

## 백신기반기술로서의 면역증강제



이 나 경

세종대학교 바이오융합공학과  
E-mail: nglee@sejong.ac.kr

18세기말 영국의 외과의사인 에드워드 제너가 천연두를 예방하기 위해 종두법을 도입한 이래 다양한 감염병에 대한 백신이 개발되어 인류는 전염병의 공포로부터 상당히 자유로와지게 되었다. 감염병은 아직도 전인류의 건강과 생명을 위협하는 원인 질병의 31%를 차지하고 있으나 이는 대부분 저개발국가에 해당하며 선진국에서 감염병이 차지하는 비율은 4%에 불과하다[1]. 그러나 아시아에서 발생한 중증 급성 호흡기 증후군(SARS)을 일으키는 코로나 바이러스와 최근 서아프리카에서 확산되고 있는 에볼라 바이러스 등 신종 전염병 발생은 인류의 감염성 질병에 대한 인식을 다시 바꾸는 계기가 되었다. 특히 2009년 발생한 전세계적인 신종 인플루엔자 대유행 당시에는 국가간에 치료제와 백신을 확보하기 위한 치열한 전쟁이 벌어졌다. 백신 생산기업을 가지고 있는 주요 선진국들은 자체생산을 통해 자국민을 위한 백신을 확보해 놓은 상황이었으나 자급능력이 충분하지 않은 나라는 백신확보에 큰 어려움을 겪었다. 이 사건을 계기로 각국에서는 백신주권에 대한 논의가 이루어졌으며, 우리나라도 예외가 아니어서 정부는 백신산업을 국가 기간산업으로 육성하고 백신 자급자족을 달성하려는 목표를 세우게 되었다. 현재 국내에서 접종되고 있는 백신 총 28종 중에서 국내에서 자급가능한 백신은 8종이며 나머지는 수입에 의존하고 있는 실정이다[2]. 이에 정부는 2017년까지 자급가능한 백신을 20종으로 늘려서 자급률을 71%까지 확보한다는

목표를 세우고 백신연구개발과 산업화를 지원하는 정책을 수립하였다. 또한 정부는 2020년까지 백신분야에서 세계 5위로 도약한다는 목표를 담은 '백신사업 글로벌 진출방안'을 발표했다.

백신개발에는 크게 항원, 면역증강제, 백신전달 관련 기술 등의 세 가지 기술이 필요하다. 항원 관련 기술은 방어 면역반응을 유도하는 항원을 디자인하는 기술과 항원을 대량생산하는 기술과 관련이 있고, 면역증강제 기술은 백신을 접종하였을 때 항원에 대한 방어면역반응을 충분히 높게 오랫동안 유지하기 위한 것이며, 마지막으로 백신 전달기술은 백신의 접종경로를 결정한다. 그 동안 백신개발은 주로 항원개발 기술 위주로 이루어져 왔으나 아직까지 개발에 성공하지 못한 감염병에 대한 예방백신을 개발하거나 예방효과가 만족스럽지 못한 백신을 개량하기 위해 면역증강제의 중요성이 부각되고 있다. 현재까지 상용화된 사람백신에 사용되고 있는 면역증강제는 <표 1>의 4종에 불과하며, 일반적으로 사용하는 알루미늄 염 이외의 다른 면역증강제는 소수의 다국적 제약기업이 소유하고 있으므로 일반 백신기업이 사용하기에는 한계가 있다[3]. 본 글에서는 백신개발에서 면역증강제의 필요성과 면역증강제의 종류 및 작용기전을 살펴보고 면역증강제 기술 전망에 대하여 논의하고자 한다.

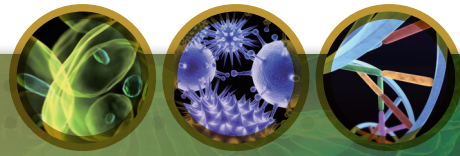


표 1. 현재 사람백신에 사용되고 있는 면역증강제 종류

Adjuvant	Company	Class	Target disease
Alum	Various	Mineral salts	Various
MF59	Novartis	O/W emulsion	Influenza (Fluad)/Pandemic flu
AS03	GSK	O/W emulsion + a tocopherol	Pandemic flu (pandemrix)
AS04	GSK	MPL + alum	HBV (Fendrix), HPV (Cervarix)

