

기존 백신의 단점을 보완한 자가증폭 mRNA 코로나19 백신

◇ 세계적으로 널리 사용되고 있는 코로나19 예방용 백신 코미나티주는 초기 예방 효과를 입증했으나, 면역 지속성이 짧아 부스터 샷이 필요. 면역원성이 더 우수한 백신에 대한 미충족 수요 상황에서 저용량으로 더 강력한 면역 반응을 유도하는 자가증폭 mRNA 코로나 백신을 주목

▶ 주요 출처 : Global research, Replicon mRNA Vaccine: Japan Approves World's First self-Amplifying mRNA Vaccine, 2024.1.3, Lancet, Persistence of immune response of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine(ARCT-154) versus BNT162b2, 2024.2.1

■ 지난해 일본 후생노동성은 자가증폭(self-amplifying) mRNA 코로나19 백신 ARCT-154를 세계 최초로 승인(2023.11.28.)

○ 이 백신은 호주 CSL과 미국 Arcturus Therapeutics가 공동개발하고 일본 Meiji Seika Pharma가 일본 내 백신 허가등록·유통을 담당

※ CSL과 Arcturus Therapeutics는 ARCT-154 코로나19 백신을 비롯해 인플루엔자 및 호흡기 감염질환에 대한 백신을 공동으로 개발하는 파트너십 계약을 체결

- 자가증폭 mRNA(sa-mRNA) 백신은 자가증폭에 관여하는 RNA 복제 유전자(RdRP)*가 기존 백신의 구성 요소에 추가되어 저용량으로도 항원 단백질을 지속적으로 더 많이 발현하는 mRNA 백신 플랫폼으로,

- 저용량(기존 백신의 1/6), 1회 접종만으로 항체를 충분히 생성할 수 있어 부작용은 낮추고 제조 비용은 줄일 수 있다는 장점을 보유

* RdRP(RNA dependent RNA polymerase)는 RNA를 주형으로 해서 RNA를 복제하는 효소

< 기존 vs 자가증폭 mRNA 백신 디자인 >

A. Conventional non-amplifying mRNA



B. Self-amplifying mRNA (replicon)



◇ 기존 mRNA 백신(A)과 달리 자가증폭 mRNA 백신(B)은 자가증폭(self-amplifying)에 관여하는 RdRP를 암호화하는 4개의 유전자(nsP1~4)와 RdRP가 결합하는 서브게놈 프로모터(Subgenomic promoter)가 삽입

출처: Global research, Replicon mRNA Vaccine: Japan Approves World's First self-Amplifying mRNA Vaccine, 2024.1.

■ 임상시험을 통해 자가증폭 mRNA 백신은 기존 백신 대비 저용량으로 더 강한 면역 반응을 유도하여 오래 지속되는 것을 확인

○ 이번 승인은 베트남에서 수행된 효능 연구(1만 6천명 대상)*와 3상 임상(828명 대상)**에서 안전성과 높은 면역원성을 입증한 결과에서 비롯

* 면역원성과 예방률을 평가, 면역원성은 체내 생성된 항체의 종류와 양을 측정

** 백신 제조 시스템 개선 프로젝트의 일환으로 일본 후생노동성의 자금 지원으로 수행, 임상시험 등록부(jRCT 20712220080)에 등록(허가 번호: 1212-3)

○ 3상(ARCT-154 부스터 샷)에서 기존 코미나티주(BNT162b2)* 대비 저용량으로 대량의 항원 단백질을 발현하여 강한 면역 반응을 유도하고 오랫동안 면역 효과가 지속되는 것으로 확인

* BioNTech과 Pfizer가 공동 개발한 코로나19 백신으로, 미국 FDA로부터 긴급 사용 승인 (2020.12)을 받아 전 세계적으로 널리 사용되고 있는 코로나19 예방용 백신

- (임상 대상자) 최소 3개월 전 BNT162b2를 3차 접종받은 일본 성인(18~77세)

- (실험군) ARCT-154를 5µg 용량으로 1회 추가 접종받은 420명 피험자

- (대조군) BNT162b2를 30µg 용량으로 1회 추가 접종받은 408명 피험자

- (평가) 1회 추가 접종 후 1일, 29일, 91일, 181일에 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질(항원)에 대한 평균 항체역가(Geometric mean titer, GMT)*를 측정

* 백신에 의해 유도된 항체의 기하 평균 역가로 백신의 면역원성을 평가하는 지표이며, 대조군 대비 실험군의 GMT 비율로 실험군 백신의 비열등성을 평가

