

제명: VLP: 성공적 바이오의약품 생산 플랫폼 전략적 구축

박순희

(주)유바이오로지스 부사장/ 연구소장

I. 바이오의약품 관련 동향

- 1. 2003년 ‘국가과학기술지도’ 발간 후 10년
- 2. 바이오의약품 개발기술과 국가개발 전략에 관한 제언(차세대백신)
- 3. 바이오의약품과 백신 개발 동향
 - 국내 동향
 - 국외 동향

II. 바이오의약품 개발 성공을 위한 전략적 기반기술

- 1. 새로운 전략적 기반기술에 대한 탐색의 필요
- 2. 기반기술로서 VLP(바이러스유사입자, viruslike particle) 생산기술
 - VLP란?
- 3. VLP 활용 의약품 개발 동향
 - 국외 동향
 - 국내 동향

III. 마무리글

다양한 세포기질로부터 VLP 생산기술 수립 및 전파

=====

I. 바이오의약품 관련 동향

- 1. 2003년 ‘국가과학기술지도’ 발간을 회고하며

2003년은 우리나라 과학기술 및 산업기술 발전사에서 대단히 큰 획을 그은 해이다. 정부가 ‘국가기술지도’ 마련을 위해 2001년부터 범부처적 협력을 통해 각 기술, 산업별 전문위원회를 구성하고 최종적으로 국내·외의 방대한 자료를 분석하고 우리나라 과학기술을 선진국수준으로 자리매김하기 위해 비전, 목표, 나아가 세부적인 길을 제시한, ‘국가과학기술지도’라는 역작을 만들어 낸 해이다(국가과학기술지도, 2003). 당시 총 11권, 6,000 쪽이 넘는 분량의 보고서가 발간되었다. 국가과학기술지도 작성의 목적은 21세기 국가경쟁력 제고를 위하여 먼저 선택과 집중 원칙에 의한 한정된 자원의 효과적 배분 및 활용이 요구되고 있는 상황에서 국내외 산업 및 기술동향을 분석하고자 하였다. 나아가 미래유망기술 및 세계적 경쟁력을 확보할 수 있는 핵심기술 등을 도출하고 기술지도를 작성하여 정부 및 기업의 전략적 연구개발 사업 추진에 활용되도록 하고자 함이었다.

이를 위해 분야별 산업 및 기술의 환경 분석을 통해 우리나라의 국가경쟁력 제고를 위한 5대 과학기술비전으로 ① 지식·정보·지능화 사회 구현 ② 건강한 생명사회 지향 ③ 환경·에

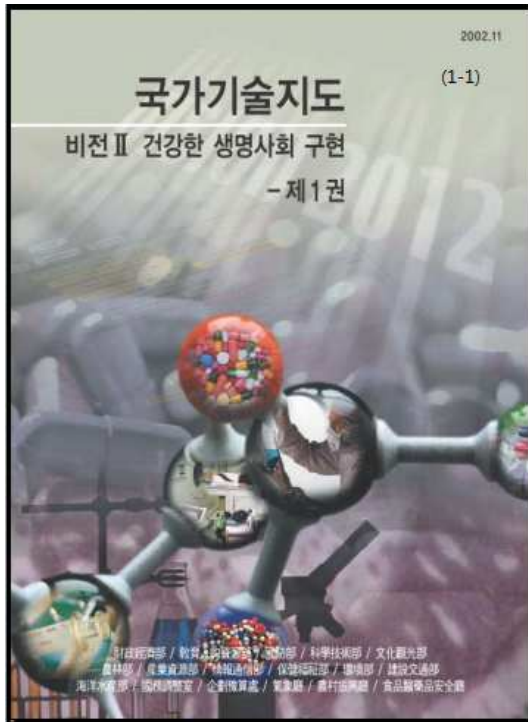
너지 프론티어 진흥 ④ 기반 주력산업 가치창출 ⑤ 국가안전 및 위상제고분야를 설정하였다. 그리고 각 분야별로 10년 후 비전을 제시하고 이에 따른 49개 전략제품·기능 및 99개 핵심기술을 선택하였으며 선택된 전략제품·기능 및 핵심기술을 대상으로 10년 기간의 연구개발 전략인 기술지도를 작성하였다. 기술지도 작성내용으로는 ○ 10년 후의 국가발전비전과 이를 달성하기 위해 각 산업별로 갖추어야 할 경쟁력 확보요소를 탐색하고 세계적인 경쟁우위를 갖기 위해서 강화해야 할 전반적인 기술적·비기술적 요소들을 전망한 후 반드시 개발해야 할 핵심기술들을 도출하였다

○ 도출되는 핵심기술의 성격은 ① 우리나라의 산업경쟁력을 강화하는데 필수적으로 중요하고 수요지향적인 기술로서 미래수요가 큰 기술 도출 ② 필요기술을 모두 망라하는 것이 아니라 동원할 수 있는 인적·물적 자원과 성공잠재력 등을 종합적으로 고려하여 전략적으로 선택된 기술 도출 ③ 기여하는 산업분야가 2개 이상일 경우에는 공통적으로 쓰일 수 있는 기술 ④ 핵심기술들의 달성시기를 일률적으로 2013년으로 정하지 않고 각각 다른 기술별 수요시기를 고려하도록 하였다. 이에 따라 ○ 49개의 전략제품·기능별 마크로기술지도를 작성하였고 전략제품·기능 각각에 대한 전망 및 세부전략에 관계되는 핵심기술군 및 그 발전추이 그리고 이에 영향을 줄 수 있는 중요변화인자 등을 포함하는 비전과 핵심기술을 연결하는 전략지도를 마련하였으며 99개 핵심기술에 대하여 그 특정 실현시기, 우리의 기술수준 확보방안 개발목표와 일정 등이 반영된 시계열 세부기술지도를 작성하였다.

필자도 당시 ‘건강한 생명사회 비전’ 분야의 신약개발관련, 대량생산공정 1, 2단계 위원으로 참여하였고, 바이오의약품 신약개발 관련 ‘국제기술협력지도’ 작성 위원으로 역할을 하였다(그림 1 참조).

