2023.09 Aalto EMBA

The core technology and development strategy for mRNA based platform to grow and succeed in the field of Anti-cancer immunotherapy as a new modality :

Case study and trends for RNA based R&D

KIM, Yong Kwan

May 2024

2023.09 Aalto EMBA

mRNA 기반 플랫폼이 신규 모달리티로서 면역항암치료제 분야에서 성장 및 성공하기 위한 핵심 기술 및 개발 전략 :

RNA 기반 R&D 동향 및 사례

김 용 관

May 2024

Executive Summary (English)

The pharmaceutical industry continues to grow through technological innovation and market expansion. Among them, the biopharmaceuticals market is expected to grow to approximately USD 1.2 trillion by 2032, at a compound annual growth rate (CAGR) of 8.5 per cent, driven by cell and gene therapy, immunotherapy, and RNA-based therapies that have emerged in the Covid-19 era. In addition, the emergence and development of telemedicine and digital healthcare is expected to make precision medicine and personalized care more common, with AI and big data enabling efficient management, including patient monitoring.

This is due to the aging population and the increasing prevalence of chronic diseases around the world, which will further increase the demand for prevention and treatment, and for this, it is necessary to actively implement cooperation and technology sharing among global pharmaceutical companies, including Korea, to accelerate the development and commercialization of cutting-edge new drugs that are converged with various platforms.

Therefore, this paper aims to present key technology development strategies for the growth and success of mRNA-based therapeutics as a new modality in the field of immuno-oncology. In particular, based on the success of mRNA vaccines during the Covid-19 pandemic, we will explore the potential for expansion and future growth of mRNA technologies as cancer vaccines and rare disease therapeutics, and prepare for policies and governance to foster optimization technologies.

Two core technologies of the RNA platform that emerged as Covid-19 mRNA vaccine products to overcome and combat the outbreak of Covid-19 are mRNA, which serves as a carrier of DNA genetic information, and LNP (Lipid nanoparticle) technology, a delivery system that safely delivers mRNA to target tissues and cells, which is emerging as an innovative technology that can overcome the limitations of traditional platforms. This technology has the advantage that it can be rapidly designed and produced by knowing only the genetic information of the pathogen, and can help deliver it safely and accurately to the target tissue inside the cell. This makes it highly suitable for personalized cancer vaccines as well as rare disease treatments. In order for Korea to hurriedly secure next-generation technologies beyond the mRNA platform and delivery chain, LNP technology, which are currently monopolized by global companies, and successfully apply them to treatments such as immuno-oncology and personalized cancer vaccines, I believe the following strategic approaches should be taken.

First, to strengthen technology research and development, we need to lay the groundwork for developing new technologies by increasing investment in basic research to optimize mRNA sequences, improve nanoparticle- and polymer-based delivery systems, and modulate immune responses, among

others. Next, we need to optimize manufacturing processes and increase cost-effectiveness to enable mass production.

Second, in the development of personalized therapies, we expect to provide optimized treatment to patients if we discover biomarkers that can predict treatment response based on patients' genetic information and establish treatment strategies based on them.

Third, by strengthening industry, academia, and research collaboration, we can quickly derive the latest research results and use them to accelerate development, while promoting technology sharing and joint research through international collaboration with global companies and research institutes, we can enhance our technological competitiveness.

Fourth, in terms of government support and policies, governments should fund R&D, build infrastructure, and establish policies to protect intellectual property rights and facilitate technology transfer so that domestic companies can compete in the global market.

Fifth, to expand clinical trials and collaborate with regulatory authorities, we need to provide data demonstrating safety and efficacy through clinical trials for various cancer types and rare diseases, while working closely with regulatory authorities to facilitate expedited approval processes.

Sixth, for continuous education and human resource development, it is necessary to establish training programs to foster experts in mRNA and LNP delivery system technologies, and to strengthen domestic research capabilities by attracting excellent researchers from overseas.

Seventh, it is necessary to analyze the regulatory environment and market demand in each country to help establish effective technology and commercialization strategies to enter the global market.

Lastly, in order to secure next-generation technologies that overcome the gap with global companies, we believe it is crucial to further connect with the 4th bio industry such as artificial intelligence (AI) and big data. To do so, we need to optimize drug development through data analysis and predictive modelling, which analyses large-scale genetic data, clinical data, and patient records, and uses machine learning algorithms to predict the patient's response to treatment to suggest the optimal treatment method that minimizes side effects. In addition, the ultimate need, which was painfully experienced and learnt by underdeveloped and developing countries during the Covid-19 era, is that products must be supplied to patients at the right time and in a seamless manner, which requires a supply chain that can automate the production process and increase efficiency by leveraging AI and loT technologies that can be mass-produced and easily controlled for quality, while ensuring good sourcing of raw materials and delivery of products.

In conclusion, mRNA technology is expected to play an important role in the development of next-generation vaccines against future pandemic threats, cancer vaccines, and rare disease therapies, so Korea should be prepared to identify and overcome issues related to mRNA and LNP platforms and establish a strategic drive system for technology advancement.

Executive Summary (Korean)

의약 산업은 기술 혁신과 시장 확대를 통해 지속적으로 성장하고 있다. 그 중에, 바이오 의약품 시장은 세포 및 유전자 치료, 면역치료 및 Covid-19 시대에 태동한 RNA 기반 치료제가 주도하는 기술로 2032년까지 약 1.2조 달러로 성장할 것으로 예상되며 연평균 성장률 (CAGR)은 8.5%에 이를 것으로 예상하고 있습니다. 이와 더불어, 원격 의료와 디지털 헬스케어의 등장과 발전으로 AI 와 빅데이터를 활용한 환자 모니터링 등 관리가 효율적으로 이루어지면서 정밀의학과 맞춤형 치료가 보편화될 것으로 전망하고 있습니다.

이는 전세계적으로 고령화와 만성질환의 증가로 인해 예방과 치료에 대한 수요가 더욱 더 급증할 것이고 이를 위해서는 우리나라를 포함하여 글로벌 제약 기업 간의 협력과 기술 공유를 활발히 시행해서 다양한 플랫폼과 융합된 최첨단 신약개발과 상용화를 가속화하는 것이 필요하다고 생각됩니다.

따라서, 본 논문은 차세대 기술인 mRNA 기반 치료제가 면역항암치료제 분야에서 신규 모달리티 (Modality) 로서 성장하고 성공하기 위한 핵심 기술 개발 전략을 제시하고자 합니다. 특히, Covid-19 팬데믹 동안 mRNA 백신의 성공을 바탕으로 mRNA 기술이 암 백신 및 희귀질환 치료제로서의 확장 및 미래 성장 가능성을 살펴보고 최적화 기술 등을 육성해 나가기 위한 정책 및 거버넌스 등 준비 태세를 갖추고자 합니다.

Covid-19 가 창궐하던 시기에 이를 극복 및 퇴치하기 위해 Covid-19 mRNA 백신 제품으로 등장했던 RNA 플랫폼의 핵심 기술 2가지는 DNA 유전정보를 전달하는 역할을 하는 mRNA 와 그 mRNA를 표적 조직과 세포로 안전하게 전달해주는 전달시스템인 LNP (Lipid nanoparticle) 기술로 기존의 전통적인 플랫폼의 한계를 극복할 수 있는 혁신적인 기술로 대두되고 있습니다. 이 기술은 병원체의 유전 정보 만 알면 빠르게 설계하고 생산할 수 있으며 이를 안정적으로 세포 내부의 표적 조직에 안전하고 정확하게 전달하는 역할을 도와주는 장점이 있습니다. 이는, 암 백신, 희귀질환 치료제로서 활용 가능성이 높을 뿐만 아니라 개인 맞춤형 암 백신에도 상당히 적합하다고 할 수 있습니다. 현재, 글로벌 기업이 독점하고 있는 mRNA 플랫폼 및 전달체인 LNP 기술을 뛰어넘는 차세대 기술을 우리나라가 서둘러 확보하고 면역항암백신, 더 나아가 개인 맞춤형 암 백신 등 치료에 성공적으로 적용하기 위해서는 다음과 같은 전략적 접근이 선행되어야 한다고 생각합니다.

첫째, 기술 연구 및 개발 강화를 위해서는 우선, mRNA 서열 최적화, 나노입자 및 폴리머 기반 전달 시스템 개선 및 면역반응 조절 등을 위한 기초 연구에 대한 투자를 확대하면서 새로운 기술을 개발할 수 있는 기반을 마련해야 합니다. 그 다음에 대량 생산이 가능

하도록 제조 공정을 최적화하고 비용 효율성을 높이는 작업이 필요합니다.

둘째, 개인 맞춤형 치료제 개발로서 환자의 유전자 정보를 기반으로 치료 반응을 예측할 수 있는 바이오 마커를 발굴하고 이를 기반으로 치료 전략을 수립한다면 환자에게 최적화된 치료를 제공 할 수 있을 것으로 기대합니다.

셋째, 산·학·연 협력강화를 통해 최신 연구 결과를 신속히 도출하고 이를 이용한 개발 가속화를 추진하면서 글로벌 기업 및 연구기관과의 국제 협력을 통한 기술 공유 및 공동연구를 추진한다면 기술 경쟁력을 높여 나갈 수 있을 것으로 봅니다.

넷째, 정부 지원 및 정책 마련을 위해서는 정부는 연구개발 자금을 지원하고 인프라를 구축해 주고 지적재산권 보호 및 기술이전을 촉진하는 정책을 마련하여 국내 기업이 글로벌 시장에서 경쟁력을 갖출 수 있도록 해야 합니다.

다섯째, 임상시험 확대 및 규제 당국과의 협력을 위해서는 다양한 암 종 및 희귀질환에 대한 임상 시험을 통해 안전성과 유효성을 입증한 데이터를 제공하면서 규제 당국과 긴밀히 협력하여 신속한 승인 절차를 마련해야 합니다.

여섯째, 지속적인 교육 및 인재양성을 위해서는 mRNA 및 LNP 전달체 기술분야의 전문 인력을 양성하기 위한 교육 프로그램 마련과 해외의 우수한 연구 인력을 유치하여 국내 연구 역량을 강화해야 합니다.

일곱째, 글로벌 시장 진출을 위한 각 국의 규제 환경과 시장 수요를 분석하여 효과적인 기술 및 상용화 전략을 수립할 수 있도록 도와주어야 합니다.

마지막으로 글로벌 기업과의 격차를 뛰어넘는 차세대 기술을 확보하기 위해서는 추가적으로 인공지능(AI), 빅데이터 등 4차 바이오 산업과의 연계는 매우 중요하다고 생각합니다. 이를 위해서, 데이터 분석 및 예측 모델링을 통한 신약개발 최적화가 필요한데 대규모 유전자 데이터, 임상 데이터 및 환자 기록 등을 분석하고 머신러닝 알고리즘을 통해 환자의 치료 반응을 예측하여 부작용을 최소화하는 최적의 치료 방법을 제안할 수 있도록 맞춤형 치료 전략을 수립해야 합니다. 또한, Covid-19 시대에 저개발 국가 및 개발도상국들이 뼈저리게 겪었고 학습되었던 가장 궁극적인 필요성은 환자에게 제품이 적합한 시기에 원활하게 공급되어야 하는데, 이를 위해서는 대량 생산이 가능하고 품질 관리가 용이한 AI와 loT 기술을 활용하여 생산공정을 자동화하고 효율성을 높이면서 원료 수급 및 제품 배송이 잘 될 수 있는 공급망이 있어야 한다는 것입니다.

결론을 맺으면서 mRNA 기술은 미래의 팬데믹 위협에 대비한 차세대 백신 개발 및 암 백신, 희귀질환 치료제 분야에서 중요한 역할을 할 것으로 예상되므로 우리나라도 mRNA 및 LNP 플랫폼 관련 문제점들을 확인하고 극복하기 위한 준비 태세와, 기술 고도화를 위한 전략적 추진체계를 수립해야 합니다.

목차

I. 연구 배경 및 목적 ····· 1
1. 연구 배경 ····· 1
2. 연구 목적 ····· 5
3. 연구 방법 ····· 6
II. mRNA/LNP 의 기술 개요, 배경 및 개발 현황 ····· 6
1. mRNA & LNP 기술의 개요 ····· 6
1) mRNA 기술 및 개발 현황 ····· 9
2) LNP 기술 및 개발 현황 ····· 11
3) mRNA 및 LNP 기술의 적용 및 개발 동향 ····· 12
2. mRNA 플랫폼 기술의 필요성 ····· 13
1) mRNA 원천 기술 확보의 필요성 ····· 14
2) mRNA의 차세대 기술 개발의 필요성 ····· 14
3. 국내외 mRNA 기술의 문제점 및 개선 ····· 15
1) 국내외 mRNA 기술의 문제점 ····· 15
2) 국내외 mRNA 기술의 개발 및 동향 ····· 17
3) mRNA의 시장 규모 ····· 18
4) mRNA 기술의 최적화 ····· 19
4. 국내외 개인맞춤형 면역항암백신의 개발 동향 ····· 19
1) 개인맞춤형 암 백신의 개념 ····· 19
2) 면역치료법의 연구개발 ····· 20
3) 개인맞춤형 암 백신의 개발 현황 ····· 20
III. 정부 지원 정책 및 규제화 ····· 23
1. 정부지원 정책 ····· 24
1) mRNA 플랫폼 주권 확보 ····· 24
2) 규제 장벽 철폐 및 협력 방안 ····· 24
2. mRNA 기반 제도 및 가이드라인 ····· 24
1) 가이드라인 (및 제도) 제정 배경 ····· 24
2) 가이드라인 (및 제도)의 범위 및 평가 ····· 25
IV. 전략적 제언 ····· 27
1. 한국형 차세대 mRNA 기반 기술 개발 전략 ····· 27
2. mRNA의 암 백신 개발 전략 ····· 29
V. 결론 및 시사점 ····· 31

1. 요약 및 결론 ····· 311
2. 시사점 ····· 322

참고문헌(References) ····· 33

감사의 글(Acknowledgements) ····· 35

그림목차

<그림 1> **백신 플랫폼의 종류 및 진화** ····· 2
<그림 2> **The tangled history of mRNA vaccines** ····· 3
<그림 3> **DNA plasmid template 를 이용한 in vitro transcribed mRNA 과정** ····· 6
<그림 4> **LNP 에 봉입된 mRNA 유전 물질의 모식도** ····· 7
<그림 5> **mRNA 백신의 작동 원리** ····· 7
<그림 6, 7> **LNP 구조 및 조성 / 조성 특성** ····· 8
<그림 8> **4가지 Type의 In vitro transcribed mRNA 구조** ····· 10
<그림 9> 지질나노입자의 구조 및 주요 구성성분 ····· 11
<그림 10> **mRNA 기술의 적용 및 응용** ····· 13
<그림 11> **mRNA 플랫폼을 이용한 암 백신 개발 현황** ····· 22
<그림 12> **mRNA drug substance 의 규격 및 출하시험** ····· 26
<그림 13> **mRNA 3가지 타입의 합성과 정제방법의 전략** ····· 28
<그림 14> **mRNAs와 mRNA-LNPs 의 효능과 안정성 향상 전략** ····· 28

I. 연구 배경 및 목적

1. 연구 배경

코로나 19 팬데믹 이전에 전통 백신의 제조는 주로 약독화 생백신, 불활화 백신, 단백질 백신, 핵산 백신 (세균 및 바이러스 유래 같은 DNA 및 RNA 유전자)로 구성된 백신이었고 이는 수십년 동안 수많은 질환의 예방 극복에 공헌을 해 온 것이 사실입니다.

이에 기존 백신 중 몇 가지 플랫폼을 나열하면, 첫째, 생백신 (예, 홍역, 볼거리, 풍진백신, 수두백신)은 약화된 형태의 병원체를 사용하여 면역 반응을 유도하지만 면역력이 약한 사람들에게는 적합하지 않을 수 있다는 단점이 있고 둘째, 사백신 (예, 인플루엔자, 폴리오, 일본뇌염 등)은 죽은 병원체를 사용하여 면역 반응을 유도하지만 면역 반응이 약해 추가 접종이 필요했습니다. 셋째, 서브유닛 (Subunit) (예, HPV, B형 간염)백신은 병원체의 일부 단백질이나 당 등을 재조합 및 접합 등 방법으로 면역반응을 유도하지만 강력한 면역 반응을 유도하기 위해 보조제가 필요했던 것이 기존 예방 백신의 기술이었습니다.

또한, 기존 항암면역치료제에 있어서는 면역관문억제제 (예, PD-1, PDL-1)가 면역 세포의 억제 신호를 차단하여 암세포를 공격하도록 유도하지만 면역 관련 부작용이 다소 발생할 수도 있고, 이는 단독 치료보다는 합성의약품인 항암제와 병용투여 등으로 효과를 보이는 약물입니다. 기타 세포치료제 (예, CAR-T) 및 암 백신이 현재, 제한적으로 사용되고 있는데 전자는 환자의 면역세포를 추출하여 실험실에서 활성화 및 증식시킨 후 다시 주입하는 방식인데 제조 방법 등이 복잡하고 비용이 많이 들며 심각한 부작용 발생되고, 후자는 암세포의 특정 항원을 사용하여 면역반응을 유도하지만 많은 임상 등 연구가 더 필요하다고 할 수 있습니다.

