



서울대학교

연구처 연구지원과

보도자료

보도일시: 2015. 6. 17(수) 조간부터 보도해주시기 바랍니다

배 포 일	2015. 6. 15(월)	매 수	6매
담당과장	김 광 현	배포부서	기획처 홍보팀
자료문의	박태은 박사 02-880-4816		

신개념 백신 전달체 개발로 가축 경구백신 실용화의 문을 열다

□ 연구진

- 조종수 교수 (서울대학교 농업생명과학연구원 연구교수)
- 최윤재 교수 (서울대학교 농업생명과학대학 농생명공학부 교수)
- 강상기 교수 (서울대학교 그린바이오과학기술연구원 조교수)
- Bijay Singh 박사 (서울대학교 농업생명과학연구원 선임연구원)
- Sushila Maharjan 박사 (서울대학교 농업생명과학연구원 선임연구원)

□ 내용 및 의의 :

서울대학교 조종수/최윤재 교수 연구팀은 회장 표적방출형 점막점착성 백신 전달체를 최초로 개발하고 효과를 검증하여 세계적 학술지인 Biomaterials (해당분야 상위 2.6%)에 최근호 (2015년 5월 15일 공개)를 통해 발표(논문제목: Attuning hydroxypropyl methylcellulose phthalate to oral delivery vehicle for effective and selective delivery of protein vaccine in ileum)하였다.

가축 경구백신은 기존 주사백신과 다르게 점막면역반응을 일으킨다는 측면에서 중요성과 필요성이 인정되어 왔지만 낮은 면역유도 효율로 인해 실제 산업화가 어려웠다. 이에 백신을 소화장관에서 보호하고 점막면역 림프절에 전달함으로써 점막면역 효율을 높이기 위한 다양한 시도가 있었으나 산업적 이용가능성이 높고, 점막 점착성이 우수하며, 회장에 표적하여 항원을 방출하는 고분자 전달체 개발에 성공한 사례가 없었다.

이번 연구에서는 기존에 널리 이용되고 있는 장용성 고분자인 HPMCP에 티올화 함으로써 이중 에멀전을 통한 미립자 형성을 용이하게 하였고, 장 점막 점착성을 향상시켜 소장세포에 오래 머무르게 할 뿐만 아니라, 회장 pH에서 용해됨으로써 점막면역 림프절이 많은 곳에 효율

적으로 항원을 방출하도록 하여 우수한 백신 전달 효과를 보였다.

위 연구를 통해 개발된 T-HPMCP는 경구백신의 실용화에 있어서 가장 큰 문제점으로 지적되어왔던 백신의 면역증진효과를 획기적으로 개선하여 이 분야의 괄목할만한 기술적 진보를 이루었으며 가축 경구백신 개발에 있어 대한민국이 선도적인 위치를 선점할 수 있게 되었다.