신약개발 전략제품대상으로 7개 군, 즉 심혈관계, 항암제, 중추신경계, 호흡기계, 대사계, 면역계 약물 및 백신을 선정하고 이에 대한 기술지도를 만들었다. 한편 당시 제품군 별로 광범위한 자료의 수집 및 분석이 수행되었지만 발간된 보고서에 제시된 전략지도는 세부적인 정보 제공 및 전략을 제시하는 데는 한계가 있었다(그림 1, 1-3). 이에 따라 당연한 일이지만 각 부처에서 국가 사업을 추진할 때에는 각 비전분과 별로 또는 전략제품이나 기술군 별로 각 관계전문가들이 세부 전략 수립이 필요한 부분이 있다고 판단되었다. 그럼에도 불구하고 당연히 완벽할 수는 없으나 그 시대에 맞는 적절한 목표와 지도가 만들어져 지침으로 활용할 수 있다는 것은 아주 중요한 일을 해 낸 것이라고 생각한다. 실제 그 후 국가 실행사업이 발굴될 때 2003년에 마련되었던 ‘국가과학기술지도’에 근거하여 세부사업들이 발굴, 예산지원 및 평가지침이 되었을 뿐만 아니라 추진과정 중에 역동적으로 변화, 조정 등을 거쳐 오면서 국가 21세기 경쟁력 제고를 위해 중요한 역할을 해왔다.

그로부터 10년이 지난 지금, 정부, 과학기술계, 산업계가 거국적으로 설정한 비전이 각 분야별로 얼마나 구체적으로 달성되었는지의 평가는 별도로 하더라도 각 분야에서 한번쯤 당시 제시되었던 기술지도 상의 핵심기술들이 얼마나 확충되었는지 되돌아 볼 필요가 있지 않을까 생각한다.



(1-2)

목 차

제 1부 서론

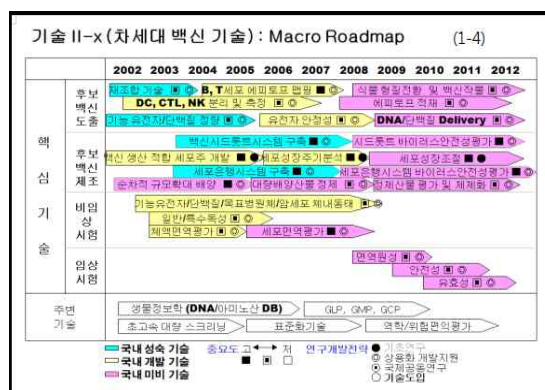
- 1. 개요.....3
- 2. 산업 및 기술동향.....4
- 3. 미래사회 발전전망.....18
- 4. 전략제품 기능.....23
- 5. 전략제품 기능의 핵심기술.....65

제 2 부 핵심기술별 기술지도

- 초고속 분석 시스템 기술.....75
- Target 인식 타당성검증 기술.....111
- 선도물질 도출기술.....145
- 선도물질 최적화 기술197
- 후보물질 도출 기술.....255
- 대량생산 공정기술.....313
- 제조화 기술.....357
- 약물전달 시스템 기술.....391
- 안전성 및 약효 분석 평가 기술427
- 임상시험기술475

<표 1-25> 전략제품 기능의 주요 내용 (1-3)

전략제품 · 기능	내 용
신약	<ul style="list-style-type: none"> - 고혈압, 고지혈증, 협심증, 심근경색/부정맥, 울혈성 심부전, 기타(부종, 저혈압, 관상동맥 등) 관련 약물 - 폐암, 유방암, 대장암, 피부암, 전립선암, 백혈병
	<ul style="list-style-type: none"> - 고혈압, 고지혈증, 협심증, 심근경색/부정맥, 울혈성 심부전, 기타(부종, 저혈압, 관상동맥 등) 관련 약물 - 폐암, 유방암, 대장암, 피부암, 전립선암, 백혈병, 난소암, 림프종, 무부/장분암, 위장암, 뇌암, 신장암 등 관련 약물
약의 개발	<ul style="list-style-type: none"> - 항우울제, 간질치료제, 항정신병약, 지매치료제 등 - 만성 기관지염, 폐기종, 기관지천식, 근성 표본기관 등 후천 - 만성 폐쇄성 폐질환, 표본 섬유증, 폐색성증, 결핵, 기관지 - 가래, 객혈, 감기, 폐렴, 노막염 등 관련 약물
산업화	<ul style="list-style-type: none"> - 당뇨병/비만 치료제, 급성당뇨 치료제 등
면역계 약물	<ul style="list-style-type: none"> - 면역억제제, 면역증강제 등
백신	<ul style="list-style-type: none"> - 예방 및 치료용 백신 등



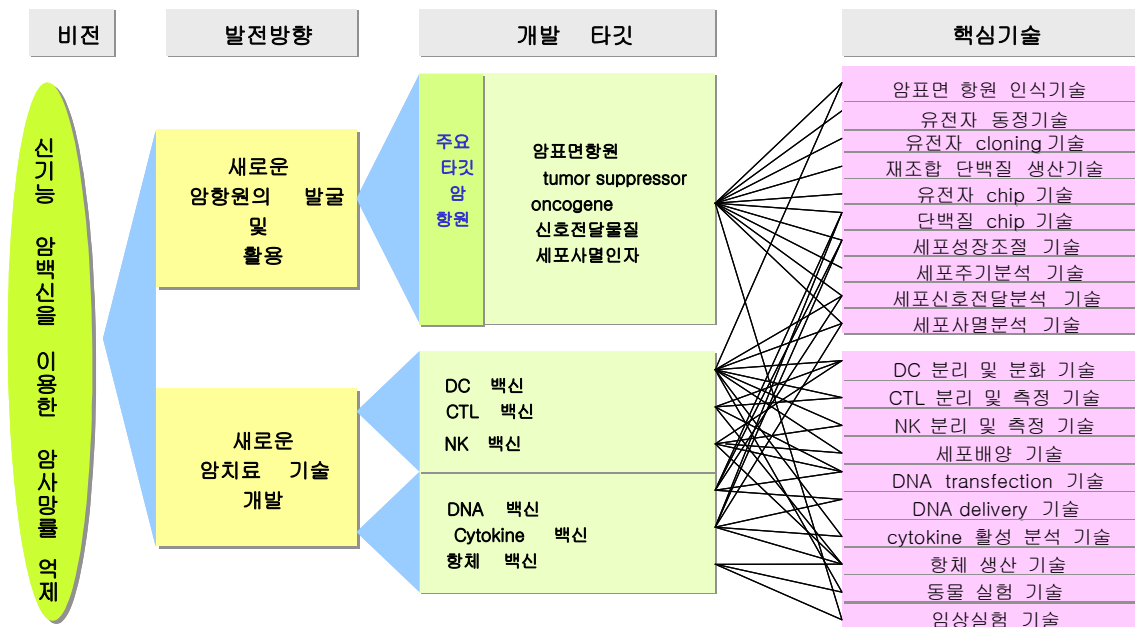
(그림 1. 신약개발 관련 기술지도, 국가과학기술지도 관련 내용)

