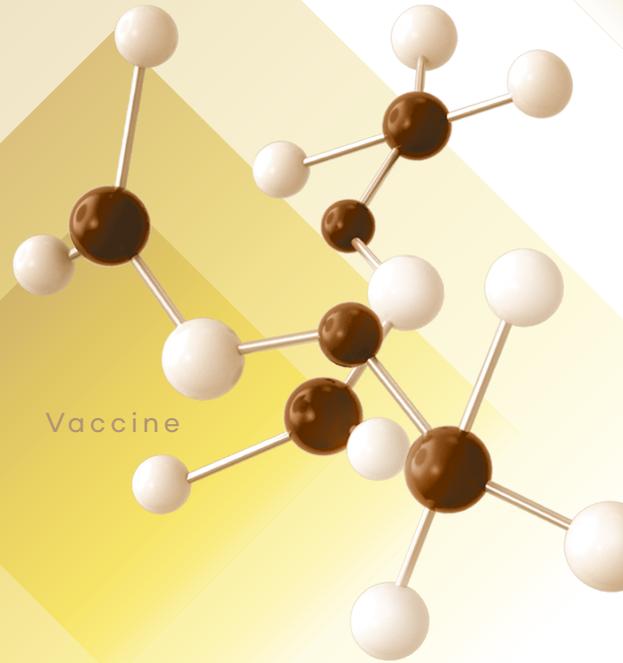


2022.12.

Vaccine Brief

4th Expert Opinion



세균백신 개발 최신동향

가톨릭대학교 의과대학
강진한 교수

I. 세균백신 개발 배경 및 제언

의학적으로 백신과 항균제는 세균성 지역사회 감염 치료 및 예방에 많은 역할이 있다. 이론적으로는 백신은 내성을 지닌 세균까지 예방하는 것에 개발 목적이 있다. 실제로 세균백신은 방어면역을 통해 근본적으로 발생을 예방할 수 있고 내성균주의 발생도 감소시키는 효과를 기대할 수 있다. 임상에서 항생제 내성 발생에 따른 확산이 이루어지면 새로운 항생제 개발이 연속적으로 이루어지는 것과 같이 세균백신도 내성 균주를 대상으로 새로이 개발된다.^{1),2)}

백신은 항생제와 달리 내성균의 발현을 유발하지 않거나 발현을 유도한다고 해도 빈도가 낮을 것으로 예측되는데, 과거 70년간 사용된 디프테리아 및 파상풍 백신으로 인해 이 균들에 의한 발생과 내성이 보고된 경우가 없는 것이 좋은 예이다³⁾. 그리고 백신은 항생제와 달리 군집 면역을 통해 접종을 받지 않은 개체들에게도 방어 효과를 제공할 수 있는 장점이 있으며 개별적 가격이 낮은 이점도 있다⁴⁾ <표 1>. 실제 최근 여러 항균제의 내성을 보이는 인플루엔자균이나 폐렴구균을 대상으로 개발된 단백질결합백신은 이 백신의 접종 후 중증 감염 빈도를 현저히 감소시켰으며 내성률도 감소시키는 결과를 보인 좋은 예이다²⁾ [그림 1]. 그러나 현실적으로 항균제에 대한 내성균은 점차 확산되고 있어 세계보건기구에서는 항균제 내성이 높은 균주를 대상으로 백신 개발이 이루어져야 함을 강조하고 있고^{5),6)} <표 2>, 특히 다제내성을 보이는 세균에 대한 개발에 역점을 두고 있다. 이런 측면에서 항생제 내성과 중증 감염을 차단하기 위해 새로운 세균백신의 개발은 전 세계적 및 국내에서 적극적으로 진행되어야 할 것이다. 항균제와 백신 사용 후에도 지속적인 발생을 일으키는 아래와 같은 균주를 대상으로 개발이 필수적으로 이루어져야 할 것이다.



1. 중증 감염 대상 예방 백신 개발;
 - 1) Group B streptococcus (GBS), Enterobacter species
 - 2) Gram negative bacterial; Escherichia coli (E. coli), Klebsiella pneumoniae (K. pneumoia), Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), Neisseria meningitidis (N. meningitidis), Acinetobacter baumannii (A. baumani)
2. 내성 균주 대상 예방 백신 개발;
 - 1) Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)
 - 2) Clostridium difficile (C. diff)
 - 3) Nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi)
 - 4) Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis)
 - 5) Salmonella typhi (S. Typhi)
3. 항균제 치료에 반응하지 않는 균 및 유행확산을 조절하기 위한 예방 백신 개발;
 - 1) Chlamydia
 - 2) Leptospirosis
 - 3) Campylobacter
 - 4) Pertussis

<표 1> 항균제와 백신의 중요 차이점(4).

특징	항균제	백신
치료/예방	치료효과 위주	예방효과 위주
범위/특이성	광범위/무차별적	한정된/매우 특이적인
내성 출현	흔하게 발생함	거의 없음
선택압	높음	낮음
내성 발생 (시간)	짧음	없음
지속성	치료 기간에 한정됨	몇 개월 혹은 평생에 이르는 동안 보호 효과 지속
바이러스 감염 예방	해당 없음	있음
집단 면역	해당 없음	있음
암 예방	해당 없음	있음
비용	높음(항균제 1회 치료의 경우, 치료 기간 의존적)	낮음(1회 또는 몇 번의 예방 접종으로 평생동안 보호 효과 지속 가능)

<표 2> 항균제 내성 (AMR)이 있는 박테리아 종의 우선순위 목록 (WHO, 2017.2월)(50).

Bacterial species

Priority 1: Critical

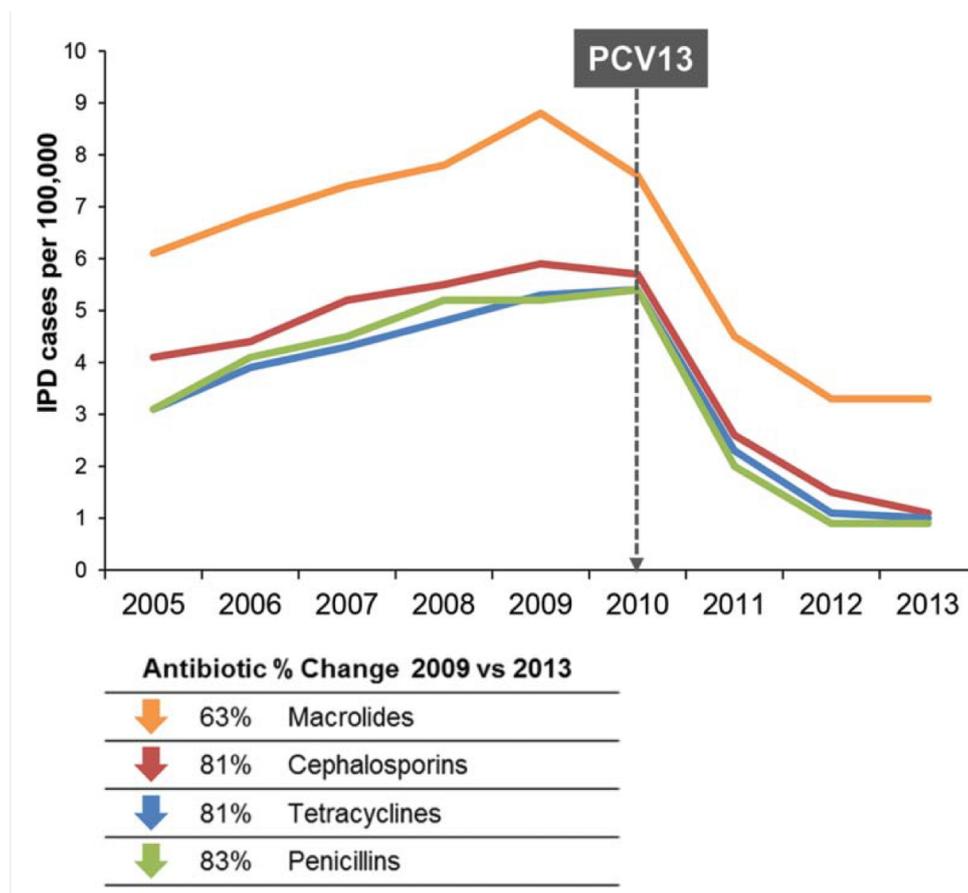
- Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant
- Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant
- Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, extended spectrum beta-lactamase-producing

Priority 2: High

- Enterococcus faecium, vancomycin-resistant
- Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant
- Campylobacter spp., fluoroquinolone-resistant
- Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant
- Neisseria gonorrhoeae, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: Medium

- Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible
- Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant
- Shigella spp., fluoroquinolone-resistant



[그림 1] Rates of antibiotic non-susceptible invasive pneumococcal disease (<5 years) 2005–2013.28(2).

