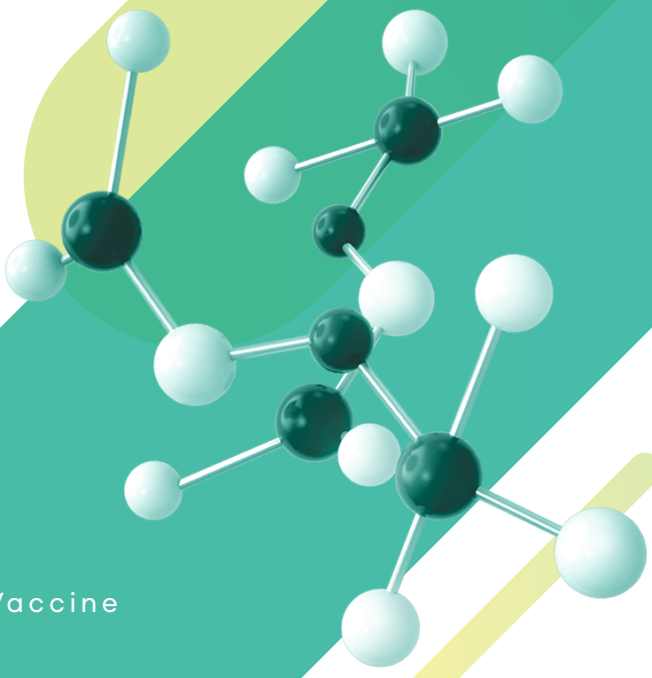
2022.12.

Vaccine Brief

3rd Expert Opinion



Vaccine

식품의약품안전처
K-VCAST 재단법인 백신안전기술지원센터 Vaccine Center for Assisting Safety & Technology
K-RSC 한국규제과학센터 Korea Regulatory Science Center

백신 개발 최신 동향 및 정보

- 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) -

서울대학교 의과대학
윤기욱 교수

1. 배경

2019년 말 시작된 코로나19(COVID-19) 대유행으로 대한민국을 비롯한 전 세계가 아직도 큰 희생을 치르고 있다. 그러나 비약물적 중재(non-pharmaceutical Intervention, NPI) 전략의 광범위한 시행과 항바이러스제 및 백신의 신속한 개발과 사용은 팬데믹의 피해를 최소화하는 데 큰 기여를 했다. 5세 미만의 어린이는 항바이러스제와 백신의 혜택을 받지 못했지만, 이 연령대의 어린이에서 중증 코로나19의 발생률은 미미했다. 그러나 국내에서 코로나19 대유행 2년 차 가을과 겨울에 유행했던 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus, PIV)와 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)는 특히 어린 영유아에서 상당한 질병 부담을 초래하였다.

사실 코로나19 팬데믹 직전까지 영유아 및 소아의 가장 중요한 건강 문제 중 하나가 RSV 감염이었다. 최근에는 고령 인구에서도 RSV 감염이 상당한 질병 부담과 사회적 비용을 초래한다는 연구 결과들이 부각된 바도 있다. 따라서 RSV에 대한 치료제 및 예방 백신의 개발은 수십 년 전부터 시도되었으나, 그간 큰 진전이 없었다. 그러나 최근 RSV 감염의 병태생리학에 대한 이해가 깊어지고, 역유전학(reverse genetics)이 발전하면서 백신 생산력이 향상되었으며, 독감, 백일해 등 다른 백신에서 모체 예방접종의 성공적인 시행 경험이 쌓이게 되면서 RSV 백신 개발이 빠르게 진행되고 있다. 또한 여기에는 전 세계에서 RSV 감염증의 중요성에 대한 인식 제고와 특히 개발도상국에서 이환율, 사망률을 낮추고자 하는 세계보건기구(WHO), Bill & Melinda Gates 재단 등의 관심과 투자가 크게 기여하고 있다. 본 논고는 현재까지 RSV 예방 전략의 진행 상황을 요약하고 최근 연구를 기반으로 관련 정보를 업데이트하고자 한다.

