

## 국내 수산용 백신 개발 현황 및 발전 방향

한현자\* · 김수진 · 김태호 · 김명석 · 조미영 · 최혜승

국립수산물연구원 병리연구과

## Current Status and Future Directions of Fish Vaccines in Korea

Hyun-Ja Han\*, Soo-Jin Kim, Tae-Ho Kim, Myoung-Sug Kim, Mi-Young Cho and Hye Sung Choi

Pathology Division, National Institute of Fisheries Science, Busan 46083, Korea

In Korea, fish is a major food source, and sustainable production of fish is critical for the aquaculture industry. Recently, infectious diseases have become an unavoidable problem in aquaculture and have caused serious economic losses. Therefore, there is an urgent need to overcome this challenge to increase productivity in aquaculture. Vaccination is the most effective and long-term measure for improving the management of a fish farm. Sales of fish vaccines in Korea have been steadily increasing, with a confirmed increase from 600 million won in 2007 to 3.4 billion won in 2018. As of 2021, 30 licensed fish vaccines, including both single and combination vaccines containing more than two inactivated pathogens, have been approved in Korea for 10 fish pathogens. Twenty-eight of these are used in olive flounder *Paralichthys olivaceus*; however, only two vaccines are used in starry flounder *Platichthys stellatus*, red seabream *Ragrus major* and rock bream *Oplegnathus fasciatus*. Therefore, vaccine development is required not only for the olive flounder but also for other cultured fish species. The development of effective vaccines and vaccination programs for fish is a continuous requirement for a sustainable aquaculture industry.

Keywords: Aquaculture, Fish diseases, Fish vaccines, Olive flounder, Korea

### 서론

수산생물의 양식은 크게 해수면, 내수면 양식의 형태로 구분할 수 있으며 국내 해수면어업 생산량은 2020년 약 234만톤(생산액 3조 2,888억원), 내수면어업은 약 2만톤(약 2,700억원)으로 추정된다(KOSIS, 2021). 국내에서 가장 많이 양식되는 해산품종은 넙치(*Paralichthys olivaceus*), 조피볼락(*Sebastes schlegelii*), 송어(*Mugil cephalus*) 등이며, 내수면 품종으로는 뱀장어(*Anguilla japonica*)가 가장 많이 양식되고 있다(KOSIS, 2021). 양식 생산량은 증가되고 양식가능 품종은 다양해지고 있지만, 고밀도 양식과 지속적인 양식으로 인한 주변 환경 악화로 인해 수산양식생물에 대한 질병발생이 증가되고 있다(Chua, 1992; Krkošek, 2010). 최근 양식생물의 질병발생 양상은 발생 빈도가 높고 단일 병원체에 의한 감염이 아닌 복합감염에 의한 질병이 증가하는 경향을 보인다(Shim et al., 2019). 양식어류의 질병은 발생 시 치료가 어렵고 확산이 빨라 높은 누적폐사를 나

타내므로 양식산업 전반에 걸쳐 경제적 손실을 유발한다. 따라서, 질병의 발생을 사전에 예방하기 위한 예방백신의 개발이 필수적이며, 효과적인 백신의 개발이 집약적인 양식 성공을 위한 중요한 요소 중 하나라고 할 수 있다. 백신의 성공적인 사용에 대한 대표적인 예로 노르웨이의 대서양 연어양식을 들 수 있다. 연어양식에서 water-in oil (W/O) emulsion adjuvant가 포함된 백신이 사용된 이후 항생제의 사용이 1987년에 50,000 kg에서 1997년에 1,000-2,000 kg로 줄어들었으며, 연어 양식 생산량도 50,000톤에서 350,000톤으로 증가하였다(Sommerset et al., 2005). 전세계적으로 다양한 어종에 대한 수산용 백신의 개발이 시도되고 있지만, 백신의 개발 단계에서 넘어서 수산용 백신이 실제 상용화 되기 위해서는 대상어종이 양식규모와 생산량이 중요한 요소로 작용하여 현재까지는 산업적인 가치가 높은 어종에 국한하여 백신이 상용화되어 있는 실정이다(Brudeseth et al., 2013; Matsuura et al., 2019; Wang et al., 2020). 본 연구에서는 국내의 주요 양식어류의 질병 발생현황, 국내 수산용 백

\*Corresponding author: Tel: +82. 51. 720. 2474 Fax: +82. 82. 51. 720. 2498

E-mail address: hjhan77@korea.kr



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

<https://doi.org/10.5657/KFAS.2021.0369>

Korean J Fish Aquat Sci 54(4), 369-376, August 2021

Received 28 June 2021; Revised 19 July 2021; Accepted 6 August 2021

저자 직위: 한현자(연구사), 김수진(연구사), 김태호(연구원), 김명석(연구관), 조미영(연구관), 최혜승(연구관)

신의 개발·판매·사용 현황 및 향후 발전방향에 대해 고찰하고자 한다. 이번 연구를 계기로 국내 수산용 백신 개발 및 관련 산업이 더욱더 활성화되기를 기대해 본다.