- (결과) 추가 접종 6개월 후 ARCT-154는 BNT162b2 보다 우한주(Wuhan-Hu-1) 및 오미크론 변이주(Omicron BA4/5)에 대한 중화 항체를 약 2.2배 많이 생성

○ ARCT-154는 항원 mRNA의 자가증폭이 가능하여 BNT162b2(30µg) 대비 저용량(5µg)으로 강한 면역 반응을 유도, 면역 반응이 오랫동안 지속

- (접종 1개월 후) ARCT-154의 GMT는 우한주(1.44배)와 오미크론 변이주(1.31배) 항원 모두에서 BNT162b2 대비 약 1.4배 높은 것으로 측정

* ARCT-154와 BNT162b2의 GMT는 1일 대비 GMT 값이 급격히 증가하는 추세

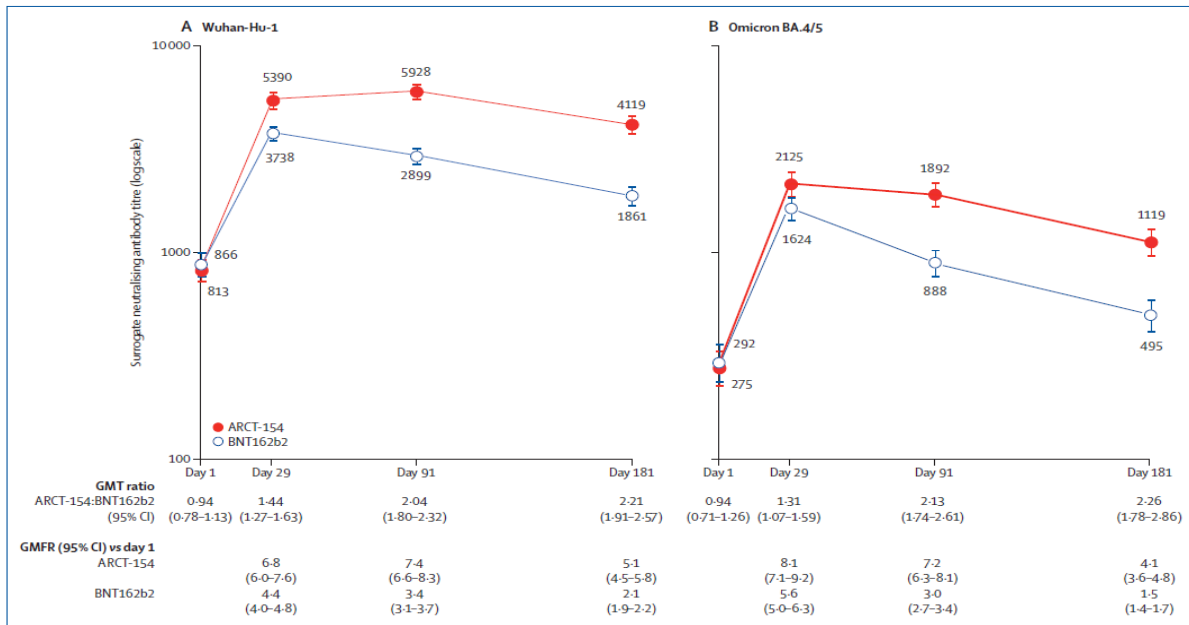
- (접종 3개월 후) ARCT-154의 GMT는 우한주(2.04배)와 오미크론 변이주(2.13배) 항원 모두에서 BNT162b2 대비 약 2배 높은 것으로 측정

* ARCT-154의 GMT는 1개월 대비 증가(우한주)하거나 감소세(오미크론 변이주)도 완만하나 BNT162b2의 GMT는 1개월 대비 빠른 감소 추세

- (접종 6개월 후) ARCT-154의 GMT는 우한주(2.21배)와 오미크론 변이주(2.26배) 항원 모두에서 BNT162b2 대비 약 2.22배 높은 것으로 측정

- ※ ARCT-154의 GMT는 3개월 대비 감소세를 보였으나, BNT162b2 대비 매우 느리게 감소. 또한 332명 중 128명의 GMT는 안정적이거나 증가세가 유지된 것으로 관찰
- (결론) ARCT-154의 평균 항체 역가는 부스터 샷 접종 1개월 후부터 BNT162b2 보다 높았으며 BNT162b2 대비 매우 느린 감소세를 보임
- (시사점) ARCT-154는 BNT162b2(30µg) 대비 저용량(5µg)으로도 강한 면역 반응을 유도하고 오랫동안 생성된 항체가 유지