2. RSV 감염의 질병 부담

전 세계적으로 RSV는 소아 급성 하기도 감염(lower respiratory tract infection, LRTI)의 흔한 원인이며 어린 영유아에서 입원의 주요 원인으로 나라마다 보건의료 서비스에 상당한 부담을 준다. 2015년에 전 세계적으로 RSV로 인해 3,310만 건의 급성 LRTI, 320만 건의 병원 입원, 59,600명의 5세 미만 어린이 병원 내 사망이 발생한 것으로 추정된다. 특히 RSV에 의한 LRTI로 입원하거나 사망하는 소아의 약 45%는 6개월 미만의 영아로서, 상대적으로 면역력이 낮은 이 연령군이 RSV 감염의 가장 중요한 고위험군임이 잘 알려져 있다. 미국에서 RSV는 입원 요인의 9-12%를 차지하여 매년 80,000-100,000명이 입원하는 것으로 추산된다. 입원한 소아 중에 15~20%가 중환자실에 입원하며 이 중 약 절반이 기계 환기를 받는다. 또한 미국에서 매년 영유아 1,000명 당 50-180명이 RSV에 의한 LRTI로 병원을 방문하고, 이 중 80%가 만삭아에 해당하여 소위 RSV의 고위험군으로 알려진 미숙아나 만성 심폐질환 환자가 아닌 건강한 영유아에서도 상당한 질병 부담을 야기하고 있는 것으로 예상된다.

영유아에서 RSV의 질병 부담은 생후 1년 동안이 가장 크며, 이 연령군에서 RSV 감염 시 모세기관지염, 폐렴 등의 LRTI로 쉽게 발현한다. 또한 급성 중이염은 RSV 감염의 흔한 합병증 중 하나이다. 국내에서 RSV의 질병 부담은 아직 체계적으로 평가되지는 않았지만 기저 질환이 있는 2세 미만 어린이는 입원을 필요로 하는 LRTI 발생 시 중환자실 치료까지도 필요할 수 있으므로 질환의 중요성이 그만큼 크다 할 수 있다.

3. RSV 구조 및 항원 부위

RSV는 뉴모비리디아과(Pneumoviridae)에 속하는 정형 뉴모바이러스이다. 항원성에 따라 2가지 하위 그룹인 RSV A와 RSV B로 나뉜다. 비분절성 단일 가닥의 15.2 kb 크기의 유전체로 구성되며 총 11개의 단백질을 인코딩하는 10개의 유전자를 포함하고 있다. 이들 단백질 중 3개는 비구조 단백질(NS1, NS2, M2-2)이고 8개는 구조 단백질이다. 구조 단백질 중 G단백질은 숙주세포의 기도 섬모 세포를 표적으로 해서 RSV의 부착을 매개한다. G단백질은 RSV의 병독성에 가장 중요한 인자로 알려져 있으며, 세부 유전형 결정에도 활용되는 RSV의 가장 중요한 단백이다. 한편 또 다른 중요한 구조 단백 중 하나인 F단백질은 RSV와 숙주 세포막을 융합하여 바이러스 침투를 시작할 수 있게 하고 감염된 세포들을 융합시켜 특징적인 융합체(syncytium)를 형성할 수 있게 한다. RSV에 대한 숙주의 면역 반응은 주로 이 F단백질을 목표로 하는 것으로 알려져 있다.

