

2022 March | Vol. 8

03



융합연구리뷰

Convergence Research Review

차세대 질병 진단 및 스크리닝 기술 관련 연구 동향

강상익(㈜KT 융합기술원 선임연구원)

K-mRNA 백신을 위한 기술의 융합

방은경(한국과학기술연구원 선임연구원)

CONTENTS

- 01 편집자 주
- 03 차세대 질병 진단 및
스크리닝 기술 관련 연구 동향
- 27 K-mRNA 백신을 위한 기술의 융합
- 55 국가R&D 현황 분석



융합연구리뷰 | Convergence Research Review
2022 March vol.8 no.3

발행일 2022년 3월 7일

발행인 김현우

발행처 한국과학기술연구원 융합연구정책센터

02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5

Tel. 02-958-4977 | <http://crpc.kist.re.kr>

펴낸곳 주식회사 동진문화사 Tel. 02-2269-4785



차세대 질병 진단 및 스크리닝 기술 관련 연구 동향

2021년 9월 미국 식품의약국(FDA)이 인공지능 병리진단 솔루션인 '페이지 프로스테이트(Paige Prostate)'를 최초로 승인했다. 이 솔루션은 생검된 전립선 조직 슬라이드 이미지를 분석해 전립선암을 진단하는 것으로 이를 활용하였을 때 전립선 암 검출율이 89.5%에서 96.8%로 7.3% 증가하는 것으로 나타났다. 또한, 본래 양성인 결과를 음성으로 진단하는 비율이 70%, 본래는 음성이나 양성으로 진단하는 비율은 24% 감소하였으며, 진단 정확도는 전립선암 전문의의 분석과 비슷한 수준이었다. 이렇듯 인공지능 기술의 발전은 의료 산업에 혁신을 불러일으키고 있다.

미국, 유럽, 중국 등을 중심으로 인공지능 기반 질병 진단 기술 개발 및 이에 대한 지원이 활발한 가운데, 우리나라에서는 과학기술정보통신부와 정보통신산업진흥원이 2018년부터 2020년까지 총 488억 원을 투자하여 8대 질환에 대해 예측·진단을 지원하는 인공지능 의료 소프트웨어인 '닥터앤서1.0'을 개발하였다. 또한 한국보건산업진흥원은 2025년까지 향후 5년간 총 945억 원을 투입해 인공지능 기반 임상 의사결정지원시스템을 개발하고 한국형 중환자 특화 빅데이터를 구축할 예정이다.

인공지능 기술을 활용하여 질병을 진단할 때에 이용되는 데이터로는 의료영상, 진료 기록, 유전정보, 생체측정 정보, 음성 패턴 등으로 다양하다. 본 호 1부에서는 의료영상과 음성/음향 신호를 인공지능 기술을 활용하여 질병을 진단 및 스크리닝하는 기술 동향에 대해 소개한다.

K-mRNA 백신을 위한 기술의 융합

2020년 3월 11일 세계보건기구(WHO)가 코로나-19에 대해 팬데믹을 선언한지 약 5개월만인 2020년 8월 영국은 세계에서 가장 먼저 코로나-19 백신 접종을 시작했다. 백신 접종 1호 주인공은 90세 영국 노인인 것으로 전 세계인들의 이목이 집중되는 가운데 미국 제약사 화이자(Pfizer)와 독일 바이오엔테크(BioNTech)가 공동 개발한 코로나-19 백신을 세계 최초로 접종받았다. 코로나-19 대유행으로 세계 역사상 가장 빠른 백신이 개발되었다. 이는 기존 DNA 방식의 백신과 다르게 항원, 병원체의 유전자의 형태만 파악하면 거기에 대응할 수 있는 유전정보만 합성해 사용하면 되기 때문에 신속한 대량생산이 가능한 mRNA 방식의 백신 덕분이다.

코로나-19 백신은 기존의 백신과 달리 신체 면역 반응을 유도하는 단백질 또는 단백질 생성 방법을 세포에 가르쳐, 특정 바이러스에 노출되었을 때 이에 대한 항체를 형성하도록 유도하도록 한다. 본 호 2부에서는 mRNA 백신 개발 배경, 구조체, 전달체, 제형 방법 및 평가 등에 대한 내용을 소개한다.

우리나라 정부는 국산 코로나-19 치료제·백신 등의 개발을 위해 2022년 5,265억을 투입하여 범정부 차원의 지원을 하기로 했으며, 특히 2023년까지 1개 이상의 국내 생산 코로나-19 mRNA 백신 개발 완료료 목표료 범부처가 협력해 지원하기로 했다. 이를 기반으로 하여 지속적인 연구개발과 각 해당 분야 연구자들의 협업을 통해 향후 발생할 가능성이 있는 새로운 감염병에 대비할 수 있는 백신 강국으로 도약할 수 있기를 기대해 본다.



융합연구리뷰

Convergence Research Review 2022 March vol.8 no.3



01

차세대 질병 진단 및 스크리닝 기술 관련 연구 동향

강상익((주)KT 융합기술원 선임연구원)

I 서론

1. 헬스케어 분야의 인공지능(AI, Artificial Intelligence) 기술

현대 인공지능(AI) 혁명은 한 연구 대회에서 시작되었다. 2012년은 연례 ImageNet 대회의 3번째 해였는데, 이 대회에 참가한 팀은 동물에서 풍경, 사람에 이르기까지 1,000개의 물체를 인식하는 컴퓨터 비전 시스템을 구축해야 했다. 처음 2년 동안 최고의 성적을 낸 팀은 75%의 정확도에도 도달하지 못했지만, 세 번째 실험에서는 교수와 그의 제자 3명으로 구성된 팀이 갑자기 이 성능을 넘어섰다. 무려 10.8% 포인트라는 압도적인 격차로 경쟁에서 승리했으며 그 교수는 제프리 힌턴(Geoffrey Hinton)이었고 그들이 사용한 기술을 딥 러닝(Deep Learning)이라고 했다(Krizhevsky, 2012). ImageNet 대회 4년차에는 거의 모든 팀이 딥 러닝을 사용하여 정확도를 향상시켰고 얼마 지나지 않아 딥 러닝은 이미지 인식을 넘어 자연어처리(NLP, Natural Language Processing), 음성인식(Speech Recognition) 기술, 로봇 등 광범위한 산업 분야에도 적용되었다.

의료 분야에서 AI의 사용 사례는 1990년대 후반으로 거슬러 올라간다. 이 때 처음으로 당시로서는 생소하였던 기계 학습(Machine Learning) 기술을 이용하여 의사가 의료 이미지에서 암을 식별하기 용이하도록 사용되었다. 시작은 미약했지만 AI와 헬스케어 기술의 결합은 앞으로 전 세계적으로 건강 결과를 개선할 수 있는 엄청난 잠재력을 가지고 있다. 예를 들어, 환자 데이터를 집계 및 평가하여 위험 분석을 개선할 수 있고, 방사선 영상 솔루션은 전문가가 이미지를 보다 효율적이고 효과적으로 평가하도록 지원할 수 있으며, 기계 학습 플랫폼을 이용하여 자동화된 일정 기능 및 챗봇을 통해 건강관리의 단위 비용을 절감할 수 있다. 또한 환자 치료에 시간을 할애할 수 있도록 전문가를 추천할 수 있다. 이러한 AI 건강 애플리케이션 중 일부는 COVID-19에 대한 대응으로 가속화되었다. AI는 약물 및 백신 연구, 환자 분류부터 물류 추적 및 감시 시스템, 중증 COVID-19 환자 예측에 이르기까지 광범위하게 적용되고 있다.

2. 헬스케어 분야의 디지털 전환(Digital Transformation)

AI 기술과 IT 기술의 발달로 ‘파괴적인 혁신’을 가지고 오는 디지털 전환(Digital Transformation)이 다양한 분야에서 진행되고 있다. 특히, COVID-19 유행과 더불어 의료, 헬스케어 분야는 전 세계적으로 급진적인 변화와 혼란을 겪고 있다. 이러한 변화는 의료, 헬스케어 분야의 패러다임 변화를 가속화하며 다음과 같은 특징을 가진다(Kharbanda & Imran, 2020).



* 출처 : Kharbanda & Imran(2020)

- **인구 건강관리** : 환자는 더 이상 개별 사례로 취급되지 않으며, 디지털 정보 교환을 통해 건강 데이터는 지역 사회, 국가 및 지역 수준에서 집계되고 있다. 건강 생태계의 모든 이해 관계자는 서로 다른 소스의 건강 관련 필수 정보에 접근(access)하고 공유하는 메커니즘을 만들고 있어 주요 의료 동향을 더 빠르고 정확하게 감지할 수 있다.
- **환자 중심성** : 특정 요구, 선호도 및 환자 가치에 맞게 치료 제공이 맞춤화되고 있다. 의료 서비스 제공자는 보다 개인화된 치료를 구축하는 데 중점을 둔다.
- **예방 및 평생 관리** : 의료 지식의 발전과 정보 보급 채널의 다양화는 환자의 인식을 변화시키고 건강관리를 위한 환자의 참여를 증가시키고 있다. 의료 서비스 제공자와 규제 기관은 사람들이 건강관리에 대해 보다 능동적인 접근 방식을 취하도록 장려하기 위해 의학적 상태, 증상 및 치료 옵션에 대한 지식을 전달하는 데에 중점을 두고 있다.

- **분산 치료** : 환자는 전통적인 지리적 경계를 넘어 고품질 치료에 접근할 수 있다. 원격 의료의 사용 증가는 의료 시설 간에 분산된 운영 모델을 가속화하고 있다.
- **비침습적 치료** : 의료 기술의 발전으로 최소한의 침습적(세균과 같은 미생물이나 검사용 장비의 일부 따위가 체내 조직 안으로 들어가는 방식) 치료 옵션이 생성되어 복잡한 물리적 인프라 요구 사항에 대한 의존도가 감소하고 치료 제공 기간이 단축된다. 이러한 치료 옵션은 병원 정보 시스템을 활용하여 병원에서 환자가 의료 서비스를 경험하는 방식을 근본적으로 바꾸고 있다.

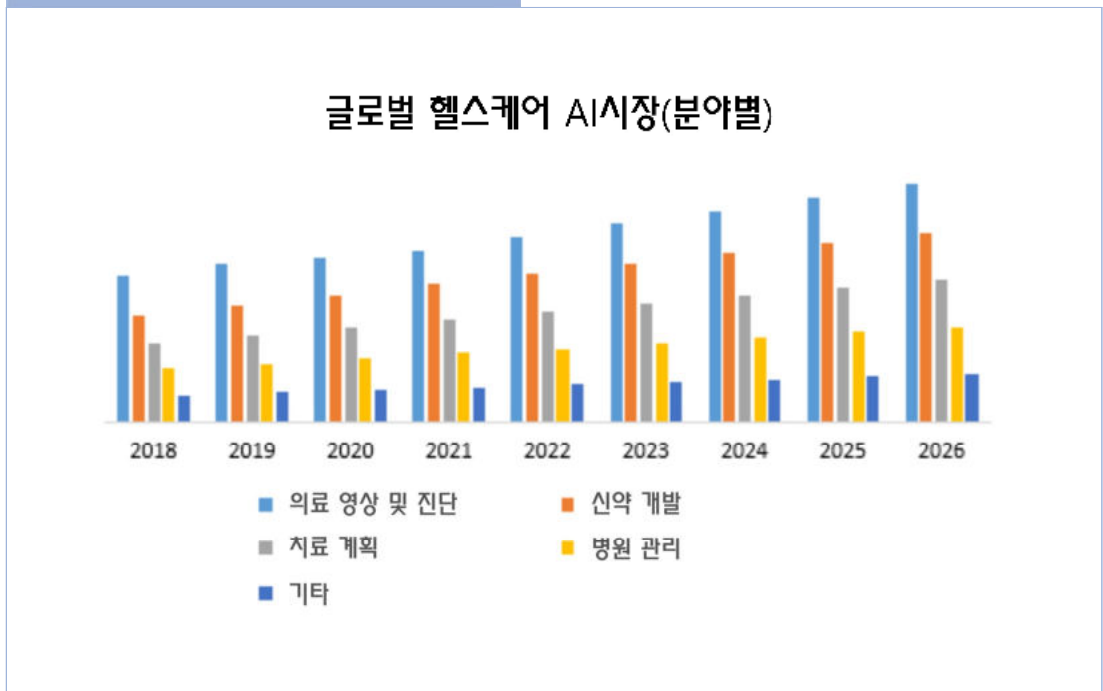
기존의 시스템에서 환자 중심의 개인화된 의료 서비스를 제공하기 위해서는 막대한 의료 인력과 비용이 필요하다. AI 기술은 이러한 서비스 제공을 위해 활용도가 높다. 의료 진단 및 의료 분야의 인공 지능은 과로한 의료 종사자와 시설에 안정적인 지원을 제공하여 업무 부담을 최소화하는 동시에 의료 종사자의 효율성을 극대화할 수 있다.