II. 세균백신 개발 역사

세균백신의 개발은 과거 항균 물질 개발이 없는 시기부터 백신을 통해 대상 세균의 예방과 관리로부터 시작되었다. 그러나 1940년대부터 세균 감염을 치료하는 항생 물질 개발이 시작된 이후에는 항생물질에 대한 내성으로 인한 치료의 제한성과 내성 확산을 근본적으로 막기 위한 수단으로 개발의 방향이 전환되었다.⁷⁾ 더불어 디프테리아, 파상풍 및 장티푸스와 같은 세균성 감염이 백신으로 인해 거의 소멸된 결과에 근거하여 세균백신 개발은 세균 감염의 근본적 차단에 더욱 중점을 두고 있다.⁸⁾ 이런 세균백신 개발의 가장 기본적 원리는 세균의 병원성 항원에 대한 방어항체를 유도하여 세균 감염을 근본적으로 차단하는 것으로 이런 개발 원칙에 따른 백신 제조 방법은 병원성 세균의 단순 약독화 및 불활화 방법에서 시작하여 병원성 항원을 순수 정제 또는 변형시키거나, 유전자 재조합 항원을 사용하거나, 다당성 항원에 운반 단백을 결합하는 방법 등으로 변화하면서 유효성과 안전성을 개선한 백신들이 개발되어 실제 사용되고 있다. 현재까지 세균백신은 30여 개의 인체 감염 유발 세균을 대상으로 개발이 이루어져 167개 백신이 인증되었으며, 200여 개의 백신 개발이 진행되고 있다.^{1),7)}



<표 3> 상용화 세균백신 개발역사

Vaccines, developed in 19th century				
백신	개발 연도	제조 방법	대상 병원균	특이 사항
Chicken Cholera	1879	약독화 생백신	cholera	동물용 백신
Typhoid	1896	불활화 백신	S. Typhi	
Cholera	1897	약독화 생백신	Cholera	인체용 백신
Vaccines, developed in 20th century				
Plague	1920	약독화 생백신	Plague	현재 사용할 수 없음
BCG	1921	약독화 생백신	M. Tuberculosis	5세 미만 어린이의 중증 결핵 예방에만 효과적
Tetanus	1923	톡소이드(변성독소) 백신	Tetanus	일반적으로 혼합 백신 형태로 사용
Diphtheria	1926	톡소이드(변성독소) 백신	C. Diphtheriae	전세포(whole-cell) 유형
Pertussis	1948	불활화 백신	B. Pertussis	덜 효과적
Meningococcal	1974	정제된 다당류 백신	N. Meningitis	
Pneumococcal	1977	정제된 다당류 백신	S. Pneumoniae	현재 사용할 수 없음
Hemophilus type b (Hib)	1985	정제된 다당류 백신	H. influenzae b	첫 운반체 단백질 접합 백신
Hemophilus type b (Hib)	1987	접합	H. influenzae b	
Vaccines, developed in 21st century				
Pneumococcal	2002	접합	S. Pneumoniae	7가지 혈청형(serotypes)
Meningococcal	2005	접합	N. Meningitis	
Meningococcal & Hib	2012	접합	N. Meningitis H. Influenzae b	첫 복합접합 백신
Meningococcal group B	2014	접합	N. Meningitis	Type B에만 유용함
Pneumococcal	2021	접합	S. Pneumoniae	다가 (poly valents) 20가지 혈청형



III. 새로운 세균백신 개발 기술

세균은 다양한 항균제에 적응하면서 지속적인 내성을 보인다. 이런 측면에서 여러 세균들은 유전적 다형화(polymorphism)에 따른 다양한 혈청형과 내성 유전 인자를 동일 균과 동일 균이 아닌 이종 균에 대해서도 유전적 정보 교환이 이루어질 수 있어 실제 항균제에 의한 치료에는 많은 어려움이 있다. 이런 문제점을 극복하기 위해 다양한 기술적 접근을 통해 세균 백신이 개발되었다. 초기에는 전세포 불활화 사백신, 병원성 항원을 응용한 사백신 등이 주를 이루었으나 부작용과 세균이 백신에 대한 적응 그리고 유효성이 낮은 문제와 제한성으로 인해 이를 극복하기 위한 많은 기술적 고려가 현재도 진행되고 있다. 최근 가장 중점을 둔 기술적 접근은 세균의 peptide를 이용한 기술과 glycoconjugation 방법이다. 그러나 아직 이들 기술을 응용한 백신 개발에 한계점이 있어 이를 극복하기 위한 노력은 계속 진행되고 있다. 특히 peptide 백신의 경우 실험실 연구와 전임상 연구에 긍정적 결과를 보이나 실제 인체 연구에는 많은 극복할 과제가 있다⁴⁾<표 4>. 특히 최근에 백신 제조 기술로 각광받고 있는 m-RNA법과 viral vector법은 실제 세균의 세포벽에 주로 존재하는 carbohydrate antigens에 적용할 수 없기 때문에 glycoconjugation법을 통한 세균백신 개발이 중요하다¹¹⁾. 특히 이 방법을 통해 개발된 Pneumococcal, Meningococcal, Haemophilus influenza type b conjugate 백신<표 5>이 매우 효과적인 백신임이 입증되어 세균 백신개발에서 glycoconjugation법은 매우 중요하다. 이런 측면에서 최근 유전자재조합 기술을 응용한 bioconjugation(Protein Glycan Coupling Technology; PGCT) 기술을 통한 그람 양성균과 음성균을 대상으로 개발이 아래와 같이 진행되고 있고¹²⁾<표 6>, 더불어 semisynthetic glyco-conjugation 법과 fully synthetic glyco-conjugation법에 의한 개발³⁾<표 7 & 8>이 진행되고 있다. 한편 세균에서 분비되는 bacterial membrane vesicles(MVs)는 pathogen associated molecular patterns(PAMPs)로 인식되어 비특이적 또는 특이 면역반응을 유발할 수 있어 항원 운반 또는 면역 보조 역할로 새로운 세균백신 개발에 응용연구가 진행 중에 있다⁶⁾.

<표 4> 펩타이드 백신의 강점과 약점(4).

강점	약점	가능한 개선사항
완전히 확정된 조성(composition) 정보	낮은 면역원성으로 인해 면역 보조제를 필요로 함	항원제시세포(APC)를 표적으로 하는 새로운 보조제 및 전달 시스템
대량생산 가능	생체 내 불안정성	나노 및 마이크로 입자 개발
수용성, 저장 안정성, 동결 건조 가능	본래 지닌 특정한 입체 구조 (conformation) 손실	주변부 서열(flanking sequence), 고리화(cyclization), 봉합(stapling)
생물학적 오염 없음	제한된 집단 (병원체/인간)에 효과적, 병원체 탈출	도움 T-세포 (T-helper), 다중 항원 결정기(epitope), 화학적 접합 (chemical conjugation)
알레르기 및 자가 면역 반응 최소화	-	-
환자 맞춤형 및 다목적 치료 가능	-	-



<표 5> 사용가능한 탄수화물 기반 백신 (Carbohydrate-based vaccines)

Antigen	Indications	Trade name	Manufacturer	Carrier protein	Adjuvant	Approval age
	invasive disease caused by	HIBERIX	GlaxoSmithKline Biologicals	TT	-	children 6 weeks- 4 years
		ActHIB	Sanofi Pasteur	TT	-	children 2 months- 5 years
Haemophilus influenzae type b (Hib)	Haemophilus influenzae type b (Hib)	Liquid PedvaxHIB	Merck Sharp & Dohme	OMPC	amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate	children 2 months- 5 years
	diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, and invasive disease caused by Hib	Pentacel	Sanofi Pasteur	TT	aluminium phosphate	children 6 weeks- 4 years
	diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, and invasive disease caused by Hib	VAXELIS	MCM Vaccine	OMPC	aluminium salts (various)	children 6 weeks- 4 years
N meningitidis serogroups A, C, Y and W-135 or serogroup W (MenQuadfi); CPS	invasive meningococcal disease caused by N meningitidis serogroups A, C, Y and W-135 or W	Menactra MENVEO	Sanofi Pasteur GlaxoSmithKline Biologicals SA	DT CRM197	-	9 months-55 years 2 months-55 years
		Menomune-A /C/Y/W-135 MenQuadfi	Sanofi Pasteur	-	-	≥ 2 years ≥ 2 years
Salmonella enterica serovar Typhi; cell surface Vi polysaccharide	typhoid fever caused by Salmonella enterica serovar Typhi	Typhim Vi	Sanofi Pasteur	-	-	≥ 2 years
S. pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F	Invasive disease caused by S. pneumoniae serotypes; 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F	Pneumovax 23	Wyeth Pharmaceuticals	CRM197	aluminium phosphate	children 6 weeks- 5 years; children 6 years-17 years; adults ≥ 18 years
S. pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, and 33F; C	Invasive disease caused by S.pneumoniae serotypes 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, and 33F	PNEUMOVAX 23	Merck & Co.	-	-	≥50 years and persons ≥2 years who are at increased risk of pneumococcal disease



<표 6> 단백질 글리칸 커플링 기술 (PGCT)*을 이용하여 개발된 현재 당결합체 백신 (glycoconjugate vaccines)