### 백신 면역증강제의 필요성

병원균에 대한 면역반응을 유도하기 위해 병원균의 전체 또는 일부를 접종하는데 이를 백신항원이라고 하며, 항원 단독으로는 감염을 예방하기에 충분한 면역반응을 얻을 수 없을 때 면역증강제를 사용하게 된다. 초기에 개발된 백신들은 주로 약독화 생균백신이나 불활화 사균백신들이 주를 이루었으나 과학기술의 발달과 더불어 백신의 안전성에 대한 요구가 증대되어 구조와 성분이 명확한 단위 아백신들이 주로 개발되고 있다. 그러나 단위 아백신은 일반적으로 기존의 백신에 비하여 면역원성이 낮으므로 면역반응을 증가시키기 위해 면역증강제를 사용하는 경우가 많다. 면역증강제를 사용하면 백신에 대한 장기면역원성을 증가시켜 접종회수를 줄이거나 추가접종이 필요하지 않을 수도 있다. 또한 만성질환자나 고령자 등 면역원성이 저하된 사람에서는 백신접종의 효과가 충분히 나타나지 않는 경우가 많으므로 면역증강제 사용이 효과적일 수 있다. 한편, 면역증강제는 백신의 교차반응성을 증가시키는 경향이 있으므로 백신에 포함되지 않은 혈청형 균주에 대한 방어효과의 증가시킬 수 있으며, 인플루엔자백신과 같이 세계적 대유행으로 일시적으로 다량의 백신이 필요한 경우 면역증강제를 사용하여 항원용량을 낮추어 백신 공급량을 늘리는 것도 가능하다. 백신접종에 의해 유도되는 면역반응은 크게 항체성 면역반응과 세포성 면역반응으로 나눌 수 있는데 대부분의 병원성 세균이나 바이러스 감염에는 항체가 기본적인 방어작용을 담당하므로 백신항원에 의해 유도되는 항체만으로도 예방효과가 충분한 경우가 많다. 그러나 지금까지 백신이 개

발되지 못한 감염병은 예방이나 치료에 세포성 면역반응이 중요한 작용을 하는 경우가 많으므로 세포성 면역반응을 유도하는 면역증강제를 사용하면 개발 성공가능성을 높일 수 있다.

동일한 항원을 포함하는 백신이라도 사용하는 면역증강제의 종류에 따라 백신접종 결과가 달라질 수 있다. 최근 사용허가를 받은 자궁경부암백신 중에서 2가백신(서바릭스)는 AS04를 면역증강제로 함유하고, 4가백신(가다실)은 알루미늄 염(alum)을 면역증강제로 사용하고 있다. 두 백신은 모두 인유두종바이러스(HPV) L1 단백질 바이러스 유사입자를 항원으로 사용하고 있으며, 안전성과 HPV 감염 및 자궁경부암 예방효능을 인정받아 시판허가를 받았다. 그러나 임상 시험결과를 비교했을 때 2가백신이 4가백신에 비하여 항체역가와 장기면역원성 측면에서 더 우수하고 백신에 포함되지 않은 바이러스 타입에 대한 교차방어효능도 더 높은 것으로 평가되고 있다[4].

### 면역증강제의 종류와 작용기전

사람 백신에 가장 많이 사용되는 면역증강제는 alum으로 지난 90여 년간 백신 면역증강제로 사용되어 인체에 대한 안전성과 효능이 입증되었다. Alum은 현재 접종되고 있는 대부분의 백신들에 사용되고 있는데, 일반적으로 수산화알루미늄과 인산알루미늄을 사용하나 최근 시판 허가된 자궁경부암백신인 가다실에 사용한 것은 aluminum hydroxyphosphate sulfate이다. Alum은 난용성 염으로 단백질을 흡착하여 단백질 항원의 안정성을 증가시키고 항

## 특/별/기/고

원을 천천히 방출하여 면역세포를 지속적으로 활성화하는 것으로 생각되며, alum에 흡착된 항원은 입자형태가 되므로 면역세포의 탐식작용이 증가한다. 또한 alum 자체가 국소적으로 면역반응을 일으키는데 최근 alum이 세포에 위험 신호(danger signal)로 작용하여 IL1- $\beta$  분비를 유도한다는 보고가 있다[5]. Alum은 주로 Th2-type 면역반응을 유도하므로 항체성 면역반응활성은 우수하나 세포성 면역반응을 일으키지 못한다는 특징이 있다. 따라서 alum은 항체만으로 감염방어가 충분한 경우에는 우수한 면역증강제이지만 세포성 면역반응이 필요한 백신에는 적합하지 않다.