그에 반해, mRNA 기반의 플랫폼은 주로 치료용 암 면역치료의 새로운 모달리티 (Modality)로서 연구되어 오다가 코로나 19 팬데믹 상황에서 새로운 백신 플랫폼으로 등장하면서 팬데믹 대응에 엄청난 기대를 모은 바가 있습니다. 이 플랫폼은 기존의 백신 및 항암면역치료제와 비교하여 여러가지 장점을 가지고 있는데, 첫째, 병원체의 유전자 서열만 알면 신속하게 설계하고 저렴한 비용으로 대량 생산할 수 있어 전통 백신에 비해 개발 시간이 훨씬 짧고 경제적이다는 것이고 둘째, 환자의 개개인의 유전자 정보를 기반으로 특정 항원을 쉽게 변경할 수 있어 다양한 질병에 개인 맞춤형 치료가 가능하다는 것이고 셋째, 항원을 코딩하여 강력한 세포성 및 체액성 면역반응을 유도할 뿐만 아니라 자체적으로 면역자극 특성을 가지고 있어 보조제 (adjuvant) 역할을 한다는 것입니다. 끝으로 mRNA는 세포핵에 들어가서 유전자 삽입 같은 돌연변이 위험을 일으키지 않기 때문에 DNA 및 Virus (바이러스) 벡터 백신에 비해 안전성이 높다는 것이며, 이런 장점으로 인해 mRNA 플랫폼은 차세대 항암면역백신 치료제로서 큰 잠재력을 가지고 있으며, 미래의 치료제 개발에 유연성이 높아 다양한 암 유형에 맞춤형 치료를 제공할 수 있다는 것입니다.

mRNA는 1990년 이후 분자생물학과 유전학 정보 기술로 인해 단백질 발현을 유도하는 의약품으로 체내 특정 항원을 발현시키도록 유도하여 그 항원에 대한 면역을 효과적으로 일으키는 혁신적인 연구가 왕성하게 이루어졌는데, 그 방법 중 하나가 생물학적 및 화학적 합성으로 만들어지는 제3세대 의약품인 RNA 기반 예방 및 치료제 기술인 차세대 mRNA platform 기술입니다 (그림 1).

구분	플랫폼	정 의
1세대	생백신 (약독화)	• 질병을 일으키는 바이러스나 균의 활동을 둔화시켜 사람의 몸안에서 항체만을 만들 수 있도록 하여 제조되는 백신
	사백신 (불활성화)	• 병원체를 배양한 후 화학물질, 열처리 등을 통해 체내에서 증식하지 못하도록 만든 백신
2세대	아단위 백신	• 병원체를 분쇄하거나 유전자 재조합을 통해 항원을 만드는데 필요한 부위만을 이용하는 백신
	펩타이드 백신	• 감염체의 단백질 중 실제 면역반응에 관여하는 부분으로 한정하여 단백질 보다 짧은 아미노산 중합체(2~50개)인 펩타이드를 합성하여 만든 백신
	톡소이드 백신	• 병원체 자체가 아닌 병원체가 만들어내는 독소(톡신)에 대한 백신 • 열 또는 화학물질로 처리하여 독성은 제거하고 면역원성을 유지
	다당류 및 단백접합 백신	• 균의 세포막에 존재하는 다당류를 항원으로 사용하는 백신 • 단백접합백신은 다당류 백신의 면역 유도 효과를 강화하기 위해 단백질과 캐리어 단백질을 결합시켜 만드는 백신
	바이러스 유사입자 백신	• 유전물질 없이 바이러스 껍질을 구성하는 표면항원 단백질을 바이러스와 유사한 입자로 만들어 주입하는 백신
3세대	바이러스벡터 백신	• 항원 단백질의 염기서열을 가진 DNA를 아데노바이러스유사바이러스(AAV) 등 인체에 무해한 껍질로 감싸 주입하여 체내에서 항원 단백질을 생산하는 백신
	mRNA 백신	• 항원을 만들 수 있는 염기서열을 가진 mRNA를 지질나노입자(LNP) 등 전달체와 함께 주입하여 우리 몸의 세포가 항원 단백질을 만들게 하는 백신
	DNA 백신	• 항원을 만들 수 있는 염기서열을 가진 DNA를 체내 주입한 후 전기천공(electroporation) 등의 방법으로 세포 내로 보내고 이후 우리 몸의 세포가 항원 단백질을 생산하는 백신

<그림 1> 백신 플랫폼의 종류 및 진화

이 기술은 자연적인 mRNA를 모방하여 만든 인공 RNA 로 세계 최초의 백신 의약품으로 허가 받아 사용된 첫 사례는 코로나 19 바이러스 (COVID-19) 인데 이 기술이 전세계적으로 놀라운 성공을 거둘 수 있었던 것은 기존 전통백신의 예방 및 치료제가 갖고 있던 한계점들을 극복할 수 있었다는 것입니다. 그 핵심적인 기술은 계절 및 지역에 따라 신·변종 즉, 다른 변이가 나타나더라도 가장 빠르게 새로운 변이주를 탐색 및 연구개발하여 백신 대응을 신속하게 할 수 있다는 것입니다.

그 당시를 돌이켜 보면, 전세계는 COVID-19 팬데믹으로 인해 공황 상태였지만 사스나 메르스, 지카 및 에볼라처럼 현대 의료기술과 방역체계로 쉽게 대응할 것이라는 낙관적 믿음이 있었습니다. 하지만, 기존 전통적인 방식으로 개발된 코로나 백신 및 치료제의 효능 및 안전성의 불확실성과 그간 인허가 사례에서 보듯이 백신 상용화가 최소 5년여 이상 소요될 것이라는 불안감 등이 순식간에 공포로 바뀌던 시절이었다고 기억되고 있습니다. 그러한 시점에, 전통의 글로벌 백신 명가로 알려져 있지 않은 제약사인 화이자/바이오엔텍 (Pfizer/BioNTech) 및 모더나 (Moderna)가 개발하고 US FDA가 긴급 승인한 COVID-19 mRNA 백신은 최초의 mRNA 의약품 시대의 서막을 알리는 계기가 되었으며, 그 백신 보급은 전

세계의 정치, 경제, 사회, 문화, 환경 문제 등 전반에 장기화 위기를 헤징 (hedging) 할 수 있는 원동력이 되었다고 평가할 수 있습니다.

해당 기술에 대한 출현 역사를 거슬러보면 (그림 2), 1990년대 초반에 카털린 카리코 (Katalin Kariko) 박사가 단백질 정보를 담은 in vitro transcribed mRNA를 세포에 발현시키는데 성공하면서 시작이 되었고 1997년 드류 와이스만(Drew Weissman)이 Pseudouridine의 발견으로 면역반응에 대한 문제점을 찾았던 2005년이 되어서야 비로소 생명과학계 연구자들이 관심을 가지게 되었다고 알려져 있습니다. 이는 30여년의 오랜 기간 동안 R&D 투자와 미국의 모더나와 독일의 바이오엔텍이 mRNA 플랫폼 기술의 가능성을 알고 연구를 꾸준히 지원하고 수행한 덕택으로 축적된 mRNA platform과 그 핵산 mRNA을 분해 없이 안정적으로 전달하는 지질나노입자 (Lipid NanoParticle, LNP)의 연구개발에 대한 종합 산물이라 할 수 있을 것입니다.

- 2020년 코로나-19 팬데믹은 역사상 가장 빠른 백신 개발을 이끌었으며 그 최전선에 mRNA 백신이 있었습니다.
- mRNA 백신은 전통적인 백신에 비해 여러 장점이 많이 있다.
- 안전하고 생산하기 쉬운 mRNA 기반의 연구 개발 노력이 30년 이상 진행되었습니다.

<그림 2> The tangled history of mRNA vaccines, Source : Nature, 2021.9.14

또한, 당 기술은 앞서 기술한 바와 같이 가까운 미래에 감염병 예방백신 이외에 다양한 암 백신으로서 활용 가능성이 높다고 할 수 있습니다. 왜냐하면, 암세포는 정상세포와는 달리 비정상적인 단백질을 만들어내므로 mRNA의 유전자 디자인 및 설계 기술을 이용하여 만들어진 단백 항원의 면역세포가 암 단백질을 선택적으로 파괴할 수 있도록 환자마다 개인 맞춤형 암 백신을 개발할 수 있는 능력이 있다는 것입니다. 현재는 암 백신의 효과를 입증

하기 위해 연구 및 비/임상이 다양하게 진행되고 있어 조만 간에 mRNA 백신을 뛰어넘어 인간의 몸에 자유자재로 다양한 유전자를 도입하는 “암 및 희귀질환 등 유전자치료”가 가능할 것이며 광범위하게 의학과 생명공학에 엄청난 영향을 끼칠 것으로 기대하고 있습니다.

하지만, 이 기술은 미국, 독일, 일본, 중국 등의 글로벌 기업들이 상당히 앞서 있고 연구가 많이 진척되고 있지만, 이에 비해 우리나라는 많이 뒤쳐져 있는 것이 사실입니다. 따라서, 이 기술을 조속한 시일내에 각종 암 또는 유전자 질환에 대응할 수 있는 핵심 미래 기술로서 발전과 그 이외에 관련 소재, 부품 및 장비 등 인프라 산업의 연계가 얼마나 필요한지를 탐구, 분석 및 인지하고 장기적으로 준비하는 전략이 필요할 것이라 여겨집니다. 앞으로 다양하게 융합하고 더 진보된 차세대 기술로서 자리매김을 하기 위해서는 mRNA & LNP (Lipid nanoparticle) 가 가진 여러 문제점을 어떻게 극복해 낼 것인가하는 문제와 미래의 개인 맞춤형 의약품으로서 암과 희귀질환 치료 분야를 선도할 수 있을지 없을지를 판단하고 지속가능하고 창의적인 대안을 만드는 것이 필요할 것이라 생각됩니다.

따라서, 상기에서 언급한 mRNA & LNP 플랫폼 관련 문제점들을 간단히 나열해 보면, 근본적으로 낮은 안정성, 전달체 기술 부족, 타깃 발현 및 면역반응의 부족 등과 기반 기술이 없는 기술력 부재와 연구, 비/임상 등 노하우 부족, 중소 및 대기업의 연구시설과 연구 다양성 부족, 끝으로 파일럿 시설이나 대량 생산시설이 없어 제조 및 공급 제한, 생산 단가의 고비용 문제가 있기 때문에 미래에 다시 발생 할 수 있는 신·변종 감염병에 대비한 백신 개발 프로세스 및 암 백신 및 희귀질환 등 치료제 분야의 기술 고도화 등 전략적 추진체계를 국가 차원에서 수립해야 할 것으로 보여집니다.

이번 본 과제 연구를 통해서, 여기에서 다루어 보고자 하는 것은 첫째, mRNA 및 LNP 기술의 기원, 성장, 중요성 및 응용사례 등과 더불어, 현재의 연구개발 문제점, 동향 파악 및 미래의 전망을 알아보고, 둘째로 미래의 팬데믹 위협에 대비한 mRNA 및 LNP 플랫폼 기술의 변화와 발맞추기 위한 글로벌의 전유물인 신기술의 국산화 및 자급화를 위한 원천 기술 확보를 위한 발전 방안, 세째로 가장 핵심적인 사항으로 조사, 평가, 판단 및 예측을 통해 향후, 차세대 암 및 희귀질환 치료제로서 적용 및 성공할 수 있는 지와 그에 대한 안전성 및 유효성 측면에서 면역항암제 등 분야에 어떻게 다양하게 확장되고 기존 모달리티 (Modality)와 어떻게 융합하여 적용되는지 등 그 기술에 대한 다양성을 알아보고자 합니다. 끝으로 COVID-19 시기에, 국내 허가 당국은 신규 기술인 mRNA 및 LNP 와 같은 Platform에 대한 심사 기준 및 근거를 마련하지 못해 FDA, WHO, EMA 가 제정한 핵산 백신 가이드라인을 통해 안전성 및 유효성 평가법을 도출한 바 있지만 현재, 국내외에서는 해당 기술을 이용한 새로운 암 또는 희귀질환 등 치료제 분야로의 응용 연구개발이 활발히 진행되고 있어 이에 대한 적용 가능한 추가 평가법 및 제도에 대해 면밀히 살펴보고 우리나라도 이를 어떻게 준비해야 할지 검토하고 확인해 보는 것이 이 과제의 연구 목적이라 할 수 있습니다.

2. 연구 목적

본 연구의 배경 등에서 언급한 바와 같이 mRNA & LNP platform 이 전세계 최초로 품목허가가 승인되어 기존 COVID-19 팬데믹 사태를 통해 감염병 대응의 새로운 시대를 열었다고 할 수 있으며 그 가치를 입증하였습니다. 이는 미래의 미지 감염, 즉 신종 감염병 대유행을 대비할 수 있는 예방 백신 이외에, 인류의 가장 큰 난제 질환 중 하나이며, 인구의 연령이 증가함에 따라 환자들이 늘어나고 있는 암 백신(Cancer vaccine) 등으로 활용 가능성이 높다고 알려져 있습니다. 이 기술은 백신처럼 자체 면역 시스템을 이용하는 방법으로 병원체 유전물질 일부를 인코딩(Encoding) 하는 원리와 마찬가지로 암을 일으키는 신생항원(Neoantigen), 즉 암 특이적인 변이 유전자를 인코딩(Encoding) 하여 체내에서 발현되면 면역세포가 암 단백질을 인지해서 암세포 만을 선택적으로 파괴할 수 있는 원리의 컨셉입니다. 이는 암을 유발하는 다양한 항원을 mRNA platform 설계, 제조 및 전달체 (delivery system) 등을 통해 최적화한다면 개인 맞춤형 암백신으로 적용가능한 기술이라고 수많은 전문가들은 얘기하고 있으며 실제로 전립선암, 흑색종 등 다양한 임상 등에서 이에 대한 안전성과 유효성을 입증해 가고 있습니다.

또한, LNP 플랫폼은 백신 등을 뛰어 넘어 어떤 유전 물질을 효율적인 전달체에 담아 인간의 체내에 안전하게 전달할 수 있어 생명과학 분야에 광범위하게 영향을 미칠 것으로 예상하고 있습니다. 그럼으로 우리나라가 아직은 이 기술에 대한 부족한 이해와 여러가지 연구개발 환경 여건이 쉽지 않지만 차별화된 차세대 기술을 잘 갖추어 놓는다면 각종 암, 유전질환 및 희귀질환 치료제 개발에 새로운 기술로 희망을 걸어 볼 수 있다고 여겨지고 있습니다. 이 플랫폼은 아직 성숙되지 않아 인허가 등의 승인 문제가 있지만 기존 전통적인 바이오 약물보다는 개발시간, 비용 및 기술의 설계, 생산 등 측면에서는 혁명적인 기술이라 볼 수 있습니다.

따라서, 미래의 새로운 첨단 의약품 기술 분야로 혁신적인 성장을 기대하고 있는 mRNA & LNP 기술에 대해 선도적으로 국내 원천기술을 확보하지 못했지만, 당 기술의 장단점, 분자유전학적 연구, 지적재산권, 연구개발 동향 등을 파악해 봄으로서 한국형 차세대 기술을 확보하기 위한 연구 개발에 초석이 되길 강력히 바래 봅니다. 그리고, 글로벌 경쟁력을 갖추기 위해서는 산·학·연의 상호 협력과 전문 연구인력을 키우고 유기적 네크워크의 연계, 소재·부품·장비 등 인프라 확보, 창의성과 의과학자로서 꿈과 희망을 갖고 연구개발을 즐길 수 있는 환경 조성이 필요합니다. 그런 환경의 견인차가 정부 및 산·학·연 간의 협업을 통해 혁신적인 연구 탐색, 방향성, 전략 및 결과들이 도출되는 계기가 되고 동시에 조속한 시일내에 경쟁력을 갖춘 차세대 기술이 확보되었으면 하는 바램에서 전반적인 우리의 mRNA & LNP 현 주소를 살펴보고 확인하고 그에 대한 창의적인 대안을 수립해 보고자 합니다.

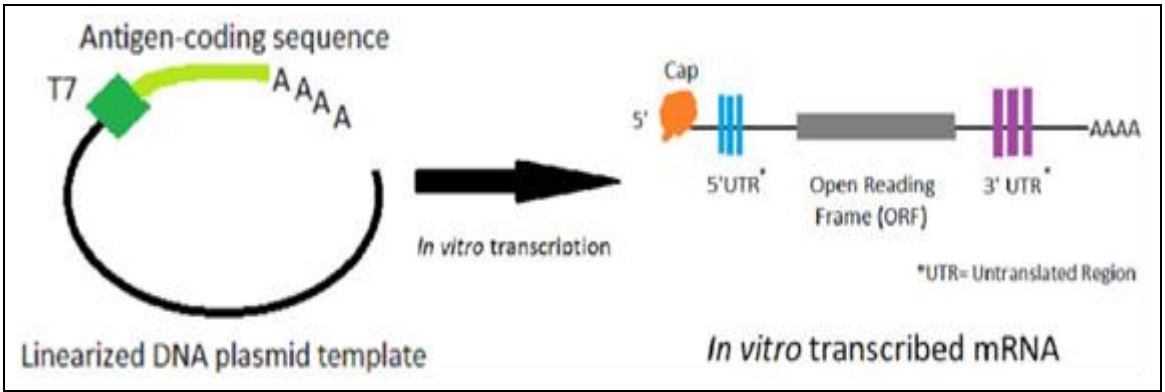
3. 연구 방법

이 과제의 연구 방법은 주요 학술 데이터베이스에서 관련 논문을 검색하고 분석하여 글로벌 기업의 전유물인 mRNA & LNP platform 기술의 역사, 배경, 필요성, 활용 분야, 기술의 전망 및 연구개발 동향 등에 대하여 조사한다. 문헌조사로부터 수집된 데이터를 체계적으로 분석하여 기술에 대한 성숙도, 시급성 및 미래 가치와 그 기술을 확보하기 위해 우리가 당면하고 있는 원천특허, 차세대 기술의 개발, 암 등 치료를 위한 임상연구, 정부 및 관련 기관의 지원 정책, 및 사업화를 위한 인허가 전략 및 방안 등을 메타 분석 기법으로 파악합니다. 그 다음, mRNA 기반 치료제가 기존 항암치료제와 비교하여 신규 모달리티 (Modality)로서 면역항암치료제 분야에서 성장 및 성공하기 위해 필요한 기술 및 전략 부분이 무엇인지, 어떻게 해야 하는지 등 창조적 대안을 수렴합니다. 이러한 것은 결국, 우리가 글로벌 경쟁력을 갖추기 위해선 현 기술 및 차세대 한국형 기술에 대한 자급화 및 국산화가 필요하며 선제적으로 확보해야 할 기술 및 관련 분야 및 정책적 제언 등을 살펴보고 합리적이고 타당한 제안을 하고자 합니다.

