



BT분야 전문가가 바라본 분야별 동향을 소개합니다.

BioINpro

BioIN + Professional

2023 인플루엔자 범용백신 연구동향

2024.01

Vol.128

2023년 KRIBB 워킹그룹



국가생명공학정책연구센터
National Biotech Policy Research Center

인플루엔자 범용백신 연구동향

저자 : 한국생명공학연구원 감염병 WG1)

1 개요

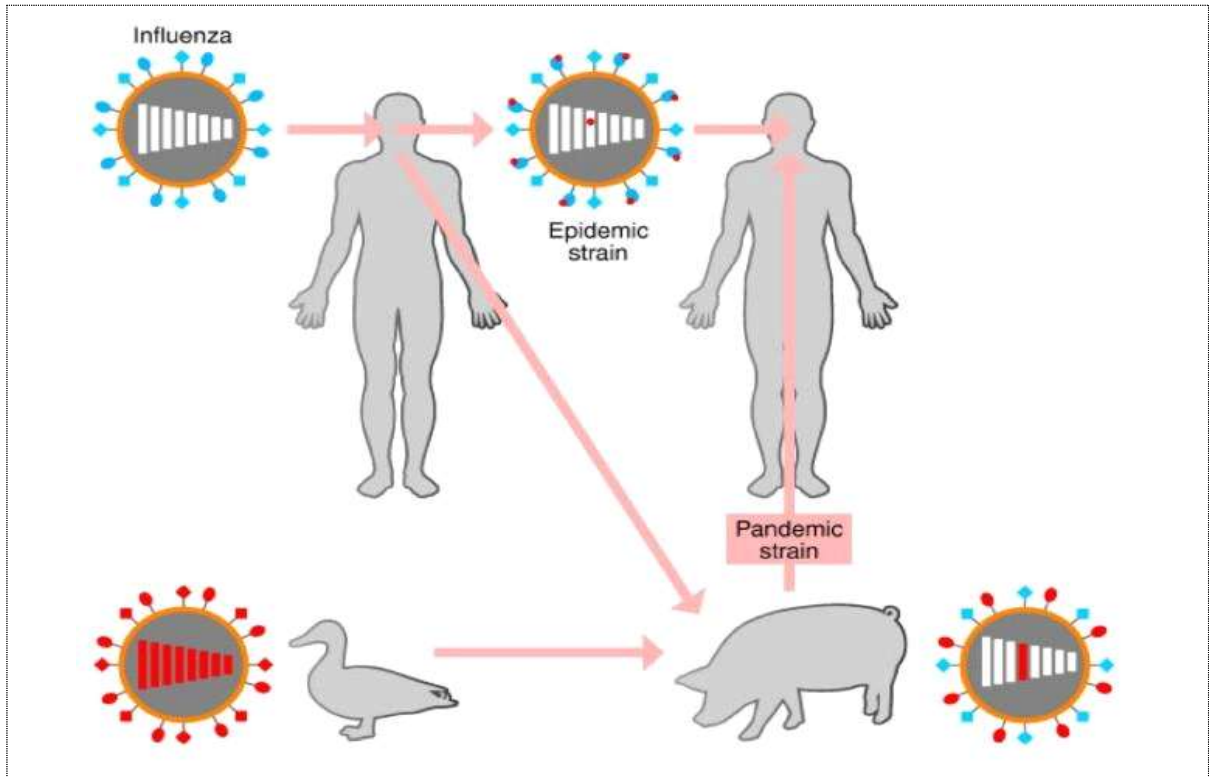
□ 인플루엔자 개념

- 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 발생하는 호흡기 질환을 의미
 - 경미한 경우 인체에 발열과 기침, 인후통, 몸살, 피로 등 경증 증상을 유발하나 심각한 경우 전신에 고열, 염증반응, 폐렴, 호흡부전 등 중증 증상을 유발
- 전세계적으로 매년 3백만~5백만 명의 중증 감염 사례와, 그 중 29만~65만 명의 사망사례가 보고되고 있음

□ 인플루엔자 바이러스

- 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소바이러스과(*Orthomyxoviridae*)에 속하고 음성 단일가닥 RNA로 구성된 8개의 분절(segmented) 유전자를 가짐
- 인플루엔자 바이러스의 유형은 A, B, C, D 네 가지 타입(type)으로 분류되며, 주로 A 타입과 B 타입 바이러스가 인간에서 질병 유발
 - A 타입 바이러스는 헤마글루티닌(hemagglutinin, HA)과 뉴라미니다제(neuraminidase, NA) 항원의 서열에 따라 아형(subtype)으로 분류하며, 지금까지 18종의 HA, 11종의 NA가 밝혀져 있음. 이들의 다양한 조합에 따라 다양한 아형 존재
 - B 타입 바이러스는 HA 항원성에 따라 Victoria와 Yamagata 두 개의 계통(lineage)으로 분류
- 인플루엔자 바이러스 변이는 RNA 유전자의 점 돌연변이(point mutation)에 의한 항원소변이(antigenic drift), 분절 유전자의 재조합(reassortment)에 의한 항원 대변이(antigenic shift) 등 다양하게 발생