< ARCT-154와 BNT162b2 백신의 면역 반응 비교 >



- ◆ ARCT-154와 BNT162b2 백신의 부스터 샷 접종 후, GMT(중화항체의 평균역가) 비교
- (A) 우한주에 대한 GMT 비교 : 부스터 샷 접종 1개월 후부터 ARCT-154(붉은색, 5µg 접종)는 BNT162b2(파란색, 30µg 접종) 보다 높은 측정치를 보이며 더 오래 유지되는 것을 확인
- (B) 오미크론 변이주에 대한 GMT 비교 : ARCT-154가 BNT162b2 보다 더 강한 면역 반응이 오랜 기간 유지되는 것을 확인

출처 : Lancet, Persistence of immune responses of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2, 2024.2.1

■ mRNA 백신은 신변종 감염병 뿐만 아니라 종양·희귀·난치질환 등의 백신 치료제 개발에 폭넓게 적용 가능한 미래 치료기술로 대두

- mRNA 백신의 가장 큰 장점 중 하나는 병원체(비활성화된 바이러스 자체)가 아닌 병원체의 염기서열 정보만 알면 된다는 점
- 따라서, mRNA 제작기술은 백신을 만드는 시간과 비용을 획기적으로 단축할 수 있으며 인체 유전체에 병합되지 않아 DNA 백신 보다 안전
- ※ 기존 바이러스 백신은 비활성화 또는 바이러스 사체를 활용하기 때문에 이를 얻기 위한 세포배양 및 증식에 많은 비용과 시간이 소요

- ※ 단백질 백신은 부작용이 낮아 안전성은 우수하나, 단백질을 생산·정제가 어려워 백신제작에 많은 시간이 소요(최단 1년, 보통은 2년정도)
- mRNA는 신종 감염병, 희귀질환, 항암 분야에 폭넓게 적용 가능한 차세대 치료기술로 인식
 - 메르스, 사스, 코로나 등 새로운 감염병 예방에 널리 활용될 것으로 전망
 - ※ 지카바이러스, 인플루엔자, 말라리아, 결핵, 대상포진 등에 대한 mRNA 백신이 개발 중
 - 암세포 수십 개의 항원을 동시 표적하는 mRNA 백신에 환자 맞춤형 신생 항원을 발현시켜 항암 면역 치료 효과를 높인 암백신 개발 중
 - ※ 암은 빠른 돌연변이로 체내 면역반응을 회피하여 치료가 어려움. mRNA를 활용하여 한 번에 여러 돌연변이를 표적화하는 백신을 제작하여 암세포의 면역 회피를 차단
 - 희귀·난치질환 극복을 위한 mRNA는 결핍 단백질을 발현하는 RNA 치료제 개발에 활용 가능
- 이처럼 가치와 가능성이 높고 전망되는 **mRNA 백신에 대해 자가증폭과 같은 새로운 플랫폼을 적용하기 위해 노력**
 - 코로나19 sa-mRNA 백신, 고형암 치료를 위한 sa-mRNA 백신 개발이 임상 단계에 진입
 - ※ 해외 기업에서 Arcturus Therapeutics, HDT Bio, GlaxoSmithKline, Elixirgen Therapeutics, VLP Therapeutics, Imperial College London, Gristone Bio에서 개발한 7개 코로나19 sa-mRNA 백신이 임상시험 중
 - ※ Gristone Bio가 개발한 고형암 sa-mRNA 암백신이 임상 단계에 진입
 - 그 외 전임상 단계에서 에볼라, HCV, HCMV, HIV, 인플루엔자, 말라리아, 광견병, RSV, 지카, Streptococci, toxoplasma gondii 및 단백질 대체 치료제 등이 개발 중
- 국내에서도 sa-mRNA 기반으로 다양한 적응증에 대한 백신 개발 뿐만 아니라 전달기술 개발 추진 중
 - 한국생명공학연구원에서 sa-mRNA 기반으로 범용 코로나 및 인플루엔자 비강 백신을 개발 중이며, sa-mRNA를 근육과 비강으로 전달하는 신규 이온화 지질도 개발 중
 - 현재 임상 1상 시험 중인 큐라티스의 코로나19 백신, QTP104은 LIONS(지질 무기질 나노입자) 기반의 전달 시스템을 사용
 - 전북대에서는 saRNA 기반 백신 플랫폼을 이용한 구제역 및 돼지 인플루엔자 백신을 개발 중

바이오 분야의 국내외 이슈를 살펴보기 위해 작성한 BioINwatch는 국내외 다양한 분석 보고서, 언론 기사 등을 참고하여 작성되었으며, 생명공학정책연구센터의 공식 견해는 아닙니다. 본 자료는 국가생명공학정책 연구센터 홈페이지(<http://www.bioin.or.kr>)에서 다운로드가 가능하며, 인용시 출처를 명시해주시기 바랍니다.