- (1-1): 비전 II 건강한 생명사회 구현, 제 1권 표지
- (1-2): 신약개발 전략제품, 핵심기술 분석 자료의 목차
- (1-3): 7대 신약 전략제품 기능의 주요 내용
- (1-4): 마크로 로드맵 예시: 차세대 백신 기술

2. 차세대백신 개발기술과 국가개발 전략에 관한 제언

한편 필자는 마침 2005년 보건산업진흥원에서 백신분야 리뷰글 작성 요청을 받아 백신분야에 대한 세부 기술지도를 제시하기 위해 ‘차세대백신 개발기술과 국가 개발 전략’이라는 제하에 암백신을 포함한 바이오의약품 전반에 적용이 가능한 보다 세부적인 기술지도 및 전략에 대해 발표한 바 있었다(그림 1, 1-4). 필자는 당시 식품의약품안전처의 주요사업인 ‘바이오의약품의 안전관리 강화사업’의 담당과장으로서 국가표준품 구축 사업과 국가검정센터의 WHO 국제인증사업, 국내 바이오의약품 제조회사 및 개발자 지원사업, WHO포함 국제기구와 선진국 협력사업, 그리고 개발도상국 지원사업 등 다각적으로 바이오의약품 개발 성공에 필요한 기반구축을 위하여 즉 바이오의약품 개발 인프라 및 국내·외 네트워크 구축에 일역을 하려고 노력하고 있었다. 이러한 노력과 연계하여 ‘차세대백신 개발기술 관련 국내·외 동향 분석 국가 개발 성공 전략’을 제시하고 동시에 ‘바이러스질환 치료제’ 및 ‘암백신’ 개발 기술지도 등을 제시하였다(그림 2). 특히 WHO와 식품의약품안전처 협력인프라 구축, 바이오의약품에서 구체적으로 국제협력 방안과 WHO PQ(prequalification, 사전승인적격제) 대상 제품 개발에 대한 전략적 지원 방안 등에 대해 제시한 바 있었다.

(그림 2, 차세대백신 개발 기술과 국가 개발 전략 중, 보건산업진흥원 간, 2005).



이제 ‘국가과학기술지도’가 마련 된지 만 10년 후인 2013년에 ‘범부처신약개발사업단’에서 바이오의약품관련, 국가 인프라로서 구축할만한 플랫폼 또는 제품군에 대한 동향 및 전략방안에 대한 기고를 요청받은 것 또한 필자에게는 의미 있는 일이다. 즉 이 시점에서 좀 더 구체적인 플랫폼 제시 또는 그동안 제시되지 않았던 새로운 플랫폼의 소개가 가능할 것으로 생각되었기 때문이다. 그동안 이 분야에서 기술개발 국제동향 등을 주시하여 온 결과 필자는 의약품 개발에 그 응용성이 높은 기술로서 백신생산에 유용할 뿐만 아니라 다양한 제약 개발에 유용할 기반기술로서 VLP(viruslike particle) 생산기술 및 대량생산기술을 플랫폼 테크놀로지로서 전략적 수립 방안을 제안하게 되었다. 한편 국가기술개발 역사에 있어서 10년 전과 현재 국내외 상황을 고찰해 보고 ‘국가과학기술지도’ 작성에 참여했던 2000년대 초반, 당시를 회고하면서 본고를 작성하게 된 것은 필자에게 본 자료작성의 의미를 더욱 높게 하는 것 같다. 그간 식품의약품안전처에서 백신 등 바이오의약품 개발의 인프라 구축 및 심사와 허가에 참여한 사람으로서 특히 감회가 깊다.

3. 바이오의약품과 백신 개발 동향

- 국내 동향

2013년은 특히 우리나라 바이오의약품 개발 및 백신개발 역사에서 아주 중요한 모멘텀이 주어진 시기라고 볼 수 있다. 보건복지부가 주무부처로서 범부처협력사업으로 국내 최초의 ‘제약산업특화펀드’ 1000억을 마련하고 본격 출범하였을 뿐만 아니라(2013. 9월 4일자 보도자료) ‘바이오 7대 강국’, ‘백신 5대 강국’(백신, 국내 자급을 넘어 글로벌 미래성장산업으로!-국내 백신산업의 글로벌 진출을 통해 2020년까지 세계5위의 백신강국 및 자급률 80% 달성 추진- 한다는 목표 하에 정책실현을 위해 ‘백신산업글로벌진출방안(9월5일자 보도자료)’을 마련하고 구체적인 방안을 마련하였기 때문이다. 정부가 그동안 다각적으로 상황분석을 통한 바이오의약품 강대국 비전 제시와 목표 달성 전략을 내어 놓은 것이며 그 첫 작업의 하나로 ‘백신산업 글로벌진출 협의체’(2013.11.28)가 발족되었으며 향후 단계별로 성공사례가 축적되어갈 것으로 기대되어 장미빛 전망에 필자의 가슴도 기대로 함께 밝아진다.

또한 백신산업 분야의 성공을 위하여 산업통상자원부에서도 “백신산업의 글로벌 산업화 촉진을 위한 지원 효율화방안 연구”를 통해 백신산업진흥원(안)이 논의되고 있다. 보건복지부와 미래창조과학부, 기획재정부 등의 지원방안을 보완할 수 있는 범위를 발굴하고 범정부적으로 공백부분, 타 부처간 연계가 필요한 부분에 대해 적극적으로 논의가 되고 있는 것이다.