II. mRNA/LNP 의 기술 개요, 배경 및 개발 현황

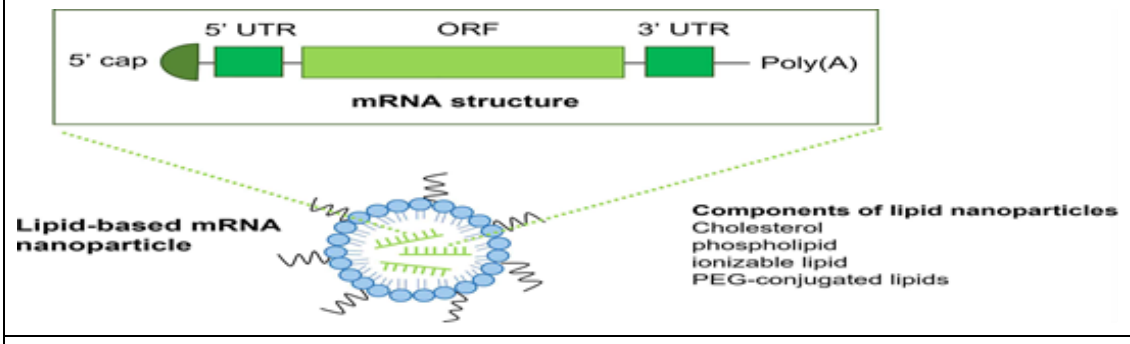
1. mRNA & LNP 기술의 개요

mRNA 플랫폼 기술은 암 백신 치료를 위해 연구 개발되고 있던 RNA 기반 차세대 기술로 COVID-19의 팬데믹 출현에 대응하여 신속하게 백신을 개발하여 환자들에게 제공함으로써 제품의 안전성과 유효성을 입증한 기술입니다. mRNA란 전령 리보핵산 (Messenger RNA)의 준말로 단백질을 합성할 수 있는 유전정보를 담아서 이를 전달하는 전령 역할을 하며, mRNA는 수백~수천개의 단위체가 구슬처럼 연결된 사슬구조를 갖고 있으며 기본 단위체는 4 종류(A, G, C, U) 가 있는데 이 단위체들이 나열되어 유전정보를 담게 됩니다 (그림 3).



<그림 3> DNA plasmid template 를 이용한 in vitro transcribed mRNA 과정

mRNA의 기본 구조 (그림 4)는 플라스미드에서 유래한 DNA, RNA 중합효소 (T7, SP6, T3), 5`-Cap, 5`-UTR (Untranslated region), ORF (Open reading frame), 3`-UTR 및 3`-Poly A tail 로 구성되어 있어 원하는 단백질 (항원)의 서열을 ORF에 클로닝하는 것만으로 빠르게 단백질을 생산할 수 있습니다.

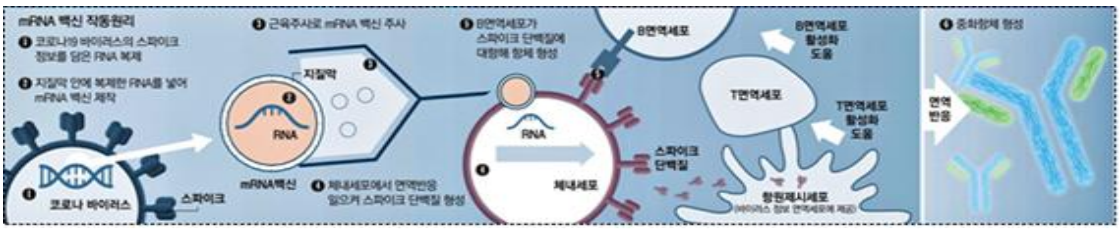


<그림 4> LNP 에 봉입된 mRNA 유전 물질의 모식도

상기 그림 4에서와 같이 같이 이렇게 합성된 mRNA는 지질체라고 하는 LNP (Lipid nanoparticle)에 봉입되어 체내로 전달되는 역할을 하며 이 mRNA 가 사람의 세포로 들어가서 단백질을 생산하고 이 형성된 단백질이 항체 형성을 유도하는 "항원" 으로서 역할을 가능하게 하고 B 면역세포 뿐만 아니라 이를 도와주는 T 면역세포를 활성화시키므로 후천성 면역을 유도하여 면역세포가 관련 세포들을 인식해서 공격하여 증식을 차단하는 능력을 가지게 되는 것이 일차적인 능력이면서 첫번째 특징이라 할 수 있습니다.

둘째로, 코로나 19 백신의 사례에서 보았듯이 mRNA 백신의 장점은 병원체의 유전자 정보만 알면 신속성과 유연성을 가지고 빠르게 설계하고 생산할 수 있다는 것이지만 현재, 기술적 한계로 인해 제조 과정에서 사용되는 불순물로 인해 안전성이 떨어지는 한계도 있습니다.

셋째로, 바이러스와 동일한 스파이크 (돌기) 단백질이 체내 세포 표면에 돋아나도록 하는 바이러스 유전 정보 만 mRNA 플랫폼을 사용하여 주입해 면역을 형성하는 기술인데 단독으로는 불안정하므로 체내에 쉽게 분해되지 않도록 안정적으로 세포 내에 운반되고 발현되게 만드는 것 또한 핵심 기술입니다 (그림 5).

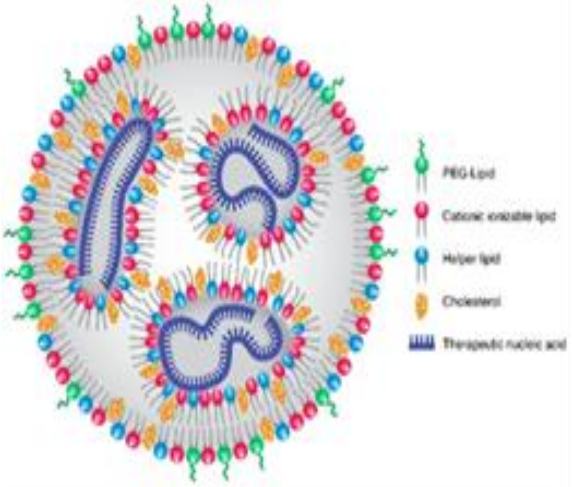


<그림 5> mRNA 백신의 작동 원리

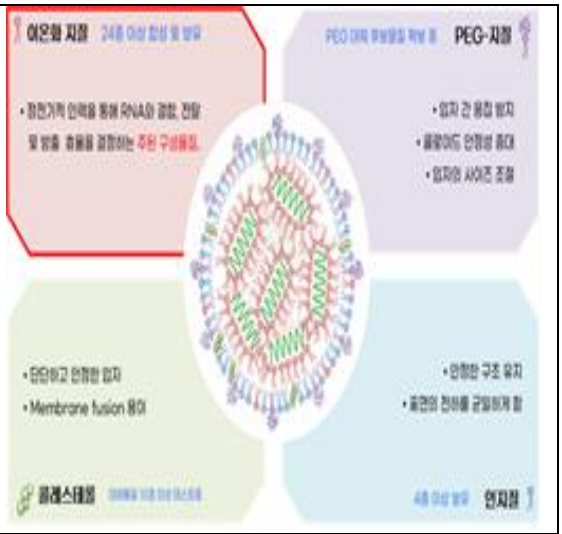
그리고 전달체로서 LNP 플랫폼 기술을 필요로 하는 것은 RNA 기반 핵산 형태의 백신과 기존의 백신 기술과 비교할 때 생산성이 용이하고 같은 핵산 백신인 DNA 백신과 다르게 반감기도 짧고 핵안으로 들어가지 않아 안전성이 뛰어난 편이지만 불안정성의 극복과 더불어 세포내에 해당 물질을 안정적으로 효과적으로 전달하기 위해서는 지질나노입자(Lipid nanoparticle, LNP) 라는 지질 전달체를 필수로 요구하고 있습니다.

이 주요 성분인 LNP (그림 6, 7)는 일반적으로 4가지 지질 즉, 엔도좀 탈출과 전달을 향상시키는이온화 지질, 지질 2중 구조를 안정화시키는 양이온성 지질과 콜레스테롤, mRNA를 캡슐화하는 helper lipid, 면역 시스템의 인식을 낮추고 생체내 분포를 향상시키는 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol, PEG) 등을 일정 비율로 혼합한 형태로 mRNA와 정전기적 반응으로 캡슐화를 이루게 되며 그 mRNA를 체내의 RNA 분해 효소로부터 보호하는 역할을 하고 동시에 세포막과 융합해서 mRNA의 전달 효율을 높여줍니다.

특히, 핵심 주성분 중 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene glycol)의 부작용 및 열안정성 (thermal stability) 이슈를 극복하고 잘 활용한다면, 이 mRNA 플랫폼은 빠른 개발, 저비용 제조, 안전한 투약 및 미 충족 수요 의약품에 적용할 수 있는 차세대 모달리티(Modality) 로서 새로운 암 백신 및 희귀질환 등 치료제로서 대안이 될 수 있는 기술이라고 판단됩니다.



<그림 6> LNP 구조 및 조성



<그림 7> LNP 각 조성의 특성

RNA 및 LNP 플랫폼 기반 백신 및 치료제로 구성되는 생물학적 제제들이 비교적 뉴클래스의 치료 옵션으로 암, 비만, 연령과 연관된 치매, 알츠하이머, 당뇨병, 결핵, 자가 면역 질환, 심혈관 질환과 같은 넓은 범위의 만성, 감염성 및 희귀질환에 대한 치료 및 예방 조치로 역할을 할 수 있을 것을 여겨지며, 현 이 시장의 주요 리더들은 Moderna Therapeutics, BioNTech AG, CureVac AG, Sangamo Therapeutics, Inc., Argos Therapeutics, Inc., Translate Bio, Inc., In-Cell-Art, eTheRNA Immunotherapeutics, ethris GmbH, 그리고 Tiba Biotech. 등이 있습니다.

1) mRNA 기술 및 개발 현황

과거 20여년 동안 유전 물질로서 면역반응이 가능하다고 처음 알려졌을 때 RNA 보다는 Plasmid DNA 가 더 만들기 쉽고, 안정한 형태의 핵산으로 여겨져 왔으나 그간 안전성과 유효성 측면의 이유로 DNA 유전자를 기반으로 한 의약품이 사람에게 적용되지 않고 있었습니다. 반면에, mRNA의 바이오 의약품으로서 예방 및 치료 가능성은 1980년대로 거슬러 올라가면 mRNA를 표적으로 전달하면 지카, 광견병, 인플루엔자, 거대세포바이러스와 같은 다양한 병원균을 표적으로 공격하도록 설계할 수 있다고 여겨졌습니다. 이에 COVID-19 팬데믹 시대에 mRNA는 빠르고 성공적으로 신종 코로나바이러스의 예방 및 치료 백신으로 부상했으며 글로벌 공동 연구를 통해 COVID-19 퇴치를 위한 최초의 RNA 방식으로서 긴급 사용 승인되어, 향후 신·변종 백신 설계에서 중요한 역할을 하게 될 것입니다. 따라서, 최근에 와서야 새롭게 주목받고 있는 RNA 가 어찌 보면 DNA 이상의 역할을 하고 있다고 할 수 있겠습니다.

이 mRNA의 특징은 세포성 및 체액성 면역을 모두 유도하고 게놈(Genome)과 상호작용을 하지 않고 본질적으로 안전한 벡터로서 그 특정 단백질 등을 발현하는 과정에서 여타의 조절이 필요 없으므로 백신 등 개발에 유연성이 높은 플랫폼이라 볼 수 있습니다.

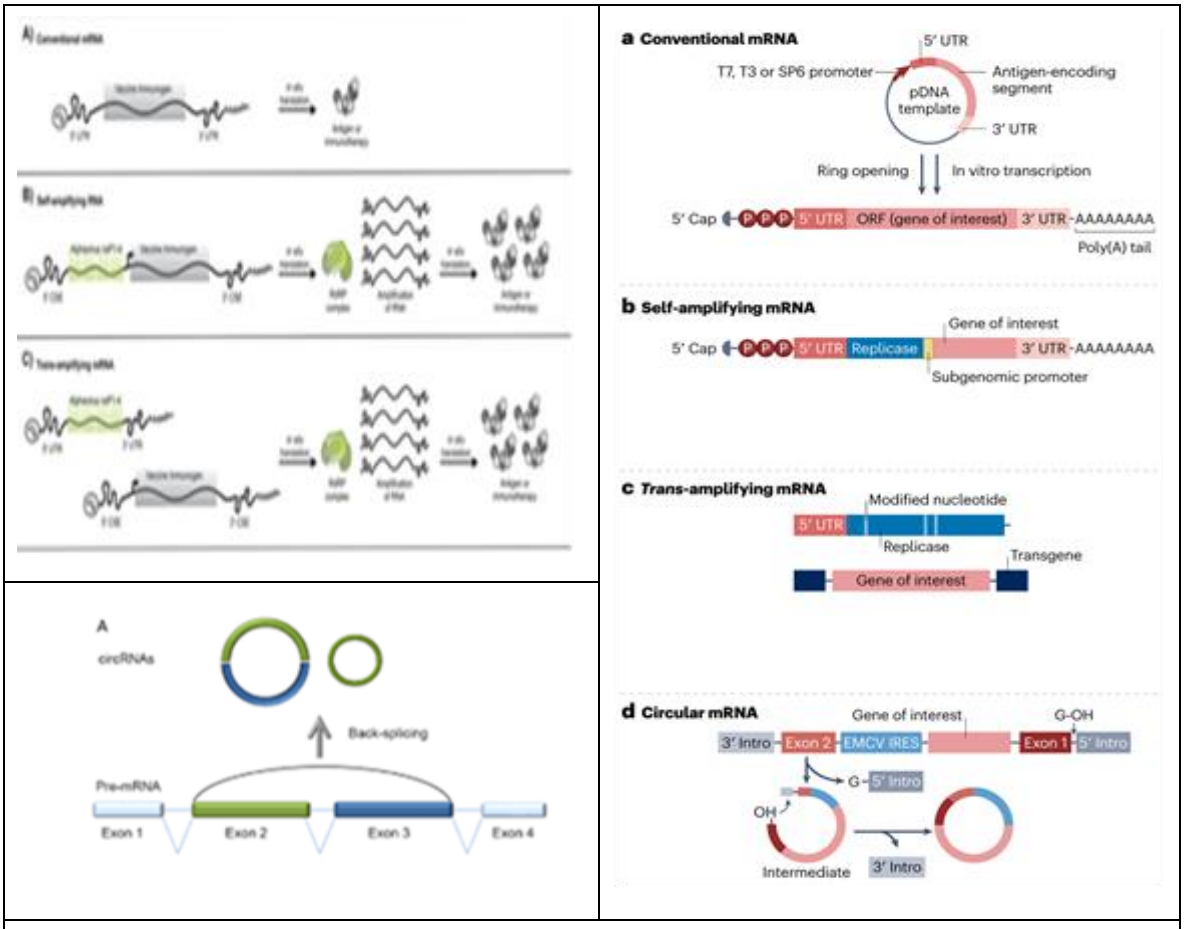
특히, RNA는 반감기가 짧아 발현이 일시적 항원 노출과 B- & T- 세포 면역반응 유도에 따른 특이성과 효능 향상을 위해 효율적으로 조절 가능하다는 것이 첫번째 요건이고 둘째로, DNA는 단백질 등을 합성하기 위해 핵안으로 전달되고 그곳에서 mRNA 로 전사를 하는데 이때 핵 안에 있는 숙주 게놈에 삽입, 통합 등 변이 가능성이 있는 반면에 RNA는 단백질 등을 합성하기 위해 세포질로 방출되기만 하면 되기 때문에 안전성 문제가 없습니다. 또한, 시험관 내 전사 (in vitro transcription, IVT) 방식으로 무세포 환경에서 세포 내 대량 생산이 용이하여 더 빠른 개발, 생산 공정 간소화, 효율적 비용 제조 가능 등 장점을 가지고 있습니다. 세째로, RNA 기반의 물질은 mRNA 인코딩을 질병 특정 항원으로 유도하며 숙주 세포의 단백질 합성 기구를 활용하여 면역반응을 일으키는 항원 생성과 세포에 형질주입(Transfection)을 효율적으로 시키는 특징을 가지고 있습니다. 하지만, COVID-19 mRNA 백신의 성공에 고무된 많은 글로벌 리더들이 장기간 방치된 질병의 퇴치 가능성에 대한 기대가 모아지고 있고 이 기술로 다양한 응용 분야가 무궁무진한 것처럼 보여지고 있으나 선형 mRNA (Linear mRNA)는 세포내에서 매우 불안정하기 때문에 항체 생성 효율을 높이기 위해 부득이하게 고용량 mRNA를 접종하고 있으나 이러한 고용량 접종은 부작용을 초래하므로 기술 측면에서 새로운 형태의 최적화가 필요한 것이 사실입니다.