RSV의 F단백질 구조가 자세히 밝혀지면서 RSV 백신 및 단클론항체 제재 개발에 큰 전환점이 되었다. F단백질은 숙주세포와 융합하기 전후에 서로 다른 형태를 가지며, RSV에 대한 면역 반응에 있어 가장 핵심적인 역할을 하는 중화항체가 반응하는 핵심 항원 부위 6가지(Ø-V)의 노출 여부와 정도도 이 융합 전후 형태에 따라 달라진다. 융합 전(pre-F) 형태의 F단백질이 융합 후(post-F) 형태로 바뀌면서 단백질의 구조가 재배열하는 동안 RSV 중화에 가장 중요한 항원 부위인 Ø와 V를 잃게 된다. 따라서 일반적으로 pre-F 형태에 잘 결합하는 항체일수록 post-F 형태에 결합하는 항체보다 RSV 중화 및 그로 인한 감염 예방에 더 효율적인 것으로 알려져 있다. 따라서 이전에 이러한 F단백질 구조에 대한 이해가 적은 시기에 개발되어 주로 post-F에 작용하는 백신들은 기대보다 작은 효과로 인해 개발이 중단되기를 반복하였으나 최근 pre-F 형태의 F단백질을 목표로 개발된 백신들은 임상시험을 통해 비교적 좋은 효능을 보여주고 있다. 2022년 현재 20여 개의 단클론항체와 백신 후보가 임상시험 중이며, 이 중 3개의 단클론항체와 3개의 모체 백신 후보가 최근 3상 시험에 진입했고 그중 일부는 임상시험을 성공적으로 종료하고 이제 곧 임상 현장에서 쓰일 시기를 조율 중이다.

4. 단클론항체

4.1. 팔리비주맙(Palivizumab, Synagis®)

Palivizumab은 중증 RSV 감염에 대한 고위험군 유아에서 RSV 감염 예방을 위해 승인된 단클론항체 제재이다. 1998년 미국 식품의약국(FDA) 승인 이후 80개국 이상에서 사용되고 있으며 국내에서는 2005년부터 시판되었고 2006년부터 의료보험을 적용받고 있다. 특히 미숙아와 기관지폐 이형성증이 있는 영유아에서 중증 RSV 질환 예방에 효과적인 것으로 알려져 있다. 재태연령[1] 34주 이내의 미숙아 1,140명을 대상으로 한 국내 연구에서 2012년 4월부터 9월까지 46개 병원의 신생아 집중치료실에서 palivizumab 예방요법은 퇴원 후 1년 이상 RSV 관련 재입원 위험을 유의하게 감소시켰다. 또한 면역 결핍 및 신경 근육 질환이 있는 영유아에서도 중증 RSV 질환을 예방하는 데 유용한 것으로 알려져 있다.

1) 산모의 마지막 월경 기간 중 첫날과 분만일 사이의 주수

한 연구에 따르면 1991년 1월부터 2012년 7월까지 국내 RSV 유행기는 10월 2~3주에서 2월 1~2주였다. 가장 빠른 시작 시기는 2001년 7월 셋째 주였고, 가장 늦은 종료 시기는 1990년 5월 셋째 주였다. 그러나 9월 첫째 주에 palivizumab을 시작한 환자의 비율은 2007년 3.8%에서 2013년 14.1%로 증가했다. 한편, 2020/2021 시즌에는 RSV 유행이 없었고, 2021/2022 시즌에는 국내에서 RSV 유행이 예년보다 약 한 달 늦게 시작되었지만, 서울대학교 어린이병원에서도 palivizumab을 예년과 비슷한 시기에 비슷한 수준으로 접종하였다.

RSV 유행의 발병 및 전파 속도를 정확하게 예측하기 어렵고 고위험 영유아는 예방접종을 받을 수 없어 심각한 RSV 감염이 발생할 수 있지만 단클론항체의 속효성 특성을 고려할 때 해당 시즌 및 지역사회에서 RSV 유행의 시작될 때까지 기다리는 것이 합리적이다. RSV가 지역사회에서 발견되기 전에 너무 일찍 palivizumab을 투여하면 상당히 큰 의료비용의 낭비가 발생한다. 또한 약물 부작용으로 인한 불필요한 고통과 병원 방문이 발생할 수 있다. RSV 유행이 4월이나 5월로 연기되는 경우나 첫 번째 용량이 너무 일찍 투여된 경우에 고위험 유아는 palivizumab의 마지막(5차) 용량으로 보호되지 않을 수 있다. Palivizumab의 시작 시점은 매년 재평가되어야 하며 RSV 모니터링 시스템에 따라 중앙에서 통제되어야 한다.