Organism	Glycan	Protein carrier	Status	Manufacturer
<i>S. pneumoniae</i>	capsule multivalent	rEPA	Phase I	Limmatech Biologics
<i>S. pneumoniae</i>	capsule serotype 4	pluA	development	Academic-UCL/LSHTM UK
<i>S. aureus</i>	capsule type 5&8	rEPA	development	GlycoVaxyn
<i>S. dysenteriae</i>	capsule type 1	rEPA	Phase I	Limmatech Biologics
<i>S. flexneri</i>	capsule-2a	rEPA	phase 1	Limmatech Biologics
<i>E. coli</i>	O-Ag.-ExPEC serotypes 01, 02, 06, 025	rEPA	Phase Ib	Limmatech Biologics
<i>F. tularensis</i>	O-Ag.	rEPA	development	Government/ Academic-DSTL UK
<i>B. pseudomallei</i>	O-PSII	AcrA	development	Government/ Academic-DRDC/ University of Alberta Canada

*PGCT (Protein Glycan Coupling Technology, 단백질 글리칸 커플링 기술)



<표 7> 그람 양성균의 반(半)합성 당접합백신 후보물질

Bacterium and serotype (ST)	Type of glycan	Saccharide (identified as most promising)	Approach	Carrier protein
S. pneumoniae pentavalent semisynthetic glycoconjugate vaccine; ST2, ST3, ST5, ST8, ST14	CPS	oligosaccharides depending on the STs	Semi-synthetic	CRM197
S. pneumoniae ST1		trisaccharide		CRM197
S. pneumoniae ST2		hexasaccharide		CRM197
S. pneumoniae ST3		tetrasaccharide		CRM197
		tetrasaccharide		BSA
		hexasaccharide		TT
S. pneumoniae ST3 and ST14		tetrasaccharides		bacteriophage Q β
S. pneumoniae ST4		tetrasaccharide		CRM197
S. pneumoniae ST5		oligosaccharides		CRM197
S. pneumoniae ST8		tetrasaccharide		CRM197
S. pneumoniae ST14		hexasaccharide		BSA
		hexasaccharide		BSA
		tetrasaccharide		pneumococcal surface adhesin A
		repeating unit connected with aliphatic spacer		CRM197
S. pneumoniae ST19A and ST19F		chimeric antigen comprised of a repeating unit of ST19A and ST19F CPS each		CRM197
GAS various serotypes	cell-wall polysaccharide	branched oligosaccharides containing one, two and three repeating units of CPS		inactive mutant of group A streptococcal C5a peptidase (ScpA), ScpA193
GAS various serotypes		oligorhamnoside fragments		gold nanoparticles
GBS type Ia	CPS	a dimer composed of two pentasaccharides and its corresponding monomer		CRM197
GBS type III		hexasaccharide		CRM197



<표 8> 그람 음성 박테리아에 대한 반(半)합성 및 완전합성 당접합백신 후보

Bacterium and serotype	Type of glycan	Saccharide	Approach	Carrier protein or (molecule)
N. meningitidis serogroup A	CPS	oligosaccharide	Semi-synthetic	TT
N. meningitidis serogroup A		oligosaccharide		CRM197
N. meningitidis serogroup C		oligosaccharides and glycolipids	fully synthetic, self-adjuncting	(MPLA)
N. meningitidis serogroup C		oligosaccharide	Semi-synthetic	TT
N. meningitidis serogroup X		oligosaccharide		CRM197
N. meningitidis various strains and other pathogenic bacteria	LPS	oligosaccharide		DT
S. flexneri 2a	O-polysaccharide of LPS	oligosaccharide		TT
S. flexneri 2a		oligosaccharide		TT
S. Typhi	Vi CPS	high molecular weight polysaccharide	only polysaccharide antigen	-
S. Enteritidis	O-polysaccharide of LPS	oligosaccharide	Semi-synthetic	
S. Paratyphi A		oligosaccharide		bacteriophage Qβ
V. cholerae O139		oligosaccharide		bacteriophage Qβ
V. cholerae O1 serotype Inaba		glycoclusters displaying		BSA
B. pseudomallei	CPS	oligosaccharide		BSA
B. pseudomallei and mallei	O-polysaccharide of LPS	disaccharide		Nontoxic Hc domain of TT
B. pseudomallei and mallei	CPS	oligosaccharide		CRM197

IV. 세균별 백신 개발 현황

1. 백일해 백신 개발 현황

백일해는 21세기에 와서도 5세 미만 소아에서 발병률과 사망률이 가장 높은 질환으로 이런 역학적 현상은 주로 저개발 국가에서 발생하며 특히 아프리카 지역 소아에서 전체 백일해 사망률의 58% 정도를 차지할 정도로 가장 높다. 이런 상황에서 이 질환을 적극적으로 관리하기 위해 Global Pertussis Initiative (GPI) 기구가 2001년에 설립되어 백일해 퇴치에 적극적 활동을 시작하였다. 백일해는 청소년과 성인 백일해의 지속적인 감염원 작용, 백일해균 항원성 변화, 진단적 용이성 및 아직도 접종률이 낮은 지역이 존재한 결과로 계속 발생되고 있다. 이런 측면에서 2007년부터 GPI는 선진국에서 청소년과 성인의 Tdap 백신의 적극적인 접종을 권장하고 있다.⁴⁾ 반면 저개발 국가에서도 전세포 사백신(DTwP)보다 안전성이 확보된 정제 백일해 백신(aP)을 영유아 및 소아에서 기초 3회, 추가 1회 이상 접종을 적극 권장하고 임신부와 청소년에게 추가접종을 권장하고 있다. 또한 접종을 받지 않은 어린 신생아 및 유아가 있는 가족원 및 동반자에게도 백일해 백신을 적극 권장하는 cocooning 전략을 권장하고 있다.¹³⁾ 동시에 전 세계적으로 역학적 추적을 위한 체계를 구축하여 지속적인 백일해 역학 변화를 관찰하여 대응하고 있다. 이와 같은 백일해 대응에도 불구하고 백일해 백신 방어력 저하와 백일해 백신에 적응력이 높아지는 유전적 다형화(polymorphism) 현상이 발현되어 기존 백신을 개선시키거나 새로운 백신을 개발하여야 한다는 견해가 점차 높아지고 있다.¹⁴⁾ 최근 백일해 백신의 개발 방향은 체액성 면역과 세포 매개 면역을 높임과 동시에 기억 재생(memory recall)이 개선되는 것이다. 특히 점막 면역을 개선시키고 IL-17 생성과 기억 재생력 T 세포 기능을 향진시키는 것이 가장 이상적 개발 방향으로 보고 있다.¹⁵⁾ 이런 측면에서 최근 새로운 백일해 백신 개발은 이상 반응이 적은 정제 백일해 백신 중심으로 이루어지고 있다. 특히 기존 정제 백일해 백신에 새로운 면역원성 항원을 추가하거나 유전적 공법을 통한 백신 항원 개발, 즉 recombinant pertussis antigens을 활용한 방법들이 주를 이루고 있다.¹³⁾ 그리고 가장 최근에는 BPZE1 백일해 균주를 약독화시켜 비강 내 점막으로 투여하는 백신의 개발을 통해 자연감염과 유사한 환경 접종으로 연속 감염에 기존 백신보다 개선된 백신이 또 다른 개념의 백일해 백신 개발로 대두되고 있다.¹⁶⁾ 이와 같은 내용을 정리하면 아래와 같다.

1) Whole-cell vaccines with reduced endotoxin contents;

전세포 사백신 내 포함된 endotoxin인 lipooligosaccharide(LOS)는 독성이 강하나 면역원성이 강한 이점이 있어 이 물질을 recombinant type으로 변형시켜 사용한 새로운 전세포 사백신 개발이 있었으나 의도한 결과를 얻지 못하였다. endotoxin 용량을 현저히 감소시킨 백신으로 개발하여 기존의 전세포 사백신과 직접 개체 별 비교임상에서 면역원성과 이상 반응에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이런 측면에서 전세포 사백신의 개선 방향은 현재 답보 상태에 있다.

2) outer membrane vesicles(OMV);

백일해 균주에서 배출되는 vesicles에는 많은 항원성 단백질이 포함되어 있어 이 물질을 면역원성 항원으로 응용한 백신 개발이 추진되고 있다. 이 백신은 아직 사람에게 임상 연구를 실시하지 않았으나 실험실 및 전임상 연구에서 전세포 사백신보다 이상 반응이 낮고 유사한 면역원성이 있는 것으로 확인되었다.