신종인플루엔자 대유행시에 우리나라에서 팬데믹 인플루엔자백신의 필요 항원량을 줄이기 위해 도입되었던 MF59는 squalene을 기반으로 하는 oil in water emulsion 형태의 면역증강제로서 항원에 대한 항체면역반응 유도 활성이 우수한 반면 세포성 면역반응 유도활성은 낮은 편이다. Emulsion 면역증강제는 주로 계절성 인플루엔자백신과 팬데믹 인플루엔자백신에 사용되고 있다.

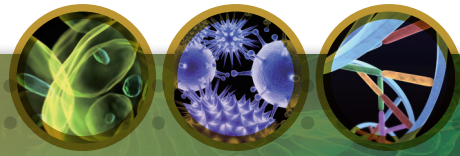
인체의 면역세포는 감염 시에 각각의 병원성 세균이나 바이러스에 특이적인 면역반응을 일으키지만 세균의 세포벽, LPS, 단백질이나 바이러스의 RNA/DNA와 같이 공통적으로 존재하는 분자들에 대응하기 위한 수용체를 지니는데 이들을 pattern recognition receptor(PRR)이라 한다. Toll-like receptor(TLR)는 대표적인 PRR로서 사람에서는 11종이 알려져 있는데 TLR agonist들은 면역세포에 대한 활성이 강하므로 백신 면역증강제로 개발되고 있다[6]. 그람 음성 세균의 세포외막에 존재하는 LPS는 내독소로서 면역세포의 TLR4에 작용하여 강력한 면역반응을 일으킨다. TLR4 agonist는 수지상세포와 대식세포의 수용체에 작용하여 세포를 활성화시켜 항원 탐식활성을 증가시킨다. 또한 사이토카인의 분비를 촉진시키고 세포표면항원 및 MHC 분자의 발현을 증가시켜 T 세포에 대한 항원제시기능을 증가시킴으로써 후천면역반응을 촉진시키는 효과를 갖는다. TLR4 agonist는 항체성 면역반응 증강작용이 우수할 뿐만 아니라 세포성 면역반응도 증강시킨다. 그러나 LPS자체는 매우 독성이 강하므로 lipid A 부분만을 분리하여 비독성화한 면역증강제로 사용되며, monophosphoryl lipid A (MPL)가 대

표적인 예이다[7]. 세균의 DNA는 포유동물의 게놈 DNA와는 달리 CpG motif의 cytosine이 메틸화되어 있지 않으므로 면역세포가 비자기 항원으로 인식하게 되며 이를 인지하는 수용체는 TLR9이다. TLR9 agonist는 수지상세포, 대식세포, NK 세포 및 B 세포 등 다양한 면역세포를 활성화하여 내재면역과 후천면역을 모두 활성화시키며 항체성 면역반응뿐만 아니라 세포성 면역반응도 증강시킨다. TLR9 agonist로 CpG motif를 포함한 oligonucleotide가 면역증강제로 개발되고 있다[8]. 이외에도 TLR2/6 agonist, TLR5 agonist, TLR7 agonist, TLR8 agonist가 면역증강제로 개발되고 있다[9].

점막면역증강제는 점막면역을 유도하기 위해 사용되며 특히 단위 아백신을 점막백신으로 개발하고자 할 때 유용하다. 대표적인 점막증강제로는 세균의 A-B type 독소들이 있다. 독소의 B subunit은 표적세포의 수용체와 결합하여 A subunit이 세포로 들어갈 수 있도록 하며, A subunit은 세포 내에서 생리활성을 나타낸다. 그러므로 독소의 B subunit만을 분리하여 점막면역증강제로 사용하면 세포독성없이 점막면역만을 활성화 할 수 있다. 점막면역증강제를 사용하면 전신성 면역반응뿐만 아니라 점막의 IgA 분비를 활성화하는 장점이 있으나 세포성 면역반응 증강효과는 크지 않은 것으로 알려져 있다.