의료 진단의 AI 기술은 의료 의사 결정, 관리, 자동화, 관리 및 워크플로(Workflow)를 지원할 수 있다. 암 진단, 의료영상에서 중요한 발견 분류, 급성 이상 증상 알림, 생명을 위협하는 사례의 우선순위를 정하는 데 활용되며, 심장 부정맥 진단, 뇌졸중 결과 예측, 만성 질환 관리 등 전반적인 의료 영역에 적용될 수 있다. AI는 데이터, 알고리즘, 분석, 딥러닝 등의 기술을 기반으로 의료 산업과 환자의 요구 사항에 맞춰 지속적으로 성장하고 적응하고 있다. 지난 몇 년 동안 의료 진단 분야의 AI 기술은 의료 산업이 느끼는 극도의 부담을 줄이는 것과 동시에 의료 표준을 변화시키는 엄청난 가능성을 보여주었다.

3. 헬스케어 인공지능(AI) 시장 및 글로벌 플레이어

글로벌 의료 인공지능 시장은 2018~2026년, 총 8년 기간 동안 연평균 34% 성장할 것으로 전망되며 시장은 1,050억 달러에 이를 것으로 예상된다(Maximize Market Research, 2019). 의료 인공지능은 크게 의료영상 및 진단, 신약 개발, 병원 관리 등으로 나눌 수 있으며 각 분야별 성장 예측은 아래의 <그림2>와 같다. 여기서 주목할 만한 점은 세계 헬스케어 AI 시장에서 여러 분야 중 의료영상 및 진단 시장이 가장 큰 점유율을 차지하고 있으며 그 성장세 또한 가파를 것으로 예측된다는 점이다.

그림 2. 글로벌 헬스케어 인공지능 시장



* 출처 : Maximize Market Research(2019)

II 질병 진단 및 스크리닝 기술

1. 영상 기반 질병 진단 및 스크리닝 기술

앞서 언급했던 1990년대 후반, 암을 식별하기 위한 머신러닝 적용 사례처럼 AI 기반의 진단기술은 X-Ray, CT(Computed Tomography), MRI(Magnetic Resonance Angiography)와 같은 영상 데이터를 이용한 방법이 일반적이다. 실제로 의료 분야에서 AI에 관한 논문은 2007-2008년 연간 약 100-150건에서 2016-2017년 연간 700-800건으로 급격히 증가했으며, MRI와 CT 의료영상 데이터 기반 논문은 현재 논문의 50% 이상을 차지한다(Filippo, 2018). 의료영상 데이터의 양이 기하급수적으로 증가하고 AI 기술이 고도화되어 인간의 눈으로 감지하기 어려운 영상을 쉽게 판독할 수 있게 됨에 따라 의료영상 진단은 이제 주관적인 지각 기술에서 보다 객관적인 과학으로 이동하고 있다. 영상 기반 AI 진단 및 스크리닝 기술에 대한 사례를 통해 동향을 파악해본다.

1.1. 국내 사례

1.1.1. 뷰노(VUNO)

뷰노는 식품의약품안전처가 국내 최초로 인공지능 기반 의료기기를 승인한 업체로, 딥 러닝 엔진을 사용하여 사람 손에 대한 X선 스캔을 읽어 골격 연령을 즉시 결정하는 영상 진단기기를 개발했다. 이전에는 의사가 수동으로 참고 도서를 기반으로 연령이 표시된 뼈 이미지를 찾아 실험 대상자의 이미지와 비교하여 판단하였는데 이 과정은 평균 5분 이상 소요되었다. 뷰노에 따르면 골 나이 진단기기를 사용하면 진단 정확도를 8% 높이고 진단에 필요한 시간을 40% 줄일 수 있다고 한다(Kim et al., 2017). 이 장치는 어린이 성장 클리닉에서 어린이가 잠재적으로 얼마나 더 성장할 수 있는지 예측하거나 성장 호르몬 결핍과 같은 소아 성장 장애에 대한 치료 계획을 안내하는 데 사용하도록 설계되었다.

그림 3. 골 나이 진단기기



* 출처 : 뷰노 사이트

뷰노는 골 나이 진단기기를 시작으로 다양한 의료영상 기반의 AI 솔루션을 개발하였는데 그 중 하나는 CT 기반 폐결절 검출 AI 솔루션이다. 폐결절은 폐에 생기는 직경이 3cm 이하인 둥근 그림자로 폐암 초기의 징후일 수 있어 조기 발견이 무엇보다 중요하다. 정부는 2019년 8월부터 고위험군(만 54세~74세)을 대상으로 2년마다 폐암 검진을 시작했다. 뷰노의 CT 영상 기반 AI 솔루션을 이용하여 1분 이내 병변의 크기와 부피를 감지하고 정량화한다.

그림 4. CT 기반 AI 솔루션



* 출처 : 뷰노 사이트

1.1.2. 루닛(Lunit)

루닛은 2019년 유방암 진단 AI 솔루션에 대해 식품의약품안전처의 승인을 받았다. 유방암은 가장 흔한 여성암 중 하나로 전체 여성암의 24%를 차지하나, 유방촬영술을 통한 진단이 쉽지 않다. 유방촬영술을 통해 유방암이 의심되는 환자 중 실제로 조직검사로 암 진단을 받는 환자는 29%에 불과하다. 승인된 AI 기반 영상 진단 방법은 유방 조영술 이미지를 분석하여 유방암이 의심되는 병변의 위치와 감지된 병변의 이상 점수를 표시한다. 세브란스병원, 서울아산병원, 삼성서울병원 등 국내 유수의 의료기관과 공동으로 유방암 AI 기술을 개발하였다.

루닛에 따르면, 이 알고리즘은 악성 병변만 표시하고 양성 병변은 자동으로 무시해 의사의 신속하고 정확한 진단을 돕도록 설계됐다. 50,000건의 유방암 사례를 포함하여 200,000건 이상의 유방 조영술 사례에 대한 학습을 통해 의료 AI 솔루션을 개발했다(Kim et al., 2020).

그림 5. 유방 조영술 진단 AI 솔루션

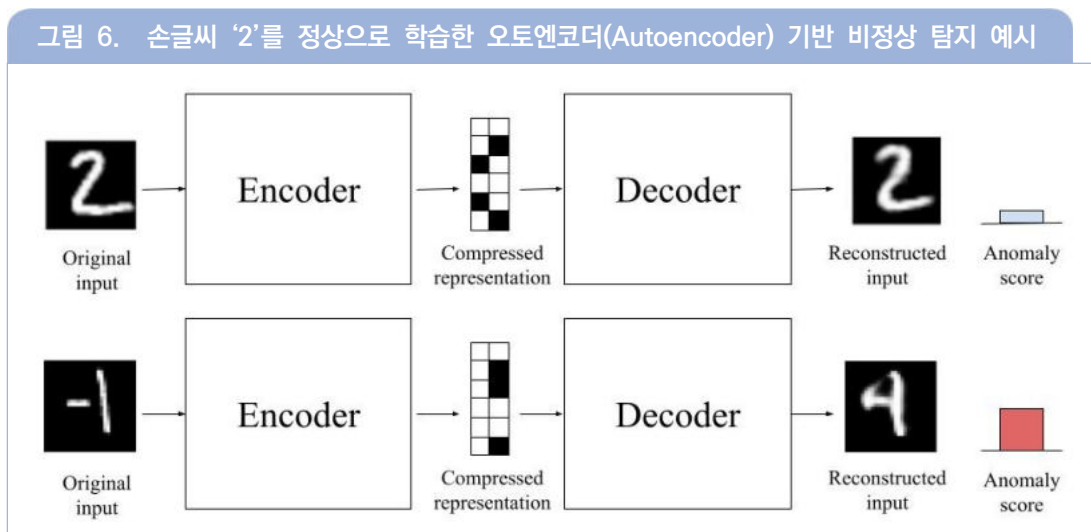


* 출처 : 루닛 사이트

1.1.3. 한국기계연구원

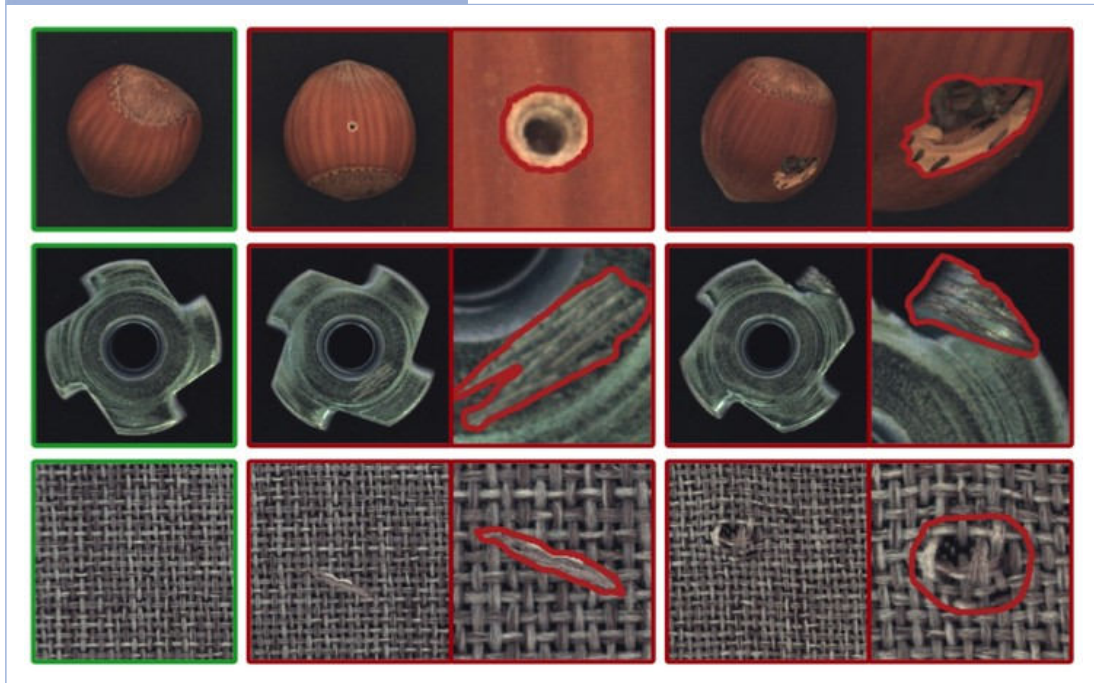
AI가 적용되는 대표적인 방법은 대량의 데이터를 기반으로 특정한 패턴을 파악하고 분석해서 목표 패턴을 분류(Classification) 하는 기술이지만, 의료 분야에서는 대부분의 질병이 몇 가지의 패턴으로 분류가 되지 않기 때문에 기존의 AI 기술만 적용하기 어렵다. 하지만 최근 AI 기반 비정상 탐지(Anomaly Detection) 기술의 발달로 인하여 특정할 수 없는 질병의 경우도 AI가 판단할 수 있게 되었다.

AI 기반 비정상 탐지의 대표적인 알고리즘으로 오토엔코더(Autoencoder)가 있다. 오토엔코더의 비정상 탐지 방법은 먼저, 정상 데이터만 사용하여 압축(Encode), 복원(Decode)하는 과정을 학습을 하게 되고 최종적으로 학습된 모델을 이용해 데이터를 입력하게 되면 정상인 경우는 앞서 학습한 대로 동일하게 원본과 흡사하게 복원한다. 그러나 비정상인 경우는 정상과 다른 데이터 분포를 압축하는 상황에서 큰 데이터 손실이 일어나게 되고 따라서 복원된 데이터와 입력 데이터 사이에 큰 차이가 생기게 된다. 이 차이를 비정상 점수(Anomaly Score)로 판단하고 최종적으로 임계값(Threshold) 이상일 때 비정상을 탐지하게 된다. 이 기술은 의료영상뿐만 아니라 손상된 알약, 불량 부품 검출, 사이버 침입, 비정상적인 네트워크 접속 등 다양한 분야에 응용되고 있다.



