



# 오리엔티아 쯔쯔가무시 균에 대한 백신 조성물

서울대학교 - 조남혁 교수님

기술 분류	BT(LC0316. 백신)
기술 분야	감염성 질환 치료제·백신 / 진단
적응증	오리엔티아 쯔쯔가무시 균 감염병 (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. 오리엔티아 쯔쯔가무시 균의 신규 재조합 단백질 항원 및 이를 이용한 백신 조성물 (한국 특허출원번호: 10-2017-0177203, 한국 특허등록번호: 10-2027809) - PCT 특허출원(PCT/KR2017/015251) - 미국 특허등록(US 10961284) - 중국 특허출원(CN 2017-80079268)

## 01 기술 개요

기술 개요	오리엔티아 쯔쯔가무시 균에 대한 백신 조성물을 제공함
기술 특성	<p>본 기술은 쯔쯔가무시 균 감염 여부 등의 진단과 그 쯔쯔가무시 균에 대한 백신으로 유용하게 사용할 수 있는 TSA56 항원의 보존 서열로부터 도출한 신규 재조합 단백질 항원, 및 이를 이용한 백신 조성물을 개시함</p> <p>본 기술은 다양한 유전형의 쯔쯔가무시 균에 대한 감염을 효과적으로 신속히 진단하고 효과적인 보호면역을 제공할 수 있음</p> <p>1. 재조합 항원 제조</p> <p>2. 다양한 유전형의 쯔쯔가무시 균에 대한 보호면역 효과가 있음을 확인</p>
기술 적용(활용) 가능분야	쯔쯔가무시 균 감염병을 진단하거나, 예방을 위한 백신으로 이용될 수 있음

## 02 기존 기술의 문제점

### ◇ 예방 및 예방접종

일반적 예방 방법	예방적 화학요법	공중위생적 시책
<p>진드기에 물리지 않는 것이 쯔쯔가무시병을 예방하는 최선의 방법 불가피할 경우 진드기의 접근을 막는 화학약품(permethrin 이나 benzylbenzoate)을 의복이나 모포에 스며들게 하거나, 노출된 피부에 진드기 기피제를 바름 잔류성 살충제를 진드기 만연 지역에 살포하고, 노출이 예상되는 경우 긴소매 옷과 바지를 착용하며, 야외 활동 후 바로 옷을 세탁하고 샤워를 해야함</p>	<p>- 단기간 쯔쯔가무시병 위험 지역에 노출되는 경우 <u>예방적 화학요법으로 주 1 회 독시사이클린(doxycycline) 200 mg 을 투여함</u></p> <p>- 쯔쯔가무시병의 <u>치료는 독시사이클린이 선택약제</u>이고, 용량은 100 mg 을 하루 2 번 투여하며, 처음에 부하 용량으로 200 mg 을 한 번 투여하고 이후 100 mg 씩 투여하기도함</p>	<p>- 환자의 격리는 필요 없고, 유행지에서는 야영지, 광산 시설, 주거지에 린덴, 딜드렌, 클로르단 등을 뿌려 진드기를 제거</p> <p>- 환자가 발생한 지역에서는 발열성 발진 환자가 있는지 주의를 기울이고, 조기 진단 및 치료 시스템을 구축</p>

\*\*출처:쯔쯔가무시병-서울대학교 의과대학 국민건강지식센터

- 쯔쯔가무시병에 걸린 후 회복된 환자는 재감염 시 저항력을 나타내어 감염될 확률이 적으나, 다른 혈청형 균에 감염되었을 때는 방어력이 낮은 것으로 보고되고 있음
- 리케차 감염증은 한번 감염되면 평생 면역이 생겨 다시 감염되지 않으나, 쯔쯔가무시병의 경우 항원성이 다양하여 한번 감염되더라도 다시 감염될 수 있으며 아직까지는 백신으로 예방할 수 없음
- 쯔쯔가무시병에 대한 백신은 아직 없음