4.2. 차세대 단클론항체

4.2.1. 니르세비맙(Nirsevimab)

영유아에서 RSV 감염을 예방하기 위해 개발 중인 대표적인 차세대 단클론항체 제재인 Nirsevimab은 F단백질의 항원 부위-Ø에 결합하며, 따라서 RSV를 중화시킬 수 있는 능력이 매우 우수하다. 또한 YTE 변이 기술이라는 유전자조작법을 통해 혈청 내 반감기가 크게 연장되어 RSV 한 시즌인 5~6개월 동안 효과가 지속 가능하다. 최근 3상 임상시험에서 nirsevimab 50mg 1회 근육 주사로 RSV로 인한 LRTI 입원이 조기 조산아(재태연령 29~34주)에서 대조군에 비해 약 80%가량 낮았다. Nirsevimab은 또한 후기 조산아(재태연령 35~37주) 및 만삭아에서 치료가 필요한 RSV 관련 LRTI를 예방하는 데에도 효과적이었다. 또한, 조산아는 물론이고 선천성 심장병 또는 만성 폐질환이 있는 영아에서도 nirsevimab의 안전성은 palivizumab과 유사했다.

4.2.2. MK-1654

MK-1654는 nirsevimab과 같이 반감기가 연장되고 중화 활성이 강화된 RSV에 대한 차세대 단클론항체 제재이다. RSV F단백질 항원부위-IV에 결합하도록 고안되었다. RSV A와 B에 모두 높은 중화력을 가지고 있고, 안전성에 큰문제없이 현재 3상 임상시험이 진행 중이어서 몇 년 안에 최종 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

4.2.3. 숍타부맙(suptavumab)

RSV 항원부위-V에 결합하는 단클론항체 제재 suptavumab은 3상 임상시험에서 충분한 예방 효과를 보여주지 못하였고, 특히 RSV B 유행주에 대한 효과가 매우 낮았다. 이는 suptavumab의 결합부위에 결합을 저해하는 아미노산 치환(L172Q 및 S173L)이 대부분의 RSV B 유행주에서 보유함으로 인한 것임을 후속 연구들을 통해 발견되었다.

4.3. 단클론항체에 대한 내성을 유발하는 F단백질 항원부위의 다형성

RSV 단클론항체 제재들의 F단백질 결합부위는 palivizumab이 아미노산 254-277, nirsevimab이 아미노산 62-69 및 196-212, MK-1654이 아미노산 426-447, 그리고 suptavumab이 아미노산 161-182 부분인 것으로 알려져 있다. 이 부위에서 보고된 아미노산 변이 중 단클론항체의 완전내성을 일으키는 것으로 알려진 것이 suptavumab 결합부위에 있는 L172Q과 S173L이다. 전 세계의 RSV F단백질 유전자 서열을 정리 분석한 최근의 한 체계적 문헌고찰에 따르면, 위 두 가지 suptavumab-내성 돌연변이(L172Q 및 S173L)의 보유율은 2015~2018년 검출된 RSV B에서 대부분 90% 이상이었다. 그밖에 palivizumab, nirsevimab, MK-1654의 결합부위에서 확인된 돌연변이들은 현재까지 단클론항체의 중화력에 대한 내성 분석이 모두 이루어진 것은 아니지만, 일부 분석들에 따르면 suptavumab에서와 같은 완전내성을 일으키는 돌연변이는 발견되지 않았으며, 일부 부분내성과 관련된 변이는 보고되었다. 이러한 부분내성을 가지는 돌연변이는 palivizumab의 경우 S276N, 그리고 nirsevimab에서는 E66K, K68N, N201S, Q209K 및 Q209가 알려져 있다.