그런 기술의 형태를 간략히 보면 (그림 8), 첫째로, COVID-19 백신에 적용된 기존 기술로 가장 기본이고 단순한 형태의 구조인 선형 형태 (끝에 짧은 Cap을 가지고 있는 5`UTR 부위, Poly A tail 을 가지고 있는 3`UTR 부위)로 그 사이에 표적항원의 유전정보 (Open

Reading frame) 을 담을 수 있는 구조가 잘 알려져 있으나 이는 상대적으로 RNA 크기가 작고, 선형 형태로 세포내에서 매우 불안정하고, 세포의 특성 상, mRNA의 지속적인 발현을 제한하므로 고농도의 mRNA 투여가 필요한데 이런 한계점으로 인해 새로운 기술이 필요시 되고 있습니다.

이에 새로운 기술로 자가 증폭 RNA (Self-amplifying RNA)는 Replicon-based RNA 백신으로 RNA 증폭 향상을 높이기 위해 자가 증폭에 관여하는 복제 유전자 (replicase)를 삽입하여 인체 세포 안에서 항원에 해당하는 유전물질을 자가 증폭하여 항원 단백질을 보다 많이 생산하도록 유도합니다. 이 요소는 알파바이러스 게놈 (positive-sense RNA 바이러스)로 비구조 유전자 (nsP 1~4)와 구조 유전자 (Capsid, E2/E1)을 포함하는 게놈 구조를 가지고 있어 외부 유전자를 더 효율적으로 발현합니다.

그 다음 기술로는 원형 형태 RNA (Circular RNA)는 닫혀 있는 형태의 연속적인 루프형식으로 존재하는 단일 가닥 RNA의 유형으로 백스플라이싱 (Backsplicing)을 통해 생성되는데 RNA 안정성을 높이기 위해 원형 RNA를 개발하고 있습니다. 이 원형 RNA는 엑손 접합 복합체 (Exon junction complex)를 가지고 있어 단백질 합성을 담당하는 리보솜을 끌어오는 기능을 수행하므로 고안정성 및 고효율 단백질 합성이 가능합니다.



<그림 8> In vitro transcribed mRNA를 위한 4가지 Type 구조 묘사

2) LNP 기술 및 개발 현황

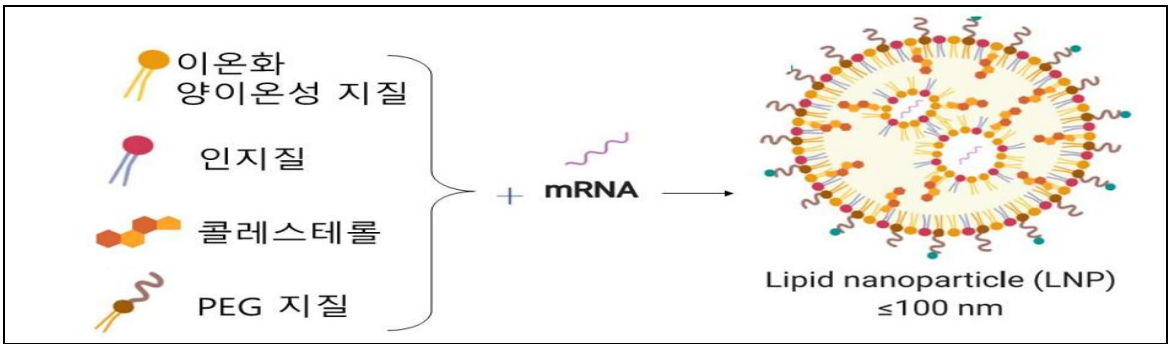
mRNA 기반의 백신 및 치료제 개발에 있어 핵심 요소는 mRNA가 분해되지 않고 효율적으로 세포 내로 전달하는 기술인데 이의 전달체 (carrier)로 지질 나노 입자(LNP)가 사용되었습니다. 지질 나노 입자는 mRNA가 생체 내 효소 등에 의해 분해되지 않도록 보호하고 mRNA가 가진 음전하를 중화시켜 세포막 투과 효율을 높이고 세포 내로 들어온 지질은 mRNA payload를 효율적으로 탈출 (Endosomal escape) 하여 세포질 (cytoplasm) 내에서 발현시키는 중요한 기능을 수행합니다.

이런 전달체인 LNP (Lipid nanoparticle)를 구성하고 있는 4가지 지질은 다음 그림 9와 같이 기능 및 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있습니다.

첫째, 음이온성 mRNA와 상호작용하여 세포 내 투과율을 높이는 양이온성 지질 또는 양이온성 이온화 지질 즉, 양이온성 지질 (Cationic lipids) 기반 나노 입자는 Dioleoyl-3-trimethylammonium propane (DOTAP)과 1,2-di-O-octadecenyl-3-trimethylammonium propane (DOTMA) 가 있는데 이 물질은 높은 mRNA 캡슐화 및 특정기관 (예: 비장, 폐)을 표적화 할 수 있는 전환 효율성을 지니고 있으나 독성이 있을 수 있어 이의 대체 물질로 독성을 최소화하고 낮은 pH에서 mRNA 엔도솜 탈출을 조절할 수 있는 이온화지질 (Ionizable lipids)을 사용하고 있습니다.

둘째, 지질체 이중층을 안정화하고 전달 효율을 높이는 중성지질과 콜레스테롤 지질은 나노 입자의 강성 및 막의 무결성을 조절하면서 세포 및 엔도솜 막과의 융합을 촉진하여 세포 내 섭취 (endocytosis) 및 엔도솜 탈출(endosomal escape) 기능을 향상시키는 역할을 합니다.

셋째, PEG-지질 복합체 (PEG, polyethylene glycol) 로 구성되어 있는 지질체는 입자 자체의 친수성을 높이고 생체 내 환경에 안정성을 유지하면서 나노 입자의 반감기를 증가시키는 기능을 합니다. 다만, 최근에 사용되고 있는 폴리카티온 (polycations)은 mRNA 백신을 위한 나노 입자 운반체로서 잠재력을 가지고 있는데 이는 쉽게 정제 및 화학적 변형이 가능하며 mRNA를 RNase 분해로부터 보호하고 세포 내 섭취 및 엔도솜 탈출을 효과적으로 조절하는 기능을 가지고 있습니다.



<그림 9> 지질 나노입자의 구조 및 주요 구성성분

이 전달체의 핵심 성분은 1998년 캐나다 브리티시 콜롬비아 대학의 Pieter Cullis 교수가 지질 나노 입자에 대한 기초 연구성과로 특허 등록하고, 아뷰터스(Arbutus) 회사를 창업하였습니다. 현재, 지질 나노 입자에 관한 주요 핵심기술은 아뷰터스(Arbutus)의 특허에 대한 사용권을 받아 활용되고 있는 중입니다. 이와 같이 원천특허를 확보하는 것이 매우 중요한데, 최근 모더나, 화이자, 아퀴타스, 알리남, GSK, 트랜스레잇 바이오 등 다수의 제약사는 새로운 지질 나노입자를 자체 개발하고 있는 중입니다.

현재, 공인된 허가 기관인 US FDA 로부터 승인된 물질로 Arbutus, Acuitas, Alnylam, Genevant가 지적 재산권을 소유하고 있으며 그 사용예로는 COVID-19 백신 기반인 Moderna (mRNA-1273)의 LNP (구성 성분: SM-102, DSPC, Cholesterol, DMG-PEG 2000) 와 BioNtech (BNT162b2) 의 LNP (구성 성분: ALC-0315, DSPC, Cholesterol, ALC-0159) 로 구성되어 있습니다.

최근, 지질체의 연구 동향을 보면, 국내의 경우, 이화여자대학교 이혁진교수 연구팀은 독자적으로 개발한 이온화 지질은 pH 환경에 따라 이온화 상태가 변화하는 특성을 이용하여 고효율의 RNA 약물 봉입과 세포 내 전달이 가능한 지질 나노 입자(LNPs)를 제작하였습니다. 또한, 이화여대와 mRNA, siRNA 등 RNA 백신과 치료제의 유전자 약물전달체 플랫폼 기술의 공동 개발을 진행 중으로 알고 있습니다.

해외의 경우는 University of Texas Southwestern, Medical Center는 다양한 LNP 물질을 스크리닝(screening) 하여 간, 췌장, 및 폐 등 특정 기관에 선택적으로 mRNA를 전달할 수 있는 LNP 타겟팅 및 그 조합에 대한 연구를 통해 기관 및 조직에 선택적으로 전달되어 약효를 극대화하는 연구를 진행 중에 있습니다. 그리고 인텔리아 테라퓨틱스(Intellia Therapeutics)는 CRISPR/Cas9을 사용하여 암 및 자가면역질환 치료법 개발을 진행하고 있습니다.

상기에서 언급한 지질 나노 입자의 역할은 강력한 T 세포 및 체액성 면역 반응을 유도하는 보조제 효과를 가지고 있는데 선택된 양이온성 지질은 TLR4 신호를 활성화하여 mRNA 암 백신의 항 종양 효능을 향상시키는 기능뿐 만 아니라 CAR 발현을 T 세포에 제공할 수 있어 CAR-T 세포 공학의 플랫폼도 가능한 것으로 연구되고 있습니다.

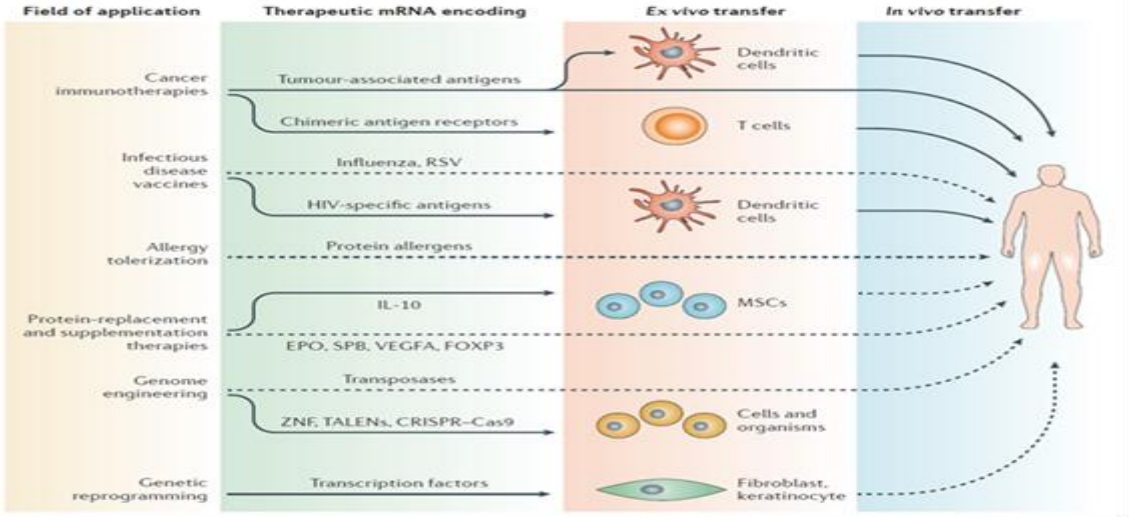
상기의 LNP 물질은 글로벌 기업들이 독점하고 있어 이를 대체하거나 특허 등을 회피할 수 있는 독자적인 LNP 개발이 필수적이며, 이는 단순한 합성에 그치지 않고 양이온 나노 에멀젼 및 중합체와 같은 대체 전달 수단인 신규 LNP의 안전성과 유효성을 위해 면역 유도, 발현 등의 확인과 독성에 대한 연구를 수행해야 해외에 비싼 로열티를 지불하지 않고 효과적인 질병이 예방 및 치료를 위한 체계를 구축할 수 있습니다.

3) mRNA 및 LNP 기술의 적용 및 개발 동향

당 기술은 30여년 전부터 암 백신에 적용하기 위해 연구가 시작되었으나 COVID-19 팬데믹을 계기로 mRNA 플랫폼의 안전성과 유효성이 검증되어 감염병 뿐만 아니라 암과 희

귀질환 등을 극복하기 위해 연구개발이 진행되고 있습니다. 이 플랫폼은 화학적 구조가 명확하게 규명되어 있어 타깃의 유전자 정보만 확보된다면 단기간 내 설계가 가능한 장점을 지니고 있습니다. 이에 2023년 기준으로 코로나 19 백신을 제외한 주요 파이프라인은 인플루엔자, 황열, HIV, 호흡기세포융합바이러스, 복합 백신 등 감염병 예방 백신 (78%), 난치성 희귀질환과 치료용 암 백신(22%) 이 차지하고 있으며 이를 일반적 분류 체계에 따른 개발 응용의 큰 범주로 보면 항암 면역요법, 단백질 대체 요법, 재생의학 등 변형된 애플리케이션으로 구분되어 질 수 있습니다.

실례를 들면, 항암 면역요법에서 수지상 세포의 체외 성숙을 최적화하거나 사이토카인(Cytokine) 및 공동자극제(Co-stimulators)와 같은 면역반응 조절인자를 인코딩하는 IVT mRNA를 동시에 전달하는 방법으로 항 종양 활성을 강화하는 연구개발이 진행되고 있고, 단백질 대체 요법에서는 IVT mRNA 를 이용하여 세포 경로들을 활성화 또는 억제하는 단백질의 대체 또는 결핍을 보충하여 생체 내 생산이 가능하도록 유도하는 연구개발이 진행되고 있고, 그리고 재생의학은 줄기 세포 인자들을 인코딩하는 IVT mRNA-형질전환 유전자가 세포들을 만능성(Pluripotency)을 가지도록 유도하거나 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cells, iPSCs)를 분화 시키는데도 효과적으로 재프로그래밍 (reprogramming) 하는데 연구개발 되어지고 있습니다 (그림 10).



<그림 10> mRNA 기술의 적용 및 응용

2. mRNA 플랫폼 기술의 필요성

과거에는 항생제와 백신의 개발로 오랜 감염병의 위협으로 부터 사망률을 낮출 수가 있었으나 최근에 감염병의 발생 추세를 보면, 각종 신·변종 감염병의 등장 및 빈번한 대유행의 발생으로 인해 기존 및 새로운 감염병들의 위협이 증가하고 있습니다. 이에 끊임없이

변이하는 병원체의 진화적 특징, 기후의 변화, 세계화로 인한 병원체의 이동, 가축의 대량 사육과 항생제의 남용, 고령화로 인한 면역력 저하 등이 원인이며 이러한 감염병의 위협은 더욱 가속될 것으로 전망하고 있습니다.

따라서, mRNA 플랫폼을 활용하면 지카바이러스, 광견병바이러스, 에볼라, 중증열성혈소판감소증후군 바이러스 등 신·변종 감염성 질병에 신속하게 대처할 수 있는 의료 혁신의 가속화를 가능하게 할 것으로 여겨지며 이는 높은 잠재력, 급속한 발전 능력, 저비용 제조 및 안전한 투약 등의 이유로 전통적인 백신의 강력한 대안으로 대두될 가능성이 높다고 할 수 있습니다. 이로서, 백신 및 면역 항암 백신의 평균 성장율은 29% 이상 육박할 것으로 예상하고 있습니다.

1) mRNA 원천 기술 확보의 필요성

mRNA 기술은 백신 주권 확립과 아직도 진행 중인 COVID-19 감염과 기후변화 등으로 인한 신·변종 병원체에 의한 위협이 증가하고 있어 이를 대비하기 위해 신속한 백신 개발 시스템을 구축하는 것이 중요합니다. 이 기술을 구축하는 장점으로는 유전자 정보를 활용하는 방식이므로 기존 전통 백신에 비해 신속성과 활용성, 안정성 측면의 강점과 감염병은 물론 감염병 이외에 암 백신 개발, 에이즈 및 자가면역질환, 희귀질환 치료제 개발 등 활용 가능이 크기 때문에 글로벌 보건에 중요한 이슈로 부상하고 있는 기술이라고 할 수 있습니다. 또한, 주변 산업과 더불어 관련 소재, 부품 및 장비 등을 자급화 및 국산화를 준비하는 것이 정부차원에서도 필요하다고 할 것입니다.

2) mRNA의 차세대 기술 개발의 필요성

첫째, mRNA를 합성하기 위해 사용되는 핵심 효소 물질의 자체 확보가 선행되어야 합니다. 그 이유는 외부에서 유래한 mRNA는 체내의 Toll like receptoer 7 & 8에 의해 Uridine 이 인지되어 분해되는데 이런 면역반응을 회피하기 위해 Uridine을 대신하는 N1-Methypseudouridine을 이용하고 있지만 높은 가격으로 인해 생산 비용이 상승하는 대상이므로 이에 대한 자급화가 필요합니다. 또한, Cap analog 역시 mRNA의 단백질 번역의 필수적이며 그 종류에 따라 번역효율 및 안정성에 영향을 미치는 성분인데 현재, 이 물질은 공인된 기관에 의해 승인되었으며 해외 업체 인 TriLink의 CleanCap 이 독점하고 있어 생산 비용 상승에 중요한 요인 중에 하나라고 할 수 있습니다.

둘째, mRNA는 단일 가닥으로 불안정한 물질로 초저온에서 유통이 요구되고 있어 운송비 상승 등 제품 원가 상승의 원인이 되므로 이에 대한 새로운 대체물 및 개선이 필요합니다.