* 출처 : 저자 작성

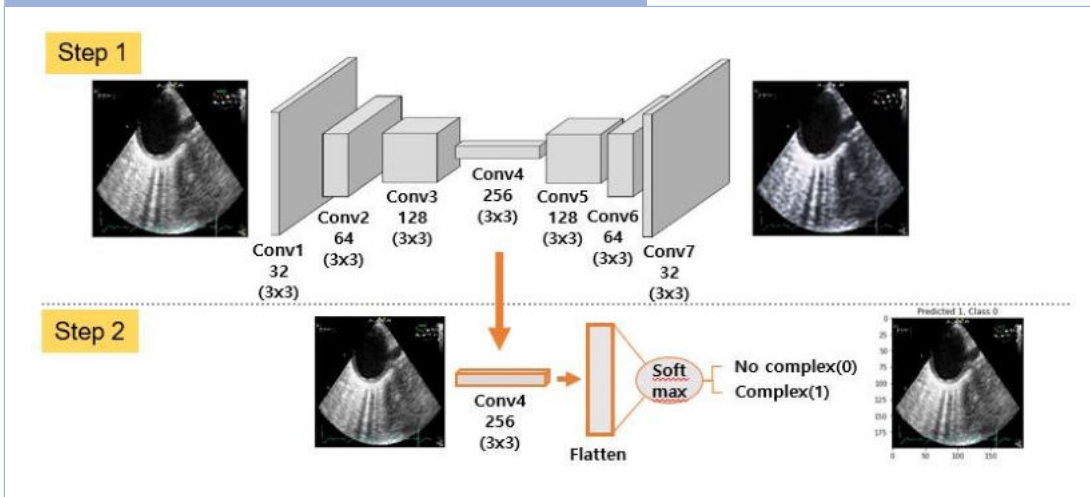
그림 7. 영상 기반 비정상 탐지 예



* 출처 : Bergmann et al.(2019)

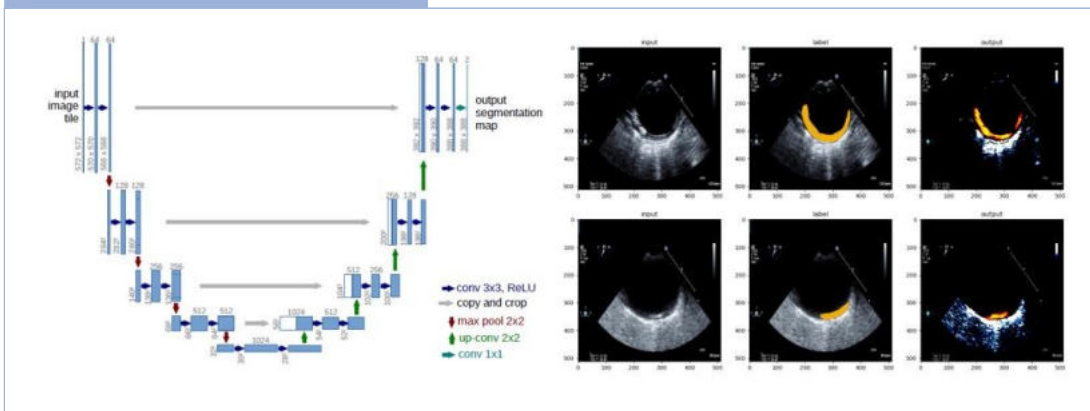
한국기계연구원 신뢰성평가 연구실 연구팀은 대전성모병원 심장내과 연구진과 함께 뇌경색 환자에게 일어날 수 있는 대동맥 동맥경화 진단을 위한 초음파 영상 분석 방법으로 오토엔코더와 U-net 모델(이미지 분할을 위한 인공지능망으로 구조적으로 표현하였을 때 U자 형태를 갖는 딥 러닝 방법)을 기반으로 대동맥 경화성 플라크(Plaque, 동맥경화를 유발하는 혈관 내부의 이물질을 말하며, 혈액의 칼슘 등과 같은 성분과 결합되어 혈관을 좁게 하는 원인이 되는 물질)의 상태에 대해 정확도 80% 수준에 달하는 진단 알고리즘을 개발했다.

그림 8. 오토엔코더(Autoencoder) 모델 적용 사례



* 출처 : 한국기계연구원

그림 9. U-net 모델 적용 사례



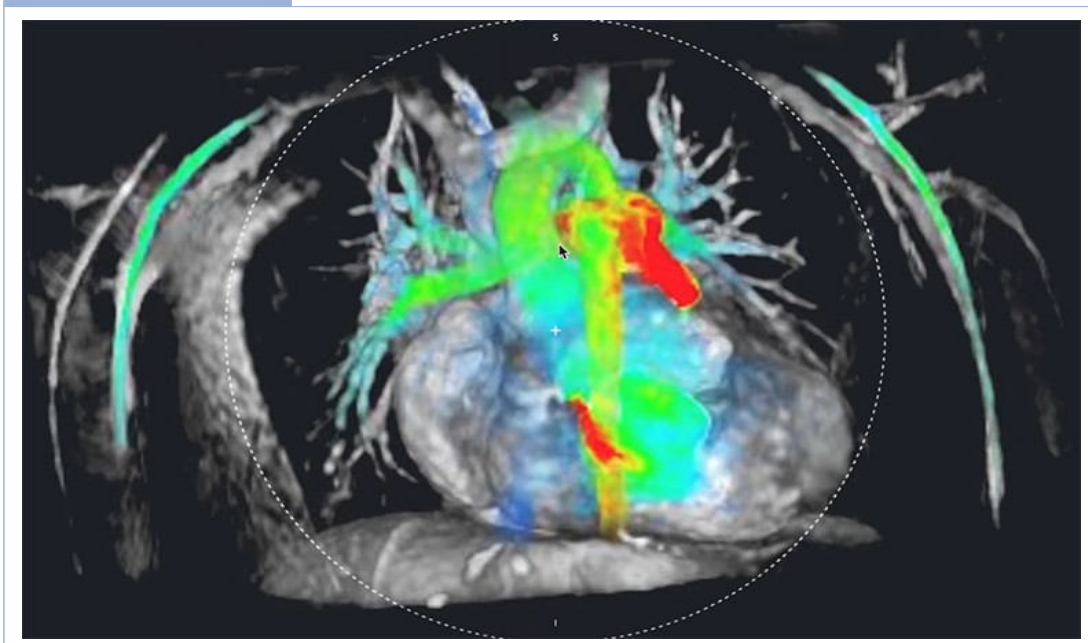
* 출처 : 한국기계연구원

1.2. 해외 사례

1.2.1. Arterys

Arterys는 스탠포드 대학의 대학원생이 설립한 AI 기반 의료영상 스타트업이다. 신생아와 심장 결함이 있는 어린이에 대한 진단을 하는 것으로 시작했다. 당시 소아심혈관 질환은 초음파로 진단이 되었고 혈류량의 정량화 없이 심장의 일부만 볼 수 있었다. Arterys는 단 10분 이내에 혈류를 시각화하고 정량화하는 4D Flow 기술을 개발했다. 다양한 병원의 시스템에 적용하기 위해 클라우드 컴퓨터 처리를 할 수 있는 시스템을 적용하여 웹 브라우저에 액세스할 수 있는 사람은 누구나 Arterys 사이트에 접속하여 역류를 정량화하고 심장 결함이 있는 어린이에게 수술이 필요한지의 여부를 결정할 수 있다. 초기 인공지능망 학습을 위해 1,000 건의 임상사례를 학습했으며 매번 새로운 사례를 검토하여 시스템의 성능을 향상시키고 있다. 이 시스템은 미국 식품의약국(FDA, Food and Drug Administration)이 최초로 승인한 보건의료 분야 클라우드 기반 딥 러닝 시스템으로 이러한 기술을 기반으로 X-Ray를 통한 골절, 탈구, 기흉, CT에서 뇌졸중 감지, MRI에서 뇌종양 진단 등 다양한 의료영상 진단으로 확대하고 있다.

그림 10. 4D flow



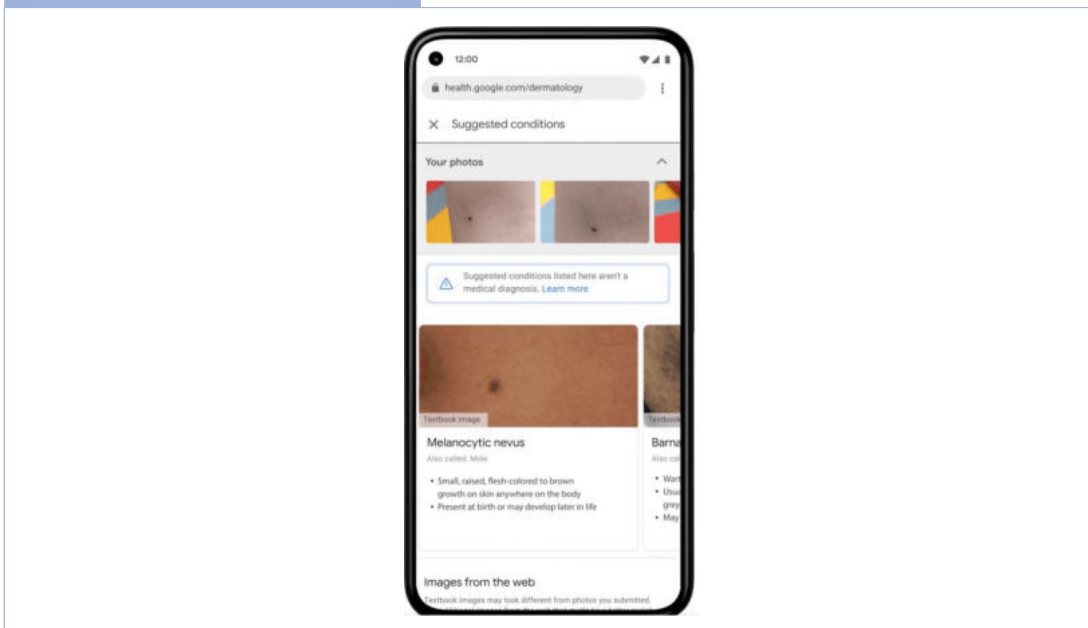
* 출처 : Arterys 사이트

1.2.2. Google

Google은 2021년 개최된 개발자 컨퍼런스에서 피부 문제를 보다 쉽게 파악할 수 있는 AI 기반 앱을 출시한다고 발표하였다. 도구를 실행한 후 휴대전화 카메라를 사용하여 피부, 머리카락 또는 손톱을 다양한 각도에서 세 가지 이미지를 촬영하기만 하면 피부 유형, 문제가 발생한 기간과 기타 증상에 대한 질문을 받게 된다. AI 모델은 질문에 대한 답변을 분석하여 학습된 288개의 피부 질환 중 가장 유사한 질환 목록을 제공한다. 이러한 모바일 앱 기반의 접근 방법은 전문적인 의료 장비를 이용한 진단방법 보다는 성능이 낮지만 비침습적으로 쉽게 질병을 스크리닝 할 수 있다는 장점을 가진다.

Google은 AI 기반 피부 진단기술을 위해 3년이 넘는 기계 학습 연구 및 제품 개발을 진행하였다. Nature Medicine지에 실린 연구는 피부 질환 평가에 대한 딥 러닝 접근 방식을 선보였으며 해당 연구 결과는 AI 시스템이 미국의 인증을 받은 피부과 전문의와 동등한 정확도를 달성할 수 있음을 보여주었다(Liu et al., 2020). 피부 진단 모델은 나이, 성별, 인종 및 피부 유형과 같은 요인을 고려하고 창백한 피부부터 갈색 피부까지 다양한 인구 통계에 걸쳐 약 65,000개의 이미지와 진단된 피부 상태의 사례 데이터, 선별된 수백만 개의 피부 문제 이미지 및 수천 개의 건강한 피부 예를 포함하는 비식별화 된 데이터를 사용하여 개발되었다.

그림 11. AI 기반 피부진단 앱

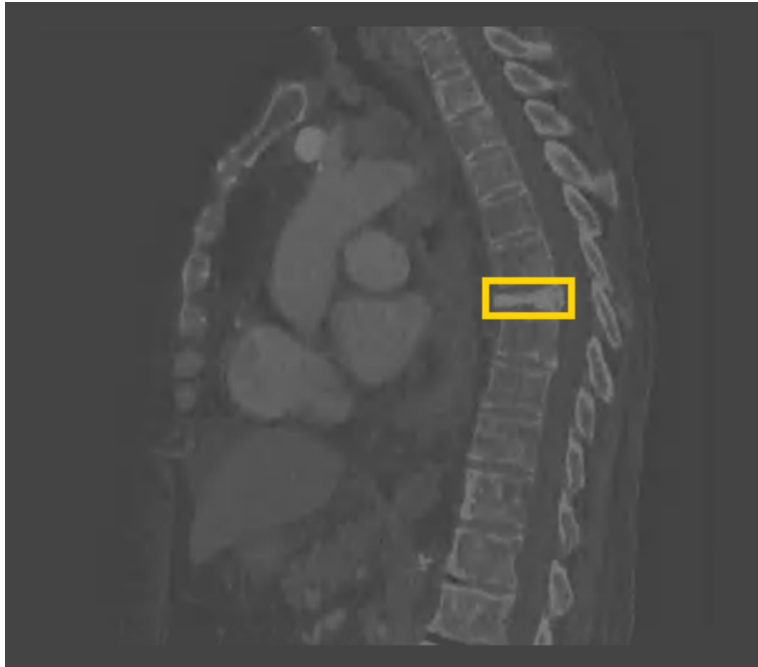


* 출처 : Google 사이트

1.2.3. Zebra Medical Vision

전 세계 여성의 50%와 50세 이상 남성의 4분의 1은 일생 동안 골다공증 골절을 겪고, 매년 미국에서만 200만 건의 골절이 발생한다. 미국 골다공증 재단(NOF, National Osteoporosis Foundation)에 따르면, 골절로 인해 미국에서 연간 약 520억 달러의 비용이 발생하는데 그 중 75%가 발견되지 않는다. Zebra Medical Vision의 VCF(Vertebral Compression Fracture, 척추압박 골절) AI 진단 솔루션은 추가적인 영상 또는 방사선 없이도 치료가 가능하게 하고 질병 탐지율을 크게 높인다. AI 기반의 VCF 진단 기술로 CPT(Current Procedural Terminology, 의료행위분류체계) 카테고리 III 코드 승인을 업계 최초로 발표했다. CPT 코드는 미국에서 각각의 진료 행위에 부여하는 의료수가 코드로 미국 의사협회(AMA, American Medical Association)에서 승인하며 카테고리 III은 임시 코드이지만 의료영상 기반 AI 진단기술 중에서 최초의 발급 사례이다.

