

세포배양육 생산을 위해 우리가 해결해야 할 과제

Challenges We have to Solve for Production of Cell Cultured Meat

최정석 (Jungseok Choi)

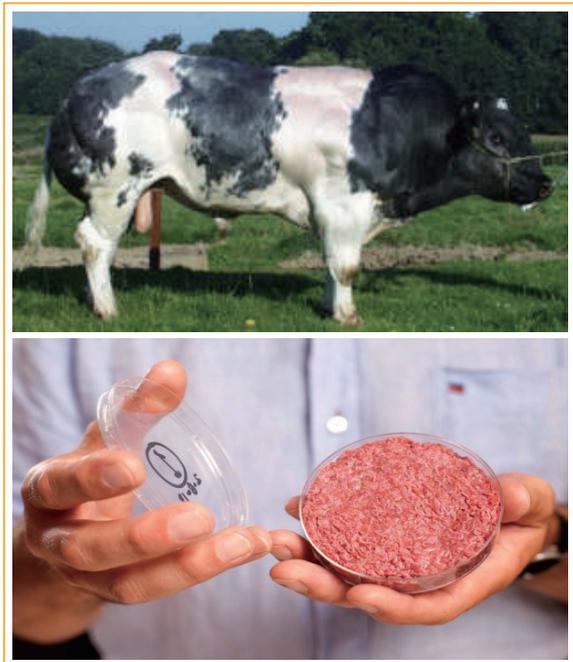
충북대학교 식품생명·축산과학부 축산학전공

Department of Animal Science, Chungbuk National University

I. 서론

현재 세계인구는 계속 증가하고 있으며, 2067년에는 100억 명이 넘을 것으로 예측된다(Britt 등, 2018). 세포배양육은 전 세계 육류 공급 대안으로 급부상하고 있으며, 영양성분 조성의 조절이 가능하기 때문에 건강적인 측면에서 긍정적이고(Post, 2012) 전통적인 식육생산 방식과 다른 세포 공학 기술로 만들어지는 단백질 자원이다. 세포배양육 기술은 세계적으로 채식주의자나 비건들에게 동물성 영양소를 줄 수 있을 것으로 기대되며, 환경적으로 축산 및 수산업을 하기 어려운 지역에서 동물성 자원을 생산할 수 있게 할 것으로 판단된다. 또한, 반려동물을 위한 동물성 사료를 세포를 통해 생산할 수도 있을 것이다. 세포배양육은 앞으로 발전 가능성이 매우 크고 다양한 산업분야에서 활용할 수 있을 것으로 생각된다. 세포배양육 생산은 가축의 사육과정 없이 동물성 단백질을 생성하는 세포농업(cellular agriculture)으로 말할 수 있으며, 세포배양육은 cell cultured meat 또는 *in vitro* meat 등 여러 가지 이름으로 불려지고 있다. 2013년 네덜란드 마스트리흐트 대학의 마크 포스트 교수가 벨지안블루 소로부터 세포를 추출하여 세계 최초로 세포배양육 햄버거패티를 제조하였으며(그림 1), 이후 2017년 미국 멤피스 미트에서 닭고기 세포배양육을 제조하는데 성공하였다. 현재, 세계 주요 국가들에서 벤처기업들이 세포배양육 개발을 진행하고 있다(그림 2).

그림 1. 벨지안블루 소 및 세계 최초의 세포배양육 (The cattle site, Bio Space 재인용)



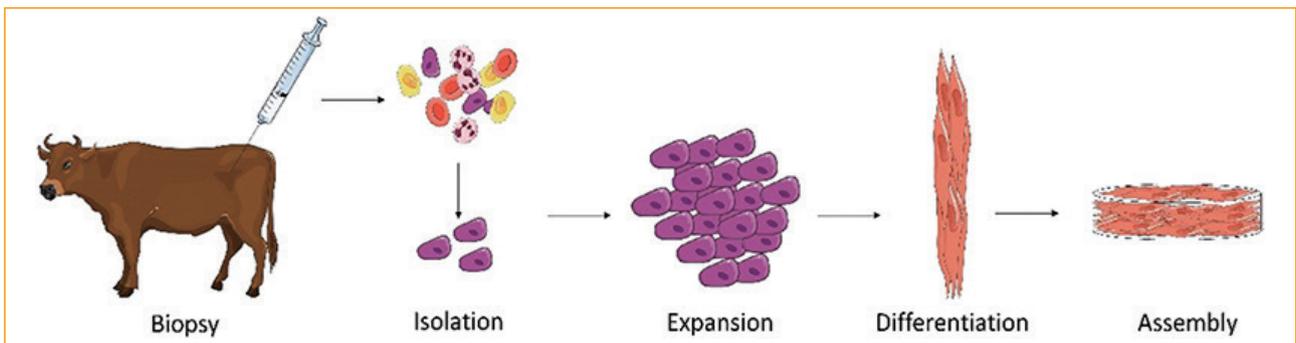
*Corresponding author: Jungseok Choi
 Department of Animal Science, Chungbuk National University, Cheongju 28644, Korea
 Tel: +82-43-261-2551
 Fax: +82-43-273-2240
 Email: jchoi@chungbuk.ac.kr