## 국내 주요 양식어류 감염성 질병 발생 현황

국내에서 가장 많이 양식되고 있는 어종(넙치, 조피볼락, 참돔, 무지개송어, 향어, 뱀장어) 6종에 대한 폐사의 원인의 대부분은 세균·기생충·바이러스 등의 병원체 감염에 의한 감염성 질병으로 확인되고 있다(Kim et al., 2012; NIFS, 2020b). 2020년 국내 지역별 양식어가 수에 따른 표본 양식장을 선정하여 질병 발생 현황을 조사한 결과, 어종 별로 차이가 있으나 폐사 원인의 약 54-70%가 감염성 질병에 의해 발생하는 것으로 나타났으며, 그 외 원인으로서는 고수온, 적조, 태풍 등의 자연재해로 확인되었다(Fig. 1) (NIFS, 2020b). 특히 넙치는 다른 어종과 비교하였을 때 양식과정 중 21.7%가 폐사하였으며, 이중 약 70%가 감염성 질병에 의한 폐사율이 가장 높은 것으로 확인되었다. 넙치에 폐사를 유발하는 감염성 질병으로 중에서는 치어기 스쿠티카충 감염(50.4%), 점액포자충에 의한 여윌증(19.3%), 연쇄구균병(15.8%)로 가장 많이 폐사를 유발하였다. 스쿠티카충 감염 및 연쇄구균 감염이 전국적으로 발생하는 것과 달리 여윌증의 경우 제주지역의 양식장에서만 발생하는 것으로 확인되었다. 조피볼락의 경우 여름철 고수온기에 연쇄구균병(44%), 치어기에는 아가미흡충 감염(34.3%)으로 높은 폐사가 확인되었다. 참돔은 아가미흡충 감염 및 연쇄구균과 비브리오균과 같은 세균성 질병이 주요한 폐사 원인이었다. 담수어종인 무지개송어는 백점증 및 전염성조혈기괴사증(infectious hematopoietic necrosis virus, IHNV), 향어는 장포자충감염이 가장 높은 폐사 원인으로 확인되었다(NIFS, 2020b). 이러한 감염병의 제어를 위해서는 항생제나 구충제가 사용되고 있으나, 일반적으로 어류 질병의 경우 한번 감염되면 치료가 어려운 질병이 많아, 질병의 감염을 사전 방지할 수 있는 어류 질병 예방백신 개발이 필수적이다(Brudeseth et al., 2013).

## 국내 수산용 백신 역사와 상용화 현황

국내 수산용 백신 개발 연구는 국립수산과학원의 수산시험연구사업을 통해 1985년에 최초로 연구가 시작되었으며, 해상가두리 양식 어종인 방어, 참돔 및 농어의 비브리오병[*Listonella (Vibrio) anguillarum*]의 혈청형 분석을 통한 면역원성 조사 및 포르말린 불활화 항원(formalin killed cells, FKC)을 이용한 침지 백신이 최초로 개발되었다. 비브리오 백신의 산업화를 위해 경남관내 가두리양식장에 투여하여 현장실험을 진행한 후 효능을 확인하기도 하였으나, 당시 해산어류 양식은 인공종묘 생산에 의한 양식 보다는 치어를 자연에서 채집하여 사육하는 축양 단계였기 때문에 수산용 백신의 산업화는 이루어지지 못하였다(Lee et al., 1988). 이후 넙치 양식 생산 기술이 확립되면

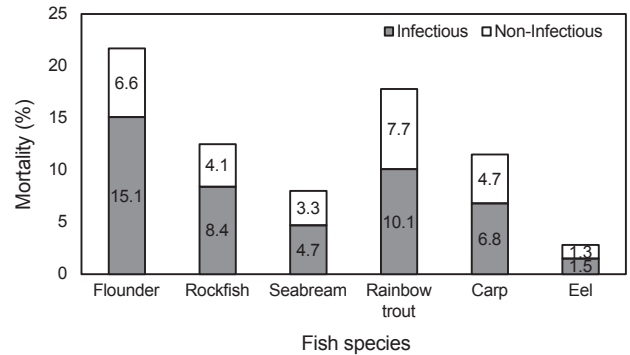


Fig. 1. Status of mortalities of aquatic animals in Korea in 2020. Data are based on the analysis of medication and disease incidence trends in aquatic animal in South Korea, National Institute of Fisheries Science.

서, 주요 세균성 질병 중에 하나인 에드워드병에 대한 FKC 백신을 1995년에 개발 착수한 이래 2003년 국내 최초로 넙치의 *Edwardsiella tarda* 예방용 침지 백신이 품목허가 받았다(Kwon and Bang, 2004). 이후 넙치의 2006년에는 연쇄구균인 *Streptococcus iniae*에 대한 FKC 백신에 대한 주사백신이 품목허가를 받았으며, 2010년에는 *S. iniae*, *Streptococcus parvularis* 및 *E. tarda* 세균 3종 혼합백신이 주사백신이 현장에 보급되면서, 국내의 수산용 백신 산업은 더욱 발전하게 되었다(Han et al., 2011; Park et al., 2016).