1) 한국생명공학연구원 감염병연구센터 김두진 외 6명



출처: [1]

[그림 1] 인플루엔자 바이러스의 항원 소변이 및 항원 대변이

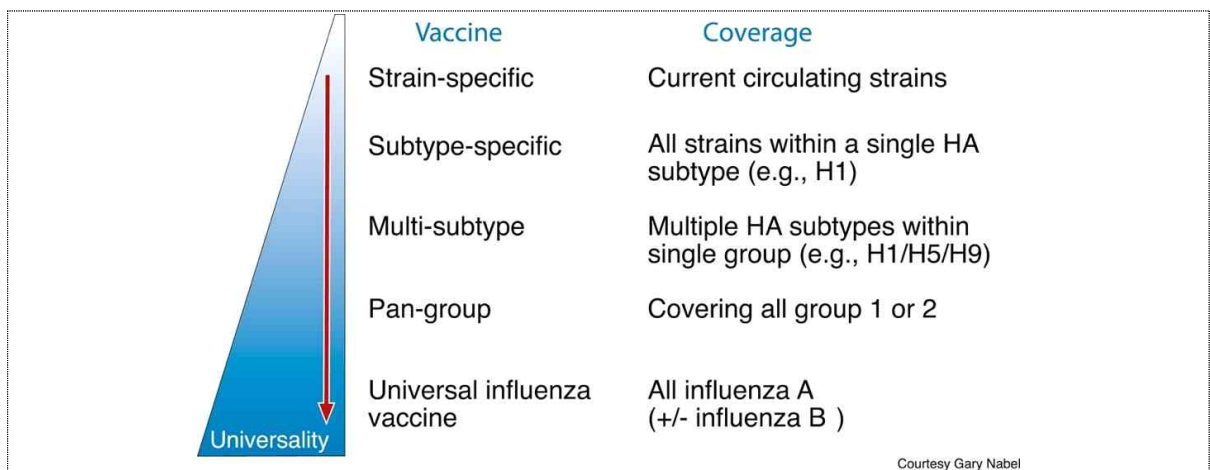
▣ 상용 인플루엔자 백신

- 국제보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 매년 바이러스 감시, 역학 연구를 통해 남반구와 북반구 각각 당해 겨울에 유행할 바이러스를 예측하여 그 표준주를 제작하고 분양함
- 현재 상용 인플루엔자 백신은 해당 시즌에 유행할 것으로 예측되는 A 타입 항원 2종, B 타입 항원 2종을 동시에 포함한 4가(quadrivalent) 백신으로 제조되고 있음
 - 백신의 형태로는 불활화 바이러스 분할백신(inactivated virion split vaccine), 저온적응 약독화 생백신(cold-adapted live-attenuated vaccine), 재조합단백질 백신(recombinant protein) 등이 있으며, 면역증강제를 혼합하여 노령층을 대상으로 개발된 제품도 있음
- 인플루엔자 백신은 매년 새롭게 생산되며, 예측의 오류, 기존 바이러스의 변이 또는 신종 바이러스 발생, 백신주 배양 과정에서 일어나는 항원성의 변화 등 다양한 이유로 그 효능이 감소할 수 있음
- 따라서 다양한 아형 또는 변이에도 폭넓은 방어효능을 보일 수 있는 새로운 인플루엔자 백신 개발 연구가 활발하게 수행되고 있음

2 주요 연구개발 동향

▣ 범용백신 용어의 정의와 범위

- 범용백신은 동일한 계통 또는 혈청형의 바이러스만 방어할 수 있는 기존 백신과는 달리, 다양한 아형 또는 그룹의 인플루엔자 바이러스를 동시에 방어할 수 있는 백신을 의미함
- 그러나 많은 경우 범용백신의 범위를 정확하게 정의하기보다는 기존 백신에 비하여 상대적으로 넓은 보호효능을 제공할 수 있는 백신을 폭넓게 지칭하여 사용되는 경우가 많음