이전 한 국내 연구에서는 2009년부터 2015년까지 영유아 및 소아로부터 얻은 각각 30개의 RSV-A 와 RSV-B에서 F단백질의 유전자 염기서열분석을 수행한 바 있다. 그 중 15명(25%; RSV-A 10명, RSV-B 5명)이 RSV 감염 전 palivizumab을 투여받았다. 그러나 이 15명의 돌파감염 바이러스주를 비롯하여 모든 바이러스주들에서 F단백질의 염기서열 중 기존에 알려진 내성 돌연변이는 발견되지 않았다. 또한 다른 외국의 연구에서도 375명의 palivizumab 투여 이력이 있는 영아 중 56명(14.9 %)이 RSV에 감염되었다. 이 중 39명의 환자에서 검출된 RSV에서 F단백질의 염기서열을 분석한 결과 4명(10.2%)에서 palivizumab 내성 돌연변이가 확인되었다. 위 두 연구 결과에서 볼 수 있듯이 palivizumab 투여에도 불구하고 RSV에 감염된 돌파감염에 있어서 내성 돌연변이는 아주 큰 역할을 하고 있지는 않은 것으로 생각된다.

5. 백신

RSV 백신 개발은 일찍이 1960년대부터 시작되었으나 그간 많은 난관으로 그 개발과정이 매우 더디게 진행되었다. 그중에서도 최초의 백신 후보였던 포르말린-불활성화 백신 임상시험에서 백신 접종군 영아에서 접종 이후 RSV 자연 노출 시 더 심한 질병, 소위 ERD[2](Enhanced respiratory disease 혹은 VAERD, vaccine-associated enhanced respiratory disease)를 경험한 것이 가장 큰 이유였다. 이후로 RSV 백신 개발 자체가 크게 위축된 것은 물론이고, 이러한 ERD를 회피할 수 있는 다양한 방법들을 찾기 위한 노력에 많은 시간이 들었다. 이러한 노력들에 의한 결과 중 하나로, ERD는 대부분 RSV 감염 이전에 불활성화 백신을 투여받은 후 생애 최초로 RSV에 자연 감염되었을 때 발현하는 것으로 알려져, 이미 RSV 초감염을 경험한 연장아 및 청소년과 성인에서는 발생 가능성이 낮고, 또한 불활성화 백신이 아닌 생백신 투여 후에는 거의 발생하지 않는 것으로 알려졌다.

한편으로는 RSV F단백질의 융합 전후 구조의 변화 및 그로 인한 항원성의 차이에 대한 이해가 깊어진 것, 그리고 임신 시 산모 접종을 통해 고위험군인 신생아 및 영아에서 감염을 예방할 수 있도록 하는 임신부 백신 접종의 효과와 안전성에 대한 경험이 쌓이게 된 것이 최근 RSV 백신 개발이 급속하게 진행되기 시작한 배경이 되었다.

2) 백신 접종자에게 과도한 Th2(Type Help T) 세포 반응이 일어나 폐에서 염증세포(예, eosinophil)의 과도한 침윤이 나타나는 현상(코로나19 백신 개발 시 고려사항(2차개정), 식약처, 2021.6.30., (Smatti et al., 2018; Lambert et al., 2020)

5.1. 임신부 백신(Pre-F 재조합 백신)

임신부 백신 접종의 목표는 RSV에 대한 중화항체를 임신부 몸 안에서 증가시켜 태반을 통해 태아에게 전해줌으로써 출생 후 아직 성숙한 면역 체계를 갖추지 못하여 RSV 감염 시 중증 질환이 발현할 수 있는 생후 첫 수개월 동안 영아를 RSV 감염으로부터 보호하는 것이다. 그뿐만 아니라 임신부 접종은 출생 이후에도 모유를 통해 RSV에 대한 항체가 계속 전달될 수 있으며, 출생한 신생아/영아와 가장 밀접하게 접촉을 자주하는 엄마의 RSV 감염을 예방하여 전파 자체를 차단하는 잠재적인 효과도 있다.