셋째, mRNA는 단일 가닥으로 존재하므로 체내에 존재하는 RNase 라는 분해 효소에 의해 빠르게 분해되기 때문에 이를 차단하거나 단백질 발현을 효율적으로 전달할 수 있는

신규 및 개선된 LNP 또는 유사 계열의 전달체가 필요합니다. 다만, 현재, 상용화된 LNP는 지질의 종류와 비율이 특허로 보호받고 있어 이에 대한 사용권리를 확보하기 위해 매우 고가의 비용을 해외에 지불할 수도 있습니다.

넷째, LNP의 핵심 성분인 이온화지질의 경우, 전달 효율을 증가시키기 위해 생분해성과 Endosomal escape를 촉진하는 부분으로 구성되어 있으나 이온화 지질은 잠재적인 독성과 RES (reticuloendothelial system) uptake, 심근염 등을 유발하는 것으로 알려져 있어 이의 안전성을 향상시키는 중성지질 (DSPC, DOPE)의 사용도 고려되어야 하지만 생체내 환경에서 콜로이드 안정성을 향상시키는 PEG-복합체 지질은 주사 부위 염증, 혈압저하, 호흡곤란 등 아나필락시스 반응을 유도할 수 있다고 알려져 있어 이에 대한 대안 연구개발이 필요합니다.

종합적으로 결론을 지으면, 단일 가닥 mRNA의 한계를 극복하기 위해서는 차세대 mRNA 인 Circular RNA 및 Self-amplifying RAN 등 새로운 기술의 개발이 선행 되어질 필요가 있습니다.

3. 국내외 mRNA 기술의 문제점 및 개선

당 기술은 암 백신 개발에 사용 중이었으며 임상 초기 단계에 머물러 있었으나 COVID-19 팬데믹으로 인해 빠르게 상용화되어 예방제제로서 큰 역할을 하였지만 코로나 과정을 겪으면서 해결해야 할 문제점이 다수 확인할 수 있었습니다.

해당 백신은 여러 단계를 거쳐 생산되는데 생산 공정이 표준화되어 있지 않아 불순물에 의한 과도한 면역반응이나 부작용 등의 이슈가 발생되어 소수의 사람이 영향을 받았던 기억들이 생생하게 남아있습니다.

1) 국내외 mRNA 기술의 문제점

mRNA는 자체 음전하를 띠고 있으며 분자량이 큰 물질이기 때문에 단독으로 세포막을 통과해 세포안으로 들어갈 수 없으며 쉽게 분해되어 안정성이 낮으므로 이를 개선하기 위해 지질 나노 입자로 보호하여 장기 보관 및 투여해야 합니다. 비록, mRNA 기술이 상용화가 되었지만 계속해서 기술의 개선이 이루어져야 하며 주로, mRNA 전달체 (LNP, Lipoplex, Organic chemistry 등), mRNA 플랫폼 (Cap analogue, Molecular biology, new mRNA 등), mRNA mass production (생물학적 제조 등), mRNA 효능 분석 (면역원성, 독성 등) 및 Targeting disease (백신 및 희귀질환을 포함한 암 백신 등)을 고려한 연구와 특별하게 개선된 연구개발이 되어야 신·변종 예방 백신 뿐만 아니라, 아직은 의약품으로서 승인된 제품이 없는 난치성 항암 백신, 뇌질환 백신 및 만성질환 등 개발 기대로 이어지고 있기 때문에 향후, mRNA를 기반으로 한 암 백신은 차세대 면역항암제로서 임상이 활발하게 연구될 것으로 전망하고 있습니다.

(1) 국내외의 지적재산권 현황

mRNA의 주요 성분은 DS (Drug Substance)에 해당하는 mRNA와 이를 운반하는 지질 나노 입자 (Lipid Nano Particle) 로 구성되어 있습니다. mRNA는 화학적으로 합성이 가능한 길이가 제한적이기 때문에 현재는 생물학적인 전사과정 (in vitro transcription)에서 RNA 전사효소를 합성하며 LNP는 양이온성 지질, 인지질, 콜레스테롤, PEG-지질 등 4가지 합성 화합물을 조합하여 화학적 공정을 통해 생산합니다. 따라서, 이 플랫폼의 핵심 기술 분야 및 그 기술의 지적재산권에 대해 알아보고 그 기술에 대한 문제점 및 고려해야 할 사항에 대해 분석하고 이를 추후 연구개발에 반영하고자 합니다.

mRNA 플랫폼 관련하여 지적재산권 출원 현황을 보면, 큐어백 및 모더나 순으로 관련된 특허를 다수 출원하고 있고 그 외 나머지는 중국 국적의 기업들이 출원하고 있는 것으로 분석되고 있습니다. 그 분야는 대체적으로 RNA 벡터 정제, RNA 백신 제조방법 및 전달하는 기술이 대부분을 차지하고 있는데 주로 항원 선정 및 최적화, mRNA 구성 및 in vitro transcription, mRNA 정제 및 품질관리, 지질관련 mRNA 전달체가 핵심 기술로 분류되고 있습니다.

상기에 언급된 출현 현황 중 첫째, 항원 선정 및 최적화 분야는 CureVac 이 가장 많은 특허 출원을 진행하고 있으며 그 뒤로 Moderna, Guangzhou Ribobio 등 특허 출원을 활발히 진행하고 있는데, 특히, 암, 호흡기세포융합바이러스 (RSV), 사이토메갈로바이러스 (CMV) 분야에 구축되어 있습니다. 둘째로, mRNA 구성 및 in vitro transcription 분야에서는 CureVac 이 가장 많은 특허 출원을 진행하고 있으며 그 뒤를 이어 Moderna, INST military medicine academy military sciences 등이 있습니다. 셋째로, mRNA 정제 및 품질관리 분야에서는 CureVac 이 2017년에 처음 출원된 이후 2020년 이후 꾸준히 급증하고 있는 실정입니다. 넷째로, mRNA 전달체도 해외에 의존적이라고 할 수 있습니다.

(2) mRNA 기술의 핵심 요소 및 고려사항

mRNA의 합성 등 제조 방법에 있어서 공정 단계별로 효소 반응을 거쳐 만들어지는데 우선, 주형 역할을 하는 DNA에 RNA 중합효소, RNA 단위체와 캡 유사체 (Cap analog) 등을 첨가하여 반응시키면서 mRNA를 만들 수 있는데 이 성분이 가장 중요한 요소들입니다. 이에 주요 성분에 대한 특징들을 아래와 같이 기술해 보고자 합니다.

첫째, 플라스미드 유래의 DNA template 및 그 항원 관련 기술의 경우, 모더나는 국립보건원 (NIH) 산하인 미국 국립 알레르기 전염병연구소의 백신연구 센터와 공동 개발하여 공동 출원된 것처럼 국내도 산·학·연을 통한 연구개발이 필요합니다. 둘째, 모더나가 Covid-19 백신 등에 IVT 발현을 위해 사용하는 RNA 중합효소 (T7, SP6, T3 등)와 RNA를 안정시키고 단백질 합성의 개시 및 세포질로 이동을 용이하게 해주는 핵심 원료 중의 하나인 5`-CAP (브랜드명: Cleancap) 은 트라이링크(TriLink BioTechnologies) 로부터 공급받고 있는데 이 기술은 5`-

capping nucleotide를 포함하고 3개 이상 20개 이하의 nucleotide를 추가로 포함하는 프라이머의 권리범위로서 상당히 중요한 요소이고 RNA의 자연적인 염기 성분을 슈도유리딘(Pseudouridine), 메틸슈도유리딘(N1-methyl-pseudouridine), 메틸사이토신(5Mc) 과 같은 Base modification 은 과다한 면역반응을 피하고 단백질 생산이 잘 일어나도록 설계할 수 있는 중요한 성분입니다. 셋째, 전달체인 LNP(Lipid nanoparticle)는 1998년 브리티시 컬럼비아 대학교와 아뷰터스(Arbutus)사가 공동으로 연구하였으며 아뷰터스에게 이전한 기술로 2012년에 아뷰터스는 아퀴타스(Acuitas)에 기술 실시권을 허여 하였고 이를 큐어백에 서브라이선스(sub-license)를 부여하였습니다. 또한, 아퀴타스는 자체적으로 개발한 양이온성 지질 등을 이용한 LNP 기술로 바이오엔텍와 협력하였으며 아뷰터스는 로이반트(Roivant) 와 공동으로 제네반트(Genevant)를 스핀 아웃하여 특허 실시권을 화이자-바이오엔텍에 부여하여 코로나 19 백신 개발을 완료한 바 있습니다.

상기의 결과와 같이 당 기술은 오랜 세월에 걸쳐 여러 기관들과 협업하여 이루어 낸 결과로서 이를 모델로 하여 국내 기술을 구축해 나가는 시스템을 정부 주도하에 이루어져야 할 것으로 판단됩니다.

2) 국내외 mRNA 기술의 개발 및 동향

mRNA 플랫폼 기술의 가능성과 잠재력이 커짐에 따라 국내에서도 mRNA에 대한 관심이 급증하고 있으며 고유한 mRNA 플랫폼 개발 및 전달체 연구가 활발하게 진행되고 있지만 mRNA 기술이 적용된 백신조차 아직 개발 초기 단계에 머물러 있습니다. mRNA를 세포에 전달하기 위해 사용되는 핵심 기술인 전달체(Lipid Nanoparticle)는 대부분 해외에 의존하고 있어 이에 대한 자급화가 필요한 실정이며 자체 연구 개발을 진행하고 있습니다. 국내의 경우, 상당히 열악한 연구개발을 진행하고 있지만 간단히 국내 개발 동향을 보면, 아이진, 에스티팜, 큐라티스, 레모넥스 정도가 mRNA 플랫폼을 이용한 임상시험 1상 승인과 완료 단계에 머물러 있는 것이 자국의 현실입니다. 그에 반해 해외의 경우, 모더나, 화이자-바이오엔텍, 사노피-트랜슬레이트 바이오, 글락소스미스클라인-큐어백 등 글로벌 제약사들이 HIV 등 다양한 감염성 백신을 포함하여 암 백신을 개발하고 있습니다. mRNA 암백신은 환자의 종양세포에서 유래한 특이적인 돌연변이 단백질에 대한 강한 면역 활성을 유도하는 맞춤형 mRNA 백신을 설계하는 방식으로 개발하고 있고 미국 펜실베이니아 의대 연구팀은 CAR-T 와 mRNA 나노 기술을 융합한 치료제를 개발하고 있습니다. 지금부터는 구체적으로 해외의 기술 동향을 기술해 보고 확인해 보고자 합니다.

첫째, Orna Therapeutics 회사는 Circular RNA platform을 기반으로 Backsplicing 기술을 이용하여 원형화를 진행하며 발현 효율이 가장 높은 IRES (Internal ribosome entry site)을 Library를 통해 선정하여 단백질 발현 효율을 높이는 연구개발을 진행 중에 있으며 oRNA™ 기술과

CAR therapy 융합을 통해 유전자 질환 치료제를 개발하고 있습니다.

둘째, CirCode 회사는 Backsplicing 및 RNA 중합효소를 이용하여 원형화를 진행할 뿐만 아니라 링코드링화 전략으로 효소와 GTP를 사용하지 않고 원형화하는 방법을 독자적으로 개발하고 있으며 치료용 암 백신 등을 적용하여 연구개발 하고 있습니다.

셋째, NuclixBio 회사는 Circular RNA platform을 개발하여 단백질, 항체, 폴리펩타이드 항원 및 CARs 발현 시스템인 IRES 발현율을 높이고자 변형을 통한 연구개발을 하고 있습니다.

넷째, VaxEquity 회사는 Alphavirus의 Replicase를 기반으로 Self-Amplifying platform을 연구개발하였으며 기존 선형 mRNA 대비 약 5배 이상의 단백질 발현 효율을 가지면서 면역반응을 유도하는 효과를 입증했으며 COVID-19 같은 감염성 백신 개발에 주력하고 있습니다.

다섯째, Chimeron Bio 회사는 다양한 조직에 전달이 가능한 Chimera encased self-amplifying RNA 와 biosynthetic Non-lipid nanoparticle을 개발하여 전달체의 최적화를 연구를 진행 중에 있습니다.

여섯째, Ziphius vaccines 회사는 Togaviridae 에 속하는 VEEV (Venezuelan equine encephalitis virus)를 기반으로 Self-Amplifying RNA를 개발하였으며 이에 대한 비 특이적인 면역반응을 줄이기 위해 서열을 변경하거나 여러 종류의 항원을 한 번에 발현하는 시스템을 연구하고 있으며 뎅기 바이러스와 같은 예방백신 개발이나 섬유화를 치료할 수 있는 단백질 대체 의약품을 연구 개발하고 있습니다.

끝으로, 이웃 일본의 경우도 유사시, 정부의 백신 등 개발을 위해 다이이치산쿄, 메이지 세이카 및 VLP 세라퓨티 등에 과감한 투자로 일본 최초의 mRNA 백신 개발이 완료되고 `24년까지 2천만회분 생산 용량을 구축하겠다고 하고 있으며 메이지 세이카는 새로운 기술인 자가 증폭 mRNA 백신을 일본 내 허가 등록한 사례도 확인되고 있습니다.

3) mRNA의 시장 규모

글로벌 mRNA 백신시장은 2023년 기준 약 430억 달러 규모를 기록했으며 2028년에는 510억달러 규모가 될 것으로 예측하고 있으나 기술별 시장 규모에 있는 한국의 mRNA 백신 시장은 전통백신 (접합백신, 재조합백신)에 이어 세번째로 1.8억 달러 규모로 시장을 형성할 것으로 예상하고 있습니다.

또한, 한국 보건산업진흥원 보고에 따르면, 글로벌 암 치료용 백신 시장도 20~27년 연평균 성장률이 14.6%로 예상하고 있으며 상대적으로 치료용 백신 시장의 성장이 빠르게 이루어지고 있다는 것입니다.

최근에는 고령화 서구화된 식습관 등으로 국내외 암 발생 및 사망률은 매년 증가하고 있어 현재, 사용 중인 3세대 면역항암제의 경우, 효과는 우수하지만 여전히 낮은 반응률과 치료 한계가 존재합니다. 하지만, mRNA 기술은 암 발생 원인이 되는 여러 항원을 동시에 표적하고 인체 고유의 면역을 활성화하는 장점으로 인해 mRNA를 이용한 항암 백신은 병용

투여 등을 통해 그 효과를 훨씬 높일 수 있어 암 예방 및 치료 분야에 mRNA 기술은 시장의 규모 확대 등 상당한 역할을 할 것으로 여겨지고 있습니다.

4) mRNA 기술의 최적화

mRNA 기술 분야가 COVID-19 팬데믹을 거치면서 발전을 이루었지만 플라스미드 DNA Template 공급, 시험관내 전사 및 캡슐화 공정의 복잡성, mRNA 불순물 프로필의 다양성, 극저온 보관에 대한 한계점이 남아 있습니다. 더 나아가 지속적인 혁신에 대한 요구 강화가 있는데, 첫째로 LNP-mRNA 복합물의 경우, 현, -70℃의 극저온 보관 구비 요건의 문제점을 개선하기 위한 물질의 안정성을 위해 동결 건조, 냉장 및 상온 보관의 연구 영역과 제조 인프라와 원재료를 위한 투자로 비용을 낮추는 것이 매우 중요합니다. 둘째로, RNA 투여량을 줄이기 위해 단백질 수율을 높일 수 있는 자가 증폭 RNA 등을 개발하는 것이 새로운 미래의 발전을 야기할 수 있을 것이라 생각되며 대다수의 스타트업 (Startup)은 차세대 mRNA 기술을 극대화하기 위해 투여 용량 최소화, 안정성을 지속하면서 장시간 및 고수율의 단백질 발현, 및 독성을 최소화하는 안전성 확보가 가장 중요한 기술을 구축하는 것이라 봅니다.

4. 국내외 개인맞춤형 면역항암백신의 개발 동향

코로나 19 팬데믹 전인 2019년 당시 신약개발 파이프라인에 있는 700개의 DNA 와 RNA 기반 therapeutics 중 430개가 아직 개발의 전임상 단계에 있으며, 이들의 약 35%가 암 치료를 목표로 하고 있습니다. 이는 암 치료의 “게임 체인저”로 평가되는 개인 맞춤형 암 백신 시대가 곧 열릴 것으로 전망되며 가장 빠르게 개발 중인 모더나의 암 백신 출시를 기대하고 있습니다. 개인 맞춤형 암 백신은 사람 개체마다 다르게 가지고 있는 암세포 표면 단백질 (신생항원)을 면역 세포가 공격하도록 하는 치료용 백신으로 환자마다 서로 다른 신생항원을 제거하거나 공통적인 유전자 변이를 타깃으로 하는 표적치료제 위주로 개발되어 왔습니다.

1) 개인맞춤형 암 백신의 개념

개인의 정보를 활용하는 개인 맞춤형 치료는 개인의 습관, 성향 등 개개인의 특성을 정할 수 있는 많은 요소 중 생물학적 치료에 의미를 가지며 암환자들을 대상으로 암에 대한 세부적인 적응증을 유전체(Genomics)의 정보에 따라 치료법을 세분화할 수 있다는 것입니다. 당 기술의 발전에 따라 암조직이 가지고 있는 돌연변이의 분석을 넘어 각각의 암에 대한 암의 미세환경(Tumor microenvironment, TME)을 분석하고 환자의 암세포 주변의 면역 세포 등의 특징에 따라 항암제의 치료 여부도 확인 가능하게 되어 암에 대한 유전적인 특성들을 기반으로 암에 대한 조기진단 및 암환자의 재발을 막기 위한 추적관찰이 이루어지고 있습니다.