그림 2. 세포배양육을 개발하는 기업들 (The Good Food Institute, 2019)



세포배양육은 가축으로부터 살아있는 세포를 추출하고 인큐베이터에서 세포를 근육조직으로 배양하는 방식으로 제조할 수 있다(그림 3). 하지만 산업적으로 지속가능하고 합리적인 세포배양육을 이용하기 위해서는 우리가 해결해야 할 과제가 많이 있다. 첫째, 가축으로부터 어떤 세포를 사용할 것인가, 그리고 어떻게 배양할 것인지에 대한 과제(세포주 및 배양기술). 둘째, 대량생산을 위한 어떤 배양액 및 설비를 개발할 것인지에 대한 과제(배양액 및 설비 개발). 셋째, 세포배양육이 식육과 같은 외관, 맛 및 영양소의 형성을 위한 과제(제품화). 넷째, 세포배양육의 소비자 인식 및 식품 또는 축산식품의 범주에 포함될 수 있는지에 대한 법적 해결(법 및 안전성) 등이 있다.

그림 3. 세포배양육 제조 과정 (Bodiou et al., 2020)



II. 본론

1. 세포주 및 배양기술

(1) 세포주(細胞株)

세포배양육 생산을 위해서 다음의 몇 가지 세포들이 연구되었다. ① 배아줄기세포(embryonic stem cells, ESCs), ② 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells, iPSCs), ③ 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cells, MSCs), ④ 위성세포(satellite cells, SCs) 등 (Kadim 등, 2015). 이것들 중 근육위성세포는 세포배양육 생산에 가장 적합한 것으로 판단된다(Edelman 등,

2005). 근육위성세포는 골격근의 상처 시 재생 역할을 하며, ①~③의 세포들은 다른 조직으로도 분화될 수 있지만, 근육위성세포는 오직 근조직으로만 발달한다(Bodiou 등, 2020). 하지만, 근육위성세포를 근섬유로 발달시키기 위해서는 근육으로부터 세포를 추출해야 하고, 충분히 많은 양의 세포 증식이 이뤄져야 하며, 근원세포가 근관세포로 분화하기 위해서는 배양조건이 달라져야 한다(Post, 2012). 현재까지 이러한 과정(그림 4)은 의학적 또는 연구적인 목적으로 수행되어 왔으나, 근육위성세포를 세포배양육 생산을 위한 목적으로 산업적으로 이용하기 위해 보다 효율적인 프로세스의 개발이 필요하다. 또한 다양한 축종으로부터 세포의 추출 및 분리, 추출 부위, 성별, 연령, 도축없이 세포를 추출하는 방법 등 세포배양육 생산을 위한 세포주 확립 연구가 필요하다.