임신부와 같은 성인은 대부분 RSV에 이전에 노출된 적이 있으므로 예방접종 후 ERD 발생이 극히 낮아 불활성화백신 접종이 가능하다. 4,636명의 임신부를 임신 3기에 무작위 배정하여 백신 또는 위약을 접종한 Novavax의 3상 임상시험에서 1차 평가변수인 출생아의 생후 90일 이내 RSV 감염에 대한 효과가 충분히 높게 나오지는 못하였지만, 특별한 안전성에 대한 문제 없이 RSV에 대한 임신부 접종이 실현가능한 전략임을 보여주었다. 또 다른 연구에서도 RSV F단백질 백신이 내약성이 우수하고 면역원성이 높아 palivizumab 결합부위에 작용하는 중화항체를 충분히 유도하고 결과적으로 RSV-A 및 B 모두에 대해 충분한 중화 활성을 갖는 것으로 나타났다. 백신을 접종한 임신부에게서 태어난 영아는 위약군에게서 태어난 영아보다 출생 시 더 높은 항-F단백질 IgG 및 palivizumab-competing antibody (PCA) 농도를 보였고, ERD 발생의 증거도 없었다.

F단백질의 융합 전 형태(RSV-PreF)를 유지하도록 조작된 재조합 RSV F단백질을 포함하는 GSK사의 RSV 백신의 안전성과 면역원성은 최근 2상 임상시험에서 평가되었다. 다양한 제형의 RSV-PreF 백신이 18~45세 비임신 여성의 기존 면역을 향상시켜서 상당한 면역원성을 보였고 동시에 우수한 안전성을 보였다. RSV-A와 -B 두 가지 항원이 모두 포함된 2가 백신인 화이자의 또 다른 RSV-PreF 백신도 18~49세 성인을 대상으로 한 1/2상 연구에서 우수한 면역원성과 안전성을 보여주었다. 후속 2b 임상 연구에서 RSV-PreF 백신은 RSV A와 B 모두에 대한 중화항체가 태반을 통해 태아에게 효과적으로 전달되었고, 임신 24~36주 사이의 임산부에서 특별한 안전성의 문제가 없었다.

5.2. 유아 백신(약독화 생백신)

RSV 감염의 고위험군인 영유아에게 직접 투여할 RSV 백신으로서 약독화 생백신이 가장 유망한 후보이다. 약독화 생백신은 비강 내로 분무하여 투여할 수 있고 이를 통해 국소 점막 및 전신 면역 반응을 유도하고 모체로부터 받은 항체가 있는 경우에도 생백신 바이러스가 사멸하지 않고 충분한 면역원성을 나타내는 것이 가능하다. 또한 이미 동물 연구 결과들로부터 예상된 바대로, 약독화 생백신이 접종받은 영유아에서 ERD를 유발하지 않는 것을 지난 20여 년 동안 수행된 임상 연구들에서 확인되었다.