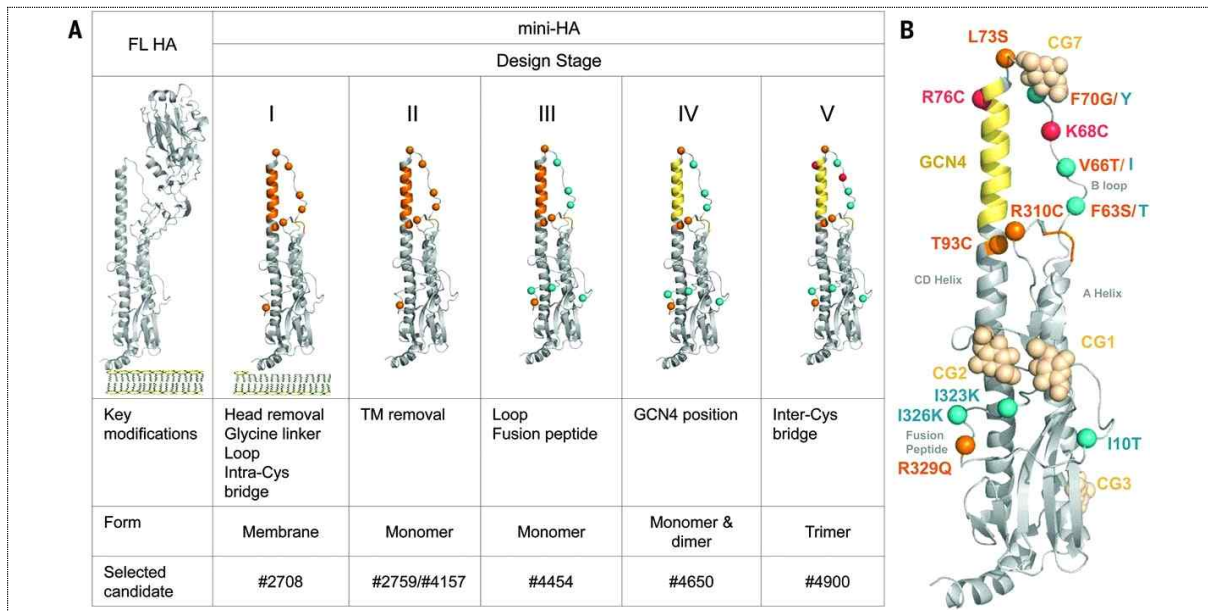
출처 : [2]

[그림 2] 작용 범위에 따른 인플루엔자 백신 용어

▶ 2.1 범용백신 연구현황(I): HA stem 표적 백신

▣ Headless HA

- HA stem domain은 HA head domain에 의해 가려져 있기 때문에 HA head domain을 제거함으로써 HA stem을 표적으로 하는 첫 시도가 이루어진 바 있으나, stem 구조 변화로 인해 백신의 효과 제한적 [3, 4]
- mini-HA 백신은 head domain 없이도 stem의 구조적 안정성을 높일 수 있도록 구조생물학 기반으로 고안됨. Stem 특이적 결합항체 및 바이러스 중화반응을 관찰했으며, 이종 계통 및 아형의 인플루엔자 바이러스에 대한 공격접종에 대한 방어면역 유도 [5]

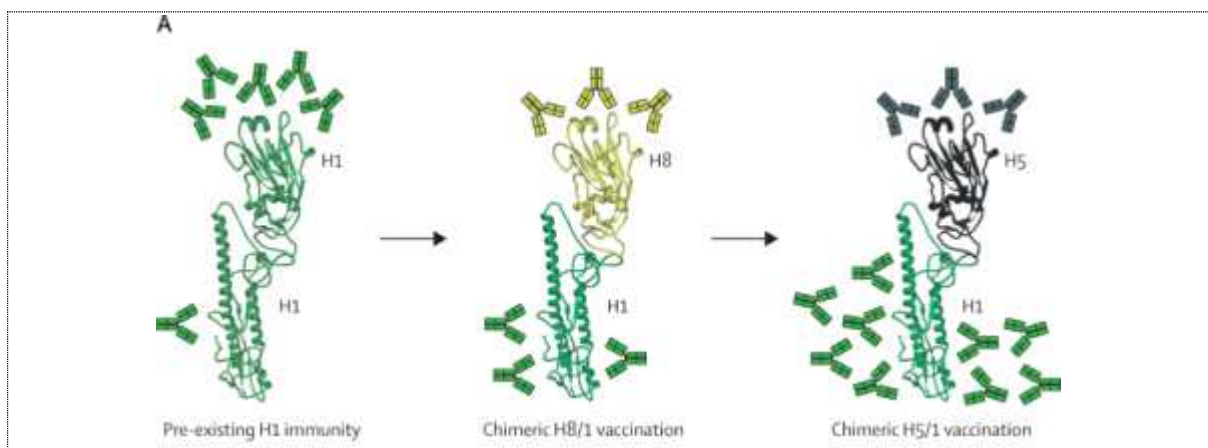


출처 : [5]

[그림 3] mini-HA 백신 디자인

■ 키메라(chimeric) HA

- 한 종류의 HA stem에 서로 교차항원성이 없는 다른 종류의 HA head domain을 결합한 키메라 HA 항원을 순차적으로 투여하여 stem 특이적인 기억 면역반응만 선택적으로 증폭하는 방식 [6]
 - 동형 바이러스 및 H5N1, H6N1 등 이형 바이러스에 대한 보호면역 유도
 - 그러나 이러한 키메라 HA 백신은 Group 1 인플루엔자 바이러스에 대한 교차 보호면역은 제공하지만 H3N2 등 Group 2 인플루엔자 바이러스에 대한 보호면역은 제공하지 못함 [7]

