



중증열성혈소판감소증 바이러스에 대한 백신 조성물

서울대학교 - 조남혁 교수님

기술 분류	BT(LC0316. 백신)
기술 분야	감염성 질환 치료제·백신
적응증	중증열성혈소판감소증 (진드기 매개 감염병)
기술 완성도 (TRL)	<input type="checkbox"/> 아이디어 단계 <input type="checkbox"/> 연구개발 진행단계 (추가실험 필요한 단계) <input checked="" type="checkbox"/> 연구개발 완료단계 (충분한 실험 데이터가 확보된 단계) <input type="checkbox"/> 전임상 단계 <input type="checkbox"/> 초기 임상(P1/2a) <input type="checkbox"/> 후기 임상(P2b/3)
관련특허	I. 중증열성혈소판감소증후증 바이러스에 대한 백신 조성물 (한국 특허출원번호: 10-2020-0122298) - PCT 특허출원(PCT/KR2020/012856)

01 기술 개요

기술 개요	중증열성혈소판감소증 바이러스에 대한 백신 조성물을 제공함
기술 특성	<p>본 기술은 Gn 단백질, Gc 단백질 또는 Nc 단백질을 유효성분으로 포함하는 조성물의 중증열성혈소판감소증(Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) 바이러스에 대한 백신 조성물 용도를 개시함</p> <p>현재까지 중증열성혈소판감소증에 대한 백신이나 치료제는 없는 바, 본 기술의 백신 조성물은 중증열성혈소판감소증의 예방에 유용하게 사용될 수 있음</p> <p>1. 개별 면역 효과 확인 2. 혼합 면역 효과 확인 ⇒ 개별 면역보다 혼합 면역이 효과가 더욱 우수함을 확인</p>
기술 적용(활용) 가능분야	진드기 매개 감염병인 중증열성혈소판감소증을 예방하기 위한 백신 개발에 이용될 수 있음

02 기존 기술의 문제점

- 현재 중증열성혈소판감소증 바이러스에 대한 백신 또는 치료제는 아직까지 없으며, 진드기에 물리지 않는 것이 최선의 예방법임

진드기 매개 감염병 예방수칙을 지켜주세요!

야외활동 전 ...		<ul style="list-style-type: none">• 안전하게 옷 갖춰 입기 (밝은 색 긴 옷, 목이 긴 양말, 모자, 목수건, 장갑 등)• 진드기 기피제 사용하기
야외활동 중 ...		<ul style="list-style-type: none">• 휴식 시 돛자리 사용하기• 풀숲에 옷 벗어 놓지 않기 / 풀숲에 앉지 않기• 기피제의 효능 및 지속시간을 고려하여 주기적으로 사용하기
야외활동 후 ...		<ul style="list-style-type: none">• 귀가 즉시 착용 복장 일체 세탁 및 목욕• 벌레 물린 상처 또는 진드기가 물고 있는지 확인하기• 농작업 또는 야외활동 후 2주 이내 발열 등 증상 발생 시 보건소 또는 의료기관 방문하여 진료받기• 코로나19 증상과 유사하므로 병원진료 시 의료진에게 농작업 또는 야외활동력 알리기

**출처: 질병관리청, 2021.04.28

- 현재 백신과 치료제가 개발되어 있지 않은 감염병으로 예방수칙을 준수하는 것이 최선인 바, 중증열성혈소판감소증 바이러스 감염병에 대한 백신 또는 치료제의 개발 및 생산이 매우 시급한 실정임

03 기존 기술 대비 우수성

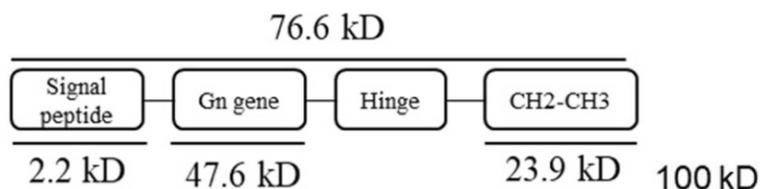
- ◇ 본 기술은 Gn 단백질, Gc 단백질, Np 단백질 또는 이들의 둘 이상의 혼합물을 활성성분으로 포함하는 중증열성혈소판감소증 바이러스에 대한 백신 조성물에 관한 것임
- ◇ 본 기술의 조성물은 활성성분의 혼합 면역의 경우가 개별 면역의 경우보다 생존율이 향상됨을 실험으로서 입증하였음