국내에서 어류의 바이러스성 질병에 대한 백신 개발은 1999년부터 국립수산과학원의 연구사업으로 최초 진행되었으며, 당초 피해가 많았던 넙치 림포시스티스 바이러스병과 가두리 양식어종에 많은 피해를 입히는 돌돔의 이리도바이러스 백신 개발이 추진되었다(Sohn et al., 2000). 림포시스티스 바이러스(lymphocystis disease virus)에 자연 감염된 넙치의 종양에서 바이러스를 순수 분리하여 포르말린 처리로 불활화한 바이러스를 항원으로 사용하였다. 림포시스티스 바이러스의 주사백신 효능은 확인되었으나, 림포시스티스 바이러스가 인공배양이 되지 않아 대량생산이 불가능하여 상용화가 되지 못하였다(NFRDA, 1999, 2000). 이리도바이러스 백신은 돌돔을 대상으로 개발하였으며 GF (grant fin) cell line에 배양하여 정제한 후, 포르말린 불활화 항원, 저온살균 항원, 재조합단백질을 제작하여 주사백신을 제작 임상시험 효능을 평가하였다. 개발한 모든 이리도바이러스 백신은 높은 방어능을 확인되었으나, 당시 돌돔 양식이 국내에 활발하게 이루어지지 못해 상용화되지는 못하였다(Sohn et al., 2000; Do et al., 2002). 최근 바이러스성 출혈성 패혈증 바이러스(viral hemorrhagic septicemia virus, VHSV) 열불활화 항원을 포함하는 주사백신이 개발되어 2019년에 처음으로 상용화 백신이 사용되었다. 국내에서 상용화된 VHS 백신의 경우 국내 최초로 백신의 지속성 및 효능이 높일 수 있는 adjuvant인 squalene과 aluminum hydroxide를 포함하

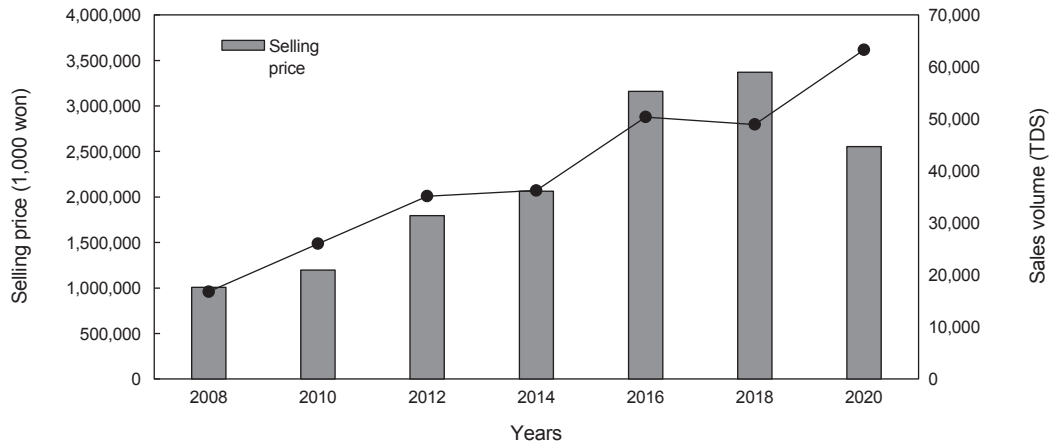


Fig. 2. Fish vaccine annual sales volume (Thousand doses, TDS) and selling price (Thousand won) in Korea from 2008 to 2020.

는 백신으로 개발되었다(Vinay et al., 2013; Vinay et al., 2014). 어류 기생충 백신에 대한 연구는 넙치에서 가장 많이 발생하고 있는 스쿠티카충(Scuticociliatida; *Miamiensis avidus*)에 대해 많은 연구가 추진되었다(Jung et al., 2006; Song et al., 2009). 스쿠티카충은 어류의 다른 기생충과는 달리 CHSE-214 (chinook salmon embryo) cell line에서 인공적으로 배양이 가능하기에 다량의 백신 항원의 확보가 가능하였다. 국내에서는

스쿠티카충 2가지 혈청형(I, II)를 혼합한 다가백신(polyvalent vaccine) 및 스쿠티카충과 활주세균병을 유발하는 *Tenacibacterium maritimum* 항원과 혼합백신이 2019년에 품목허가를 받았다(NIFS, 2020a). 2021년 6월 기준으로 국내에는 총 30개의 수산용 백신이 품목허가 되어 있으며, 이중 28개는 국내에서 가장 많이 양식하는 품종인 넙치를 대상으로 한 백신이다. 현재 판매되고 있는 대

Table 1. Licensed product fish vaccines in Korea

Vaccine	Target pathogen (No. of pathogen)	Fish species	No. of product	Year of approval	Use
Bacteria	<i>Edwardsiella tarda</i> (1)	Olive flounder	2	2003, 2005	Immersion
	<i>Streptococcus iniae</i> (1)	Olive flounder	6	2006, 2007	Immersion
	<i>S. iniae</i> + <i>Streptococcus parauberis</i> (2)	Olive flounder	5	2009, 2010, 2012	Injectable
	<i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i> (3)	Olive flounder	5	2010	Injectable
	<i>Listonella anguillarum</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i> (4)	Olive flounder	1	2010	Injectable
	<i>L.anguillarum</i> + <i>Tenacibaculum maritimum</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i> (5)	Olive flounder	1	2012	Injectable
	<i>Lactococcus garviae</i> + <i>V. harveyi</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i> (5)	Olive flounder	1	2015	Injectable
	<i>L.anguillarum</i> + <i>V. harveyi</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i> (5)	Olive flounder	1	2018	Injectable
	<i>V. harveyi</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i> (4)	Olive flounder	1	2010	Injectable
	<i>S. parauberis</i> Ia+Ib/c (2)	Starry flounder	1	2019	Injectable
Parasite	<i>Miamiensis avidus</i> type I+ <i>Miamiensis avidus</i> type II (2)	Olive flounder	1	2019	Injectable
Parasite+ bacteria	<i>M. avidus</i> type I+ <i>M. avidus</i> type II+ <i>T. maritimum</i> (3)	Olive flounder	1	2019	Injectable
Virus	Viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) (1)	Olive flounder	1	2019	Injectable
	Red seabream iridovirus (Ehime-1/GF) (1)	Red seabream, yellow tail, rock seabream	1	2004	Injectable