리포솜은 생체의 세포막과 같이 인지질의 이중막 구조를 가지고 있는 입자를 말하는데 항암제처럼 독성이 강한 물질이나 생체안정성이 낮은 약물을 표적세포나 기관에 전달할 목적으로 개발되었다. 리포솜은 성분과 구조가 생체막과 동일하여 독성이 없으며, 그 자체로는 면역증강활성을 지니지 않지만 양이온성 리포솜은 면역활성이 있어 면역증강제로 개발되고 있다. 리포솜은 제조가 어려운 편이고, 동결보관시 잘 파괴되며, 냉장 보관 시에도 안정성이 낮은 것이 단점이다. 리포솜에 백신항원을 함유시킨 virosome 형태의 백신이 사용되고 있다.

위에서 언급된 여러 면역증강제들 중에서 작용기전이 다른 면역증강제 두 종류를 혼합하여 사용하면 효능 면에서 상승작용을 기대할 수 있다. 최근에는 두 종류의 TLR agonist를 같이 사용하거나, TLR4/TLR9 agonist를 alum



또는 liposome과 혼합하여 면역증강제 시스템으로 개발하고 있다[10]. 면역증강제 시스템은 특히 그 동안 개발에 성공하지 못했던 결핵백신, 말라리아백신, 에이즈 백신이나 암 치료백신 등을 개발하는데 활용되고 있다.

### 면역증강제 기술의 전망

최근 세계적으로 신종인플루엔자를 비롯한 전염병이 창궐함에 따라 국가의 백신 자급자족 여부가 국가안보와 경제에 큰 영향을 미치게 되었고 백신주권이라는 개념이 생겨나게 되었다. 또한 9.11 테러 이후 생물학적 무기를 이용한 공격가능성이 증대함에 따라 각국은 국가안보전략 측면에서 두창백신, 탄저백신과 같은 생물학적 테러에 대응하기 위한 백신을 개발하여 비축하게 되었다. 전염병의 세계적 대유행이나 생물테러 공격이 발생하였을 때 일시적으로 다량의 백신 수요가 발생하며, 접종 후 항체반응을 신속히 유도하는 백신이 필요하게 되는데 이러한 위기상황에 대처할 목적으로 백신에 면역증강제를 적용하면 효과적이다.

선진국에서는 평균수명의 증가로 인구고령화가 진행되고 있어서 그 동안 주를 이루었던 영유아를 대상으로 하는 기초백신 수요보다는 중장년층 이상을 위한 대상포진백신, 폐렴구균백신과 같은 첨단 프리미엄백신의 수요가 증가하고 있다. 고령자는 면역기능이 쇠퇴하여 있으므로 백신에 대한 항체반응이 낮으며 생성된 항체도 활성이 낮고 유지기간이 짧다. 또한 T 세포 면역반응이 잘 일어나지 않으며 반응 유지기간이 짧다. 그러므로 고령자를 대상으로 하는 백신은 항체성 및 세포성 면역반응을 높이는 면역증강제의 필요성이 높다. 최근 백신은 감염성질환 예방뿐만 아니라 암이나 치매, 당뇨병 등 과 같은 만성질환의 예방과 치료백신으로 까지 영역이 확대되고 있다.

전세계백신 시장은 작년 기준으로 47조원에 이르는 거대 시장이지만 사노피 파스퇴르, GSK, 머크, 화이자, 노바티스와 같은 소수의 다국적 제약기업들이 장악하고 있다[2]. 그러나 국내의 백신시장은 정부 접종프로그램의 확대, 필수접종 전염병 확대지정, 백신 접종률 상승, 노인인구의 증가 및 새로운 첨단 프리미엄백신의 필요성에 따라 지속적인

고성장이 예상되며, 이에 따른 면역증강제 기술의 필요성도 증가하고 있다.