개별	생존율	혼합	생존율
Gc	0%	Gc+Np	80%
Gn	50%	Gn+Np	70%
Np	60%	Gc+Gn+Np	60%

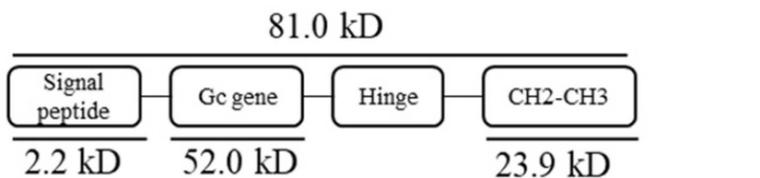
1. 백신 항원으로 사용될 바이러스 단백질의 생산

: 백신 항원으로 사용될 바이러스 Gn 단백질, Gc 단백질, 및 Np 단백질을 암호화하는 유전자가 클로닝된 벡터를 세포에 형질도입하여 단백질 발현을 유도한 후, 발현된 바이러스 Gn 단백질, Gc 단백질, 및 Np 단백질을 정제하여 확인함

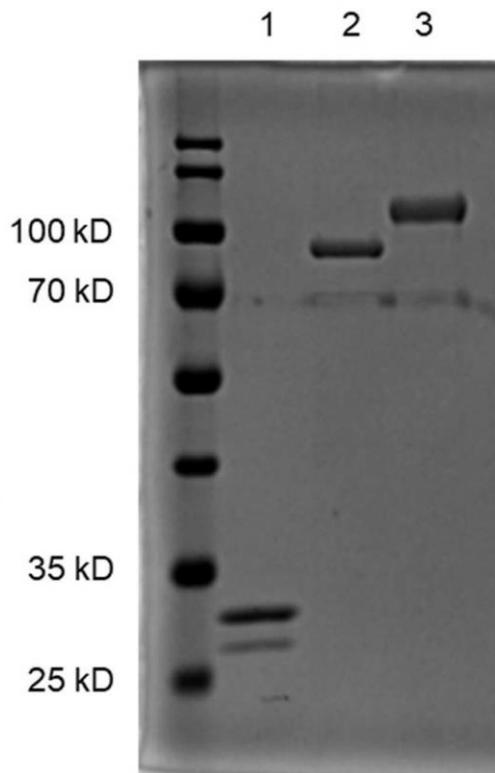
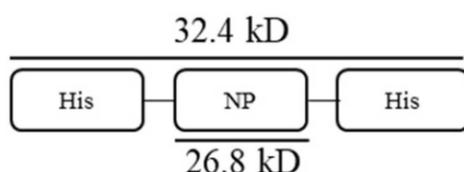
Gn-Fc protein



Gc-Fc protein



NP protein

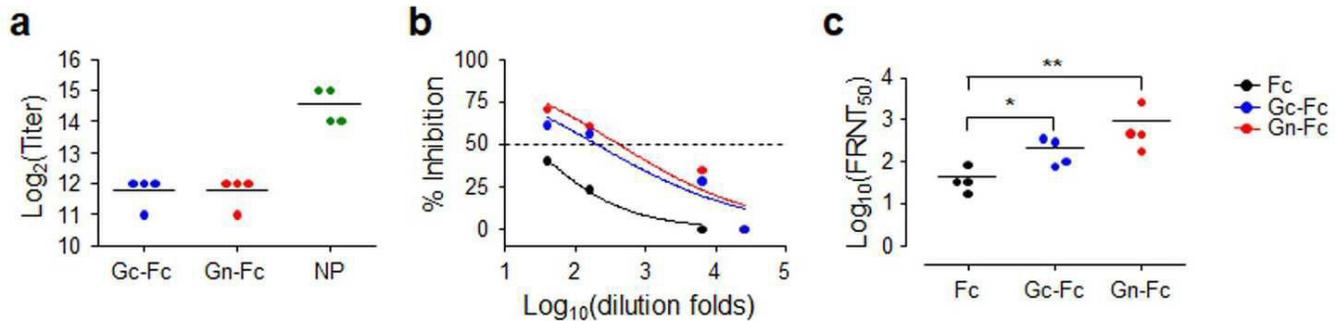


Coomasie blue stain

2. 중증열성혈소판감소증(SFTS) 바이러스 단백질의 면역과 항체 분석

: 동물모델을 대상으로 Gn, Gc, 및 Np 에 대한 항체 역가를 측정된 결과, 각 항원에 대하여 높은 수준의 항체들이 생성됨을 확인하였고 특히 NP 항원에 대한 항체 역가가 높게 유도됨을 확인함(a)