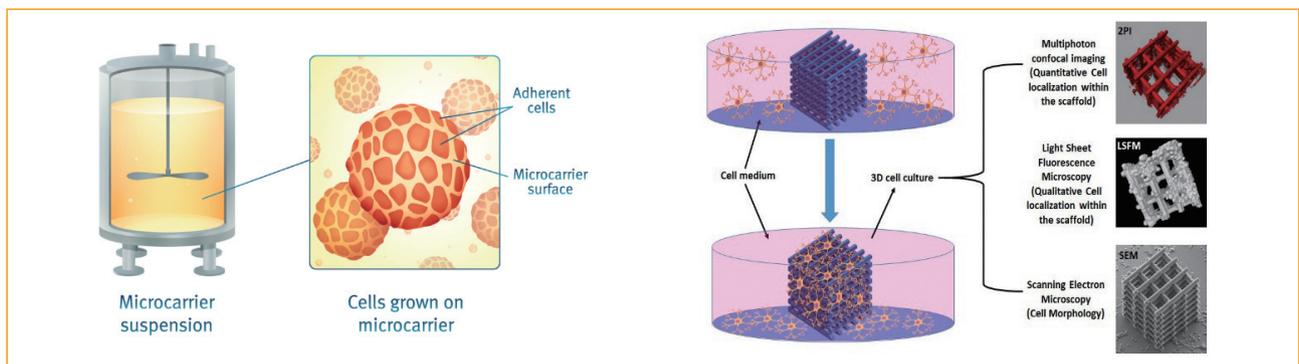
(2) 배양기술

세포배양에 영향을 주는 요인들은 다음과 같이 정리된다. ① 배양온도, ② 배양시간, ③ 공기의 조성, ④ 배양액의 조성, ⑤ 배양면적, ⑥ 세포외 기질, ⑦ 교반속도 등 여러 가지 요인에 따라서 근육위성세포는 대량으로 증식할 수 있다. 일반적으로 근육위성세포는 히드로겔로 코팅된 플라스틱 플라스크 안에서 접착하여 증식한다(Higuchi 등, 2006; Xu 등, 2007; Steinhilber 등, 2013; Derakhti 등, 2019). 세포배양육 생산에서 근육위성세포의 증식률을 증가시키기 위해서는 평면(2D)의 공간보다 microcarrier를 이용한 3차원(3D) 배양이 훨씬 효율적이다. 세포는 microcarrier에 달라붙어 배양액 내 부유하여 공간적으로 많은 증식을 할 수 있다(그림 5). 또한,

그림 4. 근육위성세포의 증식 및 분화



그림 5. 세포 대량생산을 위한 microcarrier와 scaffold



(출처: Chemometec 홈페이지, Accardo 등, 2017)

최종적으로 세포가 근조직을 형성하기 위해서는 지지체(scaffold)를 이용해서 조직을 형성할 수 있어야 한다(그림 5). 세포를 대량생산하기 위해서는 배양조(Bioreactor 또는 Biotank)가 필요하다(Abbasalizadeh 등, 2012). 배양조 내에서 근육세포가 microcarrier와 scaffold를 이용하는 여러 가지 조건들 중 특히 재질에 대한 적합성 연구는 세포배양육의 상용화를 빠르게 가져오는데 반드시 필요하다.

2. 배양액 및 대량설비 개발

(1) 배양액

배양액은 세포가 성장하는데 필수 영양성분, 성장인자, 호르몬, pH 및 삼투압 등을 결정한다(Dodson 등, 1990). 세포의 성장 단계별 필요한 영양조건은 다르기 때문에 각 단계 별 배양액 조성은 달라야 한다. 일반적으로 사용하는 상업적 배양액에는 글루코스, 글루타민, 무기염류, 비타민, 아미노산 등이 첨가되어 있다(표 1). 세포주에 따라 효율적으로 단계별 성장하는데 배양액의 조성을 최적화할 필요가 있다. 한편, 세포배양육의 가격을 내리기 어려운 이유 중 하나는 배양액의 가격이 높기 때문이다. 현재, 배양액의 가격을 내리기 위해서는 세포배양육의 대량생산을 통해 배양액 공급업체와의 협의로 가격을 낮출 수 있으며, 배양액을 직접 제조하여 사용한다면 가격을 낮출 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 사용한 배양액의 재사용을 위한 시도는 있었으나(Warner, 2019), 아직까지 주목할만한 결과는 없었다. 하지만, 세포배양육의 대량생산을 위해서는 반드시 고려되어야 할 과제이다.

세포의 증식과 분화에서 혈청(fetal bovine serum, FBS)은 매우 우수한 효과를 나타낸다. 하지만, 가축의 혈청이 세포 배양에 계속적으로 이용된다면 몇 가지 우려가 있다. 혈청은 주로 태어나지 않은 송아지로부터 채취되기 때문에 윤리적으로 문제가 있고, 성분의 표준화가 어려우며, 원하지 않는 성분이 있을 수도 있다(최와 신, 2019). 또한 혈청의 가격은 매우 비싸기 때문에 산업적으로 세포

배양육의 이용을 위해서는 혈청을 첨가하지 않는 세포 배양기술의 개발이 절실하다. 한편, 세포 추출 및 배양을 위해 사용되는 히드로겔, 효소 등의 가격도 매우 높아 세포

표 1. 세포배양액(DMEM)의 구성 성분

Component
Inorganic Salts
Calcium Chloride
Ferric Nitrate · 9H ₂ O
Magnesium Sulfate (anhydrous)
Potassium Chloride
Sodium Bicarbonate
Sodium Chloride
Sodium Phosphate Monobasic (anhydrous)
Amino Acids
L-Arginine · HCl
L-Cystine · 2HCl
Glycine
L-Histidine · HCl · H ₂ O
L-Isoleucine
L-Leucine
L-Lysine · HCl
L-Methionine
L-Phenylalanine
L-Serine
L-Threonine
L-Tryptophan
L-Tyrosine · 2Na · 2H ₂ O
L-Valine
Vitamins
Choline Chloride
Folic Acid
myo-Inositol
Niacinamide
D-Pantothenic Acid (hemicalcium)
Pyridoxal · HCl
Pyridoxine · HCl
Riboflavin
Thiamine · HCl
Other
D-Glucose
Phenol Red · Na
Pyruvic Acid · Na
Add
L-Glutamine