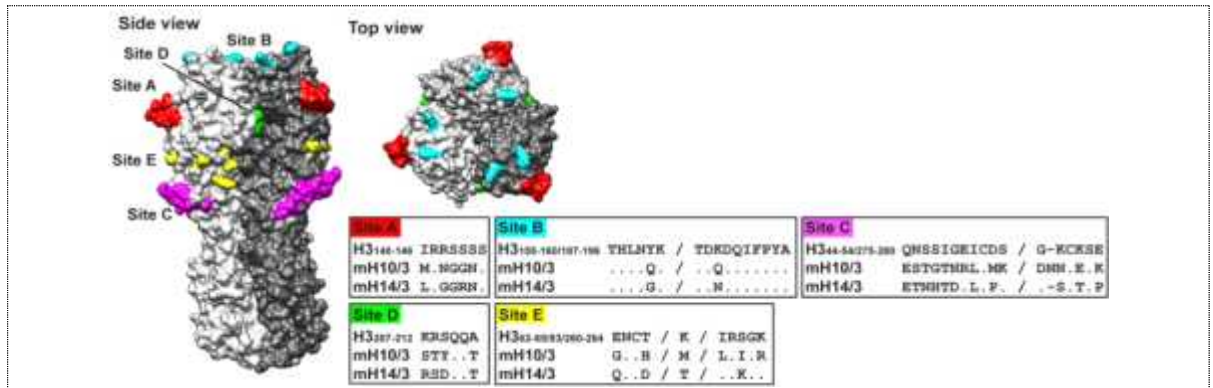


출처 : [8]

[그림 4] 키메라 HA 모식도와 순차적 접종에 의한 면역반응 유도 원리

□ 모자이크 HA

- 키메라 HA가 HA head 전체를 변경하는 것과 다르게 모자이크 HA는 HA head의 주요 항원성 부위만 교체
 - 조류 인플루엔자 바이러스 기원의 HA에 H3에서 기원한 에피토프를 추가하여 모자이크 HA 제조하였고, 백신에 사용된 H3 서열과 교차항원성이 없는 것으로 알려진 H3 계통에 대해서도 효과적 면역반응 유도 [9, 10]

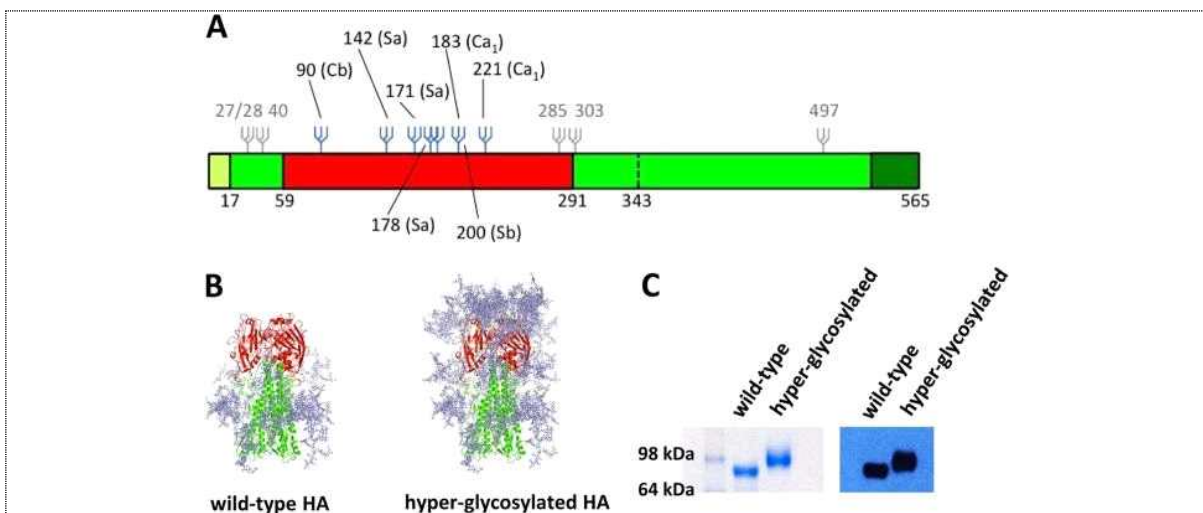


출처 : [10]

[그림 5] 모자이크 HA 항원 디자인

□ 과당화(hyperglycosylated) HA

- HA head domain에 대한 항체반응 유도를 억제하기 위해 그 부위에 N-glycosylation 서열을 인위적으로 추가하여 백신주 배양시 HA head domain에 당쇄 형성 증가를 유발
 - 면역반응이 stem 위주로 일어나도록 간접적으로 유도하여 이형 바이러스에 대한 보호면역 유도 [11, 12]