그림 12. VSF 진단 예시



* 출처 : Zebra Medical Vision 사이트

2. 음성/음향 기반 질병 진단 및 스크리닝 기술

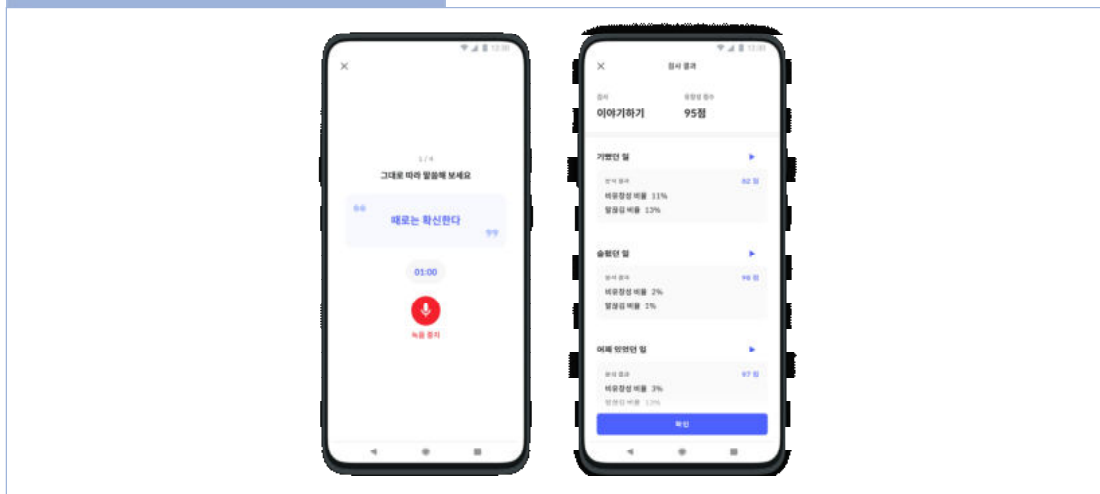
음향 신호를 이용한 질병 진단 및 스크리닝 방법은 1816년 프랑스 의사 르네 라에네크(René Laennec)가 발명한 청진기가 최초라고 할 수 있다. 오래된 역사에 비해 X-Ray, CT, MRI, 초음파 등의 의료영상을 이용한 진단 방법과 비교하면 발전 속도가 더딘 것이 사실이다. 하지만 앞서 언급한 헬스케어 분야의 패러다임 변화 중 사용자 중심의 평생관리를 생각해 본다면 모바일 기기의 마이크나 AI 스피커 등을 이용하여 질병을 스크리닝 하거나 진단할 수 있다면 발전 가능성은 매우 높다고 할 수 있다. 최근 연구개발되고 있는 음성/음향 기반 AI 진단 및 스크리닝 기술 관련 국내외 사례를 통해 동향을 파악해본다.

2.1. 국내 사례

2.1.1. 실비아 헬스

중앙치매센터에 따르면, 2019년 기준 국내 연간 치매 예방 및 관리 비용은 총 15조 1,700억 원에 달하며 치매안심센터에서 시행한 치매 선별 검사는 436만 건 이상이다(중앙치매센터, 2019). 실비아 헬스는 노화 과정 속에서 나타나는 다양한 정신건강 질환을 AI 기술로 해결하는 국내 스타트업이다. ‘실비아’라는 모바일 서비스를 제공하고 있으며 병원을 가지 않고 AI를 이용하여 비대면으로 인지 건강을 평가, 관리하여 의료 소외 지역의 접근성을 높이고 있다.

그림 13. 모바일 서비스 ‘실비아’



* 출처 : 실비아 헬스 사이트

2.1.2. Soundable Health

소변이 건강에 대한 정보뿐만 아니라 기저질환에 대한 정보까지 제공할 수 있다는 사실을 아는 사람은 많지 않다. 건강관리 스타트업인 Soundable Health는 AI 기술을 활용하여 소변 소리를 분석하는 진단 모바일 애플리케이션을 개발하였다.

Soundable Health의 PRIVY라는 모바일 애플리케이션은 스마트폰으로 소변 소리를 녹음하고 녹음된 소리를 통해 만성 질환으로 이어질 수 있는 증상을 추적하고 환자와 의료 제공자에게 모니터링 결과를 제공한다. 요로유량계는 의사가 비뇨기 기능을 평가하는 데 사용하는 표준 진단 검사이다. 그러나 기존의 요로유량측정법은 환자가 병원을 방문하여 검사를 받아야 하기 때문에 장기적으로 원격 모니터링이 불가능하여 효율성이 제한적이다. PRIVY는 양성 전립선 비대증(BPH, Benign Prostatic Hyperplasia), 과민성 방광(OAB, OverActive Bladder) 및 기타 만성 질환 환자의 조기 발견, 치료 및 관리를 가능하게 하며 미국 FDA에서 의료목적의 사용을 허가 받았다.

그림 14. 소변 소리로 질병 바이오마커 추정



* 출처 : Soundable Health 사이트

2.1.3. (주)KT

연하장애(Dysphagia)는 음식물이 식도가 아닌 기도로 넘어가서 발생하는 질환으로, 이것으로 인하여 섭취하는 음식의 종류가 제한되어 영양실조 등과 같은 질환이 유발되고, 심할 경우 흡인성 폐렴으로 사망에까지 이를 수 있다. 특히, 최근 연구결과(장희경 외, 2019)에 따르면, 약 24%의 급성 뇌졸중 환자에서 연하장애가 발견이 되며 고령화가 급속도로 진행됨에 따라 노화로 인한 근육 손실로 삼킴 조절 능력이 떨어져 연하장애로 악화되는 사례도 늘어나고 있다(오초롱, 2019).

연하장애를 진단하기 위한 대표적인 검사로 VFSS(Video Fluoroscopic Swallowing Study, 영상 투시 연하 검사)를 이용한다. 이 방법은 X-Ray를 이용하여 물, 죽 등에 조영제를 섞어 환자가 순차적으로 삼키는 과정을 통해 기도로 흡인 여부를 실시간으로 확인하여 침투 흡인 척도(PAS, Penetration Aspiration Scale)를 판단하는 검사이다. 이 검사는 침습적인 검사방법으로 방사선에 노출된다는 점과 조영제인 황산바륨이 기도로 흡인되는 등의 여러 위험 요소를 가지고 있다.

그림 15. VFSS 연하장애 검사 방법



* 출처 : 창원 희연병원 자료

연하장애를 보다 쉽게 조기에 판단하기 위해 KT와 대한연하장애학회 컨소시엄(서울아산병원, 강남세브란스 병원, 길병원) 연구진은 2021년 5월 사운드AI 기반 공동연구를 위한 업무협약(MOU)을 체결하여 연구를 진행하였다. 음성 수집은 실제 가정 내에서 간단한 스크리닝을 위한 검사를 위해 안드로이드 모바일 앱을 이용하여 녹음하였고 각 병원에서 VFSS 검사를 진행 시 전, 후 모음(/a/, /i/, /u/)을 발화한 음성 데이터를 서버로 수집하여 분석을 진행하였다. 연구기간 동안 총 88명의 대상자(정상인, 환자)의 데이터를 수집하였다. 비정상 탐지에 강인한 성능을 보이는 오토엔코더(Autoencoder)를 기반으로 개발한 연하장애 검출 기술의 연하장애 판단 정확도는 약 85%에 달하였다. 앞으로 실 데이터를 보강하고 AI 알고리즘을 보다 고도화 한다면 평소 빈번한 사례나 목이 불편한 증상 등으로 연하장애 의심 증상이 있을 경우 가정 내에서 식사 전, 후 혹은 물을 섭취하기 전, 후 음성을 발화하여 모바일 기기를 통한 손쉬운 연하장애 스크리닝 서비스를 제공받을 수 있을 것이다.

2.2. 해외 사례

2.2.1. Winterlight Labs

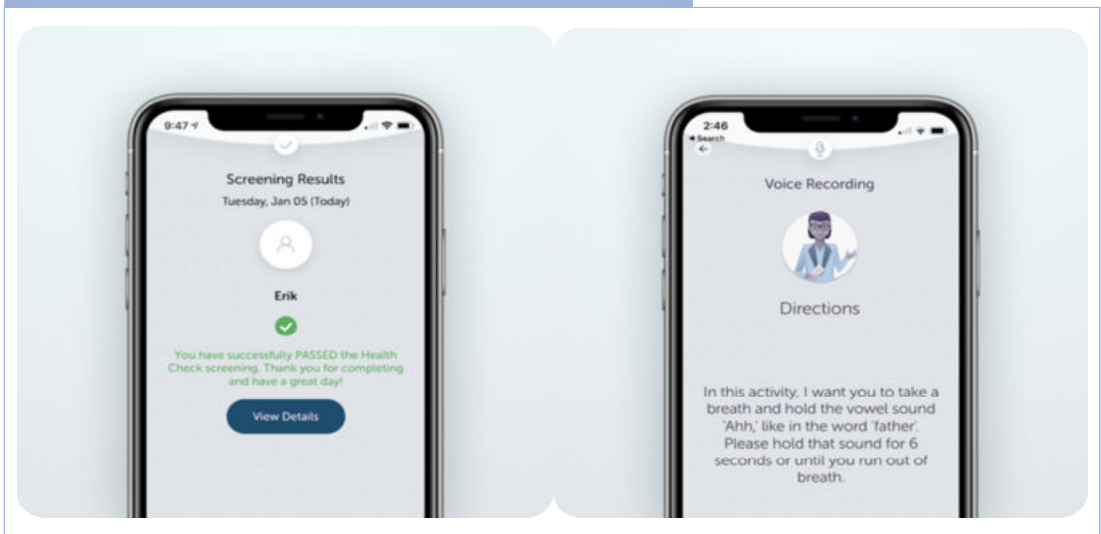
토론토에 기반을 둔 음성 분석 및 디지털 바이오마커 기업인 Winterlight Labs는 2020년 국제 알츠하이머 컨퍼런스(AAIC, Alzheimer's Association International Conference)에서 디지털 건강 프로젝트를 발표했다 (Robin et al., 2020). 음성 및 언어에서 550개 이상의 특징을 추출하고 AI를 사용하여 알츠하이머에 대한 디지털 바이오마커를 생성하는 기술을 개발하는 프로젝트이다. 검진 대상자의 2분 연설에 대한 음성 데이터를 이용하여 알츠하이머 환자와 건강한 노인을 구별한 결과, 기술의 정확도가 91%로 나타났다. 음성 기반의 알츠하이머 검출 기술은 질환으로 인한 목소리의 변화뿐만 아니라 문장의 구조나 문법의 오류 등과 같은 특징을 통하여 판단한다. 이러한 언어에 대한 의존성을 고려하여 현재 4개의 언어(영어, 프랑스어, 스페인어 및 독일어)로 제공하고 있으며 유럽, 미주 및 호주 등에 배포되었다. Winterlight Labs는 신경과학 (Neuroscience) 관련 상위 10개 제약회사 중 5개와 R&D 협력 관계를 맺고 있다.

2.2.2. Sonde Health

Sonde Health는 오디오 신호 처리 및 기계 학습을 사용하여 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 증상을 감지하는 기술을 개발하였다. 100만 개 이상의 음성 샘플과 80,000명의 개인에 대한 연구를 기반으로 구축된 Sonde Health의 건강 상태 모니터링 기술은 사람의 생리 변화로 인한 음성의 미묘한 변화를 감지하고 분석한다.

Sonde Health에서 제공하는 모바일 플랫폼은 6초 음성 샘플로 여러 호흡기 질환에서 발견되는 기침, 숨 가쁨, 가슴 답답함 또는 통증과 같은 증상을 70% 이상의 정확도로 감지한다. Sonde Health의 기술은 건강 검진에 몇 초 밖에 걸리지 않고 결과가 대부분의 모바일 장치를 통해 실시간으로 전달되기 때문에 대규모 인구의 일일 검진이 가능하며 COVID-19 또는 인플루엔자 등과 같은 호흡기 질환의 확산을 줄일 수 있다.

그림 16. 음성 샘플을 이용한 호흡기 질환 스크리닝 앱

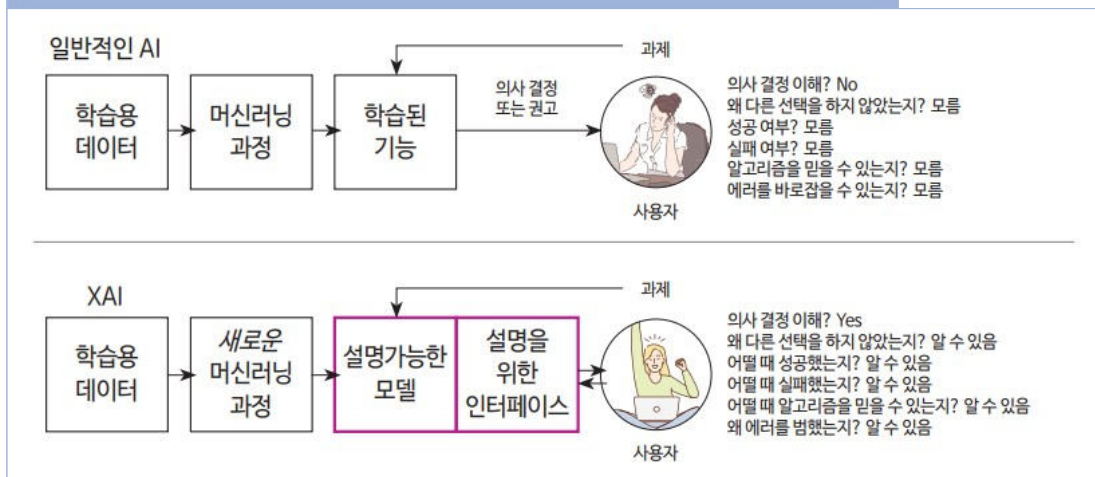


* 출처 : Sonde Health 사이트

III 결론

2018년 세계보건총회(WHA, World Health Assembly)에서 모두를 위한 평등하고 저렴하며 보편적인 건강 관리를 촉진하는 데 있어 AI를 포함한 디지털 기술과 의료기술 융합의 중요성을 인식했다. 그리고 현재 COVID-19 유행은 많은 문제를 가져오기도 하였지만 신약개발 시 AI 기술을 이용하여 치료제의 효능을 사전 예측하는 등 의료 분야에서 AI 기술로 만들어 낼 수 있는 긍정적인 가능성을 강조하는 역할을 하고 있다. 지금까지 살펴본 영상 및 음성 기반의 AI 기술을 이용한 질병 진단 및 스크리닝 사례와 같이 각국의 의료기기 승인이나 의료수가 책정 등 AI 기술이 실제 보편적인 의료의 영역에 포함되는 것에 대해 막한 걸음을 걷기 시작했다.

