accumulation of paralytic shellfish poisoning toxins in the edible shore crab *Telmessus acutidens*. *Toxicon* 40, 1593-1599
- Park G.H., Kim K.Y., Kim C.H., Kim H.G. 2004. Spatio-temporal distribution of dinoflagellate resting cysts at the Saemangeum area. *J. Korean Fish. Soc.* 37, 202-208
- Pavela-Vrancic M, Mestrovic V, Marasovic I, Gillman M, Furey A, James KK. 2001. The occurrence of 7-epi-pectenotoxin-2 seco acid in the coastal waters of the central Adriatic (Kastela Bay). *Toxicon*, 39, 771-779



- Paz B., Antonio H. Daranas, Patricia G. Cruz, Jose M. Franco, Jose G. Napolitano, Manuel Norte, Jose J. Fernandez. 2007. Identification and characterization of DTX-5c and 7-hydroxymethyl-2-methylene-octa-4,7-dienyl okadaate from *Prorocentrum belizeanum* cultures by LC-MS. *Toxicon* 50, 470-478
- Pitcher G.C., A.D. Cembella, L.B. Joyce, J. Larsen, T.A. Probyn, C. Ruiz Sebastian. 2007. The dinoflagellate *Alexandrium minutum* in Cape Town harbour(South Africa): Bloom characteristics, phylogenetic analysis and toxin composition. *Harmful Algae*, 6(6), 823-836
- Rehmann N., Philipp Hess and Michael A. Quilliam. 2008. Discovery of new analogs of the marine biotoxin azaspiracid in blue mussels(*Mytilus edulis*) by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 22, 549-558
- Robertson A., Stirling, D.; Robillot, C.; Llewellyn, L.; Negri, A. 2004. First report of saxitoxin in octopi. *Toxicon*, 44, 765-771
- Sato S., Takehiko Ogata, Valeriano Borja, Cielito Gonzales, Yasuwo Fukuyo, Masaaki Kodama. 2000. Frequent occurrence of paralytic shellfish poisoning toxins as dominant toxins in marine puffer from tropical water. *Toxicon*, 38(8), 1101-1109
- Suzuki, T.; Beuzenberg, V.; Mackenzie, A.L.; Quilliam, M.A. 2003. Liquid chromatography-mass spectrometry of spiroketal stereoisomers of pectenotoxins and the analysis of novel pectenotoxin isomers in the toxic dinoflagellate *Dinophysis acuta* from New Zealand. *J. Chromatogr. A*, 992, 141-150
- Suzuki, T., Mackenzie, L., Stirling, D., Adamson, J., 2001a. Pectenotoxin-2 seco acid: a toxin converted from pectenotoxin-2 by the New Zealand Greenshell mussel, *Perna canaliculus*. *Toxicon*, 39, 507-514
- Suzuki, T., MacKenzie, L., Stirling, D., Adamson, J., 2001b. Conversion of pectenotoxin-2 to pectenotoxin-2 seco acid in the New Zealand scallop, *Pecten novaezelandiae*. *Fish. Sci.*, 67, 506-510
- Suzuki, T., Yoshifumi Horie, Kazuhiko Koike, Masayuki Satake, Yasukatsu Oshima, Mitsunori Iwataki, Sadaaki Yoshimatsu. 2007. Yessotoxin analogues in several strains of *Protoceratium reticulatum* in Japan determined by liquid chromatography.hybrid triple quadrupole/linear ion trap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1142, 172-177
- Tanu, M.B., Mahmud, Y., Takatani, T., Kawatsu, K., Hamano, Y., Arakawa, O., Noguchi, T., 2002. Localization of tetrodotoxin in the skin of a brackishwater puffer *Tetraodon steindachneri* on the basis of immunohistological study. *Toxicon*, 40, 103-106



- Ten-Hage, L.; Delaunay, N.; Pichon, V.; Coute, A.; Puiseux-Dao, S.; Turquet, J. 2000. Okadaic acid production from the marine benthic dinoflagellate *Prorocentrum arenarium* Faust (Dinophyceae) isolated from Europa Island coral reef ecosystem(SW Indian Ocean). *Toxicon*, 38, 1043-1054.
- Tillmann, U.; Elbrachter, M.; Krock, B.; John, U.; Cembella, A. 2009. *Azadinium spinosum* gen. et sp nov(Dinophyceae) identified as a primary producer of azaspiracid toxins. *Eur. J. Phycol.* 44, 63-79
- Torgersen, T., Aasen, J., Aune, T., 2005. Diarrhetic shellfish poisoning by okadaic acid esters from Brown crabs(*Cancer pagurus*) in Norway. *Toxicon* 46, 572-578
- Torgersen T., Alistair L. Wilkins, Thomas Rundberget and Christopher O. Miles. 2008a. Characterization of fatty acid esters of okadaic acid and related toxins in blue mussels (*Mytilus edulis*) from Norway. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 22, 1127-1136
- Torgersen T., Nanna Bruun Bremnes, Thomas Rundberget, Tore Aune. 2008b. Structural confirmation and occurrence of azaspiracids in Scandinavian brown crabs (*Cancer pagurus*). *Toxicon* 51, 93-101
- Trainer V.L., Leslie Moore, Brian D. Bill, Nicolaus G. Adams, Neil Harrington, Jerry Borchert, Denis A. M. da Silva and Bich-Thuy L. Eberhart. 2013. Diarrhetic Shellfish Toxins and Other Lipophilic Toxins of Human Health Concern in Washington State. *Mar. Drugs* 11, 1815-1835
- Tsuruda, K., Arakawa, O., Kawatsu, K., Hamano, Y., Takatani, T., Noguchi, T., 2002. Secretory glands of tetrodotoxin in the skin of the Japanese newt *Cynops pyrrhogaster*. *Toxicon*, 40, 131-136.
- Vale, P., Sampayo, M.A.M., 2001. Domoic acid in Portuguese shellfish and fish. *Toxicon* 39, 893-904
- Vale, P., Sampayo, M.A.M., 2002a. First confirmation of human diarrhoeic poisonings by okadaic acid esters after ingestion of razor clams(*Solen marginatus*) and green grabs (*Carcinus maenas*) in Aveiro lagoon, Portugal and detection of okadaic acid esters in phytoplankton. *Toxicon* 40, 33-42
- Vale, P., Sampayo, M.A.M., 2002b. Pectenotoxin-2 seco acid, 7-epi-pectenotoxin-2 seco acid and pectenotoxin-2 in shellfish and plankton from Portugal. *Toxicon*, 40, 979-987
- Vale, P., Ronel Bire, Philipp Hess. 2008. Confirmation by LC. MS/MS of azaspiracids in shellfish from the Portuguese north-western coast. *Toxicon* 51, 1449-1456
- Vale, P., S.S. Gomes, J. Lameiras, S.M. Rodrigues, M.J. Botelho and M.V. Laycock. 2009. Assessment of a new lateral flow immunochromatographic(LFIC) assay for the okadaic



acid group of toxins using naturally contaminated bivalve shellfish from the Portuguese coast. Food Additives and Contaminants, 26(2), 214-220

Watkins S.M., Andrew Reich, Lora E. Fleming and Roberta Hammond. 2008. Neurotoxic Shellfish Poisoning. Mar. Drugs, 6, 431-455

국립수산과학원. 패독플랑크톤의 분포생태 및 독성에 관한 연구. 1993

국립수산과학원. 수출패류 생산해역 및 수산물 위생조사_3. 전국 연안 패류독소 조사. 2009

국립수산과학원. 2009년 단행본 사업보고서(수산생물 위해요소 제어기술 개발). 2010