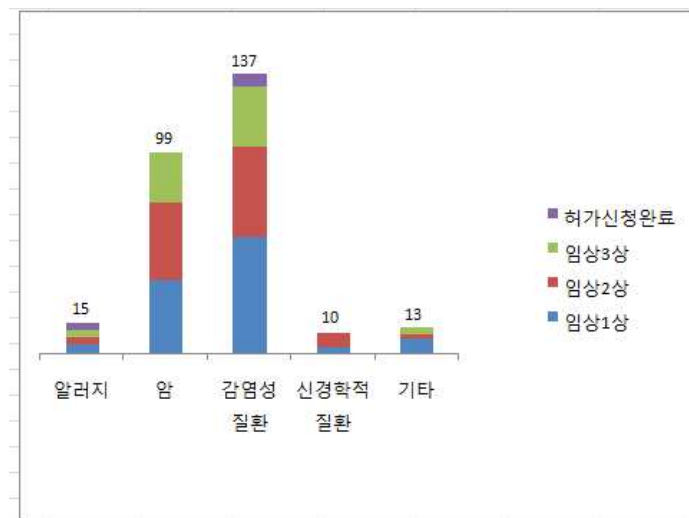
이와 더불어 의약품 및 바이오의약품 허가 주무부처인 식품의약품안전처에서도 2010년 다이나믹바이오(Dynamic Bio)라 명명한 ‘바이오의약품산업 발전 전략기획단’을 발족시키고 식품의약품안전처와 산업계의 협력팀을 구성하여 5개 분과를 만들고 산업지원, 국제협력과 연구개발 지원 등을 위해 사업안을 발굴 및 추진해 오고 있다. 필자도 발족당시에 참여하여 연구개발 분과장을 담당한 바 있었다.

이와 같이 범부처적으로 바이오의약품 강국을 구현하기 위해 협력사업 및 산학연관 협력사업 등을 추진해 오고 있다.

- 국외 동향

미국제약협회에서 발표한 자료에 따르면 미국에서만 900여개 이상의 바이오신약과 백신이 개발 중에 있다(March, 2013. PhRMA). 미국의 경우에만도 현재 백신이 271개가 파이프라인에 들어 있다. 즉 임상시험 중인 백신 제품후보군만도 271건이나 진행되고 있다는 얘기다(Sep. 2013, PhRMA). 그런데 이 자료를 들여다보면 백신이라는 용어가 이제는 고전적인 의미에서 감염성질환에 대한 백신만을 의미하고 있지 않고 면역계를 활성화시켜서 질병을 예방하거나 치료하는 제품으로 광범위하게 사용되고 있다. 알러지, 감염성질환, 신경계질환 및 그 밖의 질환에 대해서 예방과 치료를 하는 의약품으로 광범위한 개념의 백신이 개발되고 있다(그림 3, 미국내 임상시험 중인 다양한 질병대상 백신 제품, 미국제약협회, 2013). 2006년에 개발된 자궁경부암에 대한 암백신, 2010년에 미국에서 허가된 전립선암에 대한 암백신 등, 이중에 감염성질환에 대한 것이 137개, 암에 대한 것이 99개가 파이프라인에 들어있다고 보고하고 있다. 따라서 의약품과 백신의 경계가 모호해져가고 있는 것도 사실이다. 보건산업진흥원 간행(2011), 보건의료 R&D 동향분석보고서-면역백신-에 따르면 여기에서도 면역백신의 범주에 암백신 개발, 신경질환 백신, 대사성질환 백신, 알츠하이머, 파킨슨, 비만, 당뇨, 고지혈증 백신 등으로 분류하고 있는 것을 알 수 있다. 그만큼 고전적인 의미의 백신개발 기술이 다양한 질환의 치료제 개발에 적용, 확장되고 있다는 것을 간과할 수 없게 되었다.

(그림 3)미국 내 임상시험 중인 다양한 질병 대상 백신제품



II. 바이오의약품 개발 성공을 위한 전략적 기반기술

‘면역백신’(2011, 보건산업진흥원)이나 필자의 글(2003, 2006, 1997) 등에 의하면 그간 고전적인 백신생산 기술의 단점을 보완하여 효능을 높이고 안전성을 제고하고자 유전자 재조합단백질 생산기술의 개발과 어울려, 소위 subunit(성분)백신 개발을 위해 참으로 다양한 기술이 개발되어 왔다. 그럼에도 불구하고 성공적인 재조합 subunit백신이 개발된 경우는 VLP(viruslike particle) 생산기술이 거의 유일한 것으로 확인된다. 따라서 향후 차세대 백신 개발을 목표로 하는 사업의 경우 VLP 시스템에 대한 적용 검토가 필요한 것으로 보인다. 더욱이 VLP생산기술은 백신개발에 이어 다양한 의약품개발에도 적용되고 있는 바이오시스템에 대한 고찰을 해보고자 한다. 즉 VLP 생산기술은 백신개발 뿐만 아니라 의약품개발에도 응용할 수 있는 중요한 기술로 보이므로 충분한 검토가 필요하다고 보인다.

1. 새로운 전략적 기반기술에 대한 탐색의 필요

앞서 언급한 바와 같이 2003년도 ‘국가과학기술지도’가 마련된 이후 10년 동안, 필자가 확인한 바에 의하면 그동안 바이오의약품 생산에 필요한 기반기술은 전반적으로 구축이 되어 있는 것으로 보인다. 더욱이 바이오시밀러, 줄기세포치료제, 항체생산 기술 등, 다양한 바이오의약품 생산기반기술은 많이 수립된 것으로 판단된다. 최근 보도자료를 보더라도 우리나라가 최초의 줄기세포 치료제 허가가 이루어진 것이나, 유럽에서 바이오시밀러 중에서 최초로 우리나라에서 생산한 항체 바이오시밀러 제품이 허가된 것 등, 국내 연구자와 개발자가 최초라는 제품들을 국내, 국제시장에 내놓고 있다. 그럼에도 불구하고 실제 신기술 등에 근거한 소위 블록버스터급의 신약이나 백신 등의 생산은 전무하다고 해도 과언이 아니다. 이제 제 2단계 도약이 필요한 시기가 왔고 앞서 언급한 바와 같이 바로 금년, 2013년에 정부에서 범부처적으로 협력하여 ‘2020년 바이오 7대 강국, 백신 5대강국’을 목표로 신약과 바이오의약품 및 백신개발에 대한 상당히 구체적이면서 적극적인 지원정책을 내놓은 것을 보며 국내 바이오산업계에 몸담고 있는 필자로서도 참으로 마음이 든든하게 된다.

