



2016. 3. 17.(목) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.

문의 : 이해선 연구원(02-880-4816)

연구책임자 최윤재 교수, 조종수 교수 (02-880-4807,4868) / 교신저자

연구진 Sushila Maharjan, Bijay Singh 연구원(02-880-4868) / 공동 제1저자

경구백신 전달의 병목현상을 해결

경구백신의 흡수효율을 증진시켜 효율적인 경구백신 시스템 구축

경구백신은 기존 주사백신과 다르게 점막면역반응을 활성화시켜 수인성 질병 원인균의 주된 감염부위인 점막에서 초도에 방어를 할 수 있기에 백신 개발에 있어 그 중요성과 필요성이 인정되어 왔다. 그러나 항원 단백질로 구성된 경구백신의 경우 소화 장관을 통과하면서 체내 효소에 의해 분해되거나, 소장상피세포에서의 낮은 흡수율 등으로 인해 주사백신보다 면역유도 효율이 낮다는 점은 극복해야 할 난관중의 하나였다.

서울대학교 농생명공학부 최윤재/조종수 교수 연구팀은 경구투여한 백신이 소장상피에서 항원을 포집하는 M세포로 통과되는 효율이 낮다는 점에 착안하여, mRANKL(receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand) molecule을 주입하여 소장상피세포 중 M세포의 개수를 증가시킴으로써 항원의 흡수효율개선을 통한 경구백신의 면역유도 효율증진을 검정하여 세계적인 학술지인 Biomaterials (해당분야 상위 2.6%)에 최근호 (2016년 Volume 84)를 통해 발표(Systemic administration of RANKL overcomes the bottleneck of oral vaccine delivery through microfold cells in ileum)하였다.

이번 연구는 최근 점막면역학분야에서 세계적인 이슈인 RANKL을 재조합방법으로 생산한 후에 복강으로 주입하여 소장 상피세포가 M 세포로 분화되도록 유도하고, 창자간막림프절(MLN:mesentric lymph node)과 비장의 항원포집세포(수지상세포, 대식세포)의 수를 증진시킨 것을 검증하였다. 소장에서 항원을 포집하여 항원의 정보를 면역세포에게 전달하는 역할을 하

는 M 세포의 개수를 효율적으로 증진시킨 후 항원을 pH-sensitive하고 점막점착성을 갖는 고분자미립자에 담지하여 경구로 투여하여 면역반응을 유도하면 M세포에 의해 항원이 포집되는 효율이 증진될 뿐만 아니라 소화 장관에서 항원 특이적인 항체와 혈중 항체가 증진되는 것을 검증하였다.

이 연구는 세계적으로 처음으로 RANKL을 투여하여 소장의 M세포 개수를 증진시킨 후 경구로 면역을 시켜 효율적인 점막면역을 유도한 사례이다. 위 연구를 통해 기존의 경구백신의 병목이었던 항원의 흡수효율이 낮은 문제점을 획기적으로 개선함으로써 괄목할만한 기술적 진보를 이루었으며, 경구백신 개발에 있어 대한민국이 선도적인 기술을 보유할 수 있게 되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 연구진 이력사항

연구결과

Systemic administration of RANKL overcomes the bottleneck of oral vaccine delivery through microfold cells in ileum

Sushila Marharjan*, Bijay Singh*, Tao Jiang, So-Yeon Yoon, Hui-Shan Li, Girak Kim, Min Jeong Gu, Soo Ji Kim, Ok-Jin Park, Seung Hyun Han, Sang-Kee Kang, Cheol-Heui Yun, Yun-Jaie Choi and Chong-Su Cho
(Biomaterials, 2016, 84: 286-300)

항원을 경구로 투여하여 성공적인 경구백신을 개발하기 위하여서는 여러 가지 난관을 극복하여야 한다. 예를 들어 경구로 투여한 항원이 소화장관의 여러 효소에 의한 분해되는 문제점, 소장 상피 M 세포에 의한 흡수효율이 낮은 문제점 등이 존재한다. 이러한 문제점은 경구백신 개발에 있어서 모두 극복해야 할 문제이지만 그 중에서도 투여한 항원이 효율적으로 소장상피 M 세포에 의해 트랜스사이토시스(transcytosis) 되어 면역세포에게 전달 되는 것은 굉장히 중요한 단계이자 경구백신 개발에 있어서 해결해야 할 난관 중의 하나이다. 최근 RANKL(receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand)이 소장 상피세포 중 enterocyte에 작용하여 enterocyte를 M세포로 분화시킨다는 연구결과에 기반하여 우리 연구팀은 transmembrane RANKL(mRANKL)을 재조합방법으로 생산한 후에 복강 투여하여 소장의 M세포의 분화를 유도 하여 경구로 백신을 투여 시 항원흡수 촉진 가능한 상태로 만드는 전략으로 경구백신의 흡수효율을 촉진하고자 하였다.

그 결과 mRANKL 재조합단백질을 마우스에 복강주사로 투여하게 되면 소장 상피의 M 세포의 개수가 증가되는 것을 확인 하였고 그 뿐만 아니라 창자간막림프절(MLN:mesentric lymph node)과 비장의 항원포집세포 (수지상세포, 대식세포)의 비중이 증진된 것을 검증하였다. 이어 M세포의 개수가 증진된 마우스에 항원을 pH-sensitive하고 점막점착성을 갖는 고분자 미립자에 담지하여 경구로 투여 시 개수가 증가된 M세포에 의해 항원이

포집되는 효율이 증진되게 되고 소화장관에서 항원 특이적인 항체와 혈중 항체의 유도가 증진되는 것을 검증하였다. 뿐만 아니라 mRANKL의 M 세포 분화 유도 전략은 궁극적으로 비장의 메모리 B 세포, effector 메모리 CD4+ T 세포가 증가하게 하는 것을 면역세포 분석을 통하여 검증하였다.