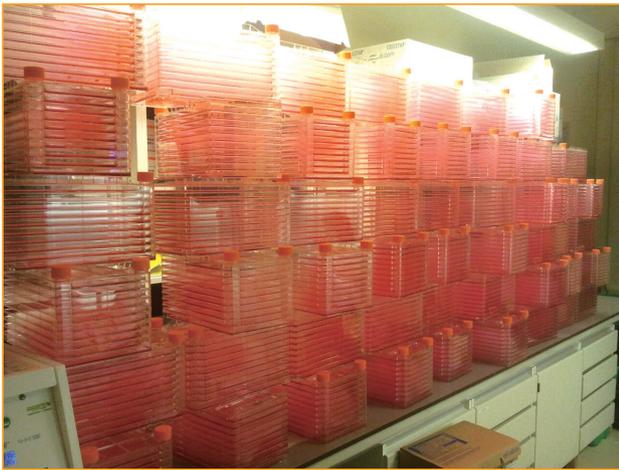
(출처: MERCK)

배양육의 상용화에 걸림돌이 되고 있어 이러한 것들을 대체할 수 있는 기술이 필요하다.

(2) 배양설비

지금까지 세포배양육의 제조는 연구실에서 파일럿 단위로 제작되었다. 앞으로 세포배양육의 상용화를 위해서는 반드시 근육세포 특성에 최적화된 대량배양설비가 개발되어야 한다. 2013년 네덜란드 마크포스트 교수는 100g의 세포배양 소고기패티를 제작하기 위해서 실험실에서 수십 개의 10단 플라스크를 사용했다(그림 6). 하지만 이런 방

그림 6. 세포배양 소고기패티 제작을 위한 배양 플라스크



(출처: New harvest)

법은 세포배양육의 상용화에 적합하지 않다. 앞서 언급한 세포의 성장단계별 적합한 3차원(3D) 배양을 가능하게 해 줄 수 있는 배양조의 설계가 필요하다. 예를 들면, 유산균 스타터를 사용하기 위해 모배양, 중간배양, 대량배양으로 유산균 수를 증가시키는 것처럼 근육세포가 증식, 분화, 조직화 등의 바이오프로세스를 대용량 배양조 안에서 연속적으로 수행할 수 있도록 만들어야 한다. 이러한 배양조의 개발은 각 세포배양육 회사들에서 개발 중이다(그림 7). 배양조의 개발 시 가장 고려되어야 할 점은 세포주, 배양액, microcarrier 그리고 scaffold가 배양조 안에서 어떻게 작용할 것인지에 대한 과제이다. 이러한 과제를 해결하기 위해서는 우리가 세포배양육 생산을 위한 기초 연구를 수행해야 하며, 또한 많은 기술의 축적이 필요하다. 그리고 엔지니어들과 협업도 필요한 부분이다.

3. 제품화 및 안전성

(1) 외관, 맛 및 영양성분

세포배양육이 일반 소비자들에게 선택받기 위해서는 관능적인 면이 개선되어야 한다. 현재 세포배양육은 주로 근관세포들이 조직을 형성하고, 그 조직들을 모아서 식품첨가물(색소, 풍미물질 등)을 첨가하여 육가공품의 형태로 만든다(그림 8). 식육의 붉은 외관과 맛은 주로 식

그림 7. 세포 연속배양 시스템 (Reglin et al., 2014)