3) Novel DTaP formulations 및 adjuvants 개선 백신 개발;

이 백신 개발 방향은 궁극적으로 Th1 또는 Th17 면역을 강화시키고자 새로운 항원 및 면역보강제를 추가하는 것으로 현재까지 진행된 결과는 다음과 같다. 즉 polyphosphazene, cationic innate defence regulator peptide 및 CpG oligodeoxynucleotides 등을 포함한 microparticles를 추가한 백신으로 전임상 연구에서 기존의 정제 백일해 백신보다 면역원성이 개선된 보고가 있다. 유사한 연구로서 음전성 poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles에 synthetic TLR-7 ligand nano-particles를 추가한 개발 백신이 역시 개선점이 전임상 연구에서 보였다는 연구가 있고, MF59 emulsions과 aluminium hydroxide에 TLR-4 agonist monophosphoryl lipid 복합 면역보강제를 사용할 경우 Th1, Th17 등의 면역원성 개선이 있다는 보고 등이 있어 기존의 정제 백일해 백신에 이와 같은 새로운 면역보강제를 추가하여 면역원성 개선을 도모하는 새로운 정제 백일해 백신 개발이 진행되고 있다. 반면 이런 백신들이 실제 자연 백일해 감염을 방어하고 전파를 차단하는 역할이 있는 지에 대한 연구와 실제 사람 대상 임상 연구는 향후 연구에서 입증을 해야 할 것이다.

4) Novel vaccine antigens 추가 백신;

30년 전부터 백일해 방어 면역원성 항원으로 알려진 adenylate cyclase toxin을 추가한 연구가 있었고 또한 유전자 재조합 adenylate cyclase toxin을 추가한 전임상 연구도 있어 향후 이 백신에 대한 임상 연구가 진행될 예정에 있다. 한편 serum-resistance autotransporter protein인 BrkA 항원을 DTaP 백신에 추가한 새로운 백신 개발이 진행되고 있다. 이 BrkA 항원을 대체할 경우 현재 여러 국가에서 보고가 증가하고 있는 pertactin-deficient B. pertussis strains에 대한 대응을 기대할 수 있을 것으로 보고하고 있다. 이외에 Proteomic technologic antigens 인 Vag8 또는 SphB1이 폐 내 백일해 균의 집락을 차단하는 opsonizing antibody가 생성된다는 보고¹⁶⁾에 따른 개발도 고려되고 있다.

5) 약독화 생백신 개발;

백일해균의 aroA mutant를 활용하여 약독화 생백신 개발 시도가 시작되었고¹⁰⁻¹⁶⁾ 이런 경우 반복 접종시 백일해 감염 방어효과가 있음이 입증되어 이에 대한 연구가 최근 활발히 진행되고 있다. 특히 유전공법으로 백일해 주요 항원을 제거 또는 불활화시킨 약독화 생백신인 BPZE1은 pertussis toxin S1 항원이 변형되어 실제 정제 백일해 백신과 같이 독성 반응이 낮고 면역원성이 존재하는 특성과 폐 내에서 증식은 하나 병리조직을 생성하지 않는 사실을 활용하여 백일해 약독화 백신 개발이 적극적으로 진행되고 있다.

이미 이 백신에 대한 방어력 전임상 연구는 mouse model 및 baboon model에서 폐 내 감염 방어효과까지 많이 진행되어 기존의 백신보다 개선된 효과를 기대하고 있다. 더불어 이 백신은 B. bronchiseptica에 대한 방어효과가 있는 것으로 추정하고 있고 다른 병원체에 의한 폐 염증에도 방어력이 있는 것으로 보고하고 있으며 이런 효과로 인해 방어면역은 감소하지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 여러 전임상 연구에서 안전성과 유전적 안정성이 있음이 확인되었다. 이런 연구 결과를 토대로 하여 이 BPZE1 백일해 약독화 백신의 1상 임상 연구가 스웨덴에서 실시되었다. 이 연구는 용량별 비교 연구로서 저 용량과 고용량에서 실제 백신 균주에 의한 호흡기 집락 여부와 이상반응 확인에 대해 집중적으로 비교 및 확인하였다.¹⁶⁾ 또한 이 연구의 특징은 연구 대상자가 과거 백일해 백신 접종력과 감염이 없는 것으로서 이런 조건에서 실시하여 약독화 백일해 균의 비활동성 감염 여부까지 확인하고자 한 것으로 결과적으로는 고용량 군에서 일시적 무증상 감염이 있었던 것으로 확인되었고 중증 이상반응 피험자는 없었다. 그러나 방어효과를 볼 수 있는 용량 결정과 비강 내 접종에 대한 적응 문제 등이 향후 개선되어야 한다는 결론을 얻어 향후 지속 연구로 문제 해결이 될 것으로 추정된다.



2. Group B Streptococcus(GBS) 백신 개발 현황

GBS는 여러 국가에서 신생아 패혈증 및 뇌수막염 발생의 주된 원인균으로 보고되고 있다.¹⁷⁾ 이런 문제점을 해결하기 위해 GBS 감염 위험이 있는 산모를 산전 검사로 확인하는 추세이고 더불어 항생제 예방 요법을 추천하고 있으나 GBS 조기 감염에는 예방적 효과를 기대할 수 있지만 지연 감염에는 예방효과를 기대할 수 없는 문제점이 있기에 이를 백신으로 극복하고자 하는 노력이 지속되고 있다. 이와 관련하여 CPS-protein conjugate 백신과 protein-based 백신 개발이 진행되었고 일부 백신은 임상 연구를 진행하고 있다<표9>. 이와 같은 백신 개발에 대한 필요성은 1970년대부터 제기되었고, 2015년 세계보건기구 백신 Advisory Committee에서 최우선으로 개발이 요구되는 백신으로 제안되었다.¹⁸⁾

GBS는 10개의 antigenic types (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX)의 다당질 병원성 항원을 갖고 있고 이 중 III형 capsular polysaccharide(CPS)에 대한 항체를 산모가 갖고 있을 경우 태어난 신생아 감염을 예방할 수 있음이 확인되어 이를 토대로 개발한 백신 연구가 진행되고 있다. 더불어 GBS 세포벽에 존재하는 alpha-C-protein (bca), C alpha-like proteins 2, 3 (alp2 and alp3), epsilon/Alp1, Rib (rib), beta-C-protein(bac) 단백질 항원들을 활용한 백신 개발도 시도되고 있다.¹⁸⁾ 그러나 이 백신 개발에 있어 문제점은 세계 여러 국가에서 서로 다른 혈청형이 분포되어 있고 다른 혈청형으로 전환되어 이에 따른 백신 개발 방향에 한계가 있고, 또한 표준화된 면역원성 평가법이 아직 구축되어 있지 않은 것이다.¹⁹⁾ 이런 문제점을 해결하기 위해 향후 다국가 면역원성 분석이 필수적으로 시도되어야 할 것이다.

<표 9 > 현재 GBS 후보물질 개발 현황 (개념증명(Proof-of-Concept, POC) 시험) (11)

Developer	Candidate name/identifier	Preclinical	Phase I	Phase II	POC
NIH	Tetanus toxoid-CPS conjugates: monovalent (multiple studies), bivalent (one study); CRM197-CPS conjugate: monovalent (one study)	x	x	x	x (trial in pregnant women)
Novartis/GSK	CRM197-CPS conjugates: monovalent (multiple), trivalent (several)	x	x	x	x (trial in pregnant women)
Minervax	N-terminal domains of the Rib and AlphaC surface proteins	x	x		
Novartis/GSK	Pilus proteins	x			
Various academic groups	Other protein(s) and/or protein-CPS conjugates	x			

3. 새로운 결핵 백신 개발 현황

*Mycobacterium tuberculosis*에 의한 감염 문제는 전 세계적으로 가장 심각한 문제이다. 이 균은 세포 내 침투하는 특성을 가지고 있으며 공기 전파 감염을 통해 확산되는 역학적 특성이 잘 알려져 있다. 체내에 침투되면 일차적으로 폐내 innate immune cells인 macrophages, dendritic cells, monocytes과 neutrophils 등에 의해 식균활동으로 방어면역이 활성화된다. 그 이후 adaptive immune cells인 CD4, CD8 T-cells들이 관여하며 궁극적으로 IFN- γ 에 의해 감염된 myeloid cells을 활성화시켜 증식을 억제하는 기전으로 이차 방어면역이 일어난다. 그리고 체내에 잠복 감염으로 유지되어 숙주 면역 상태에 따라 재감염을 유발할 수 있다. 특히 우리 체내에서 폐외 전파를 차단하기 위해 생성되는 육아종(granuloma)은 이런 잠복 감염의 근원이 되는 문제점도 있어 결핵의 완전 치료에는 많은 문제가 있고 잠복결핵 환자 관리가 이루어지지 않을 경우 지역 내 결핵 감염은 조절되지 않아 장기간에 걸쳐 결핵 확산과 다제내성 결핵 발생이 반복되는 문제점이 있다. 이런 상황에서 결핵을 항결핵제와 결핵환자 관리에 집중해도 결핵 감염 조절은 한계가 있어 근본적으로 결핵을 예방하고 치료하는 백신의 개발은 절실하다.^{20,21)} 그러나 현재까지 전 세계적으로 개발되어 상용화된 결핵 예방백신은 우형 결핵균을 약독화시켜 소아 중증 결핵을 예방하는 BCG(bacilli Calmette-Guerin) 백신밖에 없는 실정이다. 이 백신은 청소년 및 성인에게 결핵 예방효과가 없어 결핵 유행 국가에서 태어난 신생아 및 영유아에게 접종하여 소아 중증 결핵만을 예방하는 역할이 있다.²²⁻²⁴⁾