부분의 예방백신은 세균성 질병 예방을 위한 세균 혼합 백신이며, 대상 병원체는 *E. tarda*, *S. iniae*, *S. parauberis*, *Listonella* (*Vibrio*) *anguillarum*, *Lactococcus garviae*, *Vibrio harveyi*, *Tenacibaculum maritimum*를 포함하는 세균 11종, 기생충인 스쿠치카충(*Miamiensis acidus*) 및 넙치의 주요 바이러스성 질병인 VHSV, 참돔이리도바이러스(red seabream iridovirus, RSIV)이다(Table 1). 넙치 이외에 품종에 대해서는 2가지 종류의 백신 강도다리의 연쇄구균 *S. parauberis* 예방 백신 및 돛류의 RSIV 예방백신이 품목허가되어 있다.

## 국내 수산용 백신 판매 현황

한국동물약품협회의 국내 수산용 백신 판매 현황 자료를 기준으로 국내 수산용 백신 판매현황을 분석한 결과, 국내 수산용 백신의 사용은 꾸준히 증가하고 있으며, 국내 수산용 백신 제조회사의 판매금액을 2008년에 약 10억원에서 2018년에는 약 34억원으로 지속적으로 증가되었으며, 의약품판매 업체와 백신접종비용을 포함하는 실제 산업 규모는 더욱 클 것으로 판단된다(KAHPA, 2020) (Fig. 2). 국내의 수산용 백신의 판매량도 2008년 5,951 TDS (thousand doses)에서 2020년 63,300 TDS로 10배 이상 사용량이 증가되었다(Fig. 2). 현재까지 품목허가된 백신 중에서 2020년 기준으로 실제 판매되고 있는 백신은 총 7종류로, 모두 넙치의 질병을 예방하는 주사용 백신으로 확인되었다. (주)고려비엔피(Anyang, Korea), (주)대성미생물(Ui-wang, Korea), (주)중앙백신연구소(Daejeon, Korea), (주)녹십자수의약품(Yongin, Korea), (주)코미팜(Siheung, Korea), (주)유한양행(Seoul, Korea) 6개사에서 생산한 7개 제품으로 확인되었다(Table 2). 이들 백신은 모두 넙치를 대상으로 하는 세균 2-4종을 혼합백신 및 2019년에 품목허가 받은 바이러스성출혈성 패혈증 예방백신 1종인 것으로 확인되었다(Table 2) (KAHPA,

2020). 현재 2000년도 초기에 품목허가 받은 넙치에 대한 세균 1-2종 예방백신 및 돛류의 RSIV 백신은 일본 수입백신은 최근에는 판매되고 있지 않다(KAHPA, 2020).

## 국내 수산용 백신 사용 실태 조사

국립수산과학원에서는 2018년 수산질병관리원 39개소(완도 19개소, 제주 20개소)를 대상으로 하여 실제 양식 현장에서의 백신의 사용 현황에 대한 설문조사를 실시하였다. 국내에서는 넙치 외 품종에 대한 백신 접종이 거의 이루어지지 않기 때문에 넙치 백신에 대한 사용현황 조사가 이루어졌다. 국내에서는 넙치 종묘를 입식 후 출하 전까지 2회 정도 백신을 접종하는 것으로 나타났으며(Fig. 3A), 응답자의 35%는 1회, 52%는 2회, 13%는 3회 백신을 접종하는 것으로 응답하였다. Hwang et al. (2020)의 보고에 따르면, 국내 연간 사육 마리 수에 대비한 백신 생산량을 기준으로 계산한 백신 보급률(vaccine coverage)은 2014년 25.6%, 2015년 31.8%, 2016년 67.4%, 2017년 73.5%, 2018년 80.6%로 지속적으로 증가하였다고 하였다(Hwang et al., 2020). 2018년 국내 넙치 백신 생산량을 기준으로 하여 백신 접종 넙치 마리 수를 계산 결과, 2018년에는 67,710,000마리에 백신이 접종되었으며, 이것은 같은 해의 양식된 넙치 84,000,000마리의 80.6%가 백신이 접종된 것으로 추정된다고 하였다.

넙치는 산지에 따라 양성기간이 조금 다르며, 일반적인 출하 크기인 어체중 1 kg까지 생산을 위해 종묘 입식 후 12-15개월 정도 양성되는 것으로 알려져 있다(NIFS, 2006). 국립수산과학원 설문 조사 결과, 국내에서 다양한 크기의 넙치에서 백신이 접종되고 있는 것으로 확인되었으며, 100 g 이하 6%, 100-200 g 15%, 200-300 g 17%, 300-400 g 20%, 400-500 g 16%, 500 g 이상 26%로 확인되었다(Fig. 3B). 상용화된 수산용 백신의 현