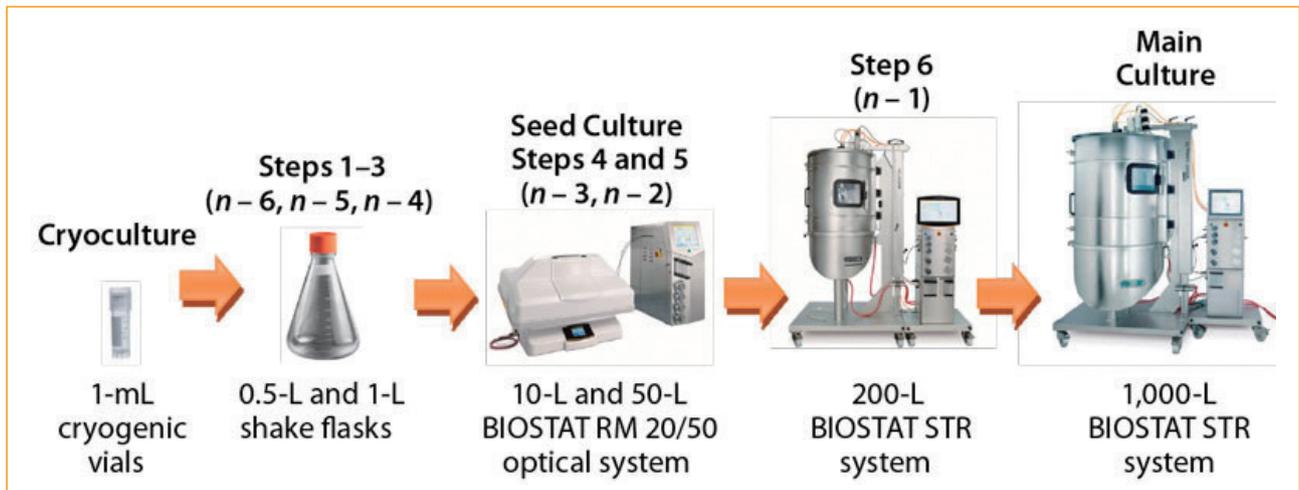
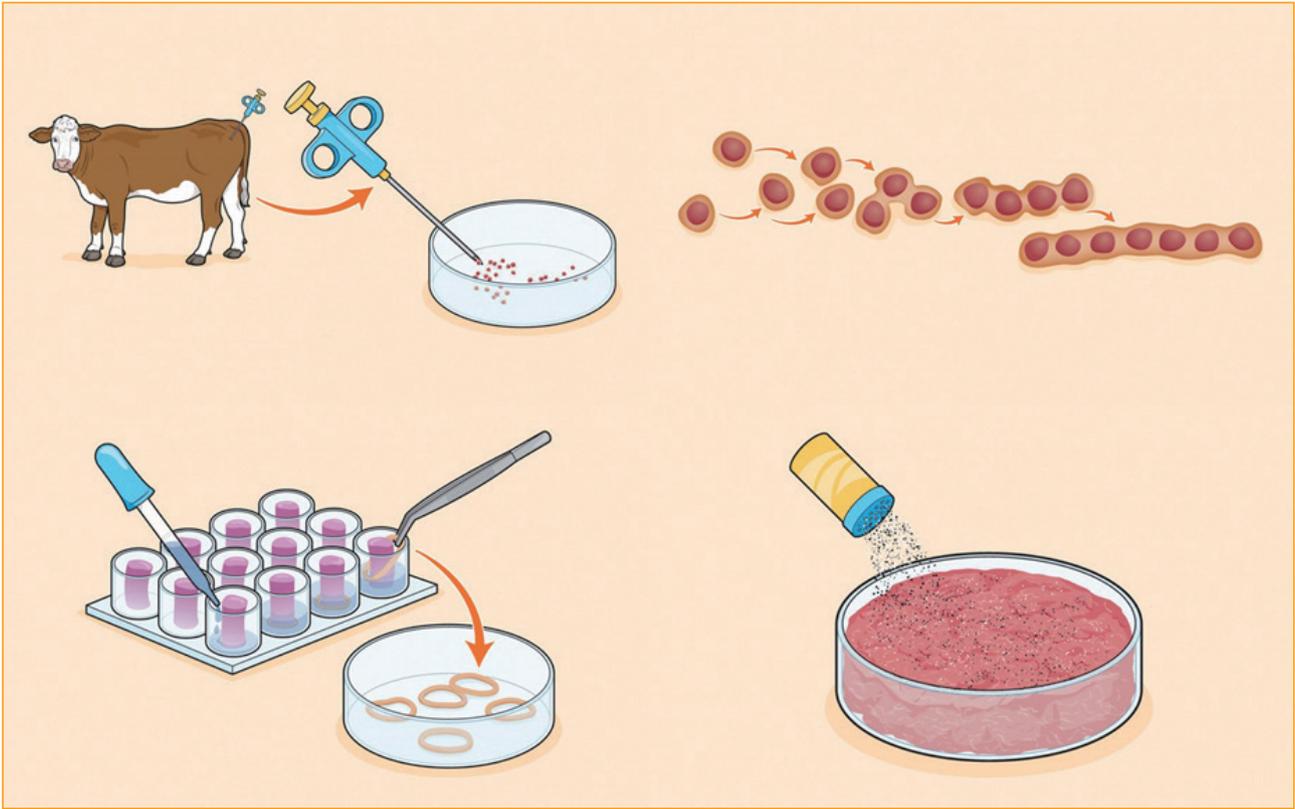


그림 8. 세포배양육 제조 방법



(출처: Sierra, 2017)