참고 기존 백신의 단점을 보완한 2세대 코로나19 백신 개발 가시화

◇ 코로나19 대응을 위해 우리나라를 비롯해 전 세계 곳곳에서 백신(모더나, 화이자, 아스트라제네카 등)이 접종 중이나, 최근 효능, 생산 및 유통 등 기존 백신의 한계점을 해결할 수 있는 2세대 백신 개발이 가속화되고 있고 조만간 상용화를 통해 전 세계에 공급이 가능할 것으로 기대

▶ 주요 출처 : Scientific American, The Second-Generation COVID Vaccines Are Coming, 2021.1.20.; Nature, How COVID unlocked the power of RNA vaccines, 2021.1.12

■ 전 세계적으로 코로나19에 대응하기 위해 다양한 백신이 개발 중이며, 일부 백신은 긴급사용승인을 통해 접종 진행

- 코로나19 대유행이 처음 발생한 지 1년이 지난 지금, 지난해 말부터 영국, 미국 등 전 세계 곳곳에서 3가지 코로나19 백신을 중심으로 접종이 추진
 - 모더나, 화이자-BioNTech가 각각 개발한 2가지 백신은 모두 mRNA로 알려진 새로운 플랫폼기술을 사용
 - 세 번째는 영국의 옥스포드 대학과 AstraZeneca에서 개발한 기존 백신 형태로 침팬지 바이러스를 사용
 - ※ 이외 러시아, 중국 및 인도에서 자체 백신을 출시했지만 일부 국가를 제외하고 널리 승인받지 못한 상황
- 하지만 현재 접종 중인 백신만으로 코로나19 대유행을 종식하기에는 충분하지 않다고 예상
 - 전문가들은 영국과 남아프리카 등에서 더 전염성이 높은 종류의 변이 바이러스가 발생하는 것을 우려하고 있으며,
 - 화이자와 모더나의 mRNA백신은 -20°C 또는 -70°C의 콜드체인에서 유통되어야 하기 때문에 엄청난 비용이 발생하고, 아프리카나 남미의 가난하고 밀접한 지역에서는 유통이 불가능한 점도 지적
 - 그러나 무엇보다 가장 중요한 문제는 “효능”, 즉 백신 접종 후 사람들이 얼마나 오랫동안 면역 상태를 유지하는 것인가에 있다는 점을 강조
- 다행스러운 점은 효과적이고 저렴하며 유통하기 쉬운 형태의 다양한 코로나19 백신이 개발 중

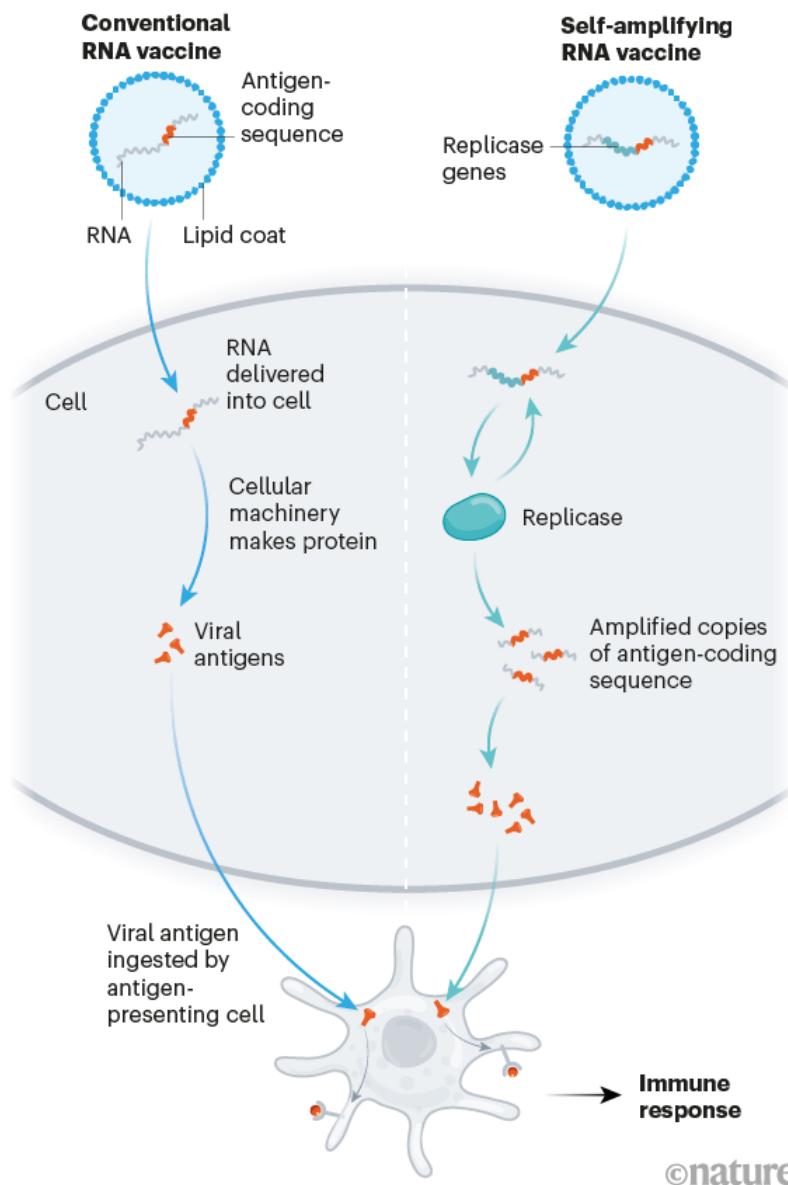
Scientific American은 새로운 기술이 적용된 “2세대(second-generation)” 백신 후보 240여 종이 개발되고 있다고 강조