Table 2. List of fish vaccine products for sale in Korea in 2020

Name of vaccine products	Product manufacturer	Target pathogen	Immune object	Delivery route	The new drug certificate
Himmvac Agilban ES3 Plus	KBNP INC.	<i>Streptococcus iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>Edwardsiella tarda</i>	Olive flounder	Injection	2009.12.08
POSEIDON-3 VAC	Green Cross Veterinary products	<i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i>	Olive flounder	Injection	2010.01.26
POSEIDON-4	Green Cross Veterinary products	<i>Listonella anguillarum</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i>	Olive flounder	Injection	2010.01.26
WillowMarine S.I.P 3 (Imports)	YUHAN Co. Ltd.	<i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i>	Olive flounder	Injection	2012.06.25
AqauShot Strep-Keeper3/ Chamshin Strep Focus	Choong Ang Vaccine	<i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i>	Olive flounder	Injection	2012.08.23
PRO-VAC PENTA	Komipharm	<i>Lactococcus garviae</i> + <i>Vibrio harveyi</i> + <i>S. iniae</i> + <i>S. parauberis</i> + <i>E. tarda</i>	Olive flounder	Injection	2015.01.12
Deasung VHS FishVAC	DAE SUNG Co. Ltd. Microbiologica Lab.	Viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV)	Olive flounder	Injection	2019.04.18

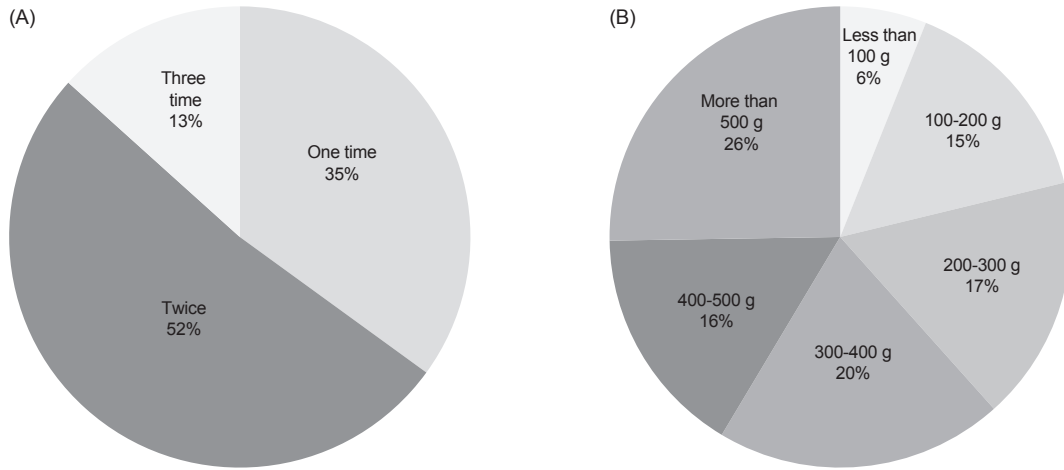


Fig. 3. Use of olive flounder *Paralichthys olivaceus* vaccines in Korea during 2018. A, number of vaccinations during farming; B, weights of vaccinated fish.

장에서 체감하는 백신 효과의 지속기간에 대해서는 2개월 미만 15.4%, 3-5개월 69.2%, 6개월-1년 15.4%, 1년이상 0%로 응답하였다. 수산용 백신을 현장에서 접종은 대부분 수산질병관리사(79.5%), 양식 어업인의 자가접종 25.6%, 그 외 비전문가에 의해 17% 정도의 백신이 접종되는 것으로 확인되었다. 약 82%의 응답자가 정부의 수산용 백신 지원사업의 확대를 희망하였다.

### 국내 수산용 백신 기술 개발 현황

국내에서 상용화된 수산용 백신은 병원체를 불활화한 항원으로 제작하는 방법으로 병원체의 인공배양이 불가능할 경우 사용할 수 없는 방법이며, 살아있는 병원체를 약독화 시켜 제작하는 생백신(live-vaccine)이나 병원체의 유전자를 이용하여 제작하는 DNA 백신에 비해 효능이 낮은 경우가 많다(Ma et al., 2019). 이러한 고전적인 백신 제작 방법의 단점을 보완하기 위하여 생명공학 기술을 이용한 다양한 백신 연구가 이루어지고 있다. 그리고 백신 접종 방법에서도 국내 판매되는 백신은 모두 주사백신 형태로 주사백신의 경우 백신 효능은 높으나, 주사 시 어류의 스트레스 유발하고, 접종할 때 많은 노동력이 드는 단점이 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해서 칩지 및 경구백신 개발도 활발하게 추진되고 있다. 여기에서는 국내에서 보고된 몇 가지 관련 연구보고를 소개하고자 한다. 넙치의 주요 세균성 질병인 *E. tarda* 감염 예방을 위해 세균 표면에 nano scale의 구멍을 내어 살균하여 제작하는 ghost 세균 항원을 이용한 백신 기술이 개발되었다(Kwon et al., 2007; Lee et al., 2008). 그 외에도 유전공학을 이용하여 유산균인 *Lactococcus lactis*에 연쇄구균 *S. iniae*의 표면 항원 SimA를 발현시켜 사료와 함께 먹이는 경구백신도 개발되었다(Kim et al., 2016). 최근 동일한 연구팀에서 넙치의 주요 *Vibrio*균 3종에 대한 경구백신을 개발하였다(Lee