그림 17. 일반적인 AI와 설명가능 인공지능(XAI, Explainable AI)의 차이



* 출처 : 한국보건산업진흥원(2021)

하지만 앞으로 의료 분야에 AI 기술이 더욱 확대 적용되기 위해서는 기존의 AI 알고리즘이 가지고 있는 원인과 결과를 설명할 수 없는 블랙박스 문제, 학습 데이터의 분포에 따른 편향성 문제, 기술의 발전을 따라가지 못하는 제도 문제 등 많은 걸림돌을 풀어나가야 할 것이다. 최근 이러한 문제를 해결하기 위해 설명 가능한 AI(XAI, eXplainable Artificial Intelligence) 기술, AI 기술에 대해 편견을 가지지 않도록 공정성을 가지는 방안에 대한 협의와 세계 각국의 AI 기반 소프트웨어 의료기기에 대한 제도 수정 등의 노력이 시작되고 있다. 이러한 노력을 통해 보다 진화된 AI 기술의 적용으로 COVID-19 대유행 종식과 더불어 평등하며 보편적인 건강에 다가갈 수 있을 것이다.

저자_ 강상익(Sang Ick Kang)

• 학력

인하대학교 전자공학 박사
인하대학교 전자공학 석사
인하대학교 전자공학 학사

• 경력

現) (주)KT 융합기술원 컨버전스연구소 선임연구원

참고문헌

<국내문헌>

- 1) (오초롱, 2019) : 오초롱. "국내외 고령자 식품 개발 실태 및 산업 동향: 연하곤란 중심." *Culinary Science & Hospitality Research* 25.6 (2019): 194-201.
- 2) (장희경 외, 2019) : 장희경, 윤숙경, 길초롱. "급성 뇌졸중 입원 환자의 연하장애 유병률과 관련요인." *문화기술의 융합* 5.1 (2019): 417-428.
- 3) (중앙치매센터, 2020) : 2019 중앙치매센터 연차보고서
- 4) (김보라 외, 2021) : 김보라, 권오연. "의료 인공지능의 한계를 뛰어넘는 설명 가능한 인공지능 기술, XAI", 보건산업 브리프, Vol.340, 한국보건산업진흥원.

<국외문헌>

- 5) (Bergmann et al., 2019) : Bergmann, P., Fauser, M., Sattlegger, D., Steger, C., "MVTec AD--A comprehensive real-world dataset for unsupervised anomaly detection." *Proceedings of the IEEE/CVF conference on computer vision and pattern recognition*. 2019.
- 6) (Kim et al., 2020) : Kim, H. E., Kim, H. H., Han, B. K., Kim, K. H., Han, K., Nam, H., Lee, E. H., Kim, E. K. et al. "Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: a retrospective, multireader study." *The Lancet Digital Health* 2.3 (2020): e138-e148.
- 7) (Kim et al., 2017) : Kim, J. R., Shim, W. H., Yoon, H. M., Hong, S. H., Lee, J. S., Cho. Y. A., Kim. S. "Computerized bone age estimation using deep learning based program: evaluation of the accuracy and efficiency." *American Journal of Roentgenology* 209.6 (2017): 1374-1380.
- 8) (KPMG, 2018) : KPMG. 2018. "Investment for Healthcare Soars, Insights Report."
- 9) (Krizhevsky et al., 2012) : Krizhevsky, A., Sutskever, I., Hinton, G. E., "Imagenet classification with deep convolutional neural networks." *Advances in neural information processing systems*, 25 (2012).

- 10) (Liu et al., 2020) : Liu, Y., Jain, A., Eng, C., Way, D. H., Lee, K., Bui, P., Kanada, K., Marinho, G., Gallegos, J., Gabriele, S., Gupta, V., Singh, N., Natarajan, V., Hofmann-Wellenhof, R., Corrado, G. S., Peng, L. H., Webster, D. R., Ai, D., Huang, S. J., Liu, Y., Dunn, R. C., Coz., D., "A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases." Nature medicine 26.6 (2020): 900-908.
- 11) (Pesapane et al, 2018) : Pesapane, F., Codari, M., Sardanelli, F., "Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine." European radiology experimental 2.1 (2018): 1-10.
- 12) (Robin et al., 2020) : Robin, J., Xu, M., Kaufman, L. D., Simpson, W., "Comparing longitudinal changes in speech-based digital measures in cognitively healthy, possible cognitive impairment, and MCI/AD individuals." Presented at the Alzheimer's Association International Conference. 2020.
- 13) (Kharbada & Imran, 2020) : Kharbada, V., Imran, S., Hospital Information Systems for the digitally-enabled era, auto, arthur D. little, 2020.

<기타문헌>

- 14) 실비아 헬스 사이트. <https://silvia.io>
- 15) Google I/O 2021 사이트. <https://io.google/2021/?lng=en>
- 16) Winterlight Labs 사이트. <https://winterlightlabs.com>
- 17) ARTERYS 사이트. <https://www.arterys.com>
- 18) 루닛 사이트. <https://www.lunit.io/ko>
- 19) Maximize Market Research 사이트.
<https://www.maximizemarketresearch.com/market-report/global-healthcare-artificial-intelligence-market/9847/>
- 20) Sonde Health 사이트. <https://www.sondehealth.com>
- 21) Soundable Health 사이트. <https://www.soundablehealth.com>
- 22) 뷰노 사이트. <https://www.vuno.co>
- 23) <https://www.zebra-med.com/>



융합연구리뷰

Convergence Research Review 2022 March vol.8 no.3



02

K-mRNA 백신을 위한 기술의 융합

방은경(한국과학기술연구원 선임연구원)

I 서론

1. 감염병의 시대

의료기술의 비약적인 발달에도 불구하고 21세기에 들어서면서 5-7년을 주기로 감염병이 유행하고 있다. 코로나-19를 포함한 이러한 감염병의 대부분은 인수공통성을 가지는 RNA(RiboNucleic Acid, 리보핵산) 바이러스였다. 인수공통감염병이란 인간-가축 간 전파가 가능한 전염병으로 에볼라(Ebola) 바이러스, 지카(Zika) 바이러스 또한 인수공통감염병에 해당한다. 유네스코에서는 이러한 현상을 과학과 문명의 발달에서 기인한 것으로 보았다. 즉, 가축의 사육이 증가하여 인간과 가축의 삶터가 공유되고, 무분별한 개발로 야생동물의 서식지가 파괴되며, 야생동물의 거래량이 증가하여 이로 인해 야생동물과의 접촉이 늘어나는 한편, 한 지역에서 발생한 전염병이 무역 및 여행의 확대로 국소적인 유행에 머무르지 않게 되었기 때문이다. 인수공통감염병은 진드기나 모기뿐 아니라 다양한 척추동물(설치류, 조류, 돼지, 박쥐 등)을 매개로 하여 인간에게 감염이 되기 때문에 건강 및 보건의 범위를 인간이 살아가는 환경뿐 아니라 주변 생물의 건강까지 확대하여 살펴보는 '원헬스(One health)'의 개념이 등장하기도 하였다.

코로나-19는 박쥐를 매개로 하여 인간에게 감염이 되었다고 알려진 RNA 바이러스이다. 수천 년간 인류와 함께했던 천연두는 DNA 바이러스로써 돌연변이가 적고 백신의 효과가 오래 지속되었기 때문에 인류가 백신으로 퇴치한 최초의 바이러스가 되었다. 하지만, RNA 바이러스는 DNA 바이러스 대비 변이가 쉬워, 백신이나 치료제에 대한 내성을 가진 바이러스로 빠르게 변화할 수 있어 백신을 이용한 예방과 치료제 개발이 어렵다. 평생 한 번 접종하는 천연두 백신과 달리 RNA 바이러스인 인플루엔자 백신은 매년 접종해야 하는 이유이다. 세계 10대 전염병(에이즈, 스페인독감, 아시아독감, 홍콩독감, 콜레라, A형 신종 인플루엔자, 에볼라, 홍역, 뇌수막염, 사스) 중 콜레라와 뇌수막염을 제외한 8종이 RNA 바이러스로 분류된다.

현재 그치지 않는 확산세의 코로나-19로 인한 불안과 불과 몇 년 후에 도래할 감염병 X에 대한 두려움이 공존하는 시기에 코로나-19 예방 백신으로 등장하며 차세대 백신 플랫폼으로 급부상한 mRNA 백신의 개발사는 그야말로 호황을 누리고 있다.

2. mRNA(messenger RNA) 백신

원래 백신은 10년 이상의 기간 동안 천 억 이상을 투자해야 한 개의 백신을 개발할 수 있다고 할 만큼 장기 프로젝트로 인식되었다. 이 때문에 감염병 대유행 중에 백신을 개발하는 것은 상상조차 할 수 없는 일이었는데, 이는 백신 개발이 완료되면 이미 감염병 대유행이 종료될 가능성이 크기 때문이다. 그런데 코로나-19 팬데믹 상황에서 이례적인 사건이 일어났다. 첫 발병 이후 69일 만에 Moderna에서 개발한 mRNA(DNA의 유전정보를 세포질 안의 리보솜에 전달하는 RNA) 백신이 임상 1상에 돌입했고, 임상 후 1년이 채 되지 않은 시점에서 Moderna와 Pfizer/BioNTech의 mRNA 백신이 긴급 사용승인을 받았다.

백신은 항원의 종류에 따라 크게 단백질 기반 백신, 유전자 기반 백신, 병원체 기반 백신으로 분류할 수 있는데, mRNA 백신은 DNA 백신, 바이러스 벡터 백신과 함께 유전자 기반 백신에 속한다. 유전자를 기반으로 하는 백신은 현재 가장 많이 사용되는 단백질 기반 백신 대비 빠르게 대량으로 생산할 수 있다는 장점이 있다.

전문가들은 코로나-19 팬데믹 상황에서의 백신 개발 성과가 나타날 수 있었던 첫 번째 이유로 유전자 서열 기반의 연구가 가능하게 된 점을 들고 있다. 오래전에는 감염병 연구자들이 직접 발병 지역에 가서 바이러스 표본을 채취해야만 했지만, 염기서열 분석기법이 발전하면서 바이러스의 유전자 서열 기반 연구가 가능해져 연구 기간을 단축할 수 있었다는 점이다. 두 번째 이유는 팬데믹의 지속으로 임상 1상부터 3상까지 빠른 임상 진행이 가능했다는 점이다. 하지만 상기 두 가지 이유로도 모든 사람들에게 공급할 대량생산 설비의 구축까지 많은 시간이 소요되는 기존의 백신 플랫폼으로는 한계가 있는데, 여기서 mRNA 백신의 신속한 생산성이 진가를 발휘한 것이다. mRNA 백신의 주요 장점 중의 하나는 기술과 설비가 갖추어진 상태에서 서열을 특정한 이후 한 달 이내에 대량생산이 가능할 정도로 신속한 생산력에 있는데, 이러한 신속성이 팬데믹에 빠르게 대처하게 해 주었고, 향후 발병할 수 있는 신변종 감염병에 대한 조기 대응책으로써 주목을 받고 있다. 신속한 백신의 개발과 접종은 바이러스의 많은 변이가 일어나기 전 조기 진화가 가능하다는 점에서 매우 유익하다.

3. 국내 mRNA 백신 개발 기술 현황

우리나라는 mRNA 백신 기술의 후발 주자이기는 하지만 그간 기초연구가 전혀 이루어지지 않은 것은 아니다. mRNA 백신은 30년 이상의 역사를 가진 기술이며 각종 학술 논문과 임상 보고 등이 이미 축적되어 왔고 국내에서도 기초연구는 꾸준히 진행되고 있었다. 대표적으로 가톨릭대 남재환 교수 연구팀은 RNA 백신 분야 연구의 국내선도 그룹으로써 펜데믹 이전부터 mRNA 백신을 연구하며 국내 유일하게 독자적인 플랫폼을 보유하고 있었다. 코로나-19 이후 Moderna, Pfizer/BioNTech, Curevac 등에서 mRNA 백신 개발 및 임상 개시에 관한 보도가 잇따르며 관련 기술을 보유한 에스티팜, 진원생명과학, 아이진 등 국내 기업에서도 본격적으로 mRNA 백신 개발에 뛰어들기 시작했다.