○ 240여 종의 백신 후보 중 가장 잠재력이 높은 3가지의 백신 후보에 대해 상세하게 소개

< ① 자가 증폭 RNA(Self-Amplifying RNA) 백신 >

- (개요) 기존에 승인된 mRNA 백신과 동일한 방식으로, 항원이 되는 바이러스의 일부 유전물질(코로나19 바이러스의 스파이크 단백질 등)을 인간 세포에 넣어 인체가 항원 단백질을 생산하여 항체 형성을 유도

< 기존 RNA 백신과 자가증폭(self-amplifying) RNA 백신 비교 >



출처 : Nature, How COVID unlocked the power of RNA vaccines, 2021.1.12

- (특징) 기존 mRNA 백신과 다른 점은 백신 구성요소 중에 자가증폭(self-amplifying)에 관여하는 복제유전자(replicase)를 삽입하여 인체 세포 안에서 항원에 해당하는 유전물질을 자가증폭하여 항원 단백질을 보다 많이 생산하기 때문에 백신 사용량을 줄일 수 있는 특징 보유
- (장점) 1회 접종만으로 항체를 충분히 형성할 수 있어서 비교적 적은 비용으로 백신 접종이 가능
 - ※ 독일의 BioNTech, 벨기에의 Ziphys Vaccines 등에서 자가증폭 RNA 백신을 개발 중

< ② 아단위단백질(Protein Subunit) 백신 >

- (개요) 바이러스의 표면이나 세포막을 구성하는 특정 단백질 조각(펩타이드, peptide), 다당류 등을 주요 성분으로, 전체 바이러스 또는 유전물질이 아닌 특정 단백질 부분(아단위단백질, protein subunit)을 백신으로 접종
- (특징) 유전자재조합 기술을 이용해 생물반응기에서 코로나19 바이러스 스파이크 단백질 등 항원 단백질을 저렴하게 대량으로 생산할 수 있으나, RNA 백신보다 생산에 시간이 더 많이 소요되고 낮은 면역반응을 보이기 때문에 면역증강제(adjuvant)를 함께 투여 필요
- (장점) 냉장온도인 2~8°C에서 보관할 수 있어 유통이 더욱 쉬우며, 부작용이 적고 안전하다는 특징 보유. 이미 인플루엔자, 백일해, 말라리아 백신 등에 사용
 - ※ 미국 Novavax는 현재 임상 3상을 진행 중이며, 국내기업인 SK바이오사이언스는 임상 1상을 진행 중

< ③ 나노입자(Designed Protein Nanoparticle) 백신 >

- (개요) 스파이크 단백질 전체를 주입하는 대신, 바이러스의 수용체 결합 도메인(RBD), 즉 인간 세포와 직접 결합하는 스파이크 단백질의 일부만 백신으로 제작
- (특징) 축구공 모양의 구형 나노입자 표면에 RBD 단백질을 부착하여 백신을 제작하는 방식으로 항원을 더 많이 노출할 수 있음
- (장점) 바이러스의 스파이크 단백질 전체 부위를 사용하는 것보다 최소 10배 더 높은 항체반응 유도 가능
 - ※ 미국 워싱턴대 연구팀은 RBD 60개를 표면에 노출시키는 나노입자 백신을 제작하여 강력한 중화항체 반응을 확인