생백신에 사용하기 위한 RSV의 약독화 과정은 주로 계대배양을 통한 돌연변이 유발로 시행되어 왔으나 이것은 매우 비효율적이고 세심한 제어가 어려운 방법이었다. 최근 성공적으로 시도되고 있는 다른 방법은 대표적으로 저온 계대배양법이 있는데, 이를 통해 상대적으로 온도가 낮은 상부호흡기에서만 바이러스가 증식하고 온도가 더 높은 하부호흡기에서는 증식이 억제되어 생백신 바이러스를 약독화하는 방법이다. 더욱 최근에는 RSV 유전체에 특정 유전자 변이를 유발하여 연구자가 원하는 성질을 바이러스가 가지도록 하는 역유전학(reverse genetics)의 발전으로 RSV 약독화 생백신 발전의 큰 전환기를 맞이하게 되었다. 예를 들어 248s 및 1030s 돌연변이를 보유하는 RSVcps2 약독화 바이러스는 35도에서 복제가 차단되는 고도로 약독화된 바이러스이고, 이를 통한 1상 임상시험에서 6~24개월의 RSV에 감염된 적이 없는 소아에서 안전하고 내약성이 우수했으며 병원 방문이 필요한 LRTI 발생도 없었다. 또 다른 RSV 약독화 생백신 바이러스인 LIDΔM2-2는 RSV RNA 조절 단백질 M2-2의 유전자 결실에 의해 약독화되어 바이러스 유전자 전사 및 항원 발현이 상향 조절되고 바이러스 증식 자체는 오히려 억제된다. 이 백신 후보물질도 6~24개월의 영유아에서 우수한 면역원성을 나타내어 백신을 접종한 어린이의 90%에서 RSV 중화항체가 백신 접종 후 6개월까지 지속되었다. LIDΔM2-2에 온도민감성 돌연변이인 1030s가 추가로 조작된 LIDΔM2-2/1030s는 6~24개월 사이의 영유아에서 우수한 증식력, 지속 면역 유도 및 기억 항체 반응을 나타내었다.

5.3. 고령자 백신(벡터 및 mRNA 백신)

Ad26.RSV.preF는 pre-F 단백질 형태로 안정화된 재조합 아데노바이러스 벡터(Ad26) 백신이다. Ad26 기반 벡터는 보조제를 필요로 하지 않고 체액 및 세포 매개 면역 반응을 모두 유도하는 것으로 알려져 있으며 우수한 안전성도 가지고 있다. 따라서 이 백신은 상대적으로 면역이 약하고 ERD의 위험이 낮은 노인을 대상으로 개발되었다. Ad26.RSV.preF는 임상시험에서 노인과 젊은 성인에서 우수한 면역원성과 안전성을 입증했다.

COVID-19 대유행에 대응하여 mRNA 백신 접종이 중요한 전략이 되었으며 면역원성과 안전성이 철저히 평가되었다. 또한, mRNA 백신 기술은 잠재적으로 신속한 항원 설계 및 확장 생산이 가능하다. 최근 고령자를 대상으로 하는 RSV mRNA 백신 개발이 시작되어 백신의 안전성과 면역원성이 평가되고 있다. mRNA 백신 개발 전략은 RSV뿐만 아니라 다양한 병원체로의 적용 확대가 기대된다.

6. 결론

RSV 예방 전략의 최근 급속한 발전은 상당히 괄목할 만하며, 앞으로 RSV 감염의 새로운 시대가 올 것으로 예상된다. 가까운 장래에 영유아는 지속성 단클론항체 및 임신부 접종의 혜택을 받을 수 있을 것으로 예상된다. 또한 약독화 생백신은 영유아의 RSV 감염에 대해 강력하고 장기간 지속되는 예방 효과를 줄 수 있다. 이러한 새로운 시대에 적절히 대비하기 위해서는 새로 개발된 단클론항체, 백신들에 익숙해지고 국내 RSV 특성에 대한 역학 데이터의 수집이 필요하다. 이를 통해 한 걸음 더 나아가 국내에서 이러한 단클론항체, 백신들을 생산해 내어 백신 주권을 행사하고 보건, 경제적 국력을 키우는데 큰 역할을 하게 될 것이다.

본 내용을 인용하실 경우, 반드시 출처를 표기하여 주시기 바랍니다.

Vaccine Brief

3rd Expert Opinion

발행일 | 2022년 12월

발행처 | (재)백신안전기술지원센터
(재)한국규제과학센터

전화 | 02-6959-6719 **Email** | syhong@k-rsc.or.kr