현재 모든 연령에서 결핵 감염을 예방하는 백신에 대한 고려도 중요하지만 또한 면역 결함 환자에서 다제내성 결핵에 의한 이환율과 사망률을 극복하기 위한 치료 백신의 개발도 실질적으로 고려되고 있다. 이런 개발을 위한 여러 전 임상 및 임상 연구에서 가장 이상적인 결핵 예방 백신은 IFN- γ 를 분비하는 antigen-specific CD4 T-cells을 활성화시킬 수 있는 백신으로 이를 위한 많은 연구가 진행되고 있다. 연구개발의 범위는 inactivated TB vaccine, recombinant live vaccine, live attenuated vaccine, subunit vaccine, DNA vaccine으로 분류되어 개발되고 있고 2017년 이후 현재까지 진행되고 있는 개발 현황은 <표10>과 같다.²⁴⁾ 최근 3상 임상에서 기존 BCG 보다 이상 반응이 적고 결핵에 대한 특이 방어면역이 있으며 trained immunity가 있다고 보고된 VP1002 백신 연구 결과가 가장 괄목할만한 결과로 인식되어 이에 대한 추적 연구가 지속되고 있다.²⁵⁾



<표 10> 임상 개발 중인 TB 백신 후보 (22)

Vaccine type	Vaccine name	Vaccine composition	S&C	Strategy	Phase	CTR Number	Status
Inactivated TB vaccines	Utilins	Heat-killed <i>M. phlei</i>	FAHGMU	IT	III	ChiCTR-TRC-11001189	Completed
	<i>M. smegmatis</i>	An acellular <i>M. smegmatis</i> vaccine	NICBPB	IT	I	Unknown	Completed
	VaccaeTM	Heat-killed whole <i>M. vaccae</i>	AZLBP	IT	III	NCT01979900	Completed
	MIP/Mw	Heat-killed <i>M. indicus pranii</i>	DBT	IT	III	NCT00265226	Completed
						NCT00341328	Completed
	RUT®	Detoxified liposomal fragments of <i>M. tuberculosis</i>	AFSL, Parexel	IT	Ila	NCT01136161	Completed
						NCT02711735	Not yet recruiting
	DAR-901	Heat-killed <i>M. tuberculosis</i>	DMHC, Aeras, NIAID	B	Ilb	NCT02712424	Active, not recruiting
Recombinant live vaccines	VPM1002	rBCG expressing listeriolysin and lacking urease gene	SIIP, SGCCR, VPMG	P	Ib/III	NCT02391415	Active, not recruiting
						NCT03152903	Not yet recruiting
	rBCG30	rBCG over-expressing Ag85B	Aeras	P	I	Unknown	Completed and stopped
	AERAS-422	rBCG over-expressing Ag85A, Ag85B, and Rv3407	Aeras, AI, DIM, DPID, SB	P	I	NCT01340820	Completed and stopped
	MVA85A/AERAS-485	A recombinant strain of modified MVA expressing Ag85B from <i>M. tuberculosis</i>	Aeras, UOXF, EDCTP, UCT, MRC	B	Ilb	NCT01151189	Completed
						NCT00953927	Completed
						NCT02178748	Completed
	Ad35/AERAS-402	A replication-deficient adenovirus type 35 expressing Ag85A, Ag85B, and TB10.4.	Aeras, EDCTP, CHBV	B	II	NCT02414828	Completed
						NCT01017536	Completed
						NCT01198366	Completed
	Ad5Ag85A	A human adenovirus serotype 5 expressing Ag85A.	MU, CIHR	B	I	NCT00800670	Terminated



Vaccine type	Vaccine name	Vaccine composition	S&C	Strategy	Phase	CTR Number	Status
	ChAdOx1.85A	A recombinant simian adenovirus expressing Ag85A.	UOXF, UB	B	I	NCT02337270	Recruiting
	TB/FLU-04L	A live recombinant influenza vector expressing Ag85A and ESAT-6.	RIBSP, RII	B	Ila	NCT02501421	Completed
Attenuated live vaccines	MTBVAC	Genetically attenuated phoP-fadD26-deletion mutant of M. tuberculosis	BLS, Aeras, UZ, CHUV, TBVI	P	Ib/Ila	NCT02729571	Active, not recruiting
						NCT02933281	Not yet recruiting
TB subunit vaccines	AEC/BCO2	Fusion protein Ag85b-ESAT6-CFP10 in BC02 adjuvant	AZLBP, NIFDC	B	I	NCT03026972	Not yet recruiting
	BCG-PSN	Polysaccharide and nucleic acid extracted from BCG	JZT	IT	I	Unknown	Unknown
	Mtb72F	Fusion protein Mtb32a-Mtb39a in AS01E or AS02A adjuvant	GSK, Aeras	B	Ilb	NCT02097095	Completed
						NCT01755598	Active, not recruiting
	H1:IC31	Fusion protein Ag85B-ESAT-6 in IC31 adjuvant	SSI, TBVI, EDCTP	B	II	PACTR201105000289276	Completed
	H1:CAF01	Fusion protein Ag85B-ESAT-6 in CAF01 adjuvant	SSI	B	I	NCT00922363	Completed
	H1:LTK63	Fusion protein Ag85B-ESAT-6 in LTK63 adjuvant	SGUL, SSI	B	I	NCT00440544	Terminated
	MVA85A/AERAS-485	Fusion protein Ag85B-TB10.4 in IC31 adjuvant	Aeras, SSI, SP	B	Ila	NCT02075203	Completed
						NCT01861730	Active, not recruiting
	H56:IC31/AERAS-456	Fusion protein Ag85B-ESAT-6-Rv2660c in IC31 adjuvant	SSI, Aeras, SP	B	Ila	NCT01865487	Completed
						NCT03265977	Not yet recruiting
	ID93+GLA-SE	Fusion protein Rv2608-Rv3619-Rv3620-Rv1813 in GLA-SE adjuvant	IDRI, WT, SATVI	B	Ila	NCT02465216	Completed
DNA vaccines	GX-70	Four-antigen plasmids from MTB together with Flit3 ligand.	YU	IT	I	NCT03159975	Not yet recruiting



4. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) 백신 개발 현황

Staphylococcus aureus는 피부 및 비강 내 상주균으로 알려져 있고 이 균은 원내 감염, 피부감염, 골감염 및 수술 후 감염원으로 임상에서 많은 문제를 일으킨다. 특히, 지역사회 감염과 원내감염을 동시에 일으키고 매우 높은 내성을 보여 국소 및 전신 항균요법에 많은 어려움이 있고 더불어 항균제를 통한 예방요법에는 더 많은 제한점이 있어 항생제 내성 극복을 위한 백신 개발이 지속적으로 제기되고 있으나 현재까지 성공 사례는 없는 실정이다.²⁶⁾

현재까지 이 균에 대한 항원을 응용한 백신 개발이 진행되었고 또한 지속적인 개발이 진행되고 있는데 과거 한 가지 항원을 이용한 백신 개발보다는 4가지 항원을 이용한 백신 개발이 진행되고 있으며²⁶⁾ 내용은 아래 <표 11>과 같다. 그리고 백신 개발의 방향이 virulence factor와 immune evasion factor를 방어하는 것을 고려하여 진행되고 있다. 또한 치료 백신 개발 연구도 <표 12>와 같이 진행되었거나 진행되고 있다.²⁷⁾

<표 11> 임상 개발 중안 항포도상구균 백신 (26)

Vaccine designation	Developer	Antigenic targets	Trial phase
SA4Ag	Pfizer	CP5, CP8, ClfA, MntC	2b (ongoing)
Unknown	GSK	CP5, CP8, AT, ClfA	1 (completed)
NOV-3A	NovaDigm	Als3p	1 (completed)
4C-Staph	GSK (Novartis)	FhuD2m Csa1A, EsxAB	1 (completed)
STEBVax	IBT/NIAID	SEB	1 (completed)
Unknown	Nabi	AT/PVL	2 (completed)
Unknown	GSK	CP5, CP8, AT	Pre-clinical

<표 12> 현재 임상에 등록된 항포도상구균 감염에 대한 치료요법 (27)

Company	Medicine	Phase	Clinical trial No.
Cumberland Pharmaceuticals	Televancin: Vancomycin derivative	III failure	NCT02208063
Arsanis	ASN-100: Two monoclonal antibodies against Hla, PVL, gamma-hemolysin (HlgAB and HlgCB), LukED and LukGH	II Failure	NCT02940626
Genentech	DSTA4637S: Monoclonal antibody- antibiotic fusion targeting wall- teichoic acid	I	NCT02596399
iNtRON Biotechnology	SAL200: Bacteriophage endolysin	II Ongoing	NCT03089697
ContraFec	CF-301: Bacteriophage endolysin	II Completed	NCT03163556
Aridis	Tosatoxumab: Monoclonal antibody against Hla	III Recruiting	NCT03816956
AstraZeneca	Suvratoxumab: Monoclonal antibody against Hla	II Completed	NCT02296320
X-Biotech	514G3: Monoclonal antibody against SpA	II Completed	NCT02357966



5. Nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) 백신 개발 현황

만성폐색성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease;COPD) 성인 특히 고연령 성인에서 발생하는 폐질환으로 최근 미세먼지 문제와 더불어 임상적으로 많은 문제가 동반되고 있다. 이 질환은 microbiome과 연관되어 악화되거나 유발되는 것으로 알려져 있는데 특히 non typeable H. influenza(NTHi)균 또는 Moraxella catarrhalis 균에 의해 악화될 수 있음이 보고되고 있다. 그리고 이 질환은 호흡기 감염 중 독감 및 폐구균 감염의 위험성이 높고 감염될 경우 중증 감염에 의한 사망률도 높아 백신 접종으로 이런 위험을 예방하는 것이 매우 중요하여 이 질환을 악화시키고 유발할 수 있는 NTHi 균과 M. catarrhalis 균에 대한 백신 개발의 필요성이 있어 연구가 진행되고 있다.^{28),29)} 최초로 개발된 백신은 oral whole cell NTHi 백신이었으나 유효성이 적은 것으로 판명되었다. 이후 two vaccine antigens: free recombinant protein D (PD)과 recombinant fusion protein combining protein E & Pilin A (PE-PilA)항원과 AS01E 면역보강제가 포함된 multi-component investigational NTHi백신이 개발되어 2상 임상연구가 완료되었다. 이 연구에서 백신 efficacy는 13.3 %이었고 향후 방어항체와 방어효과와의 연관성 관련 연구가 지속되어야 한다는 결과를 보고한 바 있다.²⁸⁾ 한편 상기 백신에 NTHi 감염과 병행 감염 효과가 알려진 M. catarrhalis의 protein A2 (UspA2)항원을 추가시킨 새로운 COPD 예방백신이 개발되고 있다. 현재 1, 2상 연구가 완료되어 유효성과 안전성의 문제가 없다는 결과를 보여 연속적으로 효율성 평가 임상 연구가 예정되어 있다. ^{29),30)}

6. Group A Streptococcus(GAS) 백신 개발 현황;

GAS는 급성 상기도 감염 및 피부감염과 같은 국소 감염과 침습성 감염을 발현시킬 수 있는 병원균으로 특히 감염 후 류마티스열과 심근염 등과 같은 중증 합병증을 유발시키고 페니실린 내성이 점차 증가함에 따라 1923년부터 백신 개발을 시도하였으나 현재까지 유효한 백신 개발은 이루지 못하고 있다. 최근 이를 극복하기 위해 새로운 subunit 백신 개발 방법을 통한 접근이 시도되고 있고 peptide 백신 개발이 시도될 것으로 예상된다.³¹⁾ 단백 및 다당 항원을 결합한 universal vaccine 개발을 통해 이 균을 근본적으로 박멸하고자 하는 연구 노력이 지속되고 있으며³²⁾, 현재까지 백신 개발에 의한 연구 진행도는 아래 <표 13>과 같다.

<표 13> 고급(advanced) 전임상 및 임상시험 단계에 있는 GAS M 단백질의 N-말단에서 파생된 다가 백신 (multivalent vaccines) (32)

Name	Stage of Development			Comments
	Preclinical	Phase 1	Phase 2	
6-valent vaccine	9 white rabbits IM injection	28 healthy adults	NI	Tolerable. No human tissue cross-reactivity. No clinical complications. Limited by small-scale trials.
26-valent vaccine	3 white rabbits IM injection	30 healthy adults IM injection	90 healthy adults IM injection	No evidence of RF or human tissue cross-reactivity. Highly immunogenic. No control group was set.
30-valent vaccine	12 white rabbits IM injection	NI	NI	Highly immunogenic. Potential efficacy against non vaccine-targeted GAS serotypes
5-valent E4 vaccine	3 white rabbits IM injection	NI	NI	Highly immunogenic. Potential to provide broad protection against GAS



7. Campylobacter 백신 개발 현황:

C. jejuni는 전 세계적으로 세균성 장염의 중요 원인균으로 알려져 있다. 그리고 이 균에 의한 감염 후 Guillain-Barre Syndrome, reactive arthritis, Reiter's syndrome, irritable bowel syndrome 및 growth stunting/malnutrition 등의 합병증이 동반되는 문제점이 알려져 있다. 이런 문제를 개선하기 위한 백신 개발이 시도되고 있으나 항원의 다양성에 의해 제한성이 많다. 그러나 최근 prototypical capsule-conjugate 백신 개발을 통한 전 임상 연구에서 이 균에 의한 장염을 예방할 수 있다는 보고가 있어 향후 이에 대한 백신 개발이 진행될 것이다.³³⁾ 그리고 Omp18, AhpC와 같은 외벽 단백질과 FigH flagellin subunits가 백신 면역원성 항원이 있다는 연구 결과가 보고되었다.³⁴⁾ 현재까지 진행된 개발 현황은 아래 <표 14>와 같다.

<표 14> 현재 Campylobacter 백신 후보 개발 현황 (33)

Candidate name/identifier	Preclinical	Phase I	Phase II	POC	Phase III
Campylobacter jejuni capsule conjugate (US DoD)		X			
PEB1 DNA prime/protein boost (China)	X				

8. Salmonella typhi(S. Typhi) 백신 개발 현황

S. Typhi에 의한 감염으로 장티푸스(typhoid fever) 문제가 전 세계적으로 아직도 문제가 되고 있고 또한 이 균에 대한 내성에 따른 문제로 인해 기존에 상용화된 경구 및 주사제 백신 외에 새로운 백신 개발이 요구되고 있다. 이런 측면에서 현재 단백질 결합 백신 개발이 적극적으로 진행되어 기존의 백신보다 효율성을 강화하려는 시도가 있으며 최근에는 S. Typhi에 면역원성 peptide 항원으로 알려진 DnaK protein을 3D 구조로 모델화한 백신 개발이 시도되고 있다. 이 백신 개발은 다제내성 장티푸스균에 예방과 치료 효과를 얻기 위함과 더불어 다른 장티푸스균에도 방어효과를 얻기 위한 것이다.³⁵⁾

9. Paratyphoid 백신 개발 현황:

S. Paratyphi A와 B 감염에 의해 발현되는 paratyphoid fever는 연간 전 세계적으로 4백만 명이 발병되어 enteric fever의 중요 원인 감염이다. 이런 측면에서 처음에는 전세포 약독화 생백신 개발이 시도되었으나 최근에는 lipopolysaccharide O-antigen을 tetanus toxoid (O:2-TT) 단백을 결합한 단백질 결합 백신 개발이 진행되고 있다.³⁶⁾ 그리고 경구 약독화 생백신 개발도 지속적으로 이루어지고 있어 향후 이 감염에 의한 유행지역에서 상용화가 빠른 시일 내에 이루어질 것으로 기대하고 있다.



10. Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) 백신 개발 현황

Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC)는 전 세계적으로 연간 20~40억 명의 장관 감염을 일으키고 약 2백만 명이 사망하는 대표적인 병원균이다. 특히 소아 및 여행자 장염의 주된 병원균으로 알려져 있다. 이런 측면에서 세계보건기구는 향후 가장 우선적으로 개발되어야 할 세균백신으로 규정하고 있다.^{37),38)} 이런 상황에서 약독화 생백신, 사백신 및 subunit 백신, chimeric 백신 등의 개발이 진행되거나 이루어졌다. 그러나 최근에는 mixture of four inactivated strains 백신(ETVAX)와 mixed three live attenuated strains 백신(ACE527) 이 개발되어 실제 사용을 위한 임상 연구가 활발히 진행되고 있다³⁹⁾. 현재까지 진행된 ETEC 백신은 <표 15>와 같다. 그러나 아직 실효성이 있는 개발 결과가 없어 지속적으로 안전하고 효과적인 heat stable toxoid based vaccine 개발이 요구된다.⁴⁰⁾

<표 15> 현재 장내감염세균(ETEC) 백신 후보 개발 현황 (개념증명(Proof-of-Concept, POC) 시험) (39))

Candidate name/identifier	Developer	Stage of development				
		Preclinical	Phase I	Phase II	POC	Phase III
Inactivated tetravalent whole cell supplemented with LTB-CTB hybrid toxoid; may include dmLT adjuvant (ETVAX)	PATH; SBH			X		
aroC, omp F, and Omp C-based live attenuated; may include dmLT adjuvant (ACE527)	PATHa			X		
ZH9 attenuated typhoid vaccine expressing LT-ST toxoid (Typhetec)	Prokarium	X				
Second-generation 1208S attenuated Shigella vaccine expressing CF/CS antigens and LT toxoid	CVD	X				
Anti-adhesin based subunit vaccine	NMRC; PATH			X		
Anti-adhesin-toxoid fusion (MEFA)	KSU; JHBSPH	X				
dmLT	PATH			X		
LT-ST fusion/LTB-ST conjugate	EntVac consortium; GLOBVAC; STOPENTERICS; PATH ^b	X				
Flagellin; EtpA; EatA; EaeH; YghJ	Various ^b	X				