### 03 기존 기술 대비 우수성

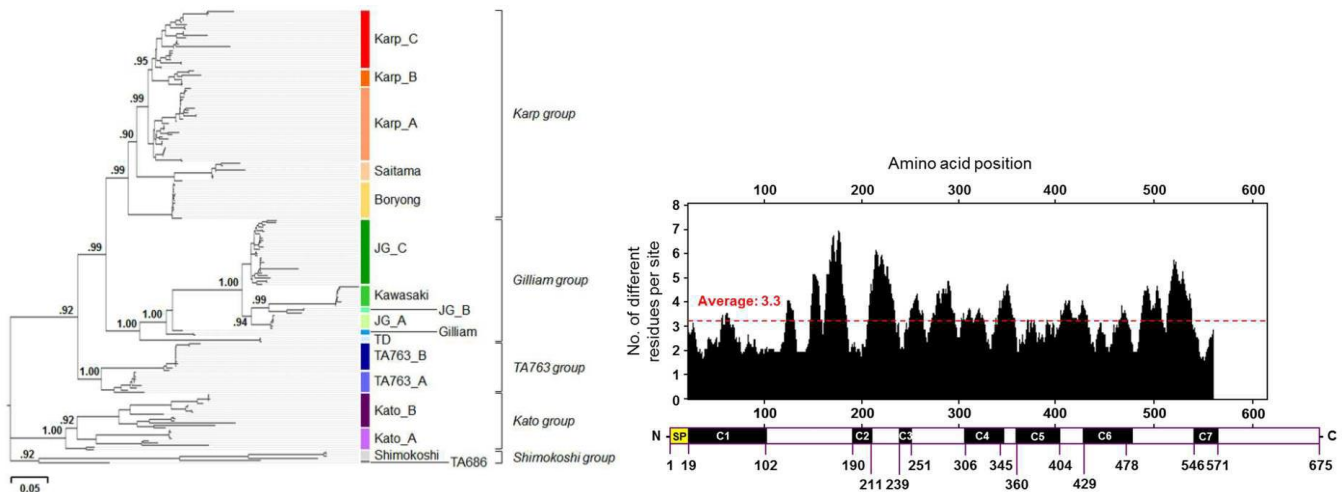
- ◇ 본 기술은 찻뜨가무시 균 감염 여부 등의 진단과 그 찻뜨가무시 균에 대한 백신으로 유용하게 사용할 수 있는 TSA56 항원의 보존 서열로부터 도출한 신규 재조합 단백질 항원, 및 이를 이용한 백신 조성물을 개시함
- ◇ 본 기술의 재조합 단백질 항원은 찻뜨가무시 균의 유전형 차이에 따른 방어 면역 유도능 및 진단력의 차이를 극복할 수 있는 것임

#### 1. TSA56의 보존블럭(conserved blocks) 동정과 ucTSA56 재조합 단백질 항원의 제조

: 찻뜨가무시 균의 유전형을 분류하기 위해, 전체 TSA56 단백질을 암호화하는 부위의 85% 이상을 포함하고 있는 유전자 서열을 수집하고, 수집된 324 개의 서열 중 중복된 서열을 제외하고, 206 개의 유전자 서열을 선별하였음

선별된 206 개의 유전자들이 공통으로 보유하는 단백질 암호화 구간을 다시 염기서열로 바꾸어 계통수를 작성하였고, 그 결과, 선별된 206 개의 유전자들을 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 17 개 또는 5 개의 유전형으로 분류하였으며, 각 유전형에서 유전자들 간에 차이가 상대적으로 적은 7 개의 보존블럭을 규명한 후, 이를 바탕으로 TSA56 전체 서열을 대표하는 대표서열의 7 개의 보존블럭을 규명하였음

다음으로, 상기 TSA56 전체 서열을 대표하는 대표서열의 7 개의 보존블럭 서열을 연결하여 ucTSA56(universal conserved TSA56) 염기서열을 수득하였고, 상기 ucTSA56 염기서열이 클로닝된 벡터를 세포에 형질도입한 후 발현을 유도하여 얻어진 단백질을 정제하여 ucTSA56 재조합 단백질 항원을 수득함



확인된 보존블럭들(conserved blocks)의 아미노산 서열	
<b>Universal conserved blocks</b>	
(SEQ ID NO. 23)	C1: SASATELGDEGGLECGPYAKVGVVGGMITGVESTRLDSADADGKKHLPLTTGMPFGGTLAAGMTIAPGFRAELGVMYLTNI C2: KLTPPQPTIMPISIADRFQVD C3: RIAWLKKNYAGIDY C4: WRHLVVGVTALSNANKPSVSPVKVLSDKITQIYSDIK C5: LPNSASVEQIQNKMQELNDVLEELRDSFDGYIGNAFANQIQLNF C6: QATAQEAAAAA VRALNGNDQIIQLYKDLVKLQRHAGIKKAMEKLA AQ C7: ETEFDLSMIVGQVKLYADLFTTESFS