이러한 면역증강제 필요성에 부응하여 본 연구실에서는 벤처기업인 아이진(주)와 공동으로 10여년간 면역증강제를 연구하여 TLR4 agonist인 CIA05를 개발하여 새로운 백신 개발에 사용하고 있다[11]. CIA05를 기반으로 하는 면역증강제 시스템 CIA06을 사용한 HPV 백신을 개발하여 1임상 시험에서 안전성과 면역원성을 확인하였고, 현재 2임상시험 진입을 앞두고 있다[12]. 또한 CIA06의 인플루엔자백신과 탄저백신에 대한 감염방어력 증강효과와 백신항원 저감효과를 확인하여 인플루엔자 대유행과 생물테러에 대비한 백신개발에 활용할 수 있는 가능성을 보였다[13]. CIA05를 기반으로 하는 다른 면역증강제 시스템인 CIA08과 CIA09를 사용하여 녹농균백신, 대상포진백신, 결핵백신을 개발하고 있으며, 향후 다양한 백신에 대하여 적용하는 연구를 계속할 계획이다.

### 맺는 말

지금까지 수많은 백신 면역증강제가 개발되어 임상시험 단계에 진입하였으나 실제로 사용허가를 받은 면역증강제는 소수에 불과하다. 면역증강제는 백신의 효능을 증가시키는 반면에 국소 및 전신부작용도 같이 증가시키는 경향이 있고, 장기적으로는 자가면역반응 발생과 같은 부작용에 대한 우려도 남아있어 백신기업과 규제당국은 새로운 면역증강제에 대하여 보수적인 입장을 취하는 경향이 있다. 면역증강제는 백신개발의 기반기술로서 다양한 백신에 적용할 수 있으므로 백신기업은 파이프라인 확보에 유리한 고지를 점할 수 있다. 그러나 면역증강제는 후보물질 개발부터 작용기전연구, 유효성연구, 안전성확보에 이르기까지 개발에 장기간이 소요되는 기술분야이므로 기초부터 개발단계까지 장기적인 관점에서 계획되어야 한다. 백신개발기업에서는 초기단계로부터 진입하기 어려운 점이 있으므로 대학이나 연구소 또는 벤처기업에서 개발한 면역증강제를 도입하거나 공동연구를 통하여 개발기간을 단축시키는 전략이 바람직할 것으로 생각된다. 실제로 다국적 제약기업에서 시판허가를 받은 새로운

## 특/별/기/고

면역증강제는 모두 벤처기업에서 개발한 기술을 이전 받거나 벤처기업을 합병한 후 제약기업에서 백신에 적용하여 개발한 경우이다. 사회적, 경제적, 국가안보차원에서 백신산업의 중요성을 생각할 때 지금이야말로 면역증강제 연구개발에 대한 국가차원의 지원이 매우 필요하다.

### [참고문헌]

1. Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Harvard Univ Press, 1996.
2. 제약산업의 발전방향과 바이오의약품 전략분석 현황. 산업정책분석원, 197-198, 2014.
3. New adjuvants for human vaccines. *Curr Opin Immunol* 22:411-16, 2010.
4. HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine* 32:1595-1601, 2014.
5. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 205:869-82, 2008.
6. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2:947-950, 2001.
7. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol* 183:6186-197, 2009.
8. CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines* 10:499-511, 2011.
9. TLR-7 and -8 agonists as vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines* 10:405-7, 2011.
10. Combination of adjuvants: the future of vaccine design. *Expert Rev Vaccines* 12:733-46, 2013.
11. Characterization of the structure and immunostimulatory activity of a vaccine adjuvant, de-O-acetylated lipooligosaccharide. *PLoS One* 9:e85838, 2014.
12. Comparison of the immune responses to the CIA06-adjuvanted human papillomavirus L1 VLP vaccine with those against the licensed HPV vaccine Cervarix™ in mice. *Vaccine* 30:4127-34, 2012.
13. A combination of the TLR4 agonist CIA05 and alum promotes the immune responses to *Bacillus anthracis* protective antigen in mice. *Int Immunopharmacol* 11:1195-204, 2011.

### 저 | 자 | 약 | 력

### 이 나 경

1979-1983	서울대학교 약학대학, 학사
1983-1985	서울대학교 약학대학, 석사
1985-1991	미국 일리노이대 의과대학 박사
1991-1995	미국 오하이오 주립대/ 아이오와대 의과대학 박사후연구원
1996-2001	CJ 종합기술원 선임/수석연구원
2001-현재	세종대학교 생명시스템대학 교수