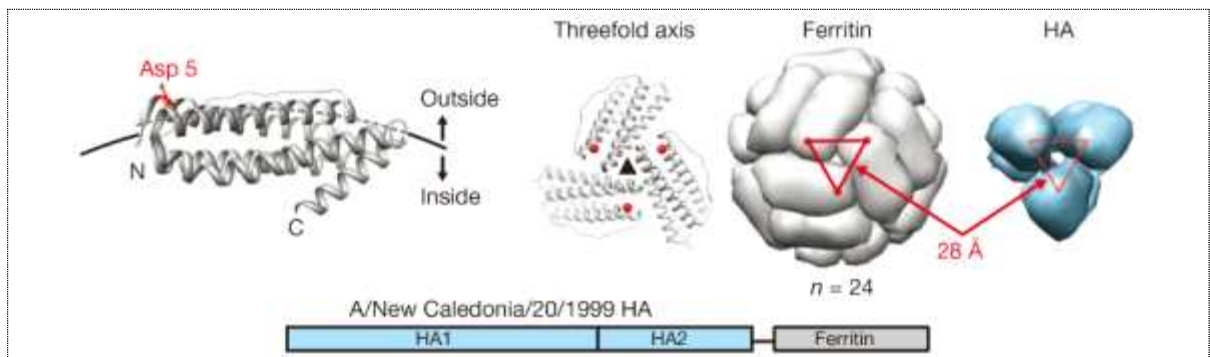
출처 : [11]

[그림 6] HA head domain에 N-당쇄화 부위를 삽입

2.2 범용백신 연구현황(Ⅱ): 단백질 나노입자 백신

□ 자가조립 단백질 나노입자

- 페리틴 등 자가조립 능력을 가진 단백질 지지체(scaffold)를 이용하여 HA 항원을 표면에 발현, 바이러스유사입자(virus-like particle, VLP)와 유사한 형태로 제조
 - 불활화 인플루엔자 바이러스 백신에 비하여 높은 중화항체를 유도하고 보호 효능을 제공 [13]
- 페리틴 나노입자에 HA stem만 발현을 시도하여, mini-HA와 유사하게 구조생물학적 접근을 통해 head domain 없이도 기존의 HA stem 3차구조를 유지할 수 있도록 설계해 stem 특이적 항체반응만 유도
 - 이형 인플루엔자 바이러스에 대한 폭넓은 중화항체 반응을 유도하였고 H5 아형 공격접종에 대한 보호효능 보임 [14]

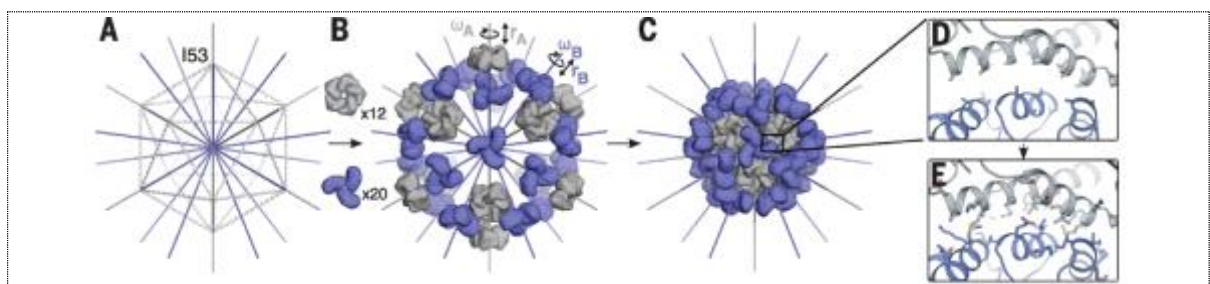


출처 : [13]

[그림 7] 페리틴 단백질을 이용한 HA 나노입자 백신 디자인

□ 다가(多價) 모자이크 나노입자 백신(Multivalent mosaic nanoparticle vaccine)

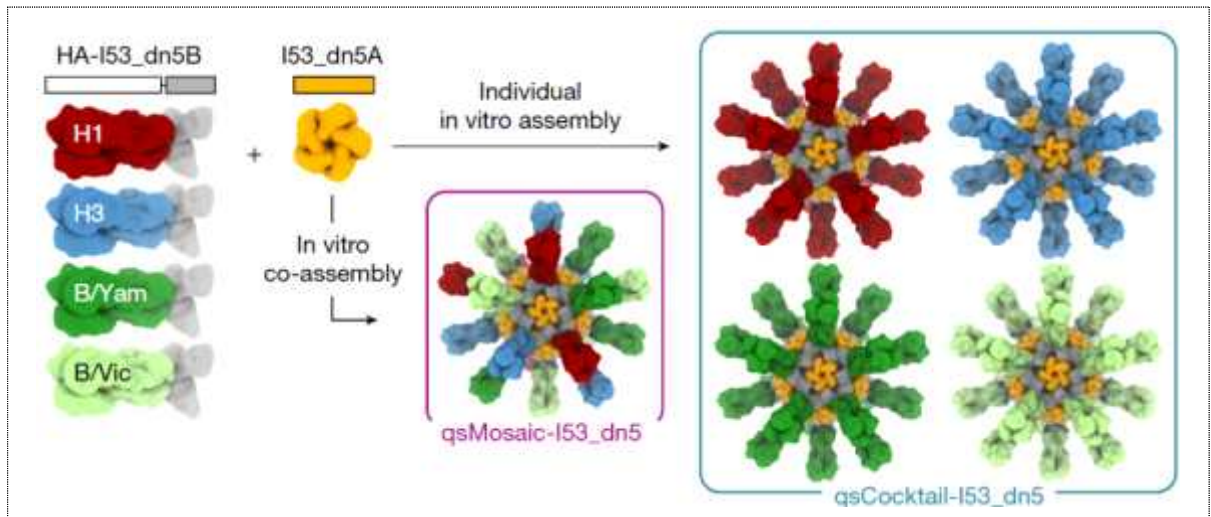
- I53_dn5A와 I53_dn5B 두 개의 서브유닛이 각각 5량체, 3량체를 형성하고, 이것이 다시 20면체의 나노입자 구조를 형성할 수 있는 인공 단백질 지지대 개발하여 나노입자 백신 플랫폼으로 활용 가능성 제시 [15]



