

코로나19 백신의 차세대 설계 기술 개발

- 인공지능으로 변이에 대비하는 차세대 코로나19 백신 설계
- 향후 변이가 자주 발생하는 여러 감염병 백신개발에 기술 적용 기대

【국정과제32-4】 넥스트 팬데믹 대비 백신·치료제 개발 및 필수약품 공급 안정

질병관리청(청장 임승관) 국립보건연구원(원장 남재환)은 인공지능을 활용해, 코로나19 바이러스 변이에 보다 폭넓게 대응할 수 있는 차세대 코로나19 백신 설계 전략을 제시했다.

이번 연구는 특정 변이에 맞춰 백신을 계속 다시 만들어야 했던 기존 방식의 한계를 보완하는 데 목적이 있다.

현재 코로나19 백신에 사용되고 있는 항원(스파이크 단백질)은 구조를 안정화시키기 위해 세포막과 결합하는 부분에 두 개의 변이가 도입되어 있다. 이러한 변이는 항원 구조를 안정화시켜 면역원성을 높이는 효과는 있지만, 바이러스 방어에 중요한 중화항체의 표적이 되는 부분은 계속 변이를 일으키며 백신 효과가 약해질 수 있다는 점이 지속적인 문제로 지적되어 왔다. 이에 따라 새로운 변이가 유행할 때마다 백신 항원을 다시 설계해야 하는 한계가 있었다.

연구진은 이러한 문제를 해결하기 위해, 고려대학교 백신혁신센터(센터장 정희진)와의 공동연구를 통해 여러 변이에서 공통으로 유지되는 유전자 서열을 분석하고, 항원 구조 자체를 더 안정적으로 설계했다.

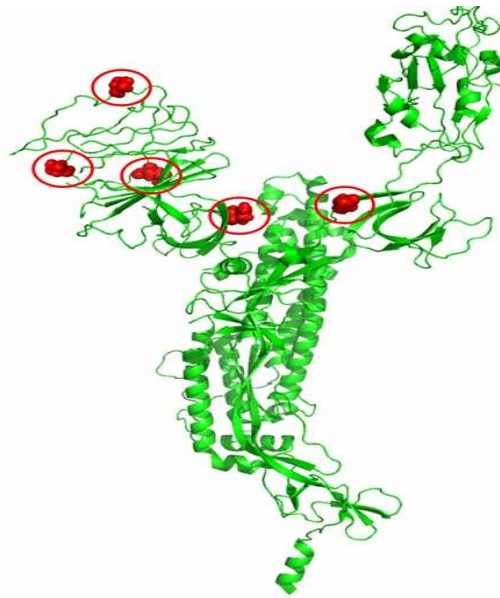
이렇게 개발한 2가 mRNA 백신을 동물모델에 적용한 결과, 여러 코로나19 변이에 대해 중화항체와 T세포 면역 반응이 모두 증가했으며, 최근 유행한 변이에 대해서도 우수한 감염 억제 효과를 보였다.

이번 연구의 중요한 의미는, 자연계에 존재하는 바이러스 변이주 발생에 따라 수동적으로 백신을 개발하는 것이 아니라, 인공지능을 활용하여 백신 항원 자체를 구조적으로 더 안정적이고 효율적으로 설계함으로써 백신 항원의 효능을 더욱 향상시키고, 향후 발생할 변이에 대응할 수 있는 백신 개발 가능성을 보여줬다는 점이다.