국내 연구자 및 기업들은 코로나-19 펜데믹의 장기화를 겪으며 또한 앞으로 유행할 다양한 신변종 감염병의 대응에 대한 이슈가 대두되면서 신속대응이 가능한 mRNA 백신의 기술력 확보에 더욱 주목하게 되었다. 이에 사회적 이슈와 국가적 현안 해결을 위한 정부의 지원책과 더불어 최근 mRNA 백신의 위탁생산 및 개발에 뛰어드는 국내 기업 또한 나날이 증가하는 상황이다<표 1>. mRNA의 대량생산, 지질나노입자(LNP, Lipid Nanoparticle) 원료인 지질의 위탁생산을 비롯하여 mRNA 백신 플랫폼 및 전달체 개발사까지 다양하다.

표 1. mRNA 백신의 개발 및 위탁생산 국내 업체 현황

업체명	내용
GC녹십자	목암생명과학연구소 지질나노입자 개발
SK바이오사이언스	mRNA 백신 플랫폼 연구 및 대량생산 공정 개발
삼양홀딩스	엠큐렉스와 mRNA 백신 개발 업무협약 체결
에스티팜	mRNA 백신 약물 전달체 기술 도입, mRNA 공장 증설, 자체 개발 LNP 기반 제형 사용, 상온 보관 제형 개발 중
엔지켐 생명과학	mRNA 백신, 지질 위탁생산 사업 진출
엠큐렉스	올릭스의 mRNA 백신 및 치료제 전문 자회사
이연제약	엠디문과 mRNA 백신 및 치료제 공동연구개발
진원생명과학	미국 휴스턴 매소디스트 병원과 mRNA 백신 연구
한미약품	mRNA 백신에 필요한 원액 생산 제조시설 보유
아이진	자체 개발 리포솜 기반 전달 제형의 냉장 보관용 mRNA 백신 개발
나이백	자체 개발 펩타이드 기반 전달 제형의 상온 보관용 mRNA 백신 개발
큐라티스	미국 HDT社와 공동개발, 금속 기반 전달제형의 LION™ 전달체

* 출처 : 머니투데이(2021.05.10.), 한경닷컴(2021.03.16.) 기사 발췌 및 재구성

Moderna, Pfizer/BioNTech, Curevac 등은 전달체로 LNP 기술을 사용하고 있고, 이와 관련한 특허 기술은 대부분 Arbutus 소유이다. 국내 기업은 후발 주자이지만 에스티팜(LNP), 아이진(리포솜), 나이백(펩타이드), 삼양홀딩스(고분자) 등 자체 개발한 다양한 물질 기반의 전달체를 사용하고 있으며 냉장 또는 상온 보관용으로 보관 온도가 개선된 백신을 개발 중인 기업도 있다. 지난해 6월 한미약품과 에스티팜, GC녹십자는 K-mRNA 개발을 위한 컨소시엄을 구축하여 DNA 주형 생산부터 mRNA의 생산, LNP 제형화 및 분병에 이르는 전 과정의 기술 분업화를 완료하였다. 컨소시엄 구성 6개월 만에 에스티팜은 지난해 말, mRNA 코로나-19 백신 후보물질(STP2104)의 임상 1상을 위한 시험계획(IND, Investigational New Drug)을 식품의약품안전처에 신청했다. 앞서 에스티팜이 Genevent와 체결한 기술 도입 계약에 의하면, 에스티팜은 도입한 mRNA 백신의 LNP 기술을 이용하여 한국, 일본 등 아시아 12개국에서 코로나-19 mRNA 백신을 직접 개발하고 생산할 수 있어 향후 STP2104의 임상 결과가 주목된다. 또한 에스티팜은 자체 LNP 특허 또한 보유하고 있는데, 저렴한 지질 재료를 사용하여 Moderna의 백신 대비 LNP를 구성하는 지질의 합성 단가를 낮출 수 있다고 보도한 바 있다.

4. 국내 백신 개발을 위한 정부 지원 현황

국내에서는 2006년 ‘제2차 생명공학육성 기본 계획’을 시작으로 7차례에 걸쳐 범정부 차원의 감염병 관련 중장기 계획이 수립되었으며 백신 기술에 대한 연구개발 지원 계획은 이 중 일부로 포함되어 있었다. 2015년 메르스(MERS) 사태 이후에 바이오 안보의 중요성이 강화되고 이를 위한 경쟁력 확보의 필요성이 대두되기 시작하였고, 이를 반영하듯 ‘2018년도 정부연구개발 투자방향 및 기준’에서는 신변종 감염병의 예방/진단/방역 기술 및 보건·의료안전망 구축을 위한 연구개발 지원 강화 등의 내용을 포함하고 있다. 이후 2020년 3월, 세계보건기구(WHO, World Health Organization)는 국제적 공중보건 비상사태를 선포한 지 한 달 남짓한 시점에 코로나-19 감염병에 대하여 팬데믹을 선언하였고, 우리나라는 바이오 안보 강화에 대한 지속적인 관심과 맞물려 백신 주권확보 및 글로벌 시장진출을 목표로 같은 해 4월 보건복지부 산하의 백신실용화사업(2151억 규모, 단장: 성백련)을 추진하는 등 발 빠르게 대응하였다. 또한 각 부처에서는 감염병 대응 관련 사업에 추가 예산을 편성하여 백신 및 치료제 분야의 비임상/임상 지원 사업, 감염병 방역 기술 개발 사업, 신종 감염병의 예방 및 차단을 위한 안전/품질관리 기술 연구 등 관련 연구개발 예산을 확대하였다. 보도에 따르면, 2021년 6월에는 9개 부처(보건복지부, 기획재정부, 산업통상자원부, 중소벤처기업부, 과학기술정보통신부,

외교부, 문화체육관광부, 식품의약품안전처, 특허청, 질병관리청) 합동으로 ‘글로벌 백신 허브화 추진 태스크포스’를 구성하여 한미 글로벌 백신 파트너십에 대한 협력 방안을 모색하는 한편 연구개발, 인프라 확충, 기술협력에 이르는 백신 산업 전반에 대한 부처별 세부 추진과제를 확정하였다. 또한, 2021년 8월에는 ‘K-글로벌 백신 허브화 비전 및 전략’을 마련하여 국산 코로나-19 백신의 신속 개발, 글로벌 생산협력 확대, 글로벌 백신 허브 기반 신속 구축을 3대 전략으로 하여 집중 추진하고 있다. 정부의 보도자료에 따르면, 이와 관련하여 5개 부처별 감염병 위기 대응 역량 강화 분야의 2022년 R&D 지원 예산은 3,582억 원으로 2021년 대비 837억 원 증가하였다(표 2). 또한 신속 생산이 가능한 mRNA 백신을 위한 기반기술 확보에 대한 관심이 급증하며 각 부처별 신규 사업으로 mRNA 백신 관련 분야에 대한 지원 규모가 확대되었다.

표 2. 2021-2022년 5개 부처별 감염병 대응 분야 R&D 지원 예산

(단위 : 억 원)

부처	세부사업명(내역사업명)	예산	
		'21년	'22년
복지부	감염병의료안전강화기술개발사업	-	108 (신규)
	백신 기반기술 개발사업	-	65 (신규)
	신속 범용백신 기술개발 사업	-	56 (신규)
	미래성장 고부가가치 백신 개발사업	-	48 (신규)
	신변종 감염병대응 mRNA백신 임상지원사업	-	105 (신규)
	코로나19 치료제 임상지원 사업	627	475
	코로나19 백신 임상지원 사업	687	418
	코로나19 치료제 백신 비임상지원 사업	74	80
	감염병예방·치료기술개발사업	468	430
	감염병방역기술개발사업	139	131
	감염병위기대응기술개발사업	70	29
감염병 의료기술근거생성 연구	15	-	
과기부	바이오·의료기술개발(미래감염병)	317	331
	바이오·의료기술개발(백신허브기반구축)	-	193 (신규)
	신·변종감염병대응플랫폼핵심기술개발	102	113
	감염병차세대백신기초원천핵심기술개발	-	100 (신규)
산업부	방역연계범부처감염병R&D사업	6	10
	백신원부자재생산고도화기술개발	-	69 (신규)
식약처	감염병 대응 혁신기술 지원 및 활용연구	-	95 (신규)

부처	세부사업명(내역사업명)	예산	
		'21년	'22년
질병청	감염병 관리기술 개발연구	240	203
	공공백신개발·지원센터 건립 및 운영	136	85
	신기술 기반 백신플랫폼 개발 지원사업	-	123 (신규)
	신변종 감염병 대응 mRNA백신 임상지원	-	67 (신규)
	공공백신개발지원사업	-	50 (신규)
	국가위기초래 바이러스 감염병 극복 기술개발	-	141 (신규)
	국가 보건의로 연구인프라 구축(기후변화 급만성 질병연구)	19	28
	국가 보건의로 연구인프라 구축(국립감염병연구소 연구장비 구축)	30	30
	국가 보건의로 연구인프라 구축(항바이러스제 약물평가 실험실 운영)	58	-
합계		2,745	3,582

* 출처: 관계기관 합동 보도자료(2021.12.23.)

특히, 2022년 새로 출범한 보건복지부 및 질병관리청 산하의 신·변종 mRNA 백신 사업단(172억/년 규모, 단장: 홍기종)은 신·변종 감염병에 신속히 대응하는 mRNA 백신 기술을 보유한 기업과 연구소의 비임상 및 임상 지원을 통해 국산 mRNA(K-mRNA) 백신 확보에 총력을 기울일 전망이다.

뿐만 아니라, 특허청에서는 중소·중견 기업이 핵심·원천 특허를 선점하여 글로벌 기업으로 성장할 수 있도록 지원하는 지식재산권 연계 연구개발 전략 지원 사업과 지식재산권 분쟁 대응전략 지원 사업을 감염병 대응 분야로 확대하였다. 중소벤처기업부에서는 백신 원·부원료, 백신 기반기술, 백신 생산 연구기술, 백신 보관 및 유통 분야에 대하여 창업성장기술개발사업에 47억 원의 예산을 편성하였으며, 민관 공동 백신펀드, 바이오헬스 혁신 분야 창업패키지 등을 조성하여 관련 분야의 활성화를 도모하고 있다.

II 본론

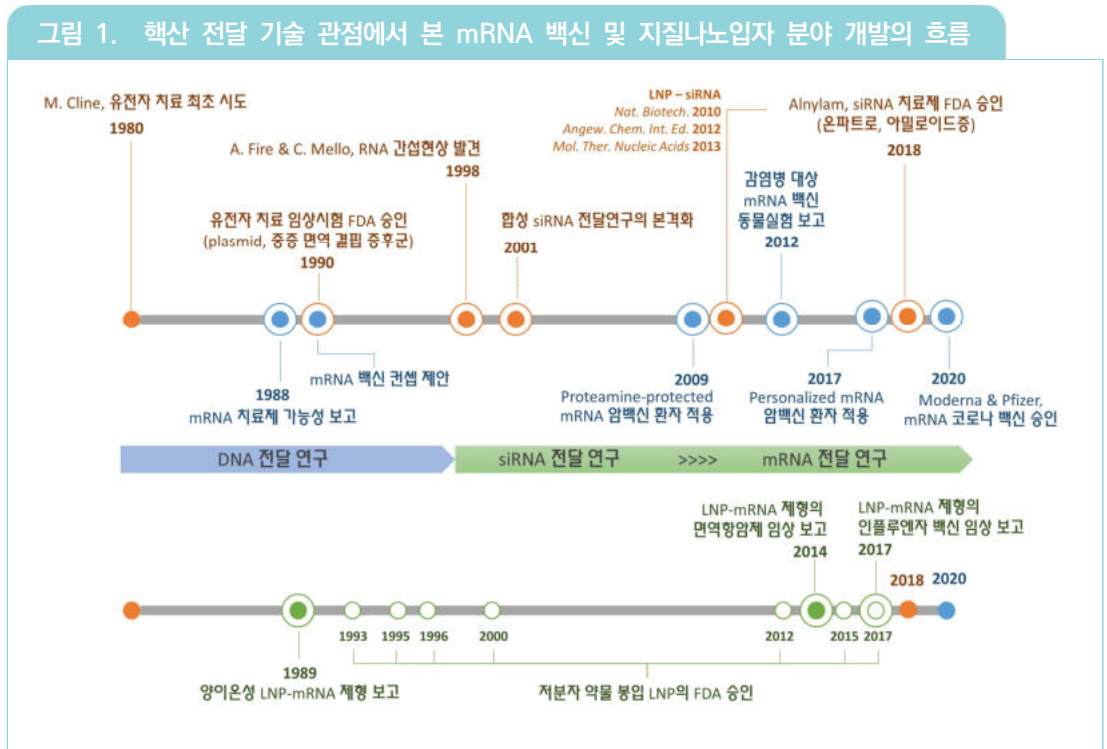
1. 코로나-19 mRNA 백신 개발의 배경

항원을 코딩하는 mRNA를 인체에 주입하여 항체를 생성하겠다는 mRNA 백신의 개념 자체는 이미 1990년에 제안된 바 있다. 그러나 mRNA는 음전하를 띠는 거대분자라서 세포막을 스스로 통과하지 못하며, 행여 통과하더라도 생체 내에 존재하는 RNA 가수분해 효소에 의해 쉽게 분해되는 한계가 있어 연구는 크게 진척되지 못하였다. 그러다가 1998년 RNA 간섭 현상이 발견되고(Fire et al., 1998), 2001년 외부에서 합성된 작은 조각의 RNA가 RNA 간섭현상을 유도하여 이를 새로운 유전자 치료제로 사용할 수 있다는 보고가 잇따르며(Elbashir et al., 2001) 유전자 치료제로써 siRNA(small interfering RNA, 짧은 간섭 RNA로 특정 단백질의 생산을 억제함으로써 유전자 발현을 저해)가 주목받기 시작하였다. 이를 기점으로 하여 기존 DNA 기반의 전달 연구가 siRNA 기반의 전달 연구로 확장되는 계기가 되었고, 더불어 siRNA 기반의 전달연구는 mRNA 전달연구로 확장 및 응용되며 이러한 RNA 전달 기술의 발달은 siRNA 기반 유전자 치료 기술과 mRNA 백신 기술의 발전을 함께 이끌었다.

mRNA 백신이 코로나-19 팬데믹으로 인하여 예상보다 승인 및 사용 시기를 앞당긴 것은 사실이지만, 이미 팬데믹 이전에 다양한 전달기술 기반의 mRNA 기반 암 백신 및 감염병 백신 기술 등의 임상이 진행되고 있었다. 즉, 이미 상용화가 임박할 정도로 축적된 기술이 코로나-19 팬데믹을 계기로 추진력을 얻은 것이다.