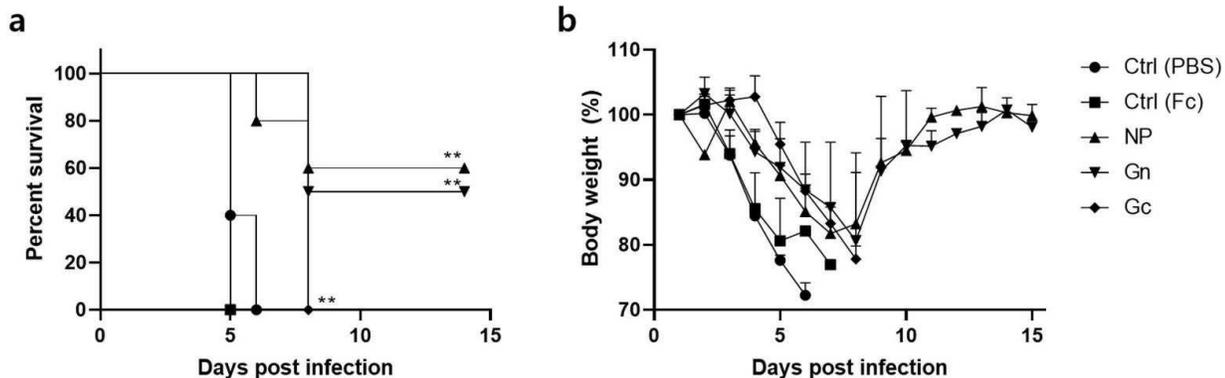
: Gn 및 Gc 에 대해 생성된 항체들의 바이러스 중화능을 확인하기 위하여 SFTS 바이러스를 Gn-Fc, Gc-Fc, 또는 Fc 로 면역된 면역혈청과 반응시켜 반응을 관찰한 결과, Gn-Fc 또는 Gc-Fc 의 면역혈청이 Fc 의 면역혈청보다 더 높은 수준의 바이러스 중화능을 보유함을 확인함(b, c)



3. 중증열성혈소판감소증 (SFTS) 바이러스 단백질 면역에 의한 보호 면역 효과

: 동물모델을 대상으로 Gn-Fc, Gc-Fc, Np, 또는 Fc 로 면역한 후, SFTS 바이러스를 감염시킨 다음 매일 몸무게 변화와 사망률을 관찰함

이를 통해, SFTS 바이러스 단백질 단독 면역에 의해 SFTS 바이러스 감염에 대해 생존 연장 효과 또는 사망률 감소 효과를 나타낼 수 있음을 확인함