출처 : [15]

[그림 8] 자가조립 과정을 거쳐 20면체 구조를 형성하는 인공 단백질 나노입자

- I53_dn5B 서브유닛에 결합하는 항원을 다양하게 하여 다양한 바이러스 표면항원 탑재 가능성 검증 [16]
- I53_dn5B 서브유닛에 기존 인플루엔자 4가백신에 사용되는 바이러스 항원들을 결합하여 하나의 나노입자에 4가 인플루엔자 백신 항원을 동시에 탑재한 모자이크 나노입자 백신 구현. 단가 백신 4종 혼합에 비하여 폭 넓은 중화항체, 공격접종에 대한 보호효능 유도 [17]
- 항체의 누적 결합력(avidity) 측면에서 교차반응성을 지닌 B 세포 클론을 효과적으로 자극하여 교차반응성이 높은 항체를 유도하는 기전으로 해석



출처 : [17]

[그림 9] 자가조립 나노입자를 이용한 인플루엔자 4가 모자이크 백신

2.3 범용백신 연구현황(III): T 세포 표적 백신

□ T 세포 표적 백신

- 기존 인플루엔자 백신이 주로 항체반응에 초점을 두고 개발된 것과 달리, cytotoxic T lymphocyte(CTL, 세포살상 T 세포) 반응 유도를 목적으로 연구됨
- CTL 반응은 10개 내외의 아미노산으로 구성된 짧은 펩타이드를 항원으로 인식하기 때문에 항체 반응에 비하여 인플루엔자 바이러스의 변이에 저항력 높고 폭 넓은 방어효능 제공 가능 [18, 19]
- HA 외에도 NA, NP, M1, M2 등 다양한 인플루엔자 바이러스 항원을 이용할 수 있음

□ T 세포 표적 백신 연구동향

○ OVX-836

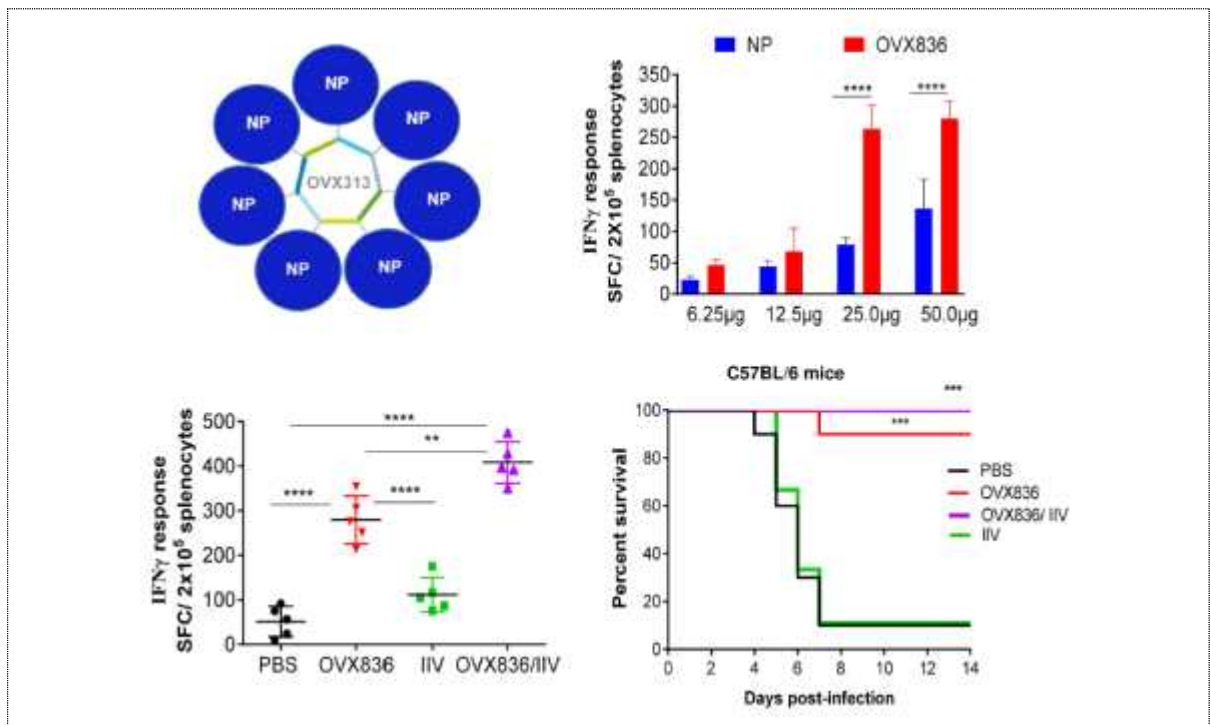
- 내부 단백질 NP를 표적으로 하는 재조합 단백질 백신
- NP 특이적 CD4, CD8 T 세포성 면역반응과 항체반응 동시에 유도. 다양한 동형 및 이형 인플루엔자 바이러스에 대한 폭 넓은 보호효능 제공 [20, 21]