핵산을 전달하는 기술은 고분자, 덴드리머, 펩타이드, 지질 등 다양한 물질을 사용해왔고, 지질기반의 담체에 저분자 약물을 봉입하여 전달하는 형태의 LNP 기술은 이미 90년대 초반부터 꾸준히 다수의 약물에 대하여 FDA(Food and Drug Administration, 미국 식품의약국) 승인을 받아왔다. 다양한 소재가 siRNA 전달체로 보고되었는데, 그중 2018년 FDA의 승인을 받은 첫 siRNA 신약(ONPATRO®, Alnylam)은 2010년부터 보고되기 시작한 siRNA 전달용 LNP 기술에 기반을 두고 있다. 2020년 긴급사용이 승인된 코로나-19에 대한 mRNA 백신의 LNP 기술 또한 이와 동일한 원천기술에서 출발한다. 이미 FDA 승인을 받은 바 있는 LNP 기술은 코로나-19 발병 당시 임상 단계에 있는 대부분의 mRNA 백신의 전달체로 이미 사용되고 있었고

팬데믹 상황에서 가장 빠르게 적용할 수 있는 검증된 기술이었다. Moderna, Pfizer/BioNTech, CureVac 등은 이미 오랜 연구 개발로 mRNA 구조체 및 LNP 관련 기초 기술을 가지고 각종 암과 감염병에 대한 비임상 및 임상시험을 거쳐 제형화 기술 또한 확보하고 있었기 때문에 코로나-19 발병 즉시 항원을 특정하여 신속한 개발 및 임상 진행이 가능하였다.

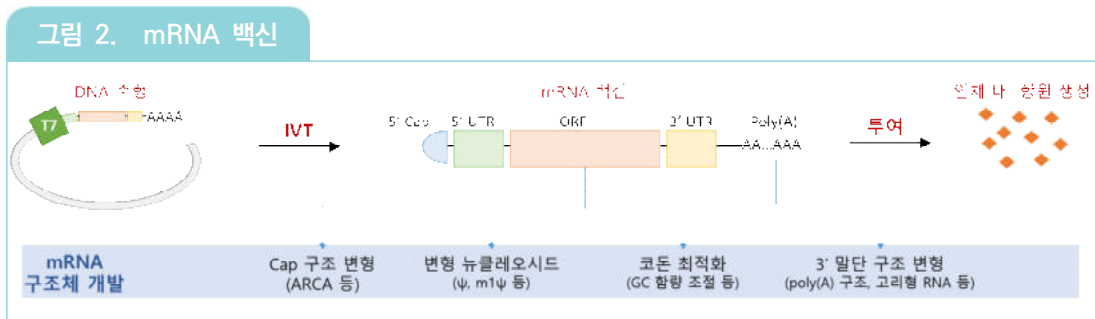


* 출처 : Xu et al.(2020), Hou et al.(2021) 참고하여 재구성

기초 기술이 상용화로 이루어지기 위해서는 물론 산학연병의 연계 및 대량생산 기술의 확충이 필수적이지만, mRNA 백신 기술에는 여러 기초 분야가 어우러져 있기 때문에 K-mRNA 백신 후보물질을 도출하기 위해서는 임상 및 대량생산 이전 단계에서도 각 분야의 기초 기술이 융합될 필요가 있다. 본론에서는 mRNA 백신의 연구 및 개발 단계별로 요구되는 분야의 기술을 살펴보고 각 분야의 융합 방안을 고민해 보고자 한다.

2. mRNA 백신의 구조체 디자인

mRNA 백신의 구조체는 5'Cap, 5'UTR, ORF, 3'UTR, 3'Poly(A)의 구성 요소로 이루어져 있고, 이는 우리 몸에 존재하는 mRNA와 동일한 구조이다. DNA 주형으로부터 생체 외 전사(IVT, In Vitro Transcription) 과정을 통해 합성된 mRNA가 투여 후 인체 내에서 코딩된 항원을 생산하게 되는데, 항원 생산 능력은 각 구성 요소의 디자인에 따라 크게 좌우된다.



* 출처: Knezevic et al.(2021), Verbeke et al.(2018) 참고하여 재구성

5'Cap은 5'말단부터 RNA를 분해하는 가수분해 효소로부터 RNA를 보호해 줄 수 있다. 또한, 번역 인자와의 상호작용을 통해 번역과정(아미노산이 연결되어 단백질이 합성되는 과정)을 개시하므로 항원 생산 효율에 지대한 영향을 끼친다. 5'Cap은 화학적 구조를 기반으로 Cap 0과 Cap 1 등으로 나눌 수 있다. IVT 과정에서의 전사 효율, 항원로의 번역 효율, 그리고 mRNA 백신의 안정성을 증대시키기 위하여 Cap 시약의 개발은 지속적으로 이루어지고 있으며, 그 중 하나는 5'Cap의 역방향 결합을 피하여 전사 효율을 높이는 ARCA(Anti Reverse Cap Analogue) Cap이 있다. 현재 TriLink의 Clean Cap[®]이 가장 널리 사용되는 Cap 시약으로써 Pfizer/BioNTech의 백신에도 활용되었다. 5'Cap 도입을 위한 시약 자체만 보자면 2개 내지 3개의 뉴클레오타이드 (Nucleotide, 핵산을 이루는 단위체)로 이루어진 하나의 분자로서 IVT를 통한 mRNA 제조과정에 사용되는 시약 중 가장 고가에 해당한다. 현재 국내에서 자체 개발된 Cap 시약은 에스티팜의 Smart Cap이 유일하다. Smart Cap의 개발은 뉴클레오사이드 기반의 신약 개발로부터 축적된 에스티팜의 기술력에 기반을 두고 있는데, 이는 화학적 배경 지식과 기술을 바탕으로 한다.

모든 mRNA 구조체가 5'Cap을 가지고 있지는 않다. mRNA 백신의 구조체는 그 모양과 번역 방식에 따라 여러 가지로 나눌 수 있는데, 그 중 RNA 가수분해 효소로부터의 안정성을 확보하기 위해 고안된 고리형의

구조체에는 5'Cap이 존재할 수 없으므로, 이 경우 5'Cap에 비의존적인 번역과정의 개시를 위하여 IRES(Internal Ribosome Entry Site, 내부 리보솜 결합부위) 구조를 사용하고 있다.

5' 및 3'UTR(Untranslated Region)은 번역되지 않는 영역이며, 형성하는 특징적인 2차 구조가 번역 효율에 영향을 주기 때문에 어떠한 서열로 구성하느냐에 따라 항원 생산 효율이 달라진다. 분자생물학적 기초 지식은 최적의 항원 생산 효율을 구현하기 위한 독자적인 5' 및 3'UTR의 디자인을 가능하게 한다.

ORF(Open Reading Frame, mRNA로 전사되어 단백질이 될 가능성이 있는 염기서열)는 항원을 코딩하는 영역으로써 세 개의 코돈(Codon, 특정 아미노산을 결정짓는 mRNA 상의 3개의 염기서열)이 하나의 아미노산을 지정하므로 인체 조건에 맞게 최적화하여 번역률을 높여주어야 한다. ORF 디자인을 위해서는 먼저 바이러스 및 감염병 관련 전문가가 표적 질환에 대하여 항원을 특정하여야 한다. 코로나-19 mRNA 백신의 경우 스파이크 단백질 항원에 대한 원천특허는 미국의 국립보건원(NIH, National Institutes of Health)에 있다. 스파이크 단백질은 원래 코로나-19 바이러스의 표면에 존재하여 바이러스의 전파와 유입단계에 필수적인 단백질로 코로나-19 mRNA 백신의 항원으로 쓰인다. 항체 생성을 위한 스파이크 단백질의 일부 서열을 이용하여 항원으로 사용하고자 할 때 본래의 서열로는 단백질의 구조가 안정적으로 유지되지 않기 때문에, NIH는 면역 반응을 유발하되 스파이크 단백질 조각 단독으로 안정적인 형태를 가질 수 있도록 기존 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질 서열을 일부 변형하여 사용하였다. 항원이 특정되면 같은 단백질을 생산하되 인체 내에서 번역 효율이 높아지도록 인체가 선호하는 코돈의 조합으로 최적화하여 사용하며, 서열에 도입되는 G와 C의 함량 등을 고려해야 한다.

3'Poly(A)는 3'말단부터 RNA를 분해하는 가수분해 효소로부터 RNA를 보호하는데, 길이와 서열 구성에 따라 항원의 발현 효율이 달라지는 경향을 보인다. 현재 Pfizer/BioNTech의 코로나-19 백신에서는 100개의 아데노신을 30개와 70개로 분할한 구조를 사용하여 IVT의 주형이 되는 플라스미드의 원하지 않는 재조합을 줄여 주었다.

한편, RNA는 인체 내 TLR(Toll-Like Receptor, 세균 또는 바이러스와 같은 감염균의 침입을 인지하여 체내에서 선천성 면역반응을 유도하는 세포막 수용체 단백질) 및 RIG-I(Retinoic-Acid-Inducible-Gene I, 바이러스의 RNA를 탐지하는 면역계의 최초 분자) 등에 대한 작용제로 선천면역을 증가시키는 자체의 면역원성을 가지고 있어, mRNA 백신 투여 후 인체가 외부의 유전물질로 인식하여 이를 분해하고자 하는 면역 기전이 활성화되기 때문에 항원 번역 효율이 낮아지는 경향이 보인다. 이러한 면역원성은 단일가닥의 RNA 보다 이중나선의 RNA에서 더 크게 나타나므로 IVT 과정에서 어쩔 수 없이 발생하게 되는 부산물인 이중나선의

RNA를 최대한 제거하는 정제기술이 필요하다. 또는 RNA의 서열을 디자인 할 때 최대한 면역원성을 줄이는 구조로 디자인을 하기도 한다. 코로나-19 mRNA 백신 임상에서 47%의 백신 효능에 머물러 탁월한 효과를 보이지는 못하였으나 CureVac는 독자적인 RNA 구조체 디자인 기술로 면역원성을 회피하고자 하였다. Moderna와 Pfizer/BioNTech의 코로나-19 mRNA 백신에서는 면역원성의 회피를 위하여 변형 뉴클레오타이드를 사용하였다. 변형 뉴클레오타이드가 도입된 mRNA의 경우는 인체가 위험한 바이러스 유전자로 인지를 하지 않기 때문에 면역원성을 현저히 줄일 수 있기 때문이다. 보통 피리미딘 계열의 변형 뉴클레오타이드가 사용되는데, 이중 N1-methylpseudouridine(m1 Ψ , N1-메틸슈도우리딘)이 가장 널리 활용되고 있다. m1 Ψ 를 사용하는 펜실베이니아 대학의 원천특허는 2026년 8월에 만료되고, 관련하여 파생된 하위 특허 중에는 2030년에 만료되는 특허도 있으므로 이에 대한 대안으로 신규 변형 뉴클레오타이드 개발에도 관심이 모아지고 있다.