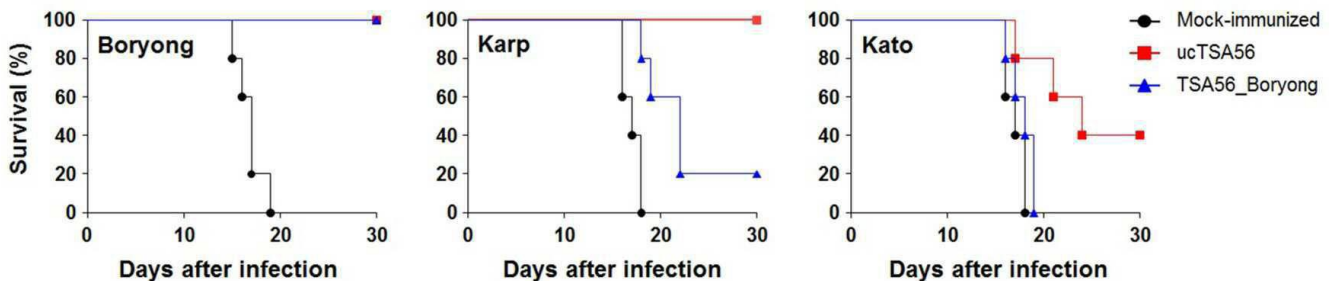
## 2. 마우스 감염실험

: ucTSA56 재조합 단백질 항원으로 면역된 마우스에 다양한 유전형의 쯔쯔가무시 균을 감염시킨 후, 마우스의 생존률을 관찰함

그 결과, ucTSA56 재조합 단백질 항원으로 면역된 마우스에 보령 또는 카프 유전형 쯔쯔가무시 균을 감염시킨 경우, 모두 100% 생존한 반면, 대조군 재조합 항원(TSA56\_Boryong)으로 면역된 마우스는 보령 유전형 쯔쯔가무시 균에 감염되었을 때만 100% 생존하였고, 카프 유전형 쯔쯔가무시 균에 감염되었을 때는 80% 사망함

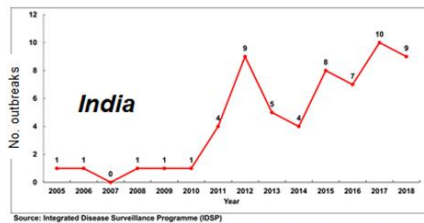
또한, ucTSA56 재조합 단백질 항원으로 면역된 마우스에 카토 유전형 쯔쯔가무시 균을 감염시킨 경우, 40% 생존한 반면, 대조군 재조합 항원(TSA56\_Boryong)으로 면역된 마우스는 카토 유전형 쯔쯔가무시 균에 감염되었을 때 모두 사망함

이러한 결과로 ucTSA56 재조합 단백질 항원에 의하여 다양한 유전형의 쯔쯔가무시 균에 대한 우수한 보호면역이 유발될 수 있음을 확인함

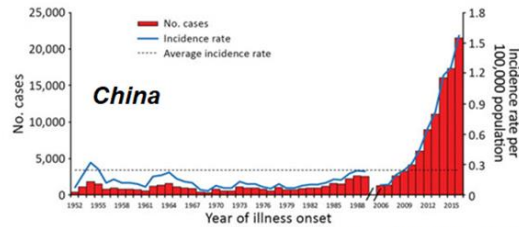


## 04 시장 현황

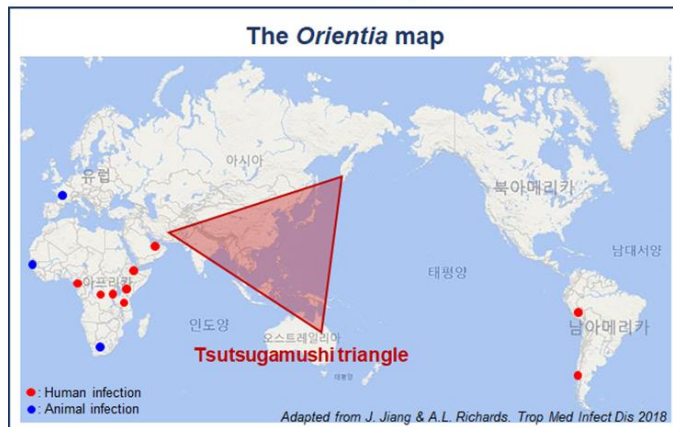
- 찻찻가무시병은 국내에서 가장 흔한 리케차 질환으로 우리나라 전역에서 발생함
- 찻찻가무시병은 주로 동아시아지역에서 발생하며, 매년 약 백만명정도의 환자들이 발생하는 것으로 추정되고 있고, 최근에는 남미지역과 아프리카 지역에서의 환자발생이 보고된 바 있음