○ Flu-V

- 인플루엔자 A, B 바이러스의 NP, M1, M2 단백질 기원의 합성 펩타이드로 구성
- IFN- γ 및 granzyme B를 분비하는 세포의 수 증가. 설치류 실험에서 보호면역 및 임상에서 증증 진행 감소 [22, 23]

○ MVA-NP+M1

- NP와 M1을 코딩하는 modified vaccinia virus Ankara (MVA) 벡터 기반
- CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 면역반응과 기억 CD8⁺ T 세포의 증식 유도 [24]
- 임상시험을 통해 노령층에서 안전성 검증 [25]



출처 : [20]

[그림 10] NP 재조합단백질의 다량체 구조를 이용한 OVX836 백신 (좌상) OVX836 백신의 모식도, (우상) 단량체 NP와 OVX836 NP 백신의 면역원성 비교, (좌하, 우하) OVX836 백신과 불활화 인플루엔자 바이러스(IIV) 백신의 면역원성, 보호효능 비교

3 결론 및 시사점

- 인플루엔자는 유전적 변이를 거듭하는 특성으로 인해 해마다 전 세계적으로 유행주가 변하여 새로운 백신을 매년 제조해야 하는 한계가 존재
- 이러한 한계를 극복할 수 있는 대안으로 최근 인플루엔자 범용백신에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있음
- 인플루엔자 범용백신의 비약적 발전을 통해 현재 동형 계통에 대해서만 작용하는 백신의 한계점을 극복할 수 있는 가능성이 제시되고 있음
 - HA에 대한 항체반응 외에도 HA stem을 표적으로 하는 항체반응, 단백질 나노입자 플랫폼을 활용한 교차반응성 클론의 선택적 자극, NP, M1, M2 등 다양한 항원에 대한 항체 및 세포성 면역반응 유도 등 다양한 접근법 연구
- 면역보조제(어주번트) 및 전달 시스템이 적절하게 조합되었을 때 백신의 면역원성 및 반응의 성격, 지속성 등에 지대한 영향을 줄 수 있기 때문에 상호 보완 연구 필요
- T 세포 면역반응이 과도하게 활성화 될 경우, 하기도(lower respiratory tract) 감염시 면역병리 위험성 고려 [26]
- 인플루엔자 범용백신은 매년 새로운 백신을 개발하기 위한 노력과 비용을 절감할 수 있음
- 또한, 범용성 인플루엔자 백신이 개발될 경우 주기적인 백신 생산과 접종해야 하는 부담을 줄이고 급성 감염증상을 보일 수 있는 인플루엔자 발생을 예방하여 사망을 줄일 수 있음
- 다분야 협업의 중요성: 범용 인플루엔자 백신 연구에 면역학, 바이러스학, 구조생물학, 약물전달, 임상연구 등 다학제적 협력 필요