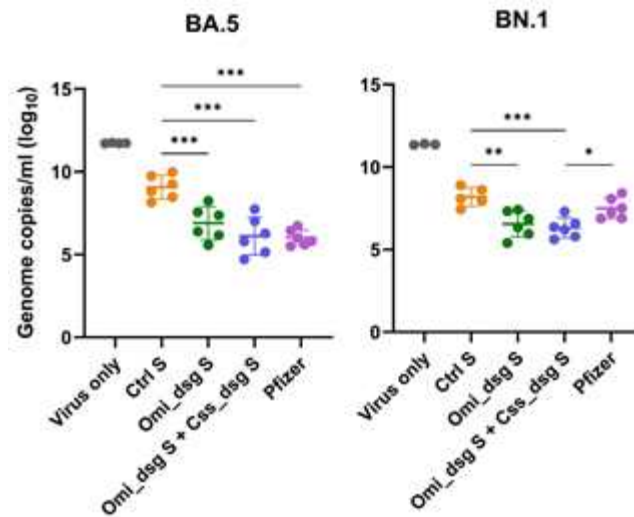
감염병백신연구과 김유진 과장은 “이번 연구는 구조 예측을 바탕으로 항원을 안정화시킴으로써 다양한 변이에 대응할수 있는 설계 방향을 제시했다는 점에서 의미가 크며, 향후 다양한 감염병에 적용 가능한 mRNA 백신 및 단백질 백신용 차세대 항원 설계 기술로 발전시켜 나갈 계획”이라고 밝혔다.

국립보건연구원 남재환 원장은 “이번 성과는 국립보건연구원이 추진해 온 백신 연구의 축적된 성과를 보여주는 사례로, 국가 차원의 감염병 대비 역량을 강화하는 데 중요한 기반이 될 것으로 기대된다”고 전했다.

<계산 기반 설계로 개발한 차세대 코로나19 백신 항원 구조 및 면역 효과>
코로나19 mRNA 백신 항원에 대한 구조안정화 변이 도입



2가 mRNA 백신 접종에 의한 감염보호 효과 확인



(첫 번째 그림) 초기 코로나19 변이까지 공통적으로 유지되는 서열 특성을 반영한 항원(Css_dsg S)에 대한 구조 안정성 변이 도입.

(두 번째 그림) 해당 항원으로 제작한 mRNA 백신(1가, 2가)을 접종한 동물모델에서 확인된 감염 보호 효과를 보여줌. 코로나19 변이(BA.5, BN.1) 감염 시, 3일후 폐 내 바이러스량이 유의하게 감소함.

<붙임> 연구성과 주요 내용

담당 부서	국립보건연구원 감염병백신연구과	책임자	과 장	김유진 (043-913-4200)
		담당자	보건연구관	최용욱 (043-913-4201)

☐ 논문 정보

논문명	Structure-guided design of a bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccine with NTD stabilizing mutations enhances broad immunity
저널명	<i>Frontiers in immunology</i>
저자	여진아, 윤미란, 김서연, 석종현, 전지향, 이태영, 김정훈, 김기순, 박만성, 김도근, 김유진

* (공동 제1저자) 여진아, 윤미란, 김서연 (국립보건연구원)

* (공동 교신저자) 김유진, 김도근 (국립보건연구원)

☐ 연구의 배경 및 필요성

- 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)는 2019년 말 출현 이후 전 세계적으로 코로나19 대유행을 일으켰으며, 지속적인 변이를 통해 새로운 유행 변이가 반복적으로 출현하고 있음.
- 기존 mRNA 백신은 유행 중인 변이의 스파이크 단백질을 반영하여 업데이트되어 왔으나, 새로운 변이가 등장할 때마다 백신 항원을 재설계해야 하는 한계가 존재함.
- 특히 스파이크 단백질 변이에 따른 항원 구조 변화는 백신 유도 면역 효과 저하의 주요 원인으로 지적되고 있으며, 항원 자체의 구조적 안정성과 면역 범위를 확장하는 차세대 설계 전략의 필요성이 대두됨.
- 이에 본 연구는 계산 기반 항원 설계를 통해 구조적으로 안정화된 스파이크 단백질을 개발하고, 보다 폭넓은 범위의 변이에 대해서도 면역 반응을 유도할 수 있는 mRNA 백신 설계 전략을 제시하고자 수행됨.