이 연구는 세계적으로 처음으로 RANKL을 복강투여를 통해 M세포 개수를 증진시킨 후 경구면역을 시켜 효율적인 점막면역을 유도한 사례이다.

용 어 설 명

1. RANKL

- Receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand 의 약자로써 RANK의 작용 리간드이다. RANKL은 막단백질 형태로 존재하는 TNF 패밀리에 속한다.

2. mRANKL

- 세포막관통형태 (transmembrane)의 RANKL을 가리킴. 그 외에 분비형태의 (secretory) RANKL은 sRANKL로 관용 된다.

3. M 세포 (Microfold cell)

- 소장에서 면역을 담당하고 있는 기구인 Peyer's patch에 존재하는 세포로써 소장 상피세포의 한 종류이다. 소장내로 들어오는 항원을 트랜스사이토시스 시킬 수 있는 능력이 있어 Peyer's patch의 면역세포에게 항원을 전달해 준다.

4. 트랜스사이토시스 (Transcytosis)

- 세포 형질막이 있는 측면으로부터 다른 측면으로 수송되는 엔도사이토시스(endocytosis)의 일종

연구자 이력사항 - 최윤재 교수 -

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 농업생명과학대학
 농생명공학부 교수
- 전 화 : 02-880-4807
- E-mail : cyjcow@snu.ac.kr



2. 학력

- 1973 - 1980 서울대학교 축산학 학사
- 1981 - 1983 서울대학교 축산학 석사
- 1984 - 1987 미국 North Dakota 주립대학교 박사

3. 경력사항

연도(부터-까지)		기관명	직위(직명)
1988	현재	서울대학교 농생명공학부	교수
1998	현재	한국과학기술한림원	정회원
2012	현재	서울대학교 그린바이오과학기술연구원	친환경경제동물연구소 소장
2004	현재	중국 연변농학원	겸임교수
2015	현재	중국 천진농학원 천인계획 초청과학자	초빙교수
2014	현재	축산 바로알리기 연구회	회장
2012	현재	농협중앙회 (사)나눔축산운동본부	이사
2012	현재	농림축산식품부 국민공감농정위원회 국민축산포럼	위원
2010	2012	한국동물자원과학회	부회장, 회장
2009	2013	농촌진흥청	녹색기술자문단 자문위원
2008	2014	식약청 축산물안전관리인증원	자문위원
2008	2012	농협	축산경제 자문위원
2008	2012	한국영양사료연구회	부회장, 회장
2009	2010	서울대 평창 그린바이오사업화 추진 사업단	단장
2002	2009	환경부 환경기술진흥원	이사회 이사
2002	2007	농촌진흥청	바이오그린 21 소연구단장, 동물자원연구단장
2004	2006	과기부 국가과학기술위원회	바이오기술산업위원회 민간위원
2002	2005	과학기술부 국가과학기술위원회	조분평 및 복지기술 위원장
2002	2005	과학기술부 국가과학기술위원회	원천*공동*복지 연구사업 심의 위원 및 부위원장

2002	2004	한국과학기술단체총연합회 학술진흥위원회	위원
1995	1998	농림부 농림기술관리센터 축산분야	제1회, 2회, 3회 전문위원

4. 기타 정보

연도	수상명	수상내용
2015	카길한림생명과학상	한국과학기술한림원 학술상
2014	상록연구대상	서울대학교 농생대 학술상
2011	우수학술상	서울대학교 농생대 학술상
2009	우수연구상	서울대학교 농생대 연구상
2008	우수연구상	서울대학교 농생대 연구상
2007	우수학술상	서울대학교 농생대 학술상
2002	농림부장관표창	농림부 표창
2002	과학기술 우수논문상	한국과학기술단체총연합회 우수논문상
1999	영양사료 대상	한국영양사료학회 학술상
1999	축산영양 연구대상	애그리브랜드 퓨리나코리아 문화재단 연구상
1999	애그리브랜드 퓨리나코리아 학술상	한국동물자원과학회 학술상
1996	과학기술 우수논문상	한국과학기술단체총연합회 우수학술상
1996	학술상	한국영양사료학회 학술상

연구자 이력사항 - 조종수 교수 -

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 농업생명과학연구원 연구교수
- 전 화 : 02-880-4868
- E-mail : chocs@snu.ac.kr



2. 학력

- 1966 - 1970 서울대학교 잠사학 학사
- 1974 - 1976 동경농공대학 고분자공학 석사
- 1976 - 1979 동경공업대학교 고분자공학 박사

3. 경력사항

연도(부터-까지)		기관명	직위(직명)
1979	1998	전남대학교 고분자공학과	조교수, 부교수 및 교수
1982	1983	미국 워싱턴주립대학	박사후연수
1983	1984	미국 유타주립대학	박사후연수
1998	2010	서울대학교 농생명공학부	교수
2010	현재	서울대학교 농업생명과학연구원	연구교수
1990	1990	동경공업대학	교환교수
1991	1992	미국 유타주립대학교	Research Associate
1999	2002	농업진흥청	겸임연구원
2002	2008	식약청	중앙약사심의위원
2007	2008	한국기타 및 키토산학회	회장
2008	2008	한국조직공학 및 재생의학회	회장

4. 기타 정보

연도	수상명	수상내용
1996	산학협동상	산학협력에 대한 업적
2004	보건복지부장관상	우수연구개발에 대한 업적
2006	상록연구대상	서울대학교 농생대 학술상
2007	Outstanding Pharmaceutical Paper Award	세계약물방출학회우수논문상
2007	서울대학교 총장상	연구공로상
2009	대한민국학술원상	연구업적상