특히 다행스럽게도 필자가 2000년대 초반에 제안했고 그 인프라구축에 일역을 하였던 WHO PQ 대상 제품을 통해 유엔이 개발도상국가를 지원하는 특수 시장을 공략하겠다는 포부 하에 아주 구체적인 정책적 판단 및 지원정책 등 대안도 제시하고 있는 점도 기쁘다. 한편 의약품 및 백신개발연구 및 허가를 담당하는 업무에 종사한지 25여년이 된 필자로서 그리고 ‘바이오의약품의 안전관리’를 위해 국가표준품 개발 사업을 포함하여 바이오의약품 개발 및 평가에 필요한 다양한 인프라구축을 주도했던 사람으로서 이들 정책이 얼마나 전략적으로 구체화되어 있는 것인지 궁금하지 않을 수 없었다. 이에 검토해 본 결과 제시된 목표를 달성하기 위해 필요한 인프라 및 재원 확보 등에 있어서 구체적인 지원방안 등이 적절히 제시되어 있음을 알 수 있었다. 그럼에도 불구하고 바이오의약품이나 백신 등 개발에 있어서 국제경쟁력을 보장해줄 수 있는 인프라구축에 있어 세부기반기술에 관한 내용은 앞으로 더 보완이 필요한 것으로 보였다. 즉 2003년 신약개발을 목표로 ‘국가과학기술지도’ 작성 때의 경우와 같이 이제 2013년에도 바이오의약품이나 백신 개발 관련 기반기술에 대해

조금은 더 구체적인 제안 및 추진전략이 필요한 것으로 보인다. 따라서 필자도 정말 우리가 경쟁력이 있거나 경쟁력이 있도록 기반을 만들어주어야 할 기술이 어떤 것들이 있을까를 고민해 보았다. 국제적으로 보아도 선진국과 비교해서는 물론이거니와 BRICs 국가를 포함한 많은 개발도상국가 중에도 우리나라 수준 또는 그 이상으로 백신은 물론 바이오의약품 생산 및 개발 능력이 우수한 나라가 많다. 우리나라 경우 신규백신 개발로는 다행히도 최근에 인플루엔자 백신, 판데믹플루백신 개발 등의 성공사례가 있다. 여기에서 더 나아가서 최고의 안전성확보 기술로서의 백신개발 기술에 바이오의약품 개발 기술이 접목됨으로써 현재 경쟁력이 높지 않은 바이오의약품 신약 및 바이오베터 제조기술에 접목할 수 있는 적절한 기반 기술은 없을까? 세포배양기술이나 하이브리도마 세포주 개발 기술 등 다양한 범용기술들이 있는데 이런 기술과 마찬가지로 바이오의약품 개발에 유용한 기술 중 국가적으로 수립, 공급할만한 기술은 없을까? 고찰해 보았다.

이에 필자는 최근 가장 각광을 받고 있는 새로운 바이오의약품 생산 기반 기술이자 의약품 전달체(Delivery)로서 중요한 시스템의 하나로 부상되고 있는 VLP 생산기술 플랫폼의 구축에 대해 면밀히 고찰해 보았다. 그 결과 국가기반 기술의 하나로 수립하는 것의 장점이 파악되었고 바이오의약품 및 백신개발 성공전략의 하나로써 국가가 VLP 생산 플랫폼 테크놀로지를 수립하여 다양한 개발자에게 전파할 필요성이 있음을 확신하게 되었다. 이에 그간 고찰한 내용을 공유하고자 한다. 물론 VLP 기술 이외에도 바이오의약품 및 백신 개발에 중요한 버팀목이 되어 줄 전략적 기반기술들이 있을 수 있다. 그러나 범용의 기술이 되면서도 바이오의약품 및 신약개발에 응용성, 신약성을 제공할 수 있는 중요한 기술로서 지금 시점에서 국제적으로 가장 중요하게 그 가치를 인정받고 있는 기술이 VLP 생산기술임을 재확인할 수 있었으므로 VLP 제조기술을 기반기술로 수립할 것을 제안해보고자 한다. 이에 아래 VLP에 대한 국내·외 기술동향에 대해 제시하고자 한다.

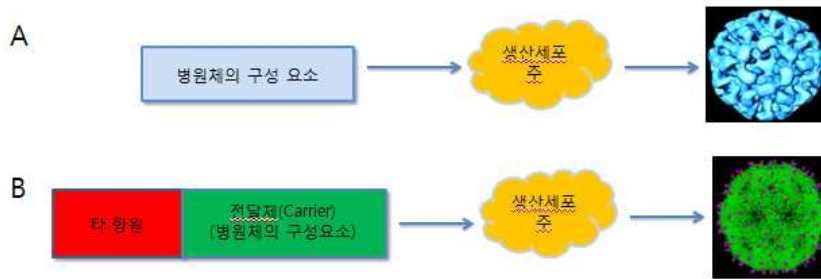
2. 기반기술로서 VLP(바이러스유사입자, Viruslike Particle) 생산기술

- VLP란?

VLP(viruslike particle)는 ‘바이러스유사입자’로 번역할 수 있으며 여러 subunit 백신 생산 기술 중의 하나로서 사용되는 soluble 재조합 항원보다 훨씬 강력한 방어면역능을 유도하는 것으로 그 차별성이 부각되고 있다(Subunit 백신의 개발 동향, 박순희, 진승원, 1997). 외피(envelop)가 있는 바이러스(enveloped virus)나 외피가 없는(nonenveloped/capsid) 바이러스처럼 이들 바이러스유사입자도 외피를 포함하거나 외피가 없는 형태로 제조할 수 있다(그림 4). VLP는 하나 또는 여러 개의 바이러스 구조 단백질을 재조합 숙주 시스템을 활용하여 발현시킴으로써 제조할 수 있으며 결국 항원이 바이러스유사입자 내에 수십개에서 수백개가 바이러스구조처럼 배열되게 된다. VLP의 구조의 복잡성에 따라 전핵세포, 진핵세포 또는 in vitro에서도 생산할 수 있다. 이 입자의 크기가 B형간염바이러스 백신의 경

우 약 22nm, 파필로마바이러스 백신의 경우 약 55nm 크기 등 주로 나노사이즈 영역에 포함되므로 특히 나노제조기술을 이용하여 접목할 수 있는 가능성도 열려있다. 지금까지 다양한 바이러스, 세균, 기생충, 진균 등에 대해 VLP(viruslike particle)기반 백신후보 뿐만 아니라 비감염성 질병에 대해서도 다양한 발현시스템에서 생산되어왔다. 일부는 임상시험에 진입하였고 몇몇은 제품으로 허가를 획득하고 상품화에 성공하였다. 이 글에서는 여러 시스템에서 생산된 VLP기반 바이오의약품에 대해 리뷰함으로써 VLP 생산기술 수립의 중요성을 제시해 보고자 한다.