이와 같이 개인 맞춤형 암백신은 개개인이 가지고 있는 암의 특성에 따라 나타날 수 있는 암의 항원 형태가 다르다는 것을 토대로 해당 항원을 암을 인식하는 면역세포가 더활성화 하도록 인지하게 하여 불필요한 세포들을 제거하는 예방법 또는 치료법을 말합니다.

면역 세포는 림프구와 항원제시 세포로 구성되면 B 림프구, T 림프구 및 NK 세포는 암세포 및 병원체를 공격하고, 항원제시 세포는 암세포와 병원체의 항원정보를 전달하게 됩니다. 항원제시 세포에 의해 처리된 종양 세포 특이적 항원들은 MHC class II에 의해서 제시되며 CD4와 CD8 T 세포 모두를 활성화시키며 최종적으로 CD8 T 세포는 세포독성 T 세포로 분화하여 종양세포를 삼키게 되는데 이러한 원리를 활용하여 암 백신 치료는 암세포에서 항원으로 인식하는 확률을 높여서 환자가 가지고 있는 면역 체계를 통해 암세포를 치료할 수 있는 방법입니다. 환자의 암 조직을 채취한 뒤 신생항원으로 판단되는 서열들을 추려서 항원으로 작용할 수 있는 서열들을 30-40개 정도 생산하여 환자의 혈액으로 다시 넣어 주게 되면, 환자의 체내에서 해당 신생항원을 파악하여 해당 항원 부위를 인식하고 기억하여 실제 암 원발 조직에 분포되어 있는 암 조직 및 세포들을 처리할 수 있게 되는데 현, 개발 중인 대부분의 암 백신은 mRNA 플랫폼을 이용하여 주로 연구되고 개발되고 있습니다.

2) 면역치료법의 연구개발

과거나 현재에도 암을 치료하는 다양한 방법이 있었으나 면역을 높여 치료하고자 하는 방안들의 시도가 1988년 De plaen 연구팀의 동물실험 결과를 통해 널리 알려졌는데 이는 암이 가지고 있는 특성 중 신생항원(Neoantigen) 이라는 암의 항원적 특성을 발견함으로써 암 특이적인 치료가 가능하게 되었습니다. 하지만, 공통적인 신생항원은 많지 않고 특정화가 쉽지 않다는 점이 다른 방안으로 신생항원으로 면역세포가 인식할 수 있는 구조체들을 환자에게 적용하는 방법을 고안하게 되었습니다. 하지만, 단백질 등의 구조체를 만들어 투입하는 것은 상당한 비용 문제가 있고 DNA 등을 바이러스를 이용하여 주입하는 위험성 등으로 인해 많은 어려움이 있었습니다. 이때 개발된 신규 플랫폼으로 mRNA 플랫폼은 단백질 합성 비용에 비해 10배 또는 20배 가량 저렴하게 합성을 할 수 있게 되고 플랫폼 자체가 개인 맞춤형으로 합성하기에 용이했었습니다. 또한, mRNA 플랫폼의 경우, 세포핵 내로 이동할 필요 없이 그대로 사용하므로 면역에 대해서는 빠른 반응 및 강한 반응을 유도할 수 있어 개인 맞춤형 암백신 개발에 박차를 가할 수 있습니다.

3) 개인맞춤형 암 백신의 개발 현황

현, 유전체 분석 기술의 발달, 플랫폼의 발달 및 면역항암제의 개발로 개인 맞춤형 암백신의 효능 입증을 위한 연구들이 단계적으로 진행되고 있습니다 (그림 10).

첫째, mRNA 플랫폼을 활용한 가장 대표적인 회사는 모더나로서 현재 가장 빠르게 임

상 3상을 진행 중에 있으며 2024년 기준으로 흑색종 뿐만 아니라 두경부암에서 임상시험 등 연구를 이끌고 있다. 두경부암에서 적용한 개인 맞춤형 신생항원은 최대 34개의 신생항원을 디자인하여 임상이 진행되고 있으며 유효한 연구 성과를 기대하고 있습니다.

둘째, 셀라스 라이프사이언스는 펩타이드 기반 암 치료 백신 후보물질을 개발하는 회사로 급성 림프구성백혈병 대상의 임상을 진행하고 있습니다.

셋째, OSE 이뮤노테라퓨틱스는 자체적으로 개발한 “테도피 (Tedopi)”는 5개 종양 관련 항원을 표적으로 T 세포를 활성하는 기전의 암백신으로 HLA-A2 항체에 양성인 암을 타깃으로 합니다.

넷째, 바이오엔텍은 HPV 16의 두경부암을 대상으로 임상 진행과 최근에는 제넨텍과 공동연구로 흑색종의 유효성과 안전성을 입증하였습니다.

다섯째, 제니오스는 DNA 기반 개인 맞춤형 백신을 개발하고 있으나 해당 물질은 40개의 신생항원을 포함하고 있는데 이는 2차적인 치료로 면역항암제 인 키트루다와 병용 투여하여 완전 관해를 확인하였으며 단독 치료에 비해 반응률이 매우 높았습니다.

끝으로, 국내 현황은 제넥신, 애스톤사이언스가 암 백신 개발에 앞장서고 있으나 플라스미드 DNA 형태로 자궁경부암이나 난소암을 타깃으로 임상 진행 중에 있습니다.

상기에서 열거한 것처럼 개인 맞춤형 암 백신에 대한 치료 효능이 기존 공통항원 기반 암 백신에 대해 높다고 하더라도 이를 실제 임상에 적용하기 위해서는 환자가 부담해야 할 비용이 높고 개인 맞춤형 치료에 대한 부분이 적용되기 위해서는 US FDA에서 개별적으로 인정을 받아야 하는 허가상의 이슈, 절차상의 복잡성, 행정적인 간소화에 대한 정부 정책, 보험 적용 여부 등 이슈들이 잘 조율될 때 mRNA 플랫폼을 이용한 개인맞춤형 암 백신의 적용 범위는 점차 넓어질 것으로 사료됩니다.

Vaccine type (delivery route)	Combination	Conditions	NCT number (phase)	Start year	Status	Outcome measures
Personalized mRNA tumour vaccine encoding neoantigens (s.c.)	None	Advanced oesophageal squamous carcinoma, pancreatic adenocarcinoma	NCT03468244 (NA)[218]	2018	Unknown	AEs, DCR, PFS, TTP and OS
Lipid nanoparticles loaded with mRNA encoding neoantigens (i.m.)	None	Melanoma, gastrointestinal cancer, genitourinary cancer and hepatocellular cancer	NCT03480152 (I and II)[126]	2018	Terminated	ORR, AEs and the number of patients with increased number and quality of circulating antigen-specific T cells
Personalized mRNA tumour vaccine encoding neoantigens (s.c.)	None	Oesophageal cancer and NSCLC	NCT03908671 (NA)[219]	2019	Unknown	The number of patients with AEs, DCR, PFS, TTP and OS
LPX loaded with mRNA encoding neoantigens (s.c.)	Atezolizumab (anti-PDL1) and mFOLFIRINOX	Prostate cancer	NCT04161755 (I)[220]	2019	Active, not recruiting	DLTs
RO7198457 (s.c.)	Pembrolizumab (anti-PD1)	Advanced melanoma	NCT03815058 (II)[221]	2019	Active, not recruiting	PFS, ORR, OS and DOR
RO7198457 (i.v.)	None	Colorectal cancer	NCT04486378 (II)[123]	2019	Recruiting	DFS, RFS, TTR, TTF and OS
Personalized cancer vaccine mRNA-4157 (i.m.)	Pembrolizumab (anti-PD1)	Melanoma	NCT03897881 (II)[127]	2019	Active, not recruiting	RFS, DMFs and DLTs
mRNA-5671 vaccine (V941) (i.m.)	Pembrolizumab (anti-PD1)	NSCLC, pancreatic neoplasms and colorectal neoplasms	NCT03948763 (I)[222]	2019	Completed	DLTs, AEs, ORR and TCR
GRT-C901 and GRT-C902 vaccines (saRNA) (i.m.)	Nivolumab (anti-PD1) and ipilimumab (anti-CTLA4)	NSCLC, colorectal cancer and urothelial carcinoma	NCT03639714 (I and II)[223]	2019	Active, not recruiting	AEs, DLTs, ORR, DOR, PFS, OS and the immune response to neoantigens
GRT-C901 and GRT-C902 vaccines (saRNA) (i.m.)	Atezolizumab (anti-PDL1), ipilimumab (anti-CTLA4), fluoropyrimidine, bevacizumab (anti-VEGF), oxaliplatin	Colorectal neoplasms	NCT05141721 (II and III)[224]	2022	Recruiting	PFS, AEs, OS, CBR and the duration of response
PGV002 mRNA vaccine (NA)	Anti-PD1	Solid tumour	NCT05359354 (NA)[225]	2022	Not yet recruiting	MTD, DLT, ORR, PFS and the reaction of antigen-specific T cells in peripheral blood
Neoantigen mRNA personalized cancer vaccine SW1115C3 (s.c.)	None	Solid tumour	NCT05198752 (I)[226]	2022	Not yet recruiting	DLT and ORR
PGV002 mRNA vaccine (NA)	Anti-PD1 and anti-PDL1	Gastric cancer, oesophageal cancer and liver cancer	NCT05192460 (NA)[227]	2022	Recruiting	AEs and ORR
Personalized neoantigen tumour vaccine (NA)	Anti-PD1 and anti-PDL1	Gastric cancer	NCT05227378 (NA)[228]	2022	Not yet recruiting	AEs, ORR and PFS
mRNA tumour vaccine encoding neoantigens (s.c. and i.v.)	Navuliumab (anti-PD1)	Advanced solid tumour	NCT05202561 (I)[229]	2022	Recruiting	AEs, DCR and the changes of the immunoreactivity during treatment
Personalized neoantigen tumour vaccine (i.m.)	Atezolizumab (anti-PDL1), ipilimumab (anti-CTLA4) and adjuvant chemotherapy	Colonic neoplasms and colorectal neoplasms	NCT05456165 (II)[230]	2022	Recruiting	AEs, RFS, DFS, OS and the T cell response
mRNA-4359 vaccine (i.m.)	Pembrolizumab (anti-PD1)	Solid tumours	NCT05533697 (I and II)[231]	2022	Recruiting	DLTs and AEs

Study title	Tumor type	Intervention	Status
Clinical Study of Personalized mRNA Vaccine Encoding Neoantigen in Patients With Advanced Esophageal Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer (NCT03908671)	Esophageal cancer; NSCLC	Biological: personalized mRNA tumor vaccine	Not yet recruiting
Clinical Study of Personalized mRNA Vaccine Encoding Neoantigen in Patients With Advanced Digestive System Neoplasms (NCT03468244)	Advanced esophageal squamous carcinoma; gastric adenocarcinoma; pancreatic adenocarcinoma; colorectal adenocarcinoma	Biological: personalized mRNA tumor vaccine	Recruiting
Messenger RNA (mRNA)-Based, Personalized Cancer Vaccine Against Neoantigens Expressed by the Autologous Cancer (NCT03480152)	Melanoma	Biological: mRNA-4157 Biological: pembrolizumab	Terminated
An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Patients With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942; NCT03897881)	Melanoma	Biological: mRNA-4157 Biological: pembrolizumab	Recruiting
Ovarian Cancer Treatment With a Liposome Formulated mRNA Vaccine in Combination With (Neo-)adjuvant Chemotherapy (NCT04163094)	Ovarian cancer	Drug: W ova1 vaccine	Recruiting
Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With NSCLC (NCT03164772)	Metastatic NSCLC	Drug: durvalumab Drug: tremelimumab Biological: BI 1361849	Recruiting
Safety, Tolerability, and Immunogenicity of mRNA-4157 Alone in Subjects With Resected Solid Tumors and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable Solid Tumors (NCT03313778)	Solid tumors	Biological: mRNA-4157 Biological: pembrolizumab	Recruiting
Trial of an RNActive®-Derived Cancer Vaccine in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT00923312)	NSCLC	Biological: CV9201	Completed
Vaccination With Tumor mRNA in Metastatic Melanoma - Fixed Combination vs Individual Selection of Targeted Antigens (NCT00204516)	Malignant melanoma	Biological: mRNA coding for melanoma-associated antigens Drug: GM-CSF	Completed
PRO-MERIT (Prostate Cancer Messenger RNA Immunotherapy) (NCT04382898)	Prostate cancer	Biological: W pro1 Drug: cemiplimab	Recruiting
Trial of Vaccine Therapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer Patients (NCT01334047)	Recurrent epithelial ovarian cancer	Biological: DC-006 vaccine	Terminated
Trial for Vaccine Therapy With Dendritic Cells in Patients With Metastatic Malignant Melanoma (NCT00961844)	Metastatic malignant melanoma	Biological: DCs – transfected with hTERT-, survivin-, and tumor-cell– derived mRNA + ex vivo T-cell expansion and reinfusion Drug: temozolomide	Terminated
Dendritic Cell Vaccination and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer (NCT01446731)	Prostatic neoplasms	Biological: mRNA transfected DC Drug: docetaxel	Completed
Transfected Dendritic Cell Based Therapy for Patients With Breast Cancer or Malignant Melanoma (NCT00978913)	Breast cancer; malignant melanoma	Biological: DC vaccine	Completed

<그림 11> mRNA 플랫폼을 이용한 암 백신 개발 현황

III. 정부 지원 정책 및 규제화

정부는 코로나-19 유행 시에 주목받았던 mRNA 플랫폼 활용한 백신 기술이 빠르고 대량 생산이 가능해 미래의 준비를 위해 자급화 하는 것을 최우선 과제로 지원하겠다고 선언하였습니다.

이에 정부의 각 관련 부처는 이를 주제로 한 과제의 추진 성과를 공유하고 유망 과제의 범 부처 연계지원을 구체적으로 논의하고 실제적인 사업들이 다수 마련되었습니다. 그 과제는 mRNA 플랫폼의 핵심요소기술에 중점을 두었으며 그 중점 사항으로는 원부자재, 생산공정 및 평가 기술에 대한 것이었습니다. 특히, 코로나-19 이후 `22~23 년간, 정부 관련 부처 및 산하기관 (글로벌백신허브화추진단, 바이오헬스혁신위원회, 질병관리청 공공백신개발지원센터 등)는 mRNA 백신의 플랫폼 연구 지원을 위해 총 70 개 과제에 약 893억원(`23년 7월 기준)을 투입하였으며 Covid-19 mRNA 백신의 임상과 더불어 핵심요소 기술 개발 과제에 집중 지원된 것으로 알고 있습니다.

그 분야로는 우리나라가 자급화를 위한 가장 핵심이 되는 한국형 mRNA 구조체 및 전달체 기술의 확보가 성공적으로 이루어지고 있고 더불어, 외국기업에 의존하고 있는 mRNA 플랫폼의 핵심 원부자재로 합성효소, 캡핑 (capping), Reagent, 변형 핵산체, 지질체 등과 첨단 생산 제조방법의 기술을 구축하고 있는 중인 것으로 알고 있습니다.
이는 미래에 미지의 신종감염병 등에 신속하게 대응할 수 있는 mRNA 플랫폼을 반드시 확보되어야 하는 국가전략기술로 국내 자체 기술 개발을 통해 감염병 뿐만 아니라 암과 희귀질환 치료에도 활용될 수 있기를 바라고 있습니다.

또한, mRNA 백신 플랫폼 원천기술 개발과 동시에 해외 기술을 활용한 단기간에 mRNA 플랫폼을 신속히 개발할 수 있도록 양면(투 트랙) 전략으로 추진하고 있으며 우리나라의 자급화를 위한 연구 개발을 촉진하고 제품의 인허가를 원활하게 가이드하기 위해 품질 등 다양한 평가 가이드라인을 구축하고 있는 과정 중에 있습니다.

개인 맞춤형 암 백신 관련해서 우리나라는 관련 제도를 검토 중이며 `23년 암 백신 개발에 대한 가이드라인을 마련해 발표했지만 안전성 평가나 품목허가에 대한 내용은 포함되어 있지 않습니다. 다만, 미국도 아직 해당 제도를 적용한 사례는 없지만, 미국 식품의약품국(FDA)는 최초로 세계적 기업인 모더나 (Moderna)의 암 백신 출시를 위해 미국 식품의약국이 관련 허가 심사 및 제도 등의 검토 및 정비를 하고 있는 것으로 알려져 있습니다.

1. 정부지원 정책

1) mRNA 플랫폼 주권 확보

정부기관은 mRNA 백신 주권 확보를 위해 2028년까지 플랫폼을 확보하기 위해 개발 전(全)주기 전략을 수립해 총괄하고 다 부처 협력을 통해 인허가, 특허 등 규제의 신속한 지원을 하고 mRNA 플랫폼 개발에 필요한 다양한 기술 지원 패키지와 목표 달성을 위한 혁신 생태계 조성 등 보건의료산업 활성화 방안을 제공하기로 하였습니다. 이를 구체적으로 살펴보면, K-바이오 메가펀드를 조성하여 제약, 바이오헬스 기업에 1,000억원 이상 집중 투자하고, 금리우대 및 대출한도 확대 등 다양한 금융정책을 지원합니다. 또한, 혁신 플랫폼 창출을 위해 연구개발 투자를 확대하고, 숙련된 바이오 전문 인력 양성을 위한 교육 및 센터를 운영하기로 하였습니다. 더불어 국내 기업과 글로벌 기업 간의 기술적 격차를 최대한 빠르게 줄여 나가기 위해 연구기관 간 기술교류, 파트너링, 공동 R&D 등 개방형 혁신을 위한 협업 기회를 제공하고 이렇게 성숙된 기술을 가지고 우리나라보다 열악한 동남아, 중남미, 중동 등에 기술을 지원 확대해 나가는 계획을 추진할 예정입니다.