11. Neisseria meningitidis (N. meningitidis) 백신 개발 현황:

N. meningitidis에 의한 감염은 매우 중증도가 높아 이 감염의 발생이 적은 지역에서도 백신의 필요성이 요구되어지고 있다. 그리고 유행지역에서는 더욱 필요성이 있어 실제 이 백신의 개발은 오랜 기간에 걸쳐 이루어졌고 실제 상용화 백신 개발로 현재 세계 많은 지역에서 활용되고 있다. 최근에 와서는 이 균의 Outer membrane vesicles (OMVs)이 nanoparticles인 점을 응용한 OMV-based antigen presenting platform 기술로 여러 혈청형을 예방할 수 있는 백신 개발이 시도되고 있고,⁴¹⁾ 기존 상용화된 단백결합 백신의 높은 비용을 개선하기 위해 Synthetic oligosaccharide (OS) based 백신 개발이 시도되고 있다.⁴²⁾

12. Pseudomonas 백신 개발 현황

Pseudomonas 균은 면역결핍 환자, 장기간 입원 환자, 화상 환자 및 인공호흡기 치료 환자 등의 원내 감염원으로 매우 심각한 중증 감염을 일으키며 또한 이 균에 대한 다제내성 및 확산에 의한 심각한 문제점이 있어 이를 극복하기 위한 백신 개발 노력이 오랜 기간 이루어지고 있으나 아직 상용화된 백신은 없는 실정이다. 이 균의 여러 병원성 항원을 이용한 백신 개발이 진행되고 있으나 이 균 외벽에 존재하는 lipopolysaccharide (LPS) 항원을 이용한 연구가 가장 많이 진행되고 있으며⁴³⁾ 현재까지 진행되었거나 진행되고 있는 이 균의 백신은 <표 16> 과 같다. 그러나 현까지 실용성 있는 개발이 이루어지지 않아 새로운 항원 또는 항원 조합, 면역보강제 및 항원 운반체 개선이 요구되고 있다.⁴⁴⁾

<표 16> Pseudomonas 균에 대한 백신 및 치료법 현황 (43)

Vaccines and therapies	Targets/mechanism of action	Difficulties	Clinical trials
Live attenuated	<ul style="list-style-type: none"> • ExoU-positive and -negative cytotoxic strains 	<ul style="list-style-type: none"> • Early stages • May lead to conventional resistance 	With Ty21A strain of Salmonella enteritidis and the CVD 103-HgR strain of Vibrio cholerae
LPS	<ul style="list-style-type: none"> • Lipid droplets that are absorbed increase protection from unbound LPS • Stripping the lipid portion off the LPS, creating a serotype -specific 13 protection • O-antigen attenuated 	<ul style="list-style-type: none"> • Interference between O-antigens • Hard to produce a multifactorial effect 	Octavalent vaccine Pseudogen® failed Phase III
Flagella	<ul style="list-style-type: none"> • Type-specific FLiD cap protein • TLR5 activation in host cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Morphology change from flagella to pili in biofilm formation 	Phase III
Pili	<ul style="list-style-type: none"> • Blocking adhesion and mobility • IL-8 and IL-14 response 	<ul style="list-style-type: none"> • Distinct and divergent pili variants 	None
Exoenzymes (T3SS)	<ul style="list-style-type: none"> • Needle tip protein IpaD • CD4 and CD8 response 	<ul style="list-style-type: none"> • Serologic variability of PcrV needle 	Phase IIa
Outer membrane proteins	<ul style="list-style-type: none"> • OprF and OprI protein vaccine 	<ul style="list-style-type: none"> • High probability of selecting for vaccine resistance strains 	Phase I
Phage therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Single phage • Phage cocktail 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteria become phage resistant 	Only small sample studies

Abbreviations: LPS, lipopolysaccharide; T3SS, type 3 secretion system.

13. Shigella 백신 개발 현황

Shigella 감염에 의한 장염은 전 세계적으로 소아에서 장염에 의한 사망 원인으로 알려져 있고 많은 항생제에 대한 내성 확산이 있어 이를 극복하기 위해 백신 개발의 필요성이 대두되었다. 이런 배경으로 1세기 동안 이 백신에 대한 개발 연구가 진행되었으나 유효성 있는 백신은 개발되지 못하였다. 이유로는 50개 이상의 혈청형이 존재하고 단일 항원으로는 방어면역을 유발하지 못하며 개발이 시도된 백신 이상 반응이 매우 심하며 면역원성이 낮은 문제점이 있었다. 이를 극복하기 위해 최근 다원성 항원 백신 개발을 추진하여 높은 면역원성과 함께 여러 혈청형에 대한 교차 면역을 유도하는 백신 개발이 시도되고 있다. 더불어 최근 약독화 생백신의 임상 연구와 S.sonnei/S, Flexneri 2a O antigen을 이용한 2가 백신, O antigen conjugate 백신 개발이 진행되고 있다.^{45),46)}

14. Chlamydia 백신 개발 현황

Chlamydia 균은 성접촉에 의해 전파되는 감염원으로 전 세계적으로 발생하고 있으며 항균제 치료 요법 실패율이 높아 백신 개발 필요성이 있다. 최근 recombinant protein subunit (CTH522) 백신 개발 2상 임상 연구가 진행되고 있으며 향후 성기 상피세포에 표면 항체를 상승시키고 동시에 T cell 면역을 높일 수 있는 백신 개발을 목표로 연구가 진행되고 있다.⁴⁷⁾

15. Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) 백신 개발 현황

K. pneumoniae 균은 녹농균과 같이 원내 감염원과 carbapenemase-producing 내성 문제로 임상적으로 많은 문제를 일으키기 때문에 이에 대한 백신 개발이 이루어지고 있다. 초기에 시도된 외막에 있는 Lipopolysaccharide (LPS) 항원을 이용한 백신 시도는 심한 부작용으로 인해 지속 연구가 이루어지지 않았다. 그러나 최근에는 Capsular polysaccharides (CPS)-based 백신 개발이 적극적으로 시도되고 있다.⁴⁸⁾ 이런 기술적 개발로 broad spectrum 백신 개발을 목표로 연구가 진행되고 있다.

16. Leptospirosis 백신 개발 현황

Leptospirosis는 전 세계적으로 설치류, pets, 오염수 등을 통해 감염을 일으키며 점막 및 피부로 침투되어 간염, 신장염, 뇌수막염, 폐렴, 췌장염 등을 유발하는 특성이 있어 이에 대한 예방 백신 개발의 필요성이 대두되고 있다. 실제 이 균에 포함된 Hap1, LigA, LAg42, SphH, HSP58 등과 같은 항원을 이용한 multi-epitope 백신 개발이 시도되고 있다.⁴⁹⁾

V. 지속 창궐 세균 감염 백신 개발 방향

실제 전 세계적으로 세균 감염이 지속적으로 창궐하고 있고 동시에 항균제 대한 내성 확산과 기후 및 환경적 변화 등에 따라 이런 지속적 세균 감염 창궐은 차단되지 않고 연속적으로 매우 심각한 문제를 일으킬 수 있다.⁵⁰⁾ 이런 상황에서 세계보건기구와 여러 선진 국가에서는 항균제 내성 관련 문제 정도에 따라 우선적으로 개발해야 하는 백신의 대상 세균을 앞서 언급한 <표 2>과 같이 분류하여 중점적으로 개발을 독려하고 있다. 특히 carbapenem, vancomycin, fluoroquinolon 등과 같은 상위 그룹 항생제에 내성을 보이거나 다제 내성을 보이는 Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, MRSA 균에 대한 백신 개발은 매우 중요하고 시급하다.