□ 연구진 소개

1. 조종수 교수: 1979년 동경공업대학 고분자공학 박사학위를 취득한 후, 1998년 8월까지 전남대학교 공과대학 교수로 재직하였으며, 1998년 9월부터 2010년 8월까지 서울대학교 농업생명과학대학 농생명공학부 교수로서 연구활동을 하다가 퇴임 후 서울대학교 농업생명과학연구원 연구교수로서 꾸준히 연구활동을 하면서 350여편의 SCI급 논문 게재 및 67건의 특허출원 및 등록 실적을 내고 있다. 주요 연구 분야는 동물치료 및 예방을 위한 백신 전달체, 유전자 전달체 및 세포외 기질 개발이 있다.
2. 최윤재 교수: 1987년 North Dakota University에서 축산생명공학 박사학위를 취득한 후, 1998년부터 현재까지 농업생명과학대학 농생명공학부 교수로 재직하며 200여편의 SCI급 논문 게재 및 55건의 특허등록 성과를 내고 있다. 기존 전통 축산분야에 생명공학 및 소재공학 등 첨단기술을 도입한 뛰어난 연구성과들로 국제수준의 축산학으로 도약하는 데 중요한 역할을 수행하고 있다. 주요 연구분야로는 가축 점막면역백신 개발, 항생제 대체제 사료첨가제 개발, 및 친환경 기능성 축산식품 개발 등이 있다.
3. 강상기 교수: 2006년 서울대 동물생명공학전공에서 박사학위 취득 후, 미국 Texas A&M대, Scott & White 연구소에서 단백질 치료제의 개발 및 대량생산관련 연구를 수행하였고, 서울대학교 BK연구교수로 4년 6개월을 재직한 뒤, 최근 설립된 서울대 평창캠퍼스 신규 교수요원으로 2013년 5월 서울대 그린바이오과학기술연구원 친환경경제동물연구소 조교수로 부임한 이래, 기존 전통 축산분야에 생명공학 및 신소재공학 기술을 접목하여 기술집약적 친환경축산으로 발전시키기 위한 연구를 수행해 오고 있다.
4. Bijay Singh 박사: 2011년 선문대 생화학전공 박사학위 취득 후, 현재까지 농업생명과학연구원 선임연구원으로 재직하면서 조종수 교수, 최윤재 교수, 강상기 교수와 함께 다양한 연구를 수행해 왔다. 특히 수인성 질병 예방을 위한 가축백신 전달체 개발을 주력으로 수행해 오고 있다.
5. Sushila Maharjan: Sushila Maharjan 박사(Bijay Singh 박사와 부부)는 2011년 선문대 생화학전공 박사학위 취득 후, 현재까지 농업생명과학연구원 선임연구원으로 재직하면서 조종수 교수, 최윤재 교수, 강상기 교수와 함께 다양한 연구를 수행해 왔다. 특히 수인성

질병 예방을 위한 가축백신 adjuvant 개발 및 가축백신 전달체 개발을 주력으로 수행해 오고 있다.

□ 연구비 지원 프로그램

1. 농림부 가축질병대응기술개발사업 Project code 313014-03
2. BK21 플러스 사업

□ 관련사진(연구책임자 및 연구관련 사진)

1. 조종수 교수



2. 최윤재 교수



관련 자료

신개념 백신 전달체 개발로 가축 경구백신 실용화의 문을 열다

2015. 6. 15

서울대학교

Title: 신개념 백신 전달체 개발로 가축 경구백신 실용화의 문을 열다

1. 연구 배경 및 현황

국가적으로 큰 손실을 가져오는 가축전염병은 대부분 물과 사료를 통해 감염이 되는 수인성 질병에 속한다. 이러한 수인성 질병의 경우 기존의 주사 백신방법으로는 효과적인 방어가 어렵다. 주사백신은 IgG 반응을 유도하여 전신면역반응만 유발할 수 있지만 점막 면역의 주요 면역글로불린인 IgA 반응 유도는 불가능하기 때문이다. 그에 반해 '경구백신'은 기존 주사방식의 백신이 구현하기 어려운 점막면역 활성화에 의한 분비형 항체인 IgA 생산 유도를 통해 병원체를 감염경로 상에서 초도에 방어할 수 있다는 장점이 있고, 주사방식 백신과 비교하여 생산에 있어서 고도의 멸균 및 정제 과정을 거치지 않아도 된다는 점에서 용이하며, 백신접종이 경구섭취를 통해 진행되기 때문에 대상 가축 또는 환자가 주사로 인한 스트레스를 받지 않는다는 특징이 있다.

그러나 경구백신은 위의 낮은 pH, 소화 장관의 각종 영양소 분해효소 등에 의해 변성되어 그 고유 기능을 잃기 쉽고, 오히려 점막면역을 일으키지 않고 무반응성이 일어나는 '경구 면역관용'을 일으킬 우려가 있다. 또한 경구백신이 안전하게 소화 장관까지 전달되더라도 점막 면역활성을 위한 항원통과 세포인 M 세포로의 전달효율이 떨어져 그 효과가 매우 저조하다. 따라서 경구백신을 외부 요소들로부터 보호하면서 Peyer's patch에 효율적으로 전달할 수 있는 '백신전달체' 개발의 필요성이 강조되어 왔다.