2) 규제 장벽 철폐 및 협력 방안

우리나라가 구축하지 못한 mRNA 분야에 규제 장벽 및 법령 정비 등 제도 개선을 통해 mRNA 의료 기술의 인허가 및 과학적 품질 평가 체계도 마련하면서 산업계의 의견을 지속적으로 청취해 제도를 운영해 나가야 할 것입니다. 이 분야는 국민 건강과 국가 안보 확보를 위해 중요성이 더 커지고 있는 분야이므로 정부정책에 반영되어 신속한 시스템이 구축되길 기대하고 지속적인 노력이 뒷받침되어야 할 것으로 여겨집니다.

끝으로 현, 정부는 국내 mRNA 백신 플랫폼 확보 신속 추진 및 강화를 위해 코로나 19 치료제 및 백신 개발 범정부지원위원회를 신설하여 mRNA 백신 개발 연구 기획 및 실용화 추진, 플랫폼 개발을 위한 다 부처 협의체 운영, 국외기술 도입 및 공동연구 추진 등 국제 협력 증진, 산·학·연 현장 애로사항 발굴 및 해소방안을 마련하여 신속 대응 가능한 백신 개발 수단으로 부상할 수 있도록 국내 기술 개발 수준 향상 및 신종감염병에 대응하기 위한 mRNA 백신 분야 시장 확보를 통한 국내 백신 산업 경쟁력 제고를 갖추고 확보된 미래의 차세대 기술은 희귀질환 및 항암면역백신 분야 등에 글로벌 경쟁력의 토대가 될 것이라고 생각합니다.

2. mRNA 기반 제도 및 가이드라인

1) 가이드라인 (및 제도) 제정 배경

1960년대 초에 이르러서야 RNA의 면역자극 효과가 알려졌고 단백질 발현 유전자를 일시적으로 도입하기 위한 in vitro transcribed mRNA 플랫폼은 체내 직접 투여 이후인 1990년에 증명되었습니다. 그 후 과학기술의 발전과 진보로 mRNA의 안정화 및 제품의 제조가 가능해지고 코로나-19 백신의 개발로 인해 제품의 인허가 및 품질 평가 등에 관한 가이드라인의 필요성이 대두되었습니다.

의약품 관련 제도나 가이드라인에 필요한 사항을 규정하는 것은 국민보건 향상에 기여하는 것을 일차적 목적으로 하며 이를 토대로 의약품을 연구 개발하려는 민원인들이 혁신적이고 도전적 연구개발을 촉진하고 의약품의 안전성 및 유효성, 기준 및 시험방법의 심사에 있어 자료의 종류, 작성 요건, 범위 및 기준 등에 관한 세부사항을 규정하여 제도화하려는 것입니다. 특히, 기술패권 경쟁시대에 주요 국가들은 우위를 점하기 위해 mRNA 첨단기술에 대한 연구개발 체계를 도입하여 신속한 기획, 평가 및 관리를 수행하고 있으나 우리나라는 아직 법적 효력을 가질 수 있는 사항은 없지만 민원인에게 준수하고 표준화를 만들어 갈수 있는 토대가 되는 가이드라인을 제정한 바 있습니다.

이 가이드라인은 인체 투여를 위한 예방용 mRNA 백신의 제조 및 품질관리, 비임상 및 임상 등의 핵심적인 측면 만을 고려하도록 제공하고 있습니다. 따라서, 암 백신 및 희귀질환 등 차세대 적용을 위한 가이드라인은 개발 단계별로 진전을 이룰 수 있는 충분한 정보가 제공되어야 될 것으로 예상하고 있습니다. 당분간은 mRNA 백신 개발의 속도 관점에서 특별 고려사항을 가능한 신속하게 제공하고 광범위하게 변화되는 새로운 물질의 경우, 신규성으로 인해 안전성 및 유효성에 대한 과학적 이해 및 평가에 있어 지식 격차가 있다는 점과 제조기술 및 비/임상시험 설계 등이 빠르게 변화하고 있다는 점에 유의해야 할 것입니다. 따라서, 새로운 첨단 암 백신, 희귀질환 등을 개발하려는 개발자가 이러한 종류의 제품을 개발하고 규제자들이 이러한 제품을 평가할 때 모든 관련된 측면을 고려할 수 있도록 포괄적인 접근법으로 당 가이드라인 및 기존 제도화된 항암제 관련 가이드라인 및 법규 등을 준용하면서 개발하거나 평가되어야 할 것으로 예상됩니다.

2) 가이드라인 (및 제도)의 범위 및 평가

모든 mRNA 기반 예방 및 치료제는 첨단 바이오의약품으로 규제하며 다른 생물의약품과 마찬가지로 출발물질, 원료, 첨가제, 제조공정 등에 대한 적절한 관리는 최종 제품만큼이나 중요합니다. 따라서, 규제의 고려사항은 포괄적으로 특성분석 및 제조공정에 주안점을 두고 있습니다.

이에 mRNA의 특성을 보면 단백질 합성을 위해 DNA Template 로부터 유전정보를 받아 전달하는 매개체로서 역할을 하는데 팬데믹 동안에 이 플랫폼이 성공하게 된 계기는 다른 백신 플랫폼 보다 빠르게 물질을 전달할 수 있는 능력이 있어 의약품 개발에 상당히 매력이 있었던 모달리티 (modality) 였다는 것입니다. 2023년 2월 현재, 140여개의 임상이 진행되고 있고 그 중 70%는 감염병에 집중되어 있고 12%는 종양학, 나머지는 다른 유전자 및 세포

치료를 타깃으로 연구 개발 중에 있습니다. 이 플랫폼은 계속 진화 발전하고 있고 타깃이 다양할지라도 제조공정은 거의 유사할 것으로 여겨집니다. 그러한 이유로 제품의 품질 특성 (Product quality attributes) 및 기준 및 시험방법에 관한 합의를 만드는 것이 필요합니다. 이는 궁극적으로 성장하는 모든 mRNA 기반의 약물 분야를 지원하는 실질적인 문서 및 물리적 표준화 형태를 가능하게 할 것이라고 생각합니다.

첫째로, mRNA Vaccine 품질에 대한 분석으로 출발물질 (특히, DNA template), Drug substance (DS) 와 Drug product (DP)의 분석방법, Lipid nanoparticle (LNP)에 관한 것이 주요 사항으로 그 물질의 identity, content, integrity, purity, potency 및 safety를 핵심 품질 특성으로 분류하였습니다. 특히, DP (Drug product) 에서는 LNP의 특성 (크기, 분자량분포, 봉입, 추출 방법 등)을 모니터하는 것을 중요하게 여기고 설정되어져야 합니다.

둘째로, mRNA 생산은 in vitro chemoenzymatic 과정을 이용하여 시행되는데 5` cap, UTR (upstream and downstream untranslated regions), coding region, poly (A) tail을 필수 4가지 성분으로 구성되어져 있는데 각 구조와 품질의 규격을 확인하는 것이 중요합니다. 각각의 특성을 보면 Cap incorporation의 효율 (%)을 RP-HPLC 및 IP RP-HPLC 방법으로 모니터해야 하고, UTR의 길이와 구조는 번역의 효율을 높이는 조절 인자이고 UTR libraries를 사용하여 이 염기서열의 최적화를 하게 됩니다. Poly(A) tail의 길이는 half-life 와 번역 효율 (Translation efficiency)에 영향을 끼치는 요소로 이 특성을 확인하기 위해 IP RP-HPLC 방법으로 모니터해야 합니다 (그림 11).

따라서, mRNA 크기와 성분은 발현을 증진시키는 codon 최적화를 할 수 있는 중요한 특성이고 이의 염기서열과 크기를 모니터하는 방법 등과 기준은 아래 그림 11과 같이 설정될 수 있고 이를 최소한 준수해서 평가되어야 합니다. 이는 새로운 모달리티 (Modality) 로서의 암을 타깃으로 하는 mRNA 치료제 시장이 2030년 전후로 상당히 확장될 예정이므로 지속적으로 표준화를 위해 노력해야 할 것입니다.

Quality	Attribute	Method
Identity	mRNA sequence identity confirmation	High throughput sequencing (HTS)
		Sanger sequencing
		Reverse Transcriptase – PCR (RT-PCR)
Content	RNA concentration	Quantitative PCR (qPCR)
		Digital PCR (dPCR)
		Ultraviolet Spectroscopy (UV)
Integrity	mRNA intactness	Capillary electrophoresis[D]
		Capillary gel electrophoresis (CGE)[D]
		Agarose gel electrophoresis
Purity	5' capping efficiency	Reverse-phase liquid chromatography mass spectroscopy (RP–LC-MS/MS)[D]
		Ion pair reversed-phase high-performance liquid chromatography (IP-RP-HPLC)
	3' poly(A) tail length	Ion pair reversed-phase high-performance liquid chromatography (IP-RP-HPLC)
	Product related impurities - dsRNA	Immunoblot
		Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
	Product related impurities - aggregate quantitation	Size exclusion-high-performance liquid chromatography (SEC-HPLC)[D]
	Product related impurities - percentage of fragment mRNA	Reversed-phase HPLC (RP-HPLC)[D]
	Process related impurities - residual DNA template	quantitative PCR (qPCR)
	Process related impurities - quantitation of free/non-incorporated nucleosides	Reverse-phase liquid chromatography mass spectroscopy (RP–LC-MS/MS)[D]
	Process related impurities - residual T7 RNA polymerase content	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
Potency	Expression of target protein	Cell-based assay
Safety	Endotoxin	USP <85>
	Bioburden	USP <61>, <62>, <1115>
Other	Appearance	USP <790>
	Residual solvents	USP <467>
	pH	USP <791>

[D] Donated methods

<그림 12> mRNA drug substance의 규격 및 출하시험

IV. 전략적 제언

1. 한국형 차세대 mRNA 기반 기술 개발 전략

감염성 질환 및 암 백신 치료를 위한 Messenger RNA (mRNA)는 30여년 동안 연구가 진행되어 왔으나 이 기술의 발달에 주요 장애요인은 naked modified mRNA의 전달이 비효율적이고 단백질 발현이 낮은 수준이라는 것입니다. 이는 mRNA 가 in vivo에서 안정하게 단백질을 번역하거나 높은 면역원성을 저해하거나 구조 및 화학 변형, 정제, 효율적인 염기서열 디자인, 다양하고 효율적인 전달 시스템(LNP의 성분인 지질 등), 투여 경로 (예. Intradermal, intranodal or intramuscular), 잠재적인 임상 적용 및 mRNA-LNP의 보관 및 저장온도, 엔도좀 회피 능력 등을 위한 새로운 개발 전략을 가진다면 차세대 치료제의 새로운 한국형 모달리티 기술로 기대되고 글로벌 시대에 맞는 개인맞춤형 암 백신으로 전환되게 될 것입니다.

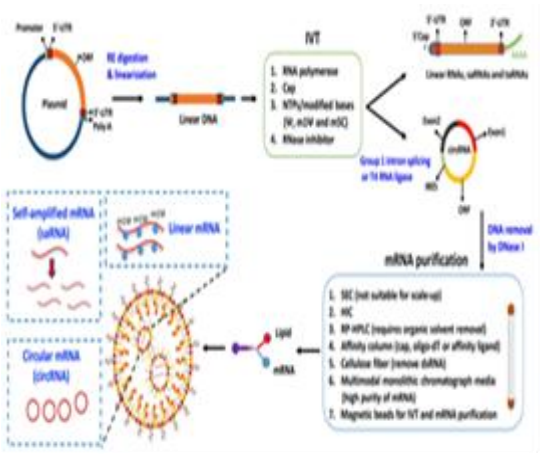
첫째로, mRNA modifications 중 5`-말단의 Capping 최적화는 기능적인 mRNA를 만들기 위한 핵심 공정으로 효율적인 Capping 방법 (예, Co-transcriptional capping 등)의 개발이나 세포 내에서 50% 이상의 capping 효율을 유지할 수 있는 대체제를 개발하거나 또한, 안정성과 번역의 효율에 영향을 주는 3`-말단의 poly(A) tail의 적합한 길이, 변형 등에 관한 효과적인 대상 선택과 해결점을 찾아야 합니다. 둘째, mRNA는 in vitro transcribed (IVT) mRNA를 시작하기 위해서는 RNA polymerase (T7, T3, or SP6)와 면역원성을 줄이기 위해 변형된 염기를 사용해야 하는데, 예를 들면 5-methylcytidine (m5C), Pseudouridine (Ψ), N1-methyl pseudouridine (m1Ψ)이 많이 사용되나 거의 글로벌 기업의 지적재산권으로 인해 제한적으로 사용되므로 이를 대체할 수 있는 물질을 개발해야 합니다. 셋째, 최근에 전통적인 linear mRNA는 번역 시작 후 분해되기 쉬우며 반복적인 투여가 필요한 반면에 이의 대체제로 개발하고 있는 3가지 타입의 mRNAs (Non-replicating mRNAs, Self-amplifying mRNAs, Circular mRNAs)는 다양한 질병, 특히, 암 치료에서 혁신적인 치료법으로 적용하고 있습니다. 이는 발현 효율을 높이거나 독성을 낮추거나 순도가 높은 mRNAs의 발현 및 생산 공정 등의 최적화를 고려하여 개발되어야 합니다. 넷째, IVT 로 합성한 후 mRNA Templates 잔기를 제거하는데 사용되는 DNase 또는 불순물 (Impurities)을 제거할 수 있는 mRNA 정제 및 품질 규격을 확보해야 합니다. 다섯째, 약물의 저장 조건은 효율성에서 엄청난 영향을 미치는데 장시간 보관 및 저장 조건(2년이상, 실온 또는 4°C 냉장)에서 역가 손실이나 치료 효과 및 안정성이 떨어지지 않는 조건을 찾아야 합니다 (기존 제품은 6개월 미만, -20°C 또는 -80°C 미만).

마지막으로, Naked mRANs 투여는 RNase degradation (분해)에 상당히 민감하게 반응하므로 세포 내 흡수를 잘 유도하거나 분해(Degradation) 되지 않게 하는 LNP delivery systems을 확보해야 합니다. 특히, 이온화지질을 기반으로 한 지질 나노입자 전달체에 많은 관심이 집중되지만 다른 전달체 플랫폼으로 고분자, 단백질 입자 및 무기 입자 등에 대한 기초 연구

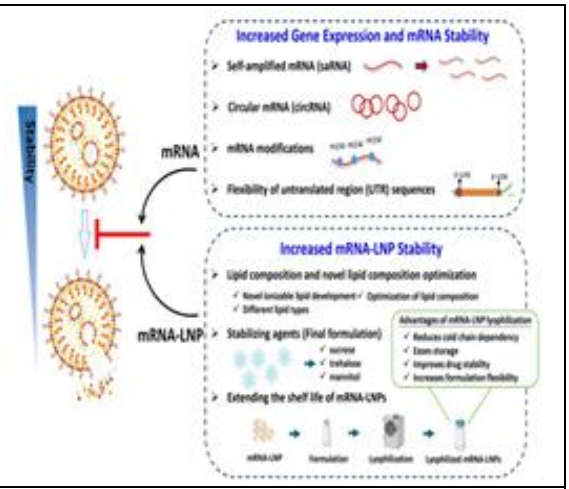
지원이 되어야 이런 연구 기반으로 다양한 원천기술 개발이 가능하다고 생각합니다.

그런 예를 들어 보면, mRNA 탑재된 지질 나노 입자의 세포내 지질 화합물의 대사 연구, 지질 나노 입자의 생체내 안정성에 대한 메커니즘 연구 및 그 연구를 통한 안정적인 지질 화합물 개발, 체내 주사가 가능한 제형의 지질 나노 입자 구성물의 조성 최적화 및 그 물질의 생체 적합성이 우수하며, 세포 내 pH, 온도, 시간 변화에 따라 mRNA 같은 Payload가 잘 방출될 수 있는 소재 개발, mRNA 이외에 다양한 치료제(chemicals, protein 등)를 효과적으로 지질 나노 입자에 탑재할 수 있는 기초연구, 또한, COVID-19 mRNA 백신 전달체로 LNP가 사용된 후 전신 부작용 문제 및 극저온에서 3 ~ 6개월 정도의 저장 및 보관으로 유통 등 콜드 체인 시스템의 문제점을 극복할 수 있는 점을 고려하고, 안전하고 효과적인 RNA 전달체 개발 및 이의 다양한 독성 평가를 위한 비/임상 연구, 무균 의약품으로서 GMP 수준의 지질 나노 입자를 생산하기 위한 기반 기술인 유체역학 등의 기술을 활용한 제조장비 및 칩 개발지원이 절실히 필요합니다. 따라서, 가장 주요한 것은 미국의 몇 개 기업이 선점하고 있는 LNP 물질에 대한특허 회피가 가능한 특별한 폴리머, 펩타이드, 지질체 (현, 구성 성분 4 가지는 cationic/ionizable lipids, helper phospholipids, PEGylated lipids, cholesterol)의 대체 후보물질 및 신규 물질을 개발하는 것이 급선무이고 그 다음으로 전신 부작용 등 문제점이 없는 mRNA를 타깃 세포 및 조직에 정확하게 전달해 줄 수 있는 핵산 전달 시스템의 다양한 플랫폼 발굴 및 기능과 방법에 있어 신규성과 독창성을 띄는 원천 기술 개발에 대한 관심과 지원이 필요합니다.