VI. 참고문헌

1. Birgitta HN, Staffan N, 2014, Bacterial vaccines and antibiotic resistance, 119:205–208. *Journal of Medical Sciences*.
2. Kathrin U. Jansen, Annaliesa SA. 2018. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance(AMR). Vol. 14, No. 9, p2142–2149. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*.
3. Sevilla JP, David EB, Daniel C., et al. 2018. Toward economic evaluation of the value of vaccines and other health technologies in addressing AMR. vol. 115, no. 51, p12911–12919. *PNAS*.
4. Piyush B, Santi MM. 2019. Antimicrobial Peptides and Vaccine Development to Control Multi-Drug Resistant Bacteria. 26, 324–331. *Protein & Peptide Letters*.
5. Harald N and Christine MS. 2019. New discoveries in bacterial N-glycosylation to expand the synthetic biology toolbox. 53:16–24. *Current Opinion in Chemical Biology*
6. Fight bacteria with bacteria: Bacterial membrane vesicles as vaccines and delivery nano carriers against bacterial infections. Yingying Gan Chengnan Li Xinran Peng Shuang Wu Yuzhen Li Jeremy P.K. Tan Yi Yan Yang Peiyan Yuan Xin Ding. *Nanotechnology, Biology, and Medicine* 35 (2021) 102398
7. Collection, compilation and analysis of bacterial vaccines. Satakshi Gupta 1, Neelam Sharma 1, Leimarembi Devi Naorem, Shipra Jain, Gajendra P.S. Raghava. *Computers in Biology and Medicine* 149 (2022)
8. R.P. Mishra, E. Oviedo-Orta, P. Prachi, R. Rappuoli, F. Bagnoli, Vaccines and antibiotic resistance, *Curr. Opin. Microbiol.* 15 (2012) 596–602, <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.08.002>
9. Investigation on Sugar—Protein Connectivity in Salmonella O-Antigen Glycoconjugate Vaccines. *Bioconjugate Chem.* 2018, 29, 1736–1747
10. Click chemistry compared to thiol chemistry for the synthesis of site-selective glycoconjugate vaccines using CRM197 as carrier protein. *Glycoconjugate Journal* (2020) 37:611–622
11. Glycoconjugate vaccines: classic and novel approaches. *Glycoconjugate Journal* (2021) 38:397–398
12. Emily K, Jon C, Brendan W. 2019. Recent advances in the production of recombinant glycoconjugate vaccines. 4:16; <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0110-z>. *Vaccine*.
13. Nicholas HC, Carl H Wirsing von König, Ruiting L, et al. 2016. Highlights of the 11th International Bordetella Symposium: from Basic Biology to Vaccine Development. 23;842–850. *Clinical and Vaccine Immunology*
14. Kevin DF, Tina T, Carl-Heinz Wirsing von König, et al. 2018. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: A Global Pertussis Initiative update. 36;7270–7275. *Vaccine*.
15. PERISCOPE: road towards effective control of pertussis. 2019;19: e179–86. *Lancet Infect Dis*
16. Camille Locht. 2018. Will we have new pertussis vaccines? 36; 5460–5469. *Vaccine*.
17. Paul TH. 2016. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. 34;2876–2879. *Vaccine*.
18. Miwako K, Stephanie JS, Mark RA, et al. 2016. WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27–28 April 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.029>. *Vaccine*.

19. Shun ML, Yong Z, Ki BA, et al. 2018. Status of group B streptococcal vaccine development. 7;76-81. Clin Exp Vaccine Res.
20. Huanhuan N, Lifei W, Jie Z, et al. 2019. Recombinant BCG With Bacterial Signaling Molecule Cyclic di-AMP as Endogenous Adjuvant Induces Elevated Immune Responses After Mycobacterium tuberculosis Infection. vol.10, article 1519. Frontiers in Immunology.
21. Jonathan KS and Jyothi R. 2019. Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. 7(4): doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. Microbiol Spectr.
22. Wenping G, Yan L, Xueqiong W. 2018. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines. vol. 14, no. 7, 1697-1716. Human Vaccines & Immunotherapeutics.
23. Patricia MS. 2019. Novel vaccination strategies and approaches against human tuberculosis. 90(2):e12774. <https://doi.org/10.1111/sji.12774> Scand J Immunol.
24. Patricia MS. 2018. Development of tuberculosis vaccines in clinical trials: Current status. 88:1-6. Scand J Immunol.
25. A next generation BCG vaccine moves forward; www.thelancet.com/infection Vol 22 October 2022
26. Philip SB, Mayur N, Robert GS. 2018. Immunization Against Staphylococcus aureus Infections. Volume 19(8);750-756. Surgical Infections.
27. Staphylococcus aureus Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies. Jonah Clegg, Elisabetta Soldaini, Rachel M. McLoughlin, Stephen Rittenhouse, Fabio Bagnoli and Sanjay Phogat. Frontiers in Immunology 2021;12:1-19. Article 705360
28. Tom MAW, Stuart S d, Christopher B, et al. 2019. Non-typeable Haemophilus influenzae protein vaccine in adults with COPD: A phase 2 clinical trial. found online at <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.100>. Vaccine.
29. Safety and immunogenicity of three doses of non-typeable Haemophilus influenzae-Moraxella catarrhalis (NTHi-Mcat) vaccine when administered according to two different schedules: a phase 2, randomised, observer-blind study; Respiratory Research (2022) 23:114
30. Pierre VD, Geert LR, Corinne V, et al. 2019. Safety and immunogenicity of non-typeable Haemophilus influenzae-Moraxella catarrhalis vaccine. 37;3113-3122. Vaccine.
31. Armira A, Wanli J, Saori M, et al. 2019. Recent Advances in the Development of Peptide Vaccines and Their Delivery Systems against Group A Streptococcus. 7, 58; doi:10.3390/vaccines7030058. Vaccines.
32. A brief review on Group A Streptococcus pathogenesis and vaccine development. R Soc Open Sci. 2021 Mar 10;8(3):201991. doi: 10.1098/rsos.201991.
33. Mark SR, Patricia G. 2016. Status of vaccine research and development for Campylobacter jejuni. 34;2903-2906. Vaccine.
34. Development of a Trivalent Construct Omp18/AhpC/FlgH Multi Epitope Peptide Vaccine Against Campylobacter jejuni; Frontiers in Microbiology, 2022;12:
35. Shivani V, Ragumani S, Ashish K, et al. 2018. Multi-epitope DnaK peptide vaccine against S.Typhi: An in silico Approach. 36;4014-4022. Vaccine.

36. Laura BM, Raphael S, Calman AM, et al. 2016. Status of paratyphoid fever vaccine research and development. 34;2900-2902. *Vaccine*.
37. Shahram N, Seyed LMG, Iraj R, et al. 2012. An in silico chimeric multi subunit vaccine targeting virulence factors of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) with its bacterial inbuilt adjuvant Jafar Amani b, Samane Bagheri a, Masoome Alerasool . 90;36-45. *Journal of Microbiological Methods*.
38. Eileen B, Fred C, Mark R, et al. 2019. Vaccines Against *Shigella* and Enterotoxigenic *Escherichia coli*: A summary of the 2018 VASE Conference. 37;4768-4774. *Vaccine*.
39. Louis B, Thomas FW, Richard IW. 2016. Status of vaccine research and development for enterotoxigenic *Escherichia coli* 34;2880-2886. *Vaccine*.
40. Vaccine Candidate Double Mutant Variants of Enterotoxigenic *Escherichia coli* Heat-Stable Toxin; *Vaccines* 2022, 10, 241. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020241>
41. Matthias JHG, Merijn LMS, Martens, et al. 2019. Spontaneously released *Neisseria meningitidis* outer membrane vesicles as vaccine platform: production and purification. <https://doi.org/10.1016/j.01.076>. *Vaccine*.
42. Juned D, Rakesh R, Kishore H, et al. 2019. Development and pre-clinical evaluation of a synthetic oligosaccharideprotein conjugate vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup C. 37;5297-5306. *Vaccine*.
43. Austin H, Andrew W, Qinqin P, et al. 2019. Mechanistic research holds promise for bacterial vaccines and phage therapies for *Pseudomonas aeruginosa*. 13: 909-924, *Drug Design, Development and Therapy*.
44. *Pseudomonas aeruginosa*: Recent Advances in Vaccine Development. *Vaccines* 2022, 10, 1100. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071100>
45. Mo, Y.; Fang, W.; Li, H.; Chen, J.; Hu, X.; Wang, B.; Feng, Z.; Shi, H.; He, Y.; Huang, D.; et al. Safety and Immunogenicity of a *Shigella* Bivalent Conjugate Vaccine (ZF0901) in 3-Month- to 5-Year-Old Children in China. *Vaccines* 2021, 10, 33
46. BZLB. NCT05156528 Efficacy, Immunogenicity and Safety of *S. Flexneri* 2a-*S. Sonnei* Bivalent Conjugate Vaccine in Volunteers Aged From 6 Months to 5 Years. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05156528> (accessed on 7 August 2022)
47. Sonya A, Helene BJ, Peter B. 2019. Safety and immunogenicity of the chlamydia vaccine candidate CTH522 adjuvanted with CAF01 liposomes or aluminium hydroxide: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. 2019, Published Online [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30279-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30279-8). *Lancet Infect Dis*.
48. Hamza AD, Tahreem Z, Muhammad S. et al. 2019. Immunoinformatics-Aided Design and Evaluation of a Potential Multi-Epitope Vaccine against *Klebsiella Pneumoniae*. 88; doi:10.3390/vaccines7030088. *Vaccines*.
49. Majid V, Ahmad K, Vijay KP, et al. 2018. Immuno-informatics based approaches to design a novel multi epitope-based vaccine for immune response reinforcement against *Leptospirosis*. 104;128-138. *Molecular Immunology*.
50. Williamson ED and Westlake GE. 2019. Vaccines for emerging pathogens: prospects for licensure. doi: 10.1111/cei.13284. *Clinical and Experimental Immunology*.

본 내용을 인용하실 경우, 반드시 출처를 표기하여 주시기 바랍니다.

Vaccine Brief

4th Expert Opinion

발행일 | 2022년 12월
발행처 | [재]백신안전기술지원센터
 | [재]한국규제과학센터

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