그림 4. VLP 제조기술을 이용한 백신(A)과 전달체(B)로서의 VLP 제조 방법



오늘날까지 개발된 백신은 감염성 질환을 예방하고 조절하는 가장 효율적인 방법으로 평가되고 있다. 대부분의 백신은 불활화하거나 약독화 시킨 병원체에 기반을 두고 있다. 이들 백신들은 효능이 높고 사람의 경우 smallpox, 소의 우역질환(rinderpest) 경우에 대상 병원체의 박멸에까지 이르기도 했다. 그럼에도 불구하고 일정 확률로 부작용을 종종 동반하기도 하여 더욱 안전한 백신의 개발이 요구되고 있어 최근 몇 년간 재조합 DNA기술의 발전과 유전공학기술에 의해 subunit 백신(SUV) 개발에 발전을 이루어 왔다. subunit 백신은 주로 병원체의 표면에 위치하는 특정 구성성분에 기반을 두고 있다. 따라서 subunit 백신은 병원체 전체를 불활화시키거나 약독화 시킨 생백신보다 더 안전한 것으로 여겨졌다. 그러나 subunit 백신의 면역원성은 일반적으로 불활화하거나 약독화 시킨 백신보다 더 낮기 때문에 대상항원 특이적으로 면역원성을 증가시키기 위해서 고용량, 추가접종 그리고 면역증강제(adjuvants)의 동시접종이 필요하거나 또는 다른 접근 방법이 필요하게 된다. 그동안 거의 유일하게 성공한 재조합 subunit 백신은 VLP로서 subunit 백신의 면역원성 증가 개발사에서 아주 중요한 발전으로 대표된다.

VLP는 자연적으로 self-assembly가 되는 특성을 가진 바이러스 구조단백질로 만들어져서 병원체의 형태를 모방하게 된다. live virus와 달리 감염을 일으키는 유전물질을 가지고 있지 않으므로 감염성과 복제능을 가지고 있지 않다. VLP는 원래 병원체와 유사하거나 동일한 구조로 제조되고 고도의 반복성을 가진 형태의 항원성을 나타내는 에피토프를 제시한다. 이에 따라 B cell 면역글로불린 수용체가 crosslinking 되도록 하고 결국 B cell 활성화를 유도하게 된다. 외부에서 제공되는 항원(exogenous antigen)으로서 VLP는 전문적인 항원

제시 세포들 특히 수지상세포(dendritic cell, DC) 등에 의해 효율적으로 세포내로 들어가게 되고 항원 processing을 거쳐서 MHC class II 분자에 의해 제시되고, co-stimulatory 분자와 사이토카인 생산의 증가에 의해 DC 활성화, 성숙화, CD4+ T helper cell의 자극에 의해 강력한 체액성과 세포성 면역을 유도하게 된다. 나아가 자연상태의 바이러스와 유사하게 VLP는 DC의 세포질 내에서 process되고 MHC class I 분자에 의해 세포표면에 제시된다. 그리고 cross-presentation mechanism에 의해 세포살해성 CD8+ T세포에 제시되어 강력한 세포살해성 면역반응을 유도하게 된다. 이로써 이 기술을 잘 활용하면 세균이나 바이러스 감염억제 뿐만 아니라 암예방 및 치료제 개발에도 응용할 수 있다.

3. VLP 활용 의약품 개발 동향

- 국외 동향

지금까지, VLP는 백신으로 사용 될 때 아주 면역원성이 높은 것으로 보이며 백신, 목표적 중 의약품 전달체, 유전자치료제 및 면역치료제 등 다양한 응용가능성으로 인해 최근에 크게 주목을 받고 있다.

시장에서 판매되고 있는 4 종류의 재조합백신 모두, 즉 GSK사의 Engerix[®](Hepatitis B virus, HBV)와 Cervarix[®](Human papillomavirus, HPV), Merck사의 Recombivax HB(HBV)와 Gardasil[®](Human papillomavirus, HPV)만이 고도로 정제된 VLP에 기반하고 있다. 이에 더하여 GSK사의 RTS,S 등 항말라리아 백신을 포함하여 수 많은 VLP 기반 백신후보물질들이 임상시험중에 있고 인플루엔자바이러스, 로타바이러스, 그리고 HIV와 같은 병원체를 대상으로 하는 많은 다른 후보물질들이 비임상시험 중에 있다. 지금까지 외피가 있거나 없거나 간에 VLP가 포유류세포, 식물세포, 곤충세포, 효모, 세균시스템, 그리고 cell-free 플랫폼을 활용해서 생산되고 있다. 이에 더하여 백신항원을 바이러스구조단백질에 유전적융합 또는 화학적결합(conjugation)을 시켜서 키메라VLP를 생산하기도 한다. 허가되었거나 advanced stage개발중에 있는 VLP 기반 백신 들에 대한 특성들이 표1에 제시되어 있고 VLP에 기반을 둔 백신 디자인, 엔지니어링, 생산, 그리고 개발에 대한 서로 다른 접근 방법들에 대해 소개되어 있다(표 1). 바로 이러한 개발방법들은 우리나라처럼 분자생물학적 기술 수준이 높은 경우, upstream에서 개선된 기술 개발에 참여함으로써 독자적으로 개선된 VLP제조 기술과 VLP 대량배양기술의 접목으로 국제경쟁력을 확보할 수 있는 여지가 있어 보인다.