☐ 연구방법

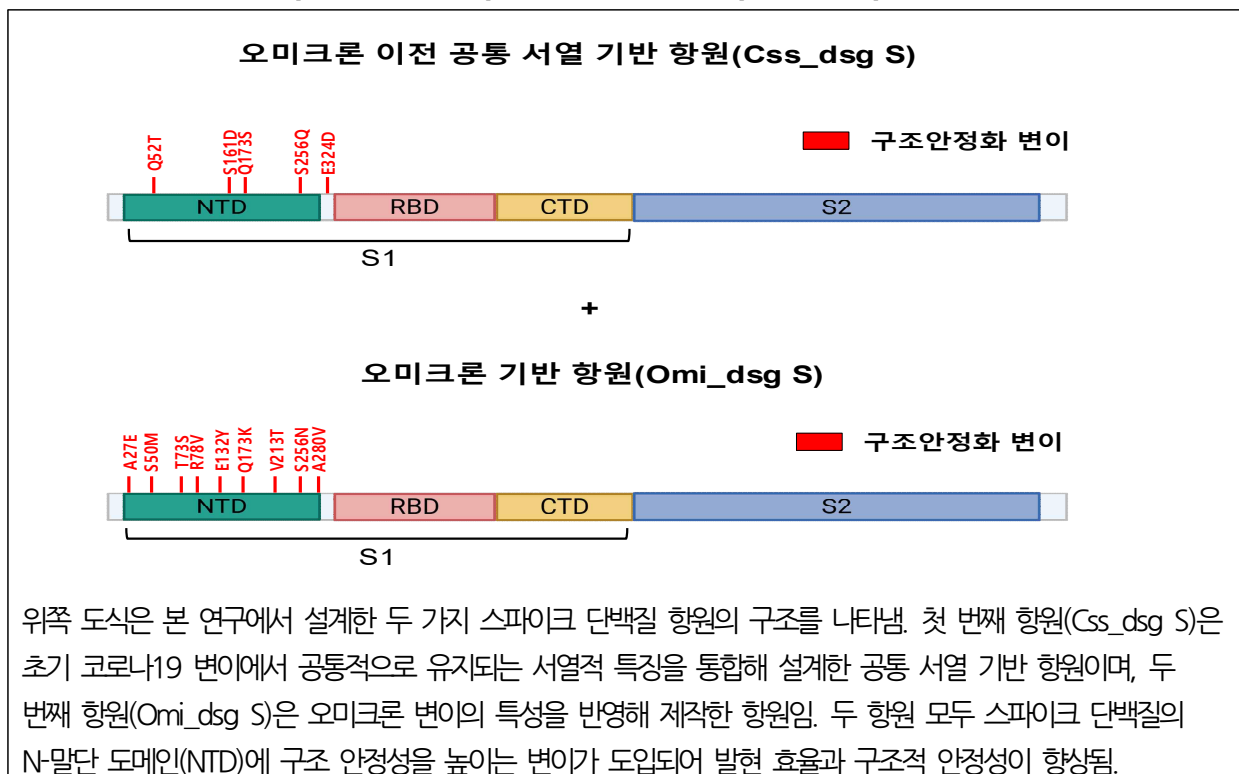
- 계산 기반 공통 항원 설계: 여러 SARS-CoV-2 변이에서 공통적으로 유지되는 서열적 특징을 분석하여 하나의 항원 설계에 통합함.

- 구조 예측 및 에너지 계산을 통해 단백질 안정성을 향상시킬 수 있는 변이를 탐색함. 스파이크 단백질의 N-말단 도메인(NTD)에 안정화 변이를 도입하여 항원 구조 완성도 및 발현 효율 향상시킴.
- 오미크론 이전 공통 서열 기반 항원(Css_dsg S)과 오미크론 기반 항원(Omi_dsg S)을 결합한 2가 mRNA 제작 및 지질나노입자(LNP) 기반 전달체 제형화하여 마우스 동물모델에서 면역원성을 평가함.
- BALB/c 및 K18-hACE2 마우스 모델에 mRNA 백신을 근육 주사로 접종 후 중화항체 및 T세포 면역 반응 측정함. SARS-CoV-2 변이주 감염 후 폐 조직 바이러스량 및 보호효과를 평가함.