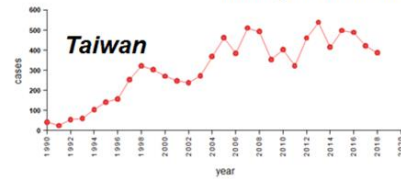
Med J Arm Force India. 2020



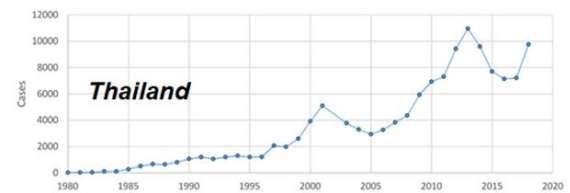
Emerg Infect Dis. 2020



Adapted from J. Jiang & A.L. Richards. Trop Med Infect Dis 2018



Taiwan CDC

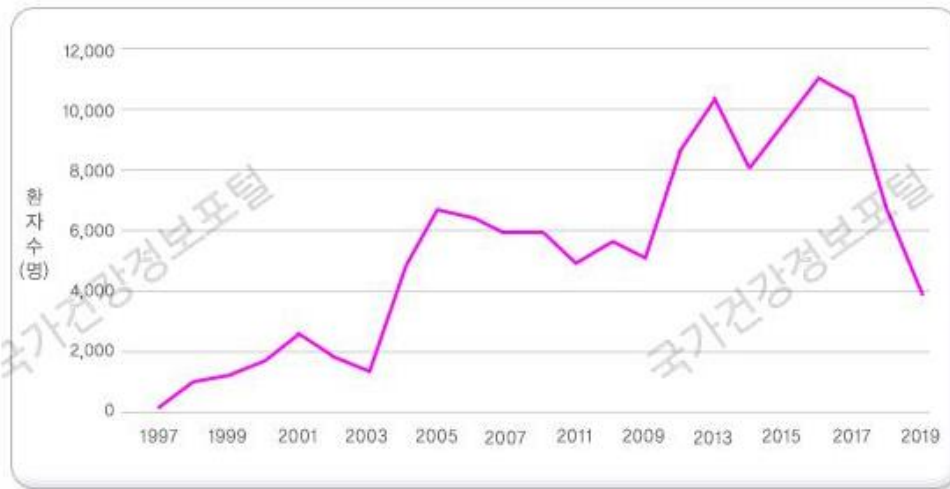


PLoS Negl Trop Dis. 2020

### <전세계 찻찻가무시병 발생 동향>

- 기후변화, 매개체 진드기의 생태학적 변화, 환경 개발 및 야외활동 증가 등으로 인하여, 찻찻가무시병은 거의 모든 국가들에서 발생량이 점차 증가하고 있음
- 2000년대 이후 지속적으로 증가 추세이며, 9~12월에 벌초나 밤을 따는 등 다양한 이유로 산에 갔다가 털진드기에 물려 감염되는 경우가 다수임

〈그림 쯔쯔가무시병의 연도별 국내 발생 현황〉



\*출처 : 2020년 진드기.설치류 매개 감염병 관리지침 (질병관리청)

- 일반적으로 쯔쯔가무시병은 대부분 가을철에 발생하며, 야외 활동력과 함께 가피와 발진 등 특징적인 소견을 확인하여 임상적으로 진단할 수 있음
- 그러나 발진이나 가피가 동반되지 않은 경우도 종종 있으므로 임상증상만으로 쯔쯔가무시병을 진단하기 어려울 수 있음
- 이때는 혈청학적 진단 방법, 유전자 검출법이나 배양법, 조직검사, 감별 진단 등 으로 확진해야하는데, 말라리아나 장티푸스, 렙토스피라병, 신증후 출혈열, 뎅기열 등은 쯔쯔가무시병과 유사한 증상을 나타낼 수 있고 또한 쯔쯔가무시병은 다른 리케차 질환과 비슷한 증상을 보이므로 명확한 진단이 신속히 이루어지기 어려움
- 현재 백신이 개발되어 있지 않은 감염병으로 현재는 농작업 및 야외활동 시에는 긴 소매, 긴 바지를 착용하는 등 예방수칙을 준수하고, 야외활동 후 증상이 있을 경우 즉시 의료기관을 방문하여 야외활동력을 알리고 진료를 받는 것이 최선의 예방법인 바, 관련 감염병에 대한 백신 또는 치료제의 개발 및 생산이 매우 시급한 실정임

\*\*출처:쯔쯔가무시병-서울대학교 의과대학 국민건강지식센터&국가건강정보포털

## 05 기술 문의처

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