표 1) 예방백신용 VLP 백신 개발 현황

VLP 형태	생산시스템	항원	대상	제품명	개발진행상황
외 각 형 (capsid)	포유류세포	바이러스 구조단백질	B형 간염바이러스	GenHevac B [®]	허가

외각형 (capsid)	식물	바이러스 구조단백질	B형 간염바이러스		임상 1상
외각형 (capsid)	효모	바이러스 구조단백질	B형 간염바이러스	Engerix-B® Recombivax HB®	허가
외각형 (capsid)	곤충세포 /Baculovirus	바이러스 구조단백질	HPV	Cervarix®	허가
외각형 (capsid)	효모	바이러스 구조단백질	HPV	Gardasil®	허가
외각형(키메라)	효모	기생충 단백질	말라리아	RTS.S	임상 1상
외각형(키메라)	세균	기생충 단백질	말라리아	MalariVax	임상 3상
외각형(키메라)	세균	바이러스 Matrix 단백질	인플루엔자A	ACAM-FLU-A	임상 1상
외피형	식물	바이러스 Matrix 단백질	인플루엔자A		임상 1/2상
외피형	곤충세포 /Baculovirus	바이러스 외피단백질	인플루엔자A		임상 2상
외피형(비로즘)	Cell-free	바이러스 외피단백질	인플루엔자A	Inflexal®V	허가
외피형(비로즘, 키메라)	Cell-free	기생충 단백질	말라리아	PEV-3	임상 1/2상

해외개발 동향 중 중요한 것들을 요약해 보면 다음과 같다

1. 이미 VLP시스템을 활용하여 효모(머크사의 가다실)와 곤충세포(GSK사의 서바릭스)를 이용한 파필로마바이러스백신이 개발되어 우수한 효능과 안전성이 증명되어 현재 premium 백신으로 전세계 백신 매출순위 4위, 매출액 연간 2.1억불의 큰 시장성을 가지고 판매되고 있다.
2. Hepatitis E virus(HEV) VLP가 Hecolin®사에 의해 세균(E.coli 활용)시스템에서 개발되어 임상3상의 최종단계에 있는 것으로 보고되었다(2012년 효능증명 보고됨, 중국).
3. 노로바이러스백신이 Ligocite사에 의해 곤충세포에서 VLP를 생산하여 개발 중이며 (First-in-class) nasal display 형은 그 효능이 증명 보고되었고 현재 임상2상 중에 있다 (2012, 미국). 지난 해 일본 다케다사가 동사의 백신사업 업무를 인수하기 위해 일차 선불 \$60M을 지급하였다.

4. 메디카고사(캐나다)는 식물세포에서 독감백신과 감기백신에 대한 VLP백신을 개발 중이고 동사는 2013년 7월 12월에 동 기술에 근거하여 미추비시 타나베 제약사에 \$357M에 인수되었다.

5. 그 밖에도 로타바이러스백신, 뎅기바이러스백신, Filovirus백신, 수족구병(FMD) 백신, Bluetongue virus백신, 인플루엔자백신, HIV백신, Rabies백신, ParvovirusB19 백신, BPV 백신, H5N1백신, Alzheimer 백신 등이 개발되고 있다.

즉 선진국에서는 노로바이러스백신, 인플루엔자백신 등도 VLP생산 기술을 이용하여 임상시험에 진입하였고 중국에서도 E형 간염바이러스백신이 임상3상을 진행하고 있는 등 다양한 VLP 제조 시스템을 활용하여 거의 모든 infectious disease를 대상으로 백신이 개발되고 있다고 하여도 과언이 아닌 상황이다.

또한 VLP 생산기술이 큰 이슈가 되고 있는 것은 이상의 감염성 질환에 대한 백신개발 외에도 비감염성 질환대상 바이오의약품 개발에 아주 훌륭하게 적용되고 있다는 점이다(표 2). 즉, 알러지, 알츠하이머, 유방암, 당뇨병, 심장질환, 멜라노마, 니코틴 억제제로도 개발되고 있고 임상 시험 중에 진입하였다. 또한 항체치료제 개발을 위한 항원으로 생산하고자 할 뿐만 아니라 VLP는 나노사이저로서 Nano-particle의 특성을 이용한 의약품의 delivery 시스템으로서도 개발이 되고 있다.

나아가 예방백신 뿐만 아니라 키메라백신과 치료백신 개발 기술로도 그 중요성이 높아지고 있으며 이에 선진국에서는 VLP의 large scale 생산, process control, 모니터링, 최적화 기술 개발의 중요성을 인식하고 관련 연구가 진행되고 있고 전문학술대회 등도 개최되고 있다(28-30, Nov. 2012, Virus-like Particle & Nano-Particle Vaccines, Cannes, France 등)

표 2) VLP 기술 활용 비 감염성 질환 대상 바이오의약품 개발 현황
(허가 및 임상시험 개발 중 제품)

제품명	회사/기관	투여 경로(면역 증가제)	발현시스템	VLP 플랫폼	VLP형태	개발물질	개발현황
알러지성 비염, 결막염과 천식	CYT003-QG10 Cytos Biotechnology	피하	박테리아(대장균)	Qβ	Non-enveloped	G10 (CpG DNA)	임상 2상
알츠하이머	Cytos	피하,	박테리아(Qβ	Non-	Aβ1-6	임상 2상

질병CAD106	Biotechnology/ Novartis	근육	대장균)		enveloped		
유방암	Pevion Biotech	근육	Cell-free	인플루엔자 비로솜 I	Enveloped	Her2/neu	임상 1상
Type II 당뇨병	CYT013- IL1bQCytos Biotechnology	피하	박테리아(대장균)	Q β	Non-enveloped	IL-1	임상 1/2a
고혈압 CYT006-AngQ	Cytos Biotechnology	피하	박테리아(대장균)	Q β	외각(capsid)	Ang II	임상 2상
악성멜라노마 CYT004-MelQG10	Cytos Biotechnology	근육(\pm Montanide, Imiquimod)	박테리아(대장균)	Q β	외각(capsid)	Melan-4, G10 DNA (CpG)	임상 2상
니코틴중독 NIC002	Cytos Biotechnology/ Novartis/ Duke University	피하(\pm aluminum hydroxide)	박테리아(대장균)	Q β	외각(capsid)	니코틴	임상 2상

- 국내 동향

상기와 같이 국외에서는 VLP 생산기술이 다양한 바이오의약품, 백신, 의약품 전달체로서 활발히 연구되고 있을 뿐만 아니라 의약품개발에 성공적으로 접목되어 수많은 제품들이 임상시험 중인 것을 알 수 있다. 반면 국내는 아직 동 기술의 사용 예가 극히 드문 것으로 보

이다. 그럼에도 불구하고 몇몇 연구개발이 이루어지고 있고 국내사가 외국회사의 기술을 도입하고 있는 등 개발 연구가 진행되고 있는 것은 다행으로 생각된다. 눈에 띄는 국내 동향을 정리하면 아래와 같다.