Ctrl(PBS): 감염 6 일 후 100% 사망

Ctrl(Fc): 감염 5 일 후 100% 사망

Gc-Fc: 감염 8 일 후 100% 사망

Gn-Fc: 감염 8 일 후 50% 사망, 50% 몸무게 회복 및 생존

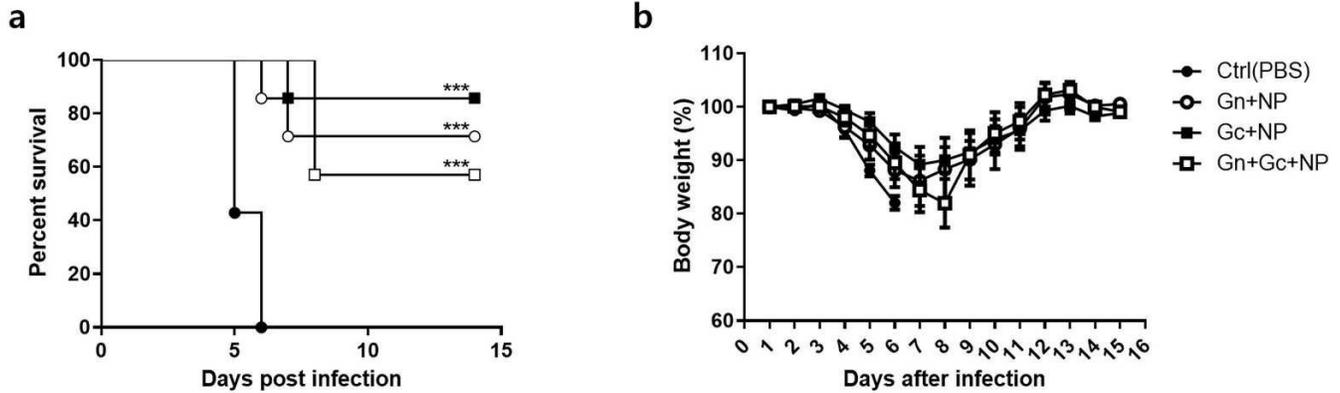
Np: 감염 8 일 후 40% 사망, 60% 몸무게 회복 및 생존

4. 중증열성혈소판감소증 (SFTS) 바이러스 단백질 혼합 면역에 의한 보호 면역 효과

: 동물모델을 대상으로 Gn+Np, Gc+Np, 또는 Gn+Gc+Np 로 면역한 후, SFTS 바이러스를 감염시킨 다음 매일 몸무게 변화와 사망률을 관찰함

이를 통해, SFTS 바이러스 단백질 혼합 면역에 의해 SFTS 바이러스 감염에 대해 더욱 우수한 생존 연장 효과 또는 사망률 감소 효과를 나타낼 수 있음을 확인함

특히, Gc+Np 의 혼합 면역의 경우, SFTS 바이러스 감염에 대한 생존 연장 효과 또는 사망률 감소 효과가 가장 우수함을 확인함



Ctrl(PBS): 감염 6 일 후 100% 사망

Gn+Np: 감염 6 일 후 28.6% 사망, 71.4% 몸무게 회복 및 생존

Gc+Np: 감염 6 일 후 14.3% 사망, 85.7% 몸무게 회복 및 생존

Gn+Gc+NP: 감염 7 일 후 42.9% 사망, 57.1% 몸무게 회복 및 생존

04 시장 현황

◇ 중증열성혈소판감소증 전망



**출처: <http://www.smartdata.co.kr/stat/news.do?id=20210405121734013>, 2021.04.05

- 중증열성혈소판감소증은 치사율이 높은 감염병으로, 주요 증상으로 고열, 구토, 설사, 혈소판감소, 백혈구 감소 등이 나타나며, 중증의 경우 다발성 장기부전, 근육통, 경련, 의식 저하와 같은 신경계 증상을 보이며 사망에 이르게 하기도 함