et al., 2021). *Vibrio anguillarum*의 outer membrane protein K (OmpK) 및 *Vibrio alginolyticus* flagellin B subunit (FlaB) 항원을 발현하는 유산균 *L. lactis*을 사료에 첨가하여 면역화 시킨 넙치에 *V. anguillarum* (relative percent survival, RPS; 62%), *V. alginolyticus* (RPS, 75%), *Vibrio harveyi* (RPS, 41%)로 인위감염 실험하면 높은 방어능을 나타내었다. 항원을 발현시키지 않는 *L. lactis*만 투여한 대조구에서도 2-42%의 상대생존율을 나타내어 유산균 투여만으로도 비브리오균에 대한 방어능 향상에 일부 효과가 있는 것으로 확인되었다(Lee et al., 2021). 국립수산과학원에서는 산·학·연 공동연구를 통하여 능성어 바이러스성신경괴사증(red-spotted grouper nervous necrosis, RGNNV)의 항원을 발현하는 yeast를 제작하여 만든 바이러스 유사 입자(viral-like particle, VLP) 백신을 개발하였다(Cho et al., 2017). 양식 현장실험에서 RGNNV-VLP 항원(20 µg/dose)을 주사백신과 RGNNV-VLP 항원 발현 yeast를 동결건조하여 사료와 혼합하여 급이한 경구백신(4회) 투여한 실험구는 대조구와 비교하여 상대생존율이 모두 56.2%로 확인되었다(Lan et al., 2018). 이러한 유전공학을 이용한 백신은 고전적인 불활화 항원 백신보다 백신 효능 및 경제성 등에서 이점이 있으나, 단백질 항원을 별도로 정제하지 않을 경우 제작 시 사용되는 항생제 내성 plasmid를 사용하는 등 유전자 변형 생물체(living modified organism, LMO)에 대한 사용의 안전성 문제로 상용화에는 어려움이 있다(Ma et al., 2019). 그 외에도 고효능의 백신 개발하기 위하여 넙치의 바이러스성 출혈성 패혈증(viral haemorrhagic septicaemia virus, VHSV) 예방을 위한 생백신(Kim et al., 2016; Kim and Oh, 2020) 및 스쿠터카층의 표면항원을 이용한 서브유닛 백신(subunit vaccine)에 대한 연구도 국내에서 꾸준히 이루어지고 있다(Lee and Kim 2008). Kole et al. (2019)은 VHSV 불활화 항원을 이용하여 키토산 코팅 나노 바이러스 항원을 제작하여, 경구 및 칩지 투여

방법에 대한 비교 효능을 연구하였다. 해당 연구에서는 침지방 법(침지 1회 RPS 46.7%, 침지 2회 RPS 53.3%)이 경구투여(1회 RPS 20%, 2회 RPS 0%) 방법보다 더 효율적으로 확인되었으며, 가장 효율적인 백신 투여 방법으로 침지백신 처리 후 경구투여 하였을 때 VHSV로 인위감염실험시 가장 높은 상대생존율(66.6%)을 나타내었다. 국립수산과학원에서는 2017년부터 넙치의 연쇄구균(*Streptococcus parauberis*) 예방을 위한 나노 리포솜과 키토산을 2중 코팅한 항원을 이용한 경구백신에 대한 원천기술을 개발하였다(Jo et al., 2019). 레시틴을 이용한 리포솜과 키토산을 코팅한 연쇄구균 불활화 항원을 넙치에 경구투여(3회) 및 주사백신 실험구는 백신을 처리하지 않은 대조구와 비교하여 상대생존율이 각각 70.9%와 57.6%로 확인되었다(Jo et al., 2019). 해조류 추출물인 알긴산으로 코팅한 연쇄구균(*S. parauberis*) 불활화 항원을 넙치 경구투여한 실험구는 백신을 처리하지 않은 대조구에 비해 인위감염 후 높은 방어능을 확인되었다(RPS 37.5, 50%) (Kim et al., 2021). 이렇듯 국내에서는 생명공학 및 제약공학 기술을 이용한 고효능, 고효율 수산용 백신 기술개발이 지속적으로 이루어지고 있으며, 이들 원천기술이 향후 국내 백신 및 양식 산업 활성화에 크게 기여할 것으로 판단된다.

## 향후 국내 수산용 백신 개발 방향

국내의 주요 양식품종인 넙치의 주요 질병에 대한 예방백신은 대부분 품목허가 되어 있으나, VHS 백신 1종을 제외하고는 백신 효능의 지속성을 향상시킬 수 있는 면역보조기능의 adjuvant가 포함되어 있지는 않다. 넙치의 질병 예방을 위해 1회 접종으로 출하까지 예방효과를 보이는 one-shot 백신의 개발 요구가 높아지고 있어, 추후 백신의 지속성 향상을 높일 수 있는 주사백신용 adjuvant의 개발이 필수적이라고 하겠다. 국내에서 넙치에서 상용화된 백신은 넙치의 크기나 질병 발생시기와 상관없이 백신이 접종되고 있어, 백신의 접종 효율 증진을 위하여 질병 발생 시기와 넙치의 양식 주기에 맞는 예방접종프로그램 개발도 필요하다. 또 소수 양식품종인 가두리 어종 및 뱀장어와 같은 내수면 어종에 대한 백신의 필요성은 지속적으로 인식되어 관련 연구가 수행되고 있으나, 백신의 경제성 등의 문제로 상용화되지는 못하였다. 하지만 향후에는 국내 양식산업 경쟁력 향상을 위한 국가 차원의 백신 개발 및 지원 사업의 확대도 필요할 것으로 판단된다. 끝으로, 현재 완전히 양식 기술이 확립되어 있지 않아 대량 양식 생산은 어려운 실정이나, 향후 국내의 유망 양식 품종으로 육성하고자 하는 연어 및 참다랑어 등에 대한 질병 연구, 병원체 수집 등을 통하여 백신 개발을 위한 기반 마련으로 다가오는 미래를 준비해야 할 시점이라 하겠다.