참고문헌

1. Turner, S.J., P.C. Doherty, and A. Kelso, Q&A: H1N1 pandemic influenza--what's new? *BMC Biol*, 2010. 8: p. 130.
2. Paules, C.I., et al., The Pathway to a Universal Influenza Vaccine. *Immunity*, 2017. 47(4): p. 599-603.
3. Graves, P.N., et al., Preparation of influenza virus subviral particles lacking the HA1 subunit of hemagglutinin: unmasking of cross-reactive HA2 determinants. *Virology*, 1983. 126(1): p. 106-16.
4. Steel, J., et al., Influenza virus vaccine based on the conserved hemagglutinin stalk domain. *mBio*, 2010. 1(1).
5. Impagliazzo, A., et al., A stable trimeric influenza hemagglutinin stem as a broadly protective immunogen. *Science*, 2015. 349(6254): p. 1301-6.
6. Pica, N., et al., Hemagglutinin stalk antibodies elicited by the 2009 pandemic influenza virus as a mechanism for the extinction of seasonal H1N1 viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(7): p. 2573-8.
7. Krammer, F., et al., Chimeric hemagglutinin influenza virus vaccine constructs elicit broadly protective stalk-specific antibodies. *J Virol*, 2013. 87(12): p. 6542-50.
8. Bernstein, D.I., et al., Immunogenicity of chimeric haemagglutinin-based, universal influenza virus vaccine candidates: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase 1 clinical trial. *Lancet Infect Dis*, 2020. 20(1): p. 80-91.
9. Benjamin, E., et al., A broadly neutralizing human monoclonal antibody directed against a novel conserved epitope on the influenza virus H3 hemagglutinin globular head. *J Virol*, 2014. 88(12): p. 6743-50.
10. Broecker, F., et al., Immunodominance of Antigenic Site B in the Hemagglutinin of the Current H3N2 Influenza Virus in Humans and Mice. *J Virol*, 2018. 92(20).
11. Eggink, D., P.H. Goff, and P. Palese, Guiding the immune response against influenza virus hemagglutinin toward the conserved stalk domain by hyperglycosylation of the globular head domain. *J Virol*, 2014. 88(1): p. 699-704.
12. Lin, S.C., et al., Broader neutralizing antibodies against H5N1 viruses using prime-boost immunization of hyperglycosylated hemagglutinin DNA and virus-like particles. *PLoS One*, 2012. 7(6): p. e39075.
13. Kanekiyo, M., et al., Self-assembling influenza nanoparticle vaccines elicit broadly neutralizing H1N1 antibodies. *Nature*, 2013. 499(7456): p. 102-6.
14. Yassine, H.M., et al., Hemagglutinin-stem nanoparticles generate heterosubtypic influenza protection. *Nat Med*, 2015. 21(9): p. 1065-70.
15. Bale, J.B., et al., Accurate design of megadalton-scale two-component icosahedral protein complexes. *Science*, 2016. 353(6297): p. 389-94.

16. Ueda, G., et al., Tailored design of protein nanoparticle scaffolds for multivalent presentation of viral glycoprotein antigens. *Elife*, 2020. 9.
17. Boyoglu-Barnum, S., et al., Quadrivalent influenza nanoparticle vaccines induce broad protection. *Nature*, 2021. 592(7855): p. 623–628.
18. Altenburg, A.F., G.F. Rimmelzwaan, and R.D. de Vries, Virus-specific T cells as correlate of (cross-)protective immunity against influenza. *Vaccine*, 2015. 33(4): p. 500–6.
19. Gottlieb, T. and T. Ben-Yedidia, Epitope-based approaches to a universal influenza vaccine. *J Autoimmun*, 2014. 54: p. 15–20.
20. Del Campo, J., et al., OVX836 a recombinant nucleoprotein vaccine inducing cellular responses and protective efficacy against multiple influenza A subtypes. *NPJ Vaccines*, 2019. 4: p. 4.
21. Withanage, K., et al., Phase 1 Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Study to Evaluate OVX836, a Nucleoprotein-Based Influenza Vaccine: Intramuscular Results. *J Infect Dis*, 2022. 226(1): p. 119–127.
22. Oftung, F., et al., FLU-v, a Broad-Spectrum Influenza Vaccine, Induces Cross-Reactive Cellular Immune Responses in Humans Measured by Dual IFN-gamma and Granzyme B ELISpot Assay. *Vaccines (Basel)*, 2022. 10(9).
23. Stoloff, G.A. and W. Caparros-Wanderley, Synthetic multi-epitope peptides identified in silico induce protective immunity against multiple influenza serotypes. *Eur J Immunol*, 2007. 37(9): p. 2441–9.
24. Antrobus, R.D., et al., A T cell-inducing influenza vaccine for the elderly: safety and immunogenicity of MVA-NP+M1 in adults aged over 50 years. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e48322.
25. Amato, R.J., et al., Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(22): p. 5539–47.
26. Estrada, L.D. and S. Schultz-Cherry, Development of a Universal Influenza Vaccine. *J Immunol*, 2019. 202(2): p. 392–398.

2024년
BioINpro

- 발 행 호 : Vol.128
- 발 행 처 : 한국생명공학연구원 국가생명공학정책연구센터
- 집 필 진 : 한국생명공학연구원 식물WG
김두진, 김다정, 김원곤, 김윤경, 박성균,
서희원, 최수근
- 온라인 서비스 : <http://www.bioin.or.kr>

- ◇ BioINpro는 생명공학 주요 기술별 관련 전문가의 시각에서 작성된 보고서이며, 생명공학정책 연구센터의 공식 견해는 아닙니다.
- ◇ 본 자료는 생명공학정책연구센터 홈페이지(<http://www.bioin.or.kr>)에서 다운로드가 가능하며, 자료의 내용을 인용할 경우 출처를 명시하여 주시기 바랍니다.

문 의 : 감염병 WG 총괄(김두진 책임연구원, 042-879-8274, golddj@kribb.re.kr)
연구기획실 WG 담당(김용한 전임연구원, 042-860-4782, yonghan@kribb.re.kr)