1. VLP시스템을 활용하여 백신개발연구로 임상시험에 진입한 경우는 2013년에 아이진사에서 Merck사에서 개발한 파필로마바이러스백신 개발 시스템과 유사한 효모시스템을 이용하여 파필로마바이러스 16형 백신개발이 진행 중이며 유일하게 임상1상 실험 진입한 건이다.
2. 2011년에 주식회사 LG생명과학이 美 Novavax사와 세포배양 기반의 차세대 독감백신 기술이전 계약을 체결하고 세포배양 기반으로 인플루엔자 비로솜(virosome) 생산기술을 활용한 VLP 독감백신 개발을 진행하고 있다.
3. 2012년에 농수산식품부에서 고병원성 조류인플루엔자 바이러스 변이 대비 광범위 반응성을 갖는 백신개발을 위해 조지아대학교와 국제협력과제로 연구사업을 시작하였다.
4. 그 밖에 곤충세포에서 노로바이러스 VLP를 생산하여 항노로바이러스제 및 항체치료제를 개발하고자 하는 연구가 일부 진행되고 있다.

III. 마무리글

현재 VLP(viruslike particle)를 기반으로 개발된 백신의 효능이 우수한 것으로 증명되어(HBV, HPV) 전세계적으로 동 시스템을 활용하여 백신개발을 시도하는 개발자들이 다수이다. 더욱이 미국에서는 말라리아백신 3상, 노로바이러스백신 2상, 인플루엔자백신 3상 등 동 기술을 이용하여 임상시험에 진입하였고 중국에서도 E형 간염바이러스백신의 임상3상이 진행 중이다. 그러나 국내에서는 관련 연구가 HPV 백신 개발 관련 임상 1상에 진입한 1건 정도이다. 따라서 국내 백신개발연구자들에게 신속한 VLP 발현 및 생산시스템을 제공하여 국제 경쟁력있는 백신 개발이 가능하도록 지원책이 필요하다.

선진국의 경우에 바이오의약품 기술개발에 있어 무한 경쟁이 이루어지고 있는 동안 개발도상국은 WHO나 선진국으로부터 기술이전을 받아 백신생산을 진행하던 시대에서 벗어나 자체적으로 개발한 기술을 접목하여 새로운 백신생산 기술을 수립해 가고 있다. 나아가 이를 기반으로 새로운 바이오의약품 개발 경쟁대열에서 치열하게 생존전략을 만들어내고 있다. 특히 기업 간 다양한 영역에서 기술이전, 공동개발 등이 이루어지고 있다. 이러한 기술 경쟁 및 협력의 각축장에서 우리나라가 전략적으로 경쟁우위에 설 수 있는 기술 구축이 필요한 것은 자명하다.

앞서 기술한 바와 같이 VLP 생산기술은 알려지, 알츠하이머, 유방암, 당뇨병, 심장질환, 멜라노마, 니코틴 억제제로도 개발되고 있고 임상 시험 중에 들어와 있다. 동 기술은 바이러스 등 항체치료제 개발에도 효능이 좋은 항체개발에 유효한 시스템이 될 것으로 전망된다.

즉 바이오의약품 개발을 위한 바이러스유사입자(viruslike particle, VLP) 생산 시스템 수립 및 생산성 제고를 위한 미생물 및 세포배양 시스템 개발 연구(세균, 효모, 동물세포 각 1

종씩)에 대해 최적 생산조건을 수립하는 연구사업단을 구축하고 동 시스템을 활용하여 다양한 연구자들이 바이오의약품, 백신, 의약품 전달체 등을 개발하는 기본시스템으로 활용할 수 있도록 하는 인프라가 구축되도록 하는 것이 어떨까? 마침 국내에는 이러한 세포들을 효율적으로 생산할 수 있는 기술도 수립이 되어 있고 대량생산, 분리정제하여 제공할 수 있도록 그동안 국가차원에서 CMO 기능이 있는 제조사도 육성해 왔다. 이제 이러한 기술들이 합쳐져서 경쟁력 있는 제품개발이 가능하도록 묶어주고 엮어 주는 국가사업 발굴이 절실히 보인다.

다양한 숙주시스템에서 여러 종류의 VLP 생산기술을 확립하여 백신이나 의약품 전달체로서의 역할을 할 수 있도록 ‘플러그인 어플라이(plug in apply)’ 타입으로 제조해서 연결해주는 인프라구축 국가사업단을 만드는 것은 어떨까? 이를 활용해서 많은 연구자들이 치료제든 백신이든 타겟 물질을 실어 나르는 시스템을 만들고 이의 기능을 분석하여 2020년 최소한 5개의 항체나 감염성질환 대상 백신으로 신약을 만들어서 정말 바이오의약품 신약강국에 이르게 하는 것은 너무 꿈을 크게 꾸는 것일까?

참 고

1. Biopharmaceutical Development, March, 2013. PhRMA
2. 국가과학기술지도, 2003
3. 성백린, “백신산업의 글로벌 산업화 촉진을 위한 지원 효율화방안 연구”, 2013
4. 면역백신, 보건의료 R&D 동향분석보고서, 보건산업진흥원, 2011
5. 박순희, 차세대백신 개발기술과 국가개발 전략에 관한 제언, 보건산업진흥원, 2006
6. 박순희, 자궁경부암 암백신 개발관련 국제동향 및 WHO-식약청 협동사업, 식약청, 2003
7. 박순희, 성분백신의 개발동향, 한국생화학·분자생물학 뉴스지, 4(1):18-22, 1997
8. Vaccine. 2012 Dec 17;31(1):58-83.