육 내 존재하는 골격근단백질, 마이오글로빈 등과 같은 단백질들과 마블링 같은 지방성분 때문이다. 하지만, 근관세포들이 실제 근육의 근섬유와 같이 성장하는데 현재 배양기술에서는 어려움이 있으며, 몇 가지 자극이 동반된 배양기술이 더 필요하다(Post, 2012). 연구자들은 근육위성세포를 근육단백질을 포함하는 근섬유까지 효과적으로 배양시키기 위해서 다양한 시도(전기적, 기계적, 복합적 등)를 수행하여 왔다(Langelaan 등, 2011; Vandenburg 등, 1989). 또한, 세포배양육에 지방을 첨가하기 위해서 지방세포를 근육세포와 따로 분리하여 배양하고 있다(Fish 등, 2020). 현재 성숙한 지방조직을 배양하기 위해서 세포주, 배양액 조성, 배양조건 등 연구가 활발하게 수행되고 있다(Fish 등, 2020; Tytgat 등, 2019). 세포배양육이 실제 고기와 같은 맛을 내기 위해서는 지방조직의 추가는 필수적이다. 지방세포의 배양특성을 이해하고 대량생산시스템에서 적절한 배양방법에 대

한 연구가 필요하다. 또한, 지방세포의 배양에서 포화지방산과 불포화지방산의 조성은 조절이 가능하다(Post, 2012). 이러한 부분들은 건강적인 측면에서 소비자들에게 매우 긍정적으로 보여질 수 있는 부분이다. 그 외 실제 식육 내 존재하는 무기질, 비타민 등의 조성을 나타내기 위한 과제도 반드시 고려되어야 한다.

(2) 안전성 및 법

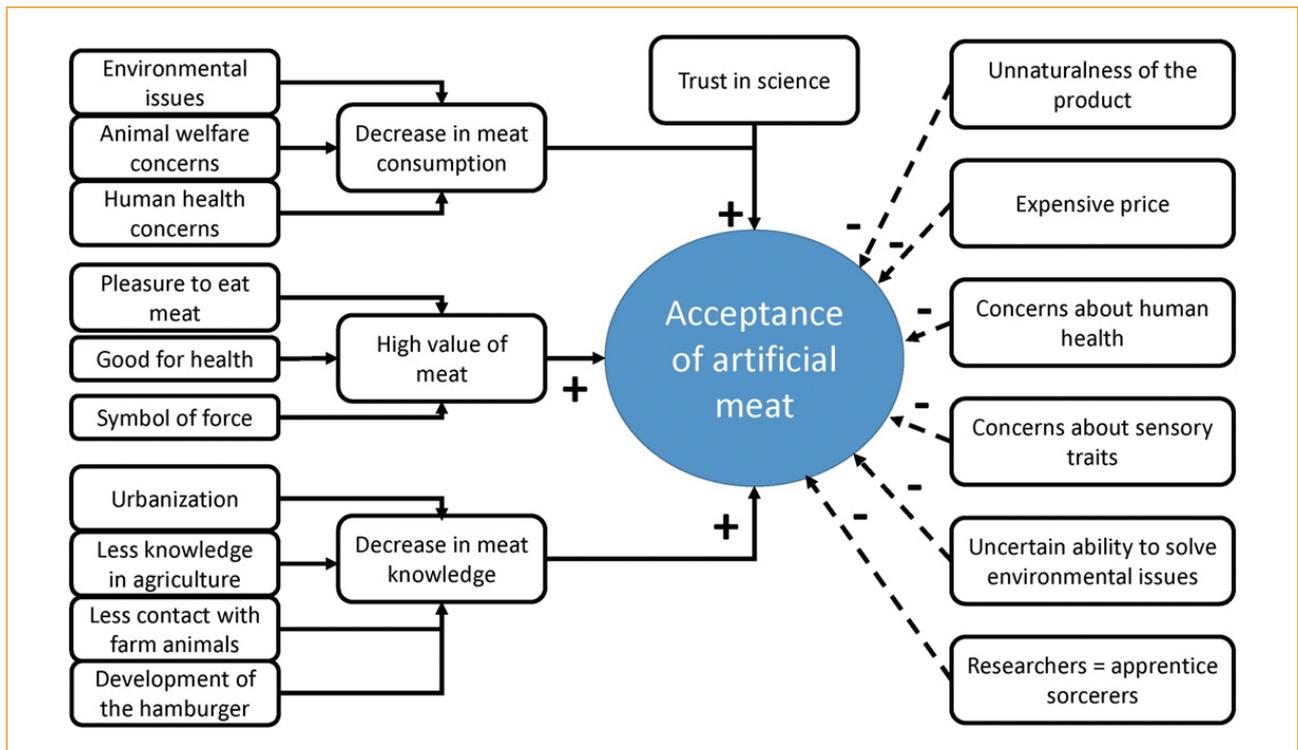
세포배양육은 실험실에서 화학적 물질을 이용하여 인공적으로 만들어졌다는 사실 때문에 소비자의 수용에 매우 큰 장벽이 될 수 있다(Hocquette, 2016). 지금까지 관심이 있는 일부 소비자들만 배양육에 대해 인지하고 있었으나 최근 지구환경, 식량문제, 동물복지 등 사회적 문제 해결에 대한 해결책으로 소비자들의 관심이 증가하면서 세포배양육 생산 기술은 주목받고 있다. 해외에서는