참고로 아래 그림 12, 13은 mRNAs 와 mRNA-LNP 각각의 합성방법 및 전달체의 안정성 관련된 특성 및 전략에 관한 사항을 정리한 것입니다.



<그림 13> mRNA 3가지 타입의 합성과 정제 방법의 전략



<그림 14> mRNAs 와 mRNA-LNPs의 효능과 안정성 향상 전략

상기를 비추어 볼 때, 결론적으로 mRNA & LNP 기반 백신을 토대로 하여 치료제 플랫폼 원천 기술 개발하여 특허 회피가 가능한 독자적인 mRNA & LNP 발현 플랫폼 확보와 핵

심 요소기술 개발 그리고 국제 협력을 통한 생산력 고도화, 효능 평가 방법 등을 위한 국내 기반을 마련하는 것이 가장 급선무 일 것으로 판단되어지고 있습니다.

2. mRNA의 암 백신 개발 전략

현재, mRNA 플랫폼은 감염성 질환 뿐만 아니라 다양한 암 환자의 연구에 많이 적용되고 있는 것이 사실입니다. 그리고 mRNA 백신 제조에 유전자 분석 시스템 인 next-generation sequencing (NGS)을 사용하는 것은 암 환자 마다 다른 특이적인 유전자 변이들이 존재하게 되는데 이는 tumor-specific antigens (TSAs) 인코딩 (encoding)을 가능케 함으로서 강력한 면역반응과 독성을 낮추는 이점이 되는데 이 기술은 향후, 암 치료의 "게임 체인저 (game changer)"로 평가되는 개인 맞춤형 암 백신 시대가 곧 열릴 것으로 기대하고 있습니다. 일반적으로 암 백신은 tumor-associated or tumor-specific antigens (TAAs or TSAs)을 타깃으로 디자인하는데 이를 인코딩 (encoding) 하는 mRNA 염기서열은 항원을 인지하여 면역 시스템을 유도함으로써 Antigen-expressing tumor cells을 죽여서 암의 확산을 방지하게 된다. 최초로 Sahin's 그룹은 다양한 암 변이에 대해 면역을 활성화시켜서 개인 맞춤형 암 백신의 개념을 소개한 바 있습니다. 따라서, 암 백신 뿐만 아니라 치료제로서 mRNA 플랫폼은 치료 지수율을 높이거나 잠재적인 부작용을 줄일 수 있는 새로운 차세대 모달리티 (Modality)로 각광이 기대된다고 할 수 있습니다.

최근에 mRNA 암 백신에 대한 임상시험이 췌장암, 전립선암, 흑색종 및 비소세포폐암 등 다양한 암 환자를 대상으로 시행되고 있습니다. 이 임상의 특징 및 결과를 보면, 개인 맞춤형 치료를 위해 환자의 암 조직에서 NGS 검사로 선택된 다수의 특정 신생항원 (neoantigens, 암세포 표면 단백질), 즉, 현재까지, 5~34개의 신생항원들을 인코딩 (encoding) 하여 동시에 발현시키는 mRNA 플랫폼의 사용은 단일 치료로도 상당한 효과를 보였으나 다른 항암제, 면역관문억제제 등과의 병용 요법은 치료 효과를 극대화하거나 재발의 위험성을 상당히 낮추는 등 더욱더 바람직한 임상 효과를 얻었습니다. 따라서, 최근에 진행되고 있는 다 국가 및 임상 III상의 시험들은 단독 mRNA 백신 투여로 인한 치료 효능 때문에 항암 화학요법 (chemotherapy), 방사능(radiotherapy) 및 면역관문억제제 (immune checkpoint inhibitor) 등과 함께 병용 치료하는 것으로 제안을 받고 있습니다. 이런 결과로 볼 때 mRNA 백신 플랫폼의 사용은 암 환자의 치료를 위한 미래의 잠재 가능성을 내포하고 있다고 할 수 있습니다.

따라서, 암 백신 개발의 경쟁력을 갖추기 위해서는 single nucleotide variants (SNV), indels (insertions & deletions), fusion genes, splice variants의 분석을 통해 Neoantigen를 선정해야 하는데 이것의 효능 분석 및 평가 (예, MHC의 affinity, 변형 대립유전자 발현의 수준 등)는 neoantigen의 면역원성 (immunogenicity)으로 판단해야 하므로 특정한 bioinformatic tools, RNA

sequencing, next-generation sequencing (NGS) 또는 RT-PCR 등의 시스템 구축과 이를 도출해 낼 수 있는 방법, 기술, GMP (Good Manufacturing Practice) 등 첨단 생산 시설 및 우수한 연구 인력 등 인프라 구축이 선제적으로 확보되어야 합니다. 그리고, 다양한 개발 과정의 최적화와 폭 넓은 임상 치료 사례를 통해 개인 맞춤형 암 백신을 앞당기는 새로운 희망을 가지는 전략이 필요하다고 생각합니다.

V. 결론 및 시사점

1. 요약 및 결론

코로나 19 팬데믹 상황에서 백신 및 의약품 개발, 원천 플랫폼 기술, 지적재산권, 지속가능 경영, 협업을 통한 개발 전략 등과 개발 기간을 단축하기 위해 각국의 개발 경쟁력이 얼마나 치열하였는지를 우리는 학습을 통해 알게 되었다는 사실입니다. 이 학습은 미래의 잠재적 팬데믹, 기타 미지의 질병 등 위험도가 높은 비상 사태의 전철을 다시는 밟지 않아야 하는 다양한 준비를 위한 초석이 되어야 한다는 교훈을 얻었다고 할 수 있습니다.

따라서, 바이오 강국인 우리는 이제는 mRNA 기반 플랫폼을 구축하여 미래에 도래할지 모르는 신·변종 감염병 등의 팬데믹 상황에 대응할 수 있는 초단기의 대규모 백신 제조 및 공급망을 구축하여 시간과 비용을 줄일 수 있는 시스템을 갖추는 것이 우선 과제입니다. 그 다음으로 상기 기술과 mRNA 플랫폼의 강점인 환자의 개별 유전자 정보를 활용하여 특정 항원을 쉽게 설계할 수 있도록 개인 맞춤형 암 치료제 개발을 위한 생체표지자(biomarker) 발굴 및 이를 이용한 정밀의료 기술 개발을 전략으로 마련하여 글로벌 시장에서 경쟁력을 갖추고 해외에 진출할 수 있는 기반을 마련해야 합니다.

차세대 mRNA 기반 플랫폼 기술은 암 백신을 포함한 다양한 치료제로 범암형 (multi-tumor) 치료제로서의 가능성을 가지고 있어 다양한 암 환자에게 맞춤형 면역항암치료제를 제공할 수 있을 것입니다. 이는 생명과학, 의료 전반에 새로운 패러다임을 불러일으킬 것으로 기대하고 있으며 세균 및 바이러스 감염증 이외의 다양한 질환의 치료백신으로서, 2030년 이후에는 암 백신과 희귀 난치성 질환 등에 대해 효능이 탁월한 면역항암제 및 개인 맞춤형 신약으로서 mRNA 기반과 융합한 플랫폼 시장이 엄청나게 확대되어질 것으로 기대하고 있습니다.

mRNA 기반 면역항암치료제는 차세대 표준으로 자리를 잡을 것으로 확신하고 있는데, 그 이유는 안전하고 강력한 면역반응을 유도할 수 있으며 생산 속도와 효율성을 극대화하여 암 치료 영역에서 “게임 체인저”가 될 수 있다고 생각하기 때문입니다. 따라서, mRNA 치료제가 성공하기 위해서는 개별 환자의 종양 특성에 맞춘 맞춤형 전략과 빠르고 유연한 개발 주기, 면역조절 최적화 및 안전성 입증이 중요한 성공 요소로 작용할 것이라 확신합니다.

특히, 암 백신을 위한 종양항원, 면역 요법을 위한 사이토카인, 종양억제를 위한 종양억제 유전자, T 세포 치료를 위한 키메라 항원 수용체, 유전자 치료를 위한 유전자 편집 단백질 등을 암호화하는 이런 치료제에 대한 관심과 이를 뒷받침하는 임상 연구가 다양하게

증가하고 있어 mRNA 기술은 암 약품 개발의 주요 기둥 중 하나가 될 것으로 확신합니다.

더 나아가, 우리가 글로벌 업체 및 기관들에게 상당히 뒤쳐져 있는 1세대 원천 특허를 능가하는 한국형 차세대 mRNA 및 LNP (Lipids and lipid derivative) 원천 플랫폼 기술에 대한 글로벌 경쟁력을 갖추기 위해서는 AI, 빅데이터, ML, 등 디지털 기술과의 융합을 통해 기술 혁신 가속화가 선제적으로 이루어져야 할 것입니다. 그 다음으로, 이 기술의 핵심 요소인 소재·부품·장비 등의 신산업을 창출해야 할 뿐만 아니라 핵심 기술 선별 및 개발, 다양한 합성 mRNA의 특성, 효율적인 mRNA 전달을 위한 패키지 나노 시스템, 다양한 암 유형에 맞춘 맞춤형 면역 치료제의 전임상 및 임상 연구 집중 등을 위한 전략적 지원과 폭발적인 산업 성장에 발맞춰 “연구-개발-사업화”간 연결을 촉진하는 협력 생태계 조성이 절실히 필요합니다. 이의 실현을 위해서는 기술 패권 경쟁에 대응하는 미래전략기술 집중 육성을 위한 “생명공학육성법” 등 관련 법령 제도, 정책 및 전략을 마련하기 위한 노력을 해야만 합니다.

2. 시사점

본 사례연구에서 보았듯이 현, 우리나라 실정 상, 불가능해 보이는 기술도 꾸준한 연구개발과 지속적인 투자가 전제가 된다면 빠른 시일내에 실현될 수 있다는 귀중한 교훈을 얻게 되었습니다. mRNA 기반 기술에 있어 우리나라가 많이 뒤떨어져 있지만, 이런 상황일수록 우리 입장을 정확히 파악하고 분석하여 미래를 바라보는 비전을 가지는 것이 중요하다고 생각합니다. 이로서 우리가 차근차근 준비해야 할 사항은 mRNA 플랫폼의 번역 효율과 발현을 극대화할 수 있는 차세대 기술을 개발하는 것과 발현의 효율을 높일 수 있는 RNA 중합효소 (T7, SP6, T3 등), 캡핑 (capping), 변형된 염기 뉴클레오타이드 및 LNP (Lipids and lipid derivative) 등의 원료를 국산화 및 자급화 하는 것입니다. 또한, 그와 관련된 물질을 제조하고 분석하는 장비, 그리고 생산 시설의 모듈화 및 최적화를 통한 비용의 절감, mRNA 물질이 효율적으로 사람 세포 및 조직 내에 원하는 타깃에 잘 전달될 수 있도록 전달체를 구축하는 것과 그 물질을 안정하게 장기간 보관할 수 있는 안정성을 확보하는 미래 지향적 연구개발이 필요합니다.

이러한 기술은 난이도가 높고 개발이 어렵기 때문에 시행착오가 있을 것으로 예상되므로 지속적인 연구개발과 투자가 필요하고 장기적 플랜과 국민 안전 및 보건을 위해서 자체적인 역량 확보가 필수적이어야 합니다. 또한, 상기에서 언급한 필요 기술에 대해서는 정부출연기관이 중심 역할을 하고 법령 제도, 정책 및 전략을 마련하여 미래 지향적인 연구개발이 될 수 있도록 강력히 촉구해야 합니다.

참고문헌

<국내문헌>

SK 증권 Industry analysis, 제약/바이오, RNA 치료제 봄날이 온다. 2019. 03.
2023 년 바이오 의료기술개발시행계획, 2022.12, 과학기술정보통신부
mRNA 백신 특허분석 보고서. 코로나 19 mRNA 백신의 공정별 주요 특허분석, 지재권 분쟁현황 및 라이선스 현황 분석. 2021. 특허청 약품화학 심사과. www.kipo.go.kr.
mRNA 기반 유전자치료제 품질평가 가이드라인. 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원. 2022.

<외국문헌>

Lei Yang, Liming Gong, Ping Wang, Xinghui Zhao, Feng Zhao, Zhijie Zhang, Yunfei Li and Wei Huang. Recent Advances in Lipid Nanoparicles for Delivery of mRNA. Pharmaceutics 2022. 14. 2682.
Hajer Fritah, Raphael Rovelli, Cheryl Lai-Lai Chiang, Lana E. Kandalaft. Cancer Treatment Reviews 106. 2022. 102383.
Ruei-Min Lu, Hsiang-En Hsu, Ser John Lynon P. Perea, Monika Kumari, Guan-Hong Chen, Ming-Hsiang Hong, Yin-Shiou Lin, Ching-Hang Liu, Shih-Han Ko, Christian Angel P. Concio, Yi-Jen Su, Yi-Han Chang, Wen-Shan Li and Han-Chung Wu. Current landscape of mRNA technologies and delivery systems for new modality therapeutics. Journal of Biomedical Science. 2024. 31:89
Casolino R, Biankin, AV. Treatment of pancreatic cancer in 2022. Camb Prism Precis Med. 2023 : 1:e14, doi:10.1017/pcm.2023.2, indexed in Pubmed;38550932.
Natalia Galant, Natalia Krzyzanowska, Pawel Krawczyk. mRNA vaccines in the treatment of cancer. Oncology in Clinical Practice.
The story of mRNA: How a once-dismissed idea became a leading technology in the Covid vaccine race. Boston Globe.Nov. 10.2020.
Michael D. Buschmann, Manuel J. Carrasco, Suman Alishetty, Mikell Paige, Mohamad Gabriel Alameh, Drew Weissman. Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines. Vaccines. 2021;9(1):65.
WHO/RNA/DRAFT/22 DECEMBER 2020. Evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases: regulatory considerations.
Chuang Liu 1,3, Qiangqiang Shi1,2,3, Xiangang Huang1, Seyoung Koo1, Na Kong1,2 & Wei Tao 1. Nature Reviews Cancer volume23, August 2023, 526-543

<참고사이트>

보건복지부 보도 참고자료. mRNA 백신 연구의 연계/협력 방안. 2023.
BioIN (Biotech information portal)의 개인 맞춤형 암백신의 개발의 기술동향 및 보도자료 참고. 2023 년 및 2024 년.
제약산업정보포털. 코로나 19 대응을 위한 mRNA 기반 혁신 기술, 초고속 백신 개발 가속화. www.khidi.or.kr.

감사의 글

본 논문은 수십년 동안 바이오 업계에서 의약품의 연구 개발, 기획, 전략 및 인허가 (regulatory affairs)에 종사하면서 배운 오랜 경험과 바탕으로, mRNA & LNP을 포함한 RNA 기반 플랫폼이 기존 플랫폼 등과 융합한다면 미래 대한민국의 바이오 산업을 선도할 것이라는 확신과 더불어, 유전체 분석, 정밀의학, 디지털 의료, 맞춤형 의학 및 인공지능 기술을 활용해 암, 감염병 및 희귀질환 정복에 한 발자국 더 가까이 갈 것이라는 믿음과 새로운 지평을 열어 줄 것으로 기대하면서 이 주제를 선택하였습니다.

본 프로젝트를 작성하는데 많은 분들의 도움과 지원이 있었는데 우선, 본 연구를 진행하는 동안 많은 Aalto & aSSIST University의 지도 교수님들의 가르침과 Aalto 2309 동기들의 아낌없는 식견과 견해 덕분에 저의 연구가 한층 더 깊이 있고 풍부해질 수 있었고 지도교수 인 김경성 교수님께서는 지속적인 지도와 귀중한 피드백을 제공해 주셔서, 연구의 방향을 잡는데 큰 도움을 주셨기에 이 자리를 빌려 깊은 존경과 감사의 인사를 드립니다.

2년 전 오늘로 돌아가 회상해보면, 늦은 나이에 MBA 학위를 시작하겠다고 아내에게 선언했을 때, 깜짝 놀라며 Startup의 대표로서 회사일과 학업까지 병행하는 것이 쉽지 않아, 건강을 잃을 수 있지 않겠냐는 현명한 아내의 강한 만류에도 불구하고, 나의 소신대로 걸어왔던 그 간을 상기해 보면, 실제로 그 학습 과정에서 번아웃으로 인한 건강 악화도 있었지만 나의 뜻을 이루고자 하는 강한 의지와 사랑스러운 아내의 아낌없는 지원과 응원으로 학업을 마칠 수 있게 되어 매우 큰 감사를 드립니다.

마지막으로 항상 응원해 주고 지지해 준 가족, 특히, 아내 란이와 학위 과정 중 갑작스럽게 하늘나라로 가신 아버님께 이 영광을 드립니다. 나의 삶을 통해 늘 반문했던 “내가 살고 싶은 삶” 이 무엇인지를 고민하게 하는 것은 급변하는 사회가 요구하듯 “내게 부족한 것이 무엇인지 아는 것 그 자체 때문에 늘 학습의 열정이 필요하다” 라는 말을 남기고 싶습니다.

나는 본 과제를 마치며, mRNA & LNP 기반 치료제 연구와 개발에 관심있는 모든 분들께 본 과제가 주목받는 좋은 시작점과 끝점으로 기억되고 남겨 지길 바라며 …

다시 한번 큰 감사를 드립니다.