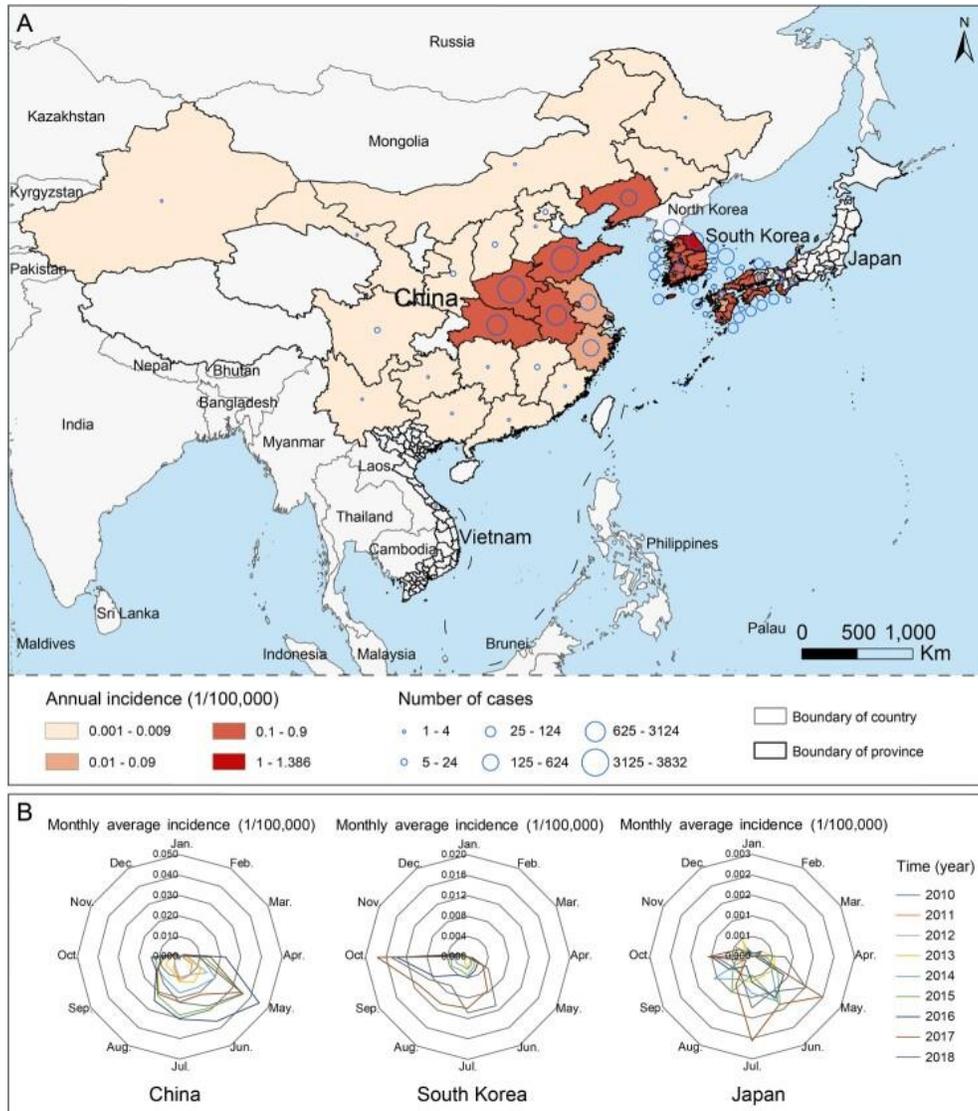


<국내 SFTS 환자 발생 현황(2017-2019)>

**출처: 주간 건강과 질병, 제 14 권 제 11 호, 질병관리청, 2021.03.11

- 우리나라는 2013년 첫 환자가 보고된 이후로 매년 환자 발생이 증가하여 2017년 이후부터는 연간 200명 이상의 환자가 지속적으로 발생하고 있음

- 2017년부터 2019년까지 보고된 환자 수는 2017년 272명, 2018년 259명, 2019년 223명으로 치명률은 18.7%, 17.8%, 18.4%이었으며, 3년간 평균 치명률은 18.7%였으며 환자가 처음 보고된 2013년 이후부터 2015년까지 초기 발생 3년간 평균 치명률은 34.3%였음



<아시아지역 SFTS 환자 발생 현황(2010-2018)>

**출처: Emerging Microbes & Infections, 01 Dec 2020, 9(1):817-826

- 중증열성혈소판감소증은 우리나라 뿐만 아니라 중국, 일본에서도 매년 환자발생이 보고되고 있으며, 최근 대만, 베트남, 미얀마에서 환자들이 발생하고 있음이 확인 되었으며, 2018년 까지 보고된 기록을 바탕으로 하였을 때 전체 사망률은 약 8.8%이며, 일본의 경우 사망률이 27%에 달하여 지역간 차이를 보이고 있고, 발생량은 해마다 증가하는 추세를 보이고 있음

- 중증열성혈소판감소증은 현재 백신과 치료제가 개발되어 있지 않은 감염병으로, 농작업 및 야외활동 시에는 긴 소매, 긴 바지를 착용하는 등 예방수칙을 준수하고, 야외활동 후 2 주 이내에 고열, 위장관계 증상이 있을 경우 즉시 의료기관을 방문하여 야외활동력을 알리고 진료 받는 방법이 예방 및 치료를 위한 최선인 바, 관련 감염병에 대한 백신 또는 치료제의 개발 및 생산이 매우 시급한 실정임

05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	조남혁	교수	010-2742-5624	chonh@snu.ac.kr
기술권리자	서울대학교 산학협력단	박지영	전문위원	02-880-2038	jypat@snu.ac.kr