몇몇 과학자들이 이미 세포배양육에 대한 소비자 수용 조사를 수행하였으며, 소비자들이 세포배양육을 수용하는데 긍정적인 요인들과 부정적인 요인들이 동시에 존재하였다(그림 9).

소비자 수용성에 세포배양육의 긍정적인 요인들에는 환경문제해결, 동물복지, 건강증진, 고부가가치, 과학에 대한 신뢰 등이 있었으나, 부정적인 요인들에는 천연 유래가 아닌 것, 높은 가격, 건강에 대한 우려, 관능적인 부분, 환경문제 해결에 대한 불확실성 등이 있었다. Weinrich 등 (2019) 은 독일 내 소비자들에게 “세포배양육을 규칙적으로 먹겠느냐?”와 “고기를 먹는 사람들에게 실제 식육 대신에 권하겠는가?”라는 질문을 5점 척도법(1점: No, 5점: Yes)으로 조사하였는데, 두 질문 모두 3점을 넘지 못하였다. 하지만, “세포배양육이 미래 식육대체가 될 것인가?”와 “세포배양육은 전통 식육보다 환경친화적인가?”라는 질문에는 3점이 넘는 점수를 나타내었다. 아직 소비자들은 세포배양육에 대해 깊은 지식을 접하지 않았기 때문에 선뜻 세포배양육의 섭취에

대해 다가갈 수 없을 것으로 판단된다. 하지만, 그러한 부분은 세포배양육을 연구 개발 생산하는 사람들이 해결해야 할 과제라고 생각한다. 한편, 세포배양육의 상용화를 위해서는 법적으로 인정받아야 생산 및 유통이 가능하며, 그것을 위해서 안전성 및 영양성분 기준의 확립이 필요하다. 세포주, 배양액, microcarrier 및 scaffold 등 세포배양육에 활용되는 모든 물질이 식품 수준에서 허용되는 것이어야 할 것이며, 그것들에 대한 법적 기준이 반드시 필요할 것이다. 또한, 세포배양육의 생산판매 과정은 HACCP와 같은 제도로 유지 및 관리되어야 하며, 라벨, 이력추적 등 소비자들에게 정보가 공개되어야 할 것이다. 현재, 세계적으로 미주, 유럽, 오세아니아, 아시아 등에 주요 국가들은 의회들을 통해서 세포배양육을 위한 법적 제도를 진행 및 검토 중에 있다. 우리도 축산, 식품, 법 등 각 분야 전문가들을 세포배양육 제도 마련을 위한 위원회를 구성하여 미래 식품으로 다가올 세포배양육을 위한 법적 제도를 검토해야 하며, 반드시 수행되어야 할 과제이다.

그림 9. 세포배양육의 소비자 수용에 미치는 요인 (Hocquette, 2016)



III. 결론

세포배양육은 자원의 절약이 가능한 동물성 영양분 공급이 가능한 미래식량자원이다. 세포배양육이 산업에 상용화되기 위해서는 세포주, 배양액, 생산기술, 소비자 수용 및 법적 기준 등 아직 우리가 해결해야 할 과제가 있다. 아직 국내 세포배양육 대량생산 기술은 초기 수준이지만, 지속적인 연구개발과 기술의 축적 그리고 관심은 다양한 미래 먹거리 창출, 축산식품산업 활성화, 국민건강 그리고 국가경쟁력 향상에 기여할 것으로 믿는다.

사사

본 결과물은 농림축산식품부 농식품기술융합창의인재양성사업 축산물 고품질 생산관리 기술개발 연구센터(과제번호 : 715003-07)의 지원에 의해 이루어졌으며, 또한 이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2020R1G1A1006498).