## 사 사

본 연구는 국립수산과학원(R2021066)의 지원에 의해서 운영

되었습니다.

## References

- Brudeseth BE, Wiulsrød R, Fredriksen BN, Lindmo K, Løkling KE, Bordevik M, Steine N, Klevan A and Gravningen K. 2013. Status and future perspectives of vaccines for industrialised fin-fish farming. *Fish Shellfish Immunol* 35, 1759-1768. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2013.05.029>.
- Cho SY, Kim HJ, Lan NT, Han HJ, Lee DC, Hwang JY, Kwon MG, Kang BK, Han SY, Moon HJ, Kang HA and Kim HJ. 2017. Oral vaccination through voluntary consumption of the convict grouper *Epinephelus septemfasciatus* with yeast producing the capsid protein of red spotted grouper nervous necrosis virus. *Vet Microbiol* 204, 159-164. <http://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.04.022>.
- Chua TE. 1992. Coastal aquaculture development and the environment: The role of coastal area management. *Mar Pollut Bull* 25, 98-103. [https://doi.org/10.1016/0025-326x\(92\)90195-C](https://doi.org/10.1016/0025-326x(92)90195-C).
- Do JW, Park MS, Lee JS, Choi DL and Bang JD. 2002. Development of the vaccine against iridovirus isolated from cultured Japanese parrot fish *Oplegnathus fasciatus*. *Bull Nat'l Fish Res Develop* 61, 91-96.
- Han SY, Kang BK, Kang BJ, Shin SP, Soen BH, Kim JM, Kim JH, Choresca Jr CH, Han JE, Jun JW and Park SC. 2011. Prevalence and different characteristics of two serotypes of *Streptococcus parauberis* isolated from the farmed olive flounder *Paralichthys olivaceus* (Temminck and Schlegel), in Korea. *J Fish Dis* 34, 731-739. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2011.01289.x>.
- Hwang JY, Kwon MG, Seo JS, Hwang SD, Jeong JM, Lee JH, Jeong AR and Jee BY. 2020. Current use and management of commercial fish vaccines in Korea. *Fish Shellfish Immunol* 102, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.04.004>.
- Jo ES, Han HJ, Lee DC, Kim KI, Cho MY, Jung SH, Park CI and Kim A. 2019. The correlations data between whether liposome are coated or not and flatfish's (*Paralichthys olivaceus*) *Streptococcus parauberis* antibody formation ability and survival rates. *Data Brief* 25, 104221. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104221>.
- Jung SJ, Kitamura SI, Aoyama M, Song JY, Kim BK and Oh MJ. 2006. Immune response of olive flounder *Paralichthys olivaceus* against *Miamiensis avidus* (Ciliophora: Scuticociliatida). *J Fish Pathol* 19, 173-181.
- KAHPA (Korea Animal Health Products Association). 2020. Statistics of vaccine for aquatic animals. KAHPA, Sungnam, Korea.
- Kim D, Beck BR, Lee SM, Jeon J, Lee DW, Lee JL and Song SK. 2016. Pellet feed adsorbed with the recombinant *Lactococcus lactis* BFE920 expressing SiMA antigen induced strong recall vaccine effects against *Streptococcus iniae*