2. 연구 내용 및 결과

효과적인 경구투약을 위해 위의 낮은 pH에서 녹지 않고, 소장 pH에 용해됨으로써 약물을 방출하는 pH 민감성 고분자들이 이용되어 왔다. 그 중 hydroxypropyl methylcellulose phthalate(HPMCP)는 가장 널리 이용된 장용성 고분자 중 하나로서 pH 5.5에서 용해되는 특징이 있다. 하지만, 미립자 제조가 어렵고, 장 점막 점착성이 미흡하여 장에 머무르는 시간이 짧으며, M 세포가 많은 회장 부위에 도달되기 전 십이지장에서 빠르게 방출된다는 단점이 있었다.

본 연구팀에서는 HPMCP에 티올기(thiol)를 도입함으로써(T-HPMCP) HPMCP의 단점들을 극복하고 회장 표적 조절방출형 백신 전달체를 최초로 구현하였다. T-HPMCP를 합성하기 위해 HPMCP에 티올기(-SH)를 포함하는 아미노산인 시스테인을 15.5 mol-%로 도입하였다. T-HPMCP는 산업적으로 이용 가능한 유기용매인 디클로로메탄에 용해되어 이중 에멀전을 통한 미립자 제조가 용이하게 됨을 발견하였다. T-HPMCP에 본 연구팀에서 개발된 M 세포 표적형 돼지 적리 단백질 백신(M-BmpB)을 이중 에멀전 방식으로 담지한 결과 균일한 미

립자(약 3.7 마이크로미터)가 제조되었다. T-HPMCP 미립자가 돼지 소장점막에서 점착되는 정도를 확인한 결과 기존 HPMCP 미립자에 비해 1.72배 향상된 점막점착성을 보였는데, 이는 장 점막에서의 정체시간이 증가됨으로써 경구백신 효율이 증가됨을 시사한다. 또한 티올기 도입이 HPMCP의 pH 민감성을 변화시켜, HPMCP가 십이지장/공장의 pH인 5.5에서 백신을 빠르게 방출하는 반면, T-HPMCP는 회장 pH인 7.4에서 백신을 방출하는 특성을 보였다. 즉, 점막면역에서 중요한 부위인 회장에 표적하여 항원을 방출함으로써 점막면역 효율을 향상시킬 수 있는 것이다.

실제 T-HPMCP에 항원을 담지시켜 쥐에 경구투여한 결과 우수한 IgG 및 IgA 반응 뿐만 아니라 강력한 기억 T 세포 반응을 보임으로써 T-HPMCP가 경구 백신전달체로서, 그리고 면역 증강제로서 효과적임을 확인하였다.

본 연구는 기존의 장용성 제제인 HPMCP를 티올화 함으로써 회장 표적방출형 점막점착성의 고효율 경구백신 전달체를 최초로 발명하였고, *in vitro*와 *in vivo* 실험을 통해 우수한 백신 전달 효율을 검정했다는 데 그 의의가 있다.

3. 연구 성과 및 향후 계획

본 연구를 통해 개발된 회장 표적 방출형 점막점착성 고분자는 기존의 entering coating 제와는 달리 M 세포가 많이 발현하고 있는 회장부위에서 선택적으로 방출을 시킬 수 있는 특징과 티올기 도입을 통한 점막점착성을 부여함으로써 소장세포에서 오래 머무를 수 있어서 기타부위에서의 항원의 손실을 최소화시켜 효율적으로 면역세포에 의해 포식이 되어 특정 항원에 대한 면역반응을 일으킬 수 있는 특징이 있다. T-HPMCP는 목적동물인 돼지실험을 통해 최적화함과 동시에, 산업체와의 공동연구를 통해 제품화 계획에 있다. 위 연구는 경구백신의 실용화에 있어서 가장 큰 문제점으로 지적되어왔던 백신의 면역증진효과를 획기적으로 개선함으로써 가축경구백신 분야의 괄목할만한 기술적 진보를 이룬 것으로 평가된다.