본 결과물은 산업통상자원부 알키미스트프로젝트(아티피셜 에코 푸드)의 신규지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. The Cattle Site. <http://www.thecattlesite.com/breeds/beef/8/belgian-blue/>
2. Bio Space. 2019. <https://www.biospace.com/article/the-challenge-of-cultured-meat/>
3. Business Insider. 2017. <https://www.businessinsider.com/memphis-meats-chicken-lab-grown-2017-3>
4. Chemometec. <https://chemometec.com/counting-cells-microcarriers/>
5. Advanced Science News. 2017. <https://www.advancedsciencenews.com/3d-cell-culture-towards-realistic-biological-environments-cell-culture/>
6. Merck. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/SIGMA/D0422?lang=ko®ion=KR>
7. New Harvest. 2015. https://www.new-harvest.org/mark_post_cultured_beef
8. Bioprocess International. 2014. <https://bioprocessintl.com/upstream-processing/upstream-single-use-technologies/verification-new-flexsafe-str-single-use-bioreactor-bags-using-cho-fed-batch-monoclonal-antibody-production-process-1000-l-scale/>
9. Sierra Club. 2017. <https://www.sierraclub.org/sierra/2017-2-march-april/innovate/art-cultured-meat>
10. The Good Food Institute. 2019. https://www.futurefood.org/in-vitro-meat/index_en.php
11. Accardo A, Blatché MC, Courson R, Loubinoux I, Thibault C, Malaquin L, Vieu C. 2017. Multiphoton direct laser writing and 3D imaging of polymeric freestanding architectures for cell colonization. *Small* 13:1700621-1700631.
12. Abbasalizadeh S, Larijani MR, Samadian A, Baharvand H. 2012. Bioprocess development for mass production of size-controlled human pluripotent stem cell aggregates in stirred suspension bioreactor. *Tissue Engineering Part C: Methods* 18:831-851.
13. Bodiou V, Moutsatsou P, Post MJ. 2020. Microcarriers for upscaling cultured meat production. *Front Nutr* 7:1-10.
14. Britt JH, Cushman RA, Dechow CD, Dobson H, Humblot P, Hutjens MF, Jones GA, Ruegg PS, Sheldon IM,

- Stevenson, JS. 2018. Invited review: Learning from the future: A vision for dairy farms and cows in 2067. *J Dairy Sci* 101:3722-3741.
15. Derakhti S, Safiabadi-Tali SH, Amoabediny G, Sheikhpour M. 2019. Attachment and detachment strategies in microcarrier-based cell culture technology: A comprehensive review. *Mater Sci Eng C*:109782.
 16. Dodson MV, Mathison BA, Mathison BD. 1990. Effects of medium and substratum on ovine satellite cell attachment, proliferation and differentiation *in vitro*. *Cell Diff Dev* 29:59-66.
 17. Fish KD, Rubio NR, Stout AJ, Yuen JS, Kaplan DL. 2020. Prospects and challenges for cell-cultured fat as a novel food ingredient. *Trends Food Sci Technol* 98:53-67.
 18. Higuchi A, Aoki N, Yamamoto T, Miyazaki T, Fukushima H, Tak TM, Shin J, Satsuki E, Yuki M, Natori SH. 2006. Temperature-induced cell detachment on immobilized pluronic surface. *J Biomed Mater Res Part A* 79:380-392.
 19. Hocquette JF. 2016. Is *in vitro* meat the solution for the future? *Meat Sci* 120:167-176.
 20. Kadim IT, Mahgoub O, Baqir S, Faye B, Purchas R. 2015. Cultured meat from muscle stem cells: A review of challenges and prospects. *J Int Agric* 14:222-233.
 21. Edelman PD, McFarland DC, Mironov VA, Matheny JG. 2005. Commentary: *In vitro*-cultured meat production. *Tissue Eng* 11:659-662.
 22. Post MJ. 2012. Cultured meat from stem cells: Challenges and prospects. *Meat Sci* 92:297-301.
 23. Reglin R, Ruhl S, Weyand J, De Wilde D, Husemann U, Greller G. 2014. Verification of new flexsafe STR single-use bioreactor bags using a CHO fed-batch monoclonal antibody production process at 1,000-L scale. *BioProcess Int* 12.
 24. Steinhilber D, Rossow T, Wedepohl S, Paulus F, Seiffert S, Haag R. 2013. A microgel construction kit for bioorthogonal encapsulation and pH-controlled release of living cells. *Angew Chem Int Ed Engl* 52:13538-13543.
 25. Tytgat L, Van Damme L, Van Hoorick J, Declercq H, Thienpont H, Ottevaere H, Van Vlierberghe S. 2019. Additive manufacturing of photo-crosslinked gelatin scaffolds for adipose tissue engineering. *Acta Biomater* 94:340-350.
 26. Warner RD. 2019. Analysis of the process and drivers for cellular meat production. *Animal* 13:3041-3058.
 27. Weinrich R, Strack M, Neugebauer F. 2020. Consumer acceptance of cultured meat in Germany. *Meat Sci* 162:107924.
 28. Xu LC, Siedlecki CA. 2007. Effects of surface wettability and contact time on protein adhesion to biomaterial surfaces. *Biomaterials* 28:3273-3283.