□ 연구결과

- 계산 기반 항원 설계를 통해 스파이크 항원의 N-말단 도메인 안정화 변이 (오미크론 이전 공통서열기반 항원 - 5개 변이, 오미크론 기반 항원 - 9개 변이) 도입 결과, 스파이크 단백질 항원 발현 효율과 면역원성이 증가함.

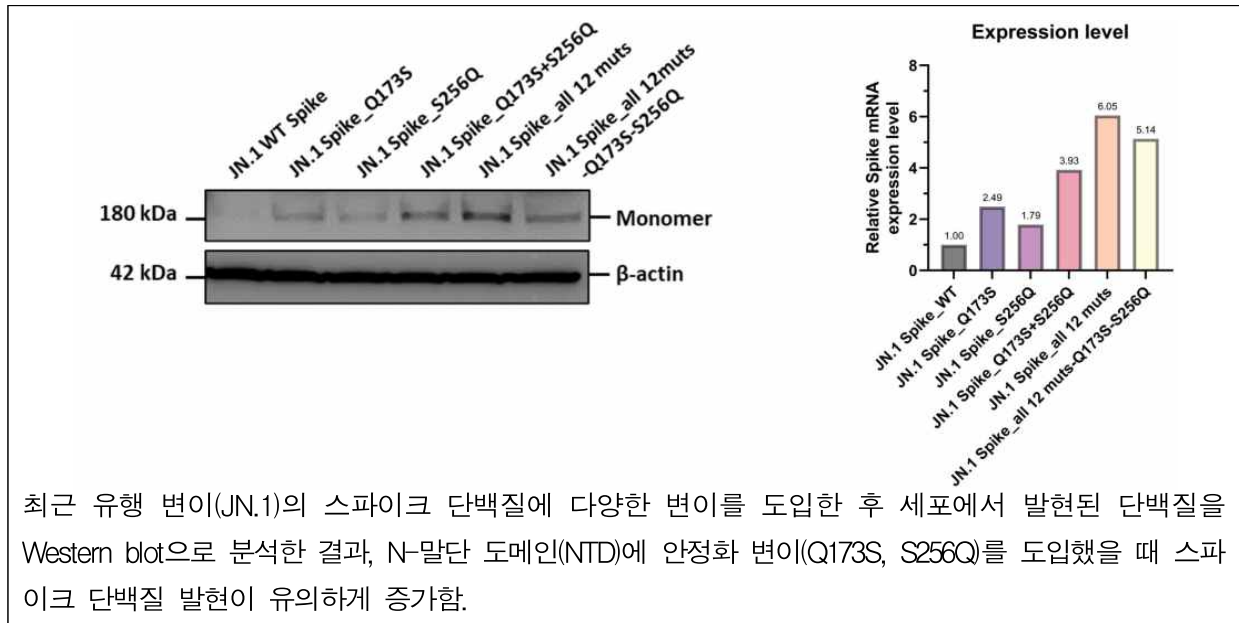
<코로나19 mRNA 백신 항원에 대한 구조안정화 변이 도입>



- 그중에서 공통되는 N-말단 부위의 2개의 주요 사이트에 안정화 변이

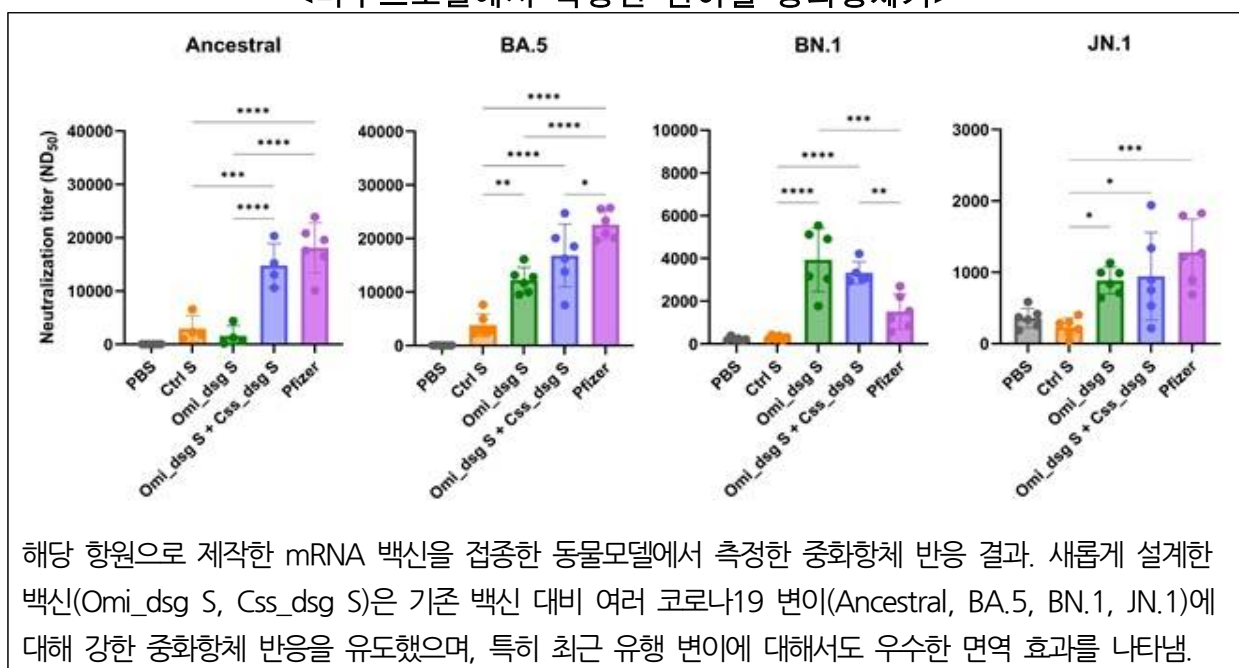
도입한 경우, JN.1 변이주에서도 항원 발현 효율 및 구조적 안정성이 향상됨을 검증함.

<N-말단 도메인(NTD) 안정화 변이에 의한 JN.1 스파이크 단백질 발현 증가>



- 동물모델에 설계한 mRNA 백신 접종시, 다양한 SARS-CoV-2 변이주에 대해 중화항체 및 T세포 면역 반응이 증가함을 확인함.
- 2가 mRNA 백신 접종시, 최근 유행 변이에 대해서도 우수한 바이러스 감염 억제 능력을 확인함으로써 교차 면역 반응을 확인함.

<마우스모델에서 측정한 변이별 중화항체가>



□ 결론 및 기대효과

- 이번 연구는 변이를 단순히 추적하는 백신 개발 방식에서 벗어나, 항원 구조 자체를 안정화하는 차세대 mRNA 백신 설계 전략을 제시함.
- 계산 기반 공통 서열 설계와 구조 안정화 변이를 결합하여 향후 출현 가능 변이에 대해서도 폭넓은 면역 반응 유도 가능성을 확인함.
- 본 연구 성과는 코로나19 뿐 아니라 빠르게 변이를 일으키는 신종 감염병 바이러스에 대해 신속하고 유연한 mRNA 백신 및 단백질 백신 개발 플랫폼으로 확장 활용 가능함.
- 향후 국가 차원의 감염병 대응 역량 강화 및 백신 항원 설계 기술 자립화에 기여할 것으로 기대됨.