- infection in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. Fish Shellfish Immunol 55, 374-383. <http://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.06.010>.
- Kim JW, Lee HN, Jee BY, Woo SH, Kim YJ and Lee MK. 2012. Monitoring of the mortalities in the aquaculture farms of South Korea. J Fish Pathol 25, 271-277. <https://doi.org/10.7847/jfp.2012.25.3.271>.
- Kim KI, Mim EY, Kim TH, Choi HS and Han HJ. 2021. Application of alginate microparticles incorporating formalin-inactivated *Streptococcus parauberis* for oral vaccination in olive flounder. Aquac Int 29, 127-138. <https://doi.org/10.1007/s10499-020-00613-1>.
- Kim SH, Kim M, Choi GE, Lee JH, Kang JH, Evensen Ø and Lee WJ. 2016. Stability and efficacy of the 3'-UTR A4G-G5A variant of viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) as a live attenuated immersion VHSV vaccine in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. Vaccine 34, 1097-1102. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.051>.
- Kim SJ and Oh MJ. 2020. Potentiality to natural immunization inducement against VHS in olive flounder by the live VHSV immersion vaccination at temperature controlled culture condition. Virus Res 288, 198140. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198140>.
- Kole S, Qadiri SSN, Shin SM, Kim WS, Lee JH and Jung SJ. 2019. Nanoencapsulation of inactivated-viral vaccine using chitosan nanoparticles: Evaluation of its protective efficacy and immune modulatory effects in olive flounder *Paralichthys olivaceus* against viral haemorrhagic septicaemia virus (VHSV) infection. Fish Shellfish Immunol 91, 136-147. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.05.017>.
- KOSIS (Korean Statistical Information Service). 2021. Fishery production survey: Statistics by type of fishery and species. Retrieved from <http://kostat.go.kr> on Mar 12, 2021.
- Krkošek M. 2010. Host density thresholds and disease control for fisheries and aquaculture. Aquac Environ Interact 1, 21-32. <https://doi.org/10.3354/aei0004>.
- Kwon MG and Bang JD. 2004. Effects of immersion vaccination in different concentration of edwardsiellosis vaccine on olive flounder *Paralichthys olivaceus*. J Fish Pathol 17, 171-177.
- Kwon SR, Lee EH, Nam YK, Kim SK and Kim KH. 2007. Efficacy of oral immunization with *Edwardsiella tarda* ghosts against edwardsiellosis in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. Aquaculture 269, 84-88. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2007.04.018>.
- Lan NT, Kim HJ, Han HJ, Lee DC, Kang BK, Han SY, Moon HJ and Kim HJ. 2018. Stability of virus-like particles of red-spotted grouper nervous necrosis virus in the aqueous state, and the vaccine potential of lyophilized particles. Biologicals 51, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.11.002>.
- Lee DJ, Kwon SR, Zenke K, Lee EH, Nam YK, Kim SK and Kim KH. 2008. Generation of safety enhanced *Edwardsiella tarda* ghost vaccine. Dis Aquat Organ 81, 249-254. <https://doi.org/10.3354/dao01964>.
- Lee EH and Kim KH. 2008. Can surface immobilization antigens of *Philasterides dicentrachi* (Ciliophora: Scuticociliatida) be used as target antigens to develop vaccines in cultured fish?. Fish Shellfish Immunol 24, 142-146. <http://doi.org/10.1016/j.fsi.2007.08.004>.
- Lee JY, Chun SK and Park SI. 1988. Serotyping of *Vibrio anguillarum* isoated from cultured marine fishes. J Fish Pathol 1, 45-50.
- Lee SH, Beck BR Hwang SH and Song SK. 2021. Feeding olive flounder *Paralichthys olivaceus* with *Lactococcus lactis* BFE920 expressing the fusion antigen of *Vibrio* OmpK and FlaB provides protection against multiple *Vibrio* pathogens: A universal vaccine effect. Fish Shellfish Immunol 114, 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2021.05.007>.
- Ma J, Bruce TJ, Jones EM and Cain KD. 2019. A review of fish vaccine development strategies: conventional methods and modern biotechnological approaches. Microorganisms 7, 569. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110569>.
- Matsuura Y, Terashima S, Takano T and Matsuyama T. 2019. Current status of fish vaccines in Japan. Fish Shellfish Immunol 95, 236-247. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.09.031>.
- NFRDA (National Fisheries Research and Development Agency). 1999. Development of preventive methods for a viral diseases of marine fishes. NFRDA, Busan, Korea, 246-253.
- NFRDA (National Fisheries Research and Development Agency). 2000. Development of preventive methods for a viral disease of marine fishes. NFRDA, Busan, Korea, 206-211.
- NIFS (National Institute of Fisheries Science). 2006. Standard manual of olive flounder culture. NIFS, Busan, Korea, 41-45.
- NIFS (National Institute of Fisheries Science). 2020a. Aquatic medicine catalog. NIFS, Busan, Korea, 130-137.
- NIFS (National Institute of Fisheries Science). 2020b. Analysis of medication and disease incidence trends in aquatic animal diseases in South Korea. NIFS, Busan, Korea, 126-219.
- Park SB, Nho SW, Jang HB, Cha IS, Kim MS, Lee WJ and Jung TS. 2016. Development of three-valent vaccine against streptococcal infections in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. Aquaculture 461, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.04.022>.
- Shim JD, Hwang SD, Jang SY, Kim TW and Jeong JM. 2019. Monitoring of the mortalities in olive flounder *Paralichthys olivaceus* farms of Korea. J Fish Pathol 32, 29-35. <https://doi.org/10.7847/jfp.2019.32.1.029>.
- Sohn SG, Choi DL, Do JW, Hwang JY and Park JW. 2000. Mass mortalities of cultured striped beakperch *Oplegnathus fasciatus* by iridoviral infection. J Fish Pathol 13, 121-127.
- Sommerset I, Krossøy B, Biering E and Frost P. 2005. Vaccines for fish in aquaculture. Expert Rev Vaccines 4, 89-101.

<https://doi.org/10.1586/14760584.4.1.89>.

- Song JY, Sasaki K, Okada T, Sakashita M, Kawakami H, Matsuo S, Kang HS, Nakayama K, Jung SJ, Oh MJ and Kitamura SI. 2009. Antigenic differences of the scuticociliate *Miamiensis avidus* from Japan. *J Fish Dis* 32, 1027-1034. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2009.01089.x>.
- Vinay TN, Kim YJ, Jung MH, Kim WS, Kim DH and Jung SJ. 2013. Inactivated vaccine against viral hemorrhagic septicaemia (VHS) emulsified with squalene and aluminum hydroxide adjuvant provides long term protection in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Vaccine* 31, 4603-4610. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.036>.
- Vinay TN, Park CS, Kim HY and Jung SJ. 2014. Toxicity and dose determination of quillaja saponin, aluminum hydroxide and squalene in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Vet Immunol Immunopathol* 158, 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.03.007>.
- Wang Q, Ji W and Xu Z. 2020. Current use and development of fish vaccines in China. *Fish Shellfish Immunol* 96, 223-234. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.12.010>.