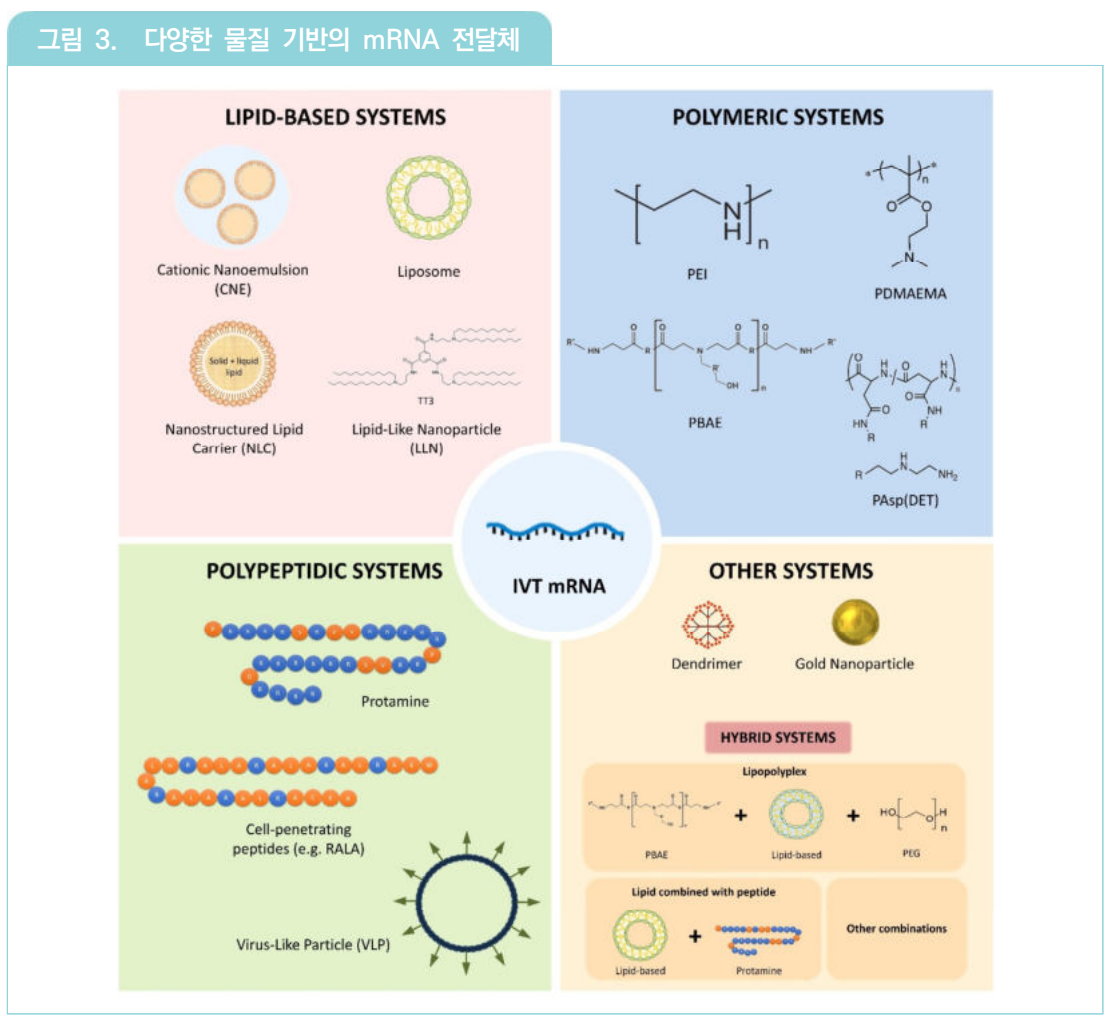
변형 뉴클레오타이드의 도입을 위해서는 IVT 과정에서 변형 뉴클레오타이드의 트리포스페이트 시약을 이용하게 된다. 신규 변형 뉴클레오타이드 개발을 목적으로 한다면 먼저 분자생물학 및 생화학적 지식을 바탕으로 번역 과정에서 유효한 구조를 도출하고 디자인하여야 한다. 5'Cap과 상호작용하는 단백질의 구조를 기반으로 프로그래밍을 통해 유추할 수도 있을 것이다. 디자인된 화합물은 유기화학적 기술을 바탕으로 합성되어 이후 생물학적 테크닉을 바탕으로 IVT 과정에 적용하고 번역의 효율을 검증단계를 거치게 된다.

상기 각 구조를 항원 단백질의 발현 효율이 가장 높도록 설계한 것이 mRNA 플랫폼이며, 원리적으로는 이 mRNA 플랫폼을 가지고 있으면 각 항원에 대하여 ORF 구조만 최적화하여 적용하면 되기 때문에 고유의 mRNA 플랫폼의 확보는 K-mRNA 백신 개발에 있어서 필수적이다. 하지만 같은 플랫폼이라도 항원의 종류에 따라 발현효율에 차이를 보이기도 하므로, 상용화를 위해서는 각 항원에 대해 최적화된 mRNA 플랫폼을 도출할 필요가 있다. 전체적인 mRNA 구조체의 디자인을 위해서는 RNA의 번역과정에 대한 심도 있는 이해와 분자생물학적 기초지식이 요구된다. 최근에는 생물학적 정보를 기반으로 프로그래밍화 하여 최적화된 서열을 디자인하기도 하여 바이오인포메틱스 분야의 기술 또한 유용하게 활용되고 있다. 국내에서도 가톨릭대의 남재환 교수 연구팀 등 고유의 플랫폼을 가지고 꾸준히 연구해 온 그룹이 있으며, 현재 다수의 기업 및 연구 그룹에서 고유의 구조체 플랫폼의 개발 및 확보에 박차를 가하고 있다.

3. mRNA 백신의 전달체 개발

mRNA를 체내 전달을 위해서는 LNP 외에도 다양한 물질 기반의 전달체가 이미 보고되어 있다. 전달체 개발에는 신소재 분야, 무기 및 금속 재료 분야, 화학 및 화공 분야, 생물학 분야 등 사용하는 물질의 종류에 따라 다양한 분야에서 연구 및 개발되고 있다.

유기물질 기반의 mRNA 전달체 물질로는 지질, 고분자, 덴드리머, 펩타이드 등 종류가 다양하다. 특히 지질과 고분자는 다른 종류의 물질과 결합하여 사용하는 경우도 다수 존재한다.



* 출처: Gomez-Aguado et al.(2020)

CureVac은 mRNA 백신 전달을 위하여 양이온성 핵단백질인 프로타민(Protamine)을 사용하여 흑색종, 인플루엔자, 광견병 등 다양한 질환에 대하여 전임상 및 임상시험에 적용한 바 있다. 양이온성의 프로타민은 mRNA와 강하게 결합하여 안정성을 증대시키고 세포 내 이입을 용이하게 하지만, 이후 낮은 엔도솜 탈출 효율과 이로 인한 낮은 항원 발현, 그리고 독성의 문제가 있어 폴리에틸렌글리콜(PEG, Polyethylene glycol, 세포융합을 일으키는 데 사용하는 중합체)을 포함한 지질과 함께 사용하는 등 개선이 이루어지고 있다.

양이온성 덴드리머는 에볼라, H1N1 인플루엔자, 지카 등 다양한 바이러스에 대한 비임상시험에 사용되었지만 가지가 많은 분자 자체의 구조적 특성상 생체 내에서 분해가 어려워 독성이 나타나는 단점이 보완될 필요가 있다. 고분자는 단독 혹은 다수의 문헌에서 보고되어 여러 바이러스에 대한 비임상 결과도 축적되어 있다. 고분자는 표면의 가공으로 표적화 등의 기능을 부여하기 용이하여 RNA 관련 약물의 연구에서 많이 사용되는 물질이다. 단독으로 사용하기도 하지만 지질과 함께 지질-고분자 복합체로도 다수의 문헌에 보고되었다. 그렇지만 연구 성과에 비하여 정확한 물성 분석 및 구조 규명이 어려워 임상 진입 장벽이 다소 높아 아직 상용화되지는 않았다.

지질은 나노에멀전, 리포솜, 지질나노입자 등 다양한 형태의 구조로 나뉠 수 있다. 사용하는 지질의 종류와 제형의 제조 방법에 따라 자기 조립의 형태가 달라지기 때문이다. 일반적으로 사용되는 지질은 친수성 머리 구조와 소수성의 꼬리 구조로 나뉘는데, 초기에는 핵산과 결합이 용이한 양이온성 지질이 사용되었으나 최근에는 독성을 완화하기 위하여 pKa(산성도지수) 값이 6 내지 7 정도의 머리 구조를 가지는 이온화 지질을 선호한다. 코로나-19 mRNA 백신에 사용된 LNP는 이온화 지질, 인지질, 콜레스테롤, PEG을 포함한 지질의 4가지 물질을 혼합하여 제조한다. 이온화 지질은 mRNA와 직접 결합하여 mRNA의 전달 및 방출 효율에 가장 큰 영향을 끼치는 물질로써 그 구조는 이온화하여 양이온성을 나타낼 수 있는 친수성 머리 구조와 소수성의 지질 부분인 꼬리 구조로 나뉜다. 꼬리 구조는 세포 내 이입 후에 mRNA의 방출 효율을 높이기 위하여 고갈 형태를 선호하며, 간독성을 줄이기 위하여 생체 내에서 가수분해가 가능한 에스터(Ester, 화학 결합구조의 하나) 구조를 삽입하기도 한다. 인지질과 콜레스테롤은 LNP의 구조를 안정적으로 유지해 주는 데에 관여하며 이들의 구조 및 조성에 따라 전달 효율이 변화하기도 한다. PEG을 포함한 지질은 입자의 크기를 조절하며 입자의 응집을 막아주어 LNP가 안정적으로 콜로이드 상태를 유지하게 도와준다. 하지만 일부 PEG에 대한 알러지가 있는 사람의 경우 접촉을 피해야 하는 단점을 가지고 있다. LNP는 K-mRNA 백신 개발을 가장 빠르게 달성할 수 있는 RNA 전달체이지만, 지질의 구조가 간단하고 친수성 및 소수성 부분에 사용되는 분자단의 종류가 한정적이어서 고유 특허의 확보가 쉽지 않기 때문에 정확한 특허 분석과 유기화학적 전문 지식을

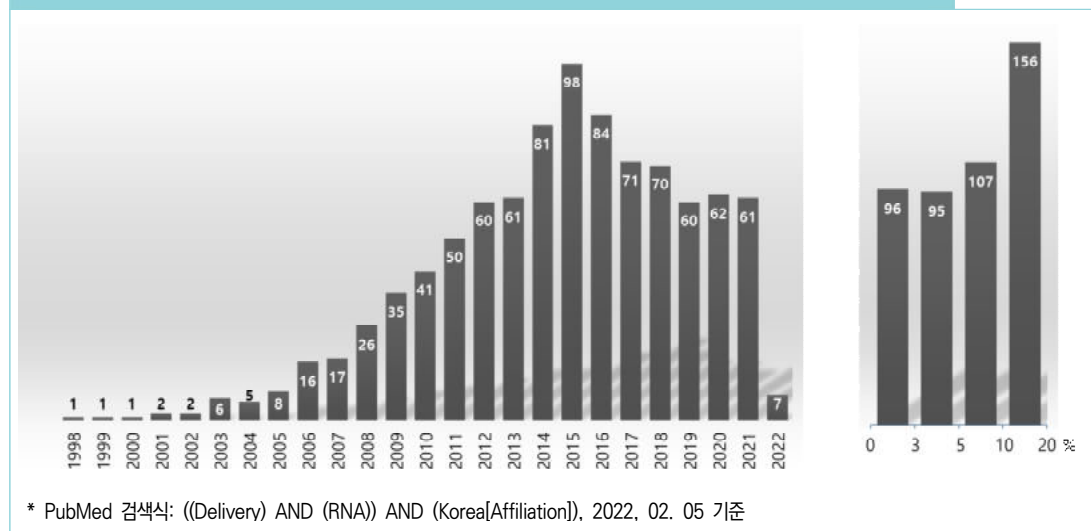
기반으로 한 신규 화합물 디자인 및 합성이 필수적이다. 전형적인 지질의 구조는 아니지만, 지질과 닮은 구조의 지질 유사 분자(Lipidoid)는 보통 이온화 중심부에 지질이 문어발 형태로 여러 개 연결된 구조를 가지며, LNP의 이온화 지질로 다수 보고되었다. 지질 유사 분자는 현재 에스티팜과 mRNA 백신을 공동개발 중인 이화여대 이혁진 교수 연구팀에서 주로 사용하고 있다.

유기물 외에 현재 의료용으로 연구되는 재료로는 금, 철, 규소, 탄소 나노튜브 등의 무기 및 금속 재료가 있다. 특히 상기 물질들은 체내 이식 의료기기에 사용되는 소재로 생체 적합 재료로 인식되어 약물 및 유전자 전달에도 활발히 연구되고 있다. 산화철 나노입자, 금나노입자, 실리카/실리콘 나노입자를 기반으로 한 RNA를 포함한 핵산 약물의 전달체 개발은 다수의 문헌에 보고가 되었으나 mRNA 전달체로의 응용은 아직 초기 단계이다. 무기 및 금속 재료는 내구성이 우수하여 입자의 안정성 확보 측면에서 유리하지만, 일부 소재의 경우 수용액에서 분산이 어려운 단점이 있어 이를 보완하거나 전달 효율을 증대시키기 위하여 지질, 고분자, 펩타이드 등 유기물과의 혼합 제형으로도 사용된다.

생물학적인 방법으로는 수지상 세포를 추출한 뒤, 시판 세포투과보조제 혹은 전기천공법(Electroporation)를 이용하여 mRNA를 전달한 후, 이를 다시 환자에 주입하는 방식이 보고된 바 있다. 최근에는 엑소좀을 이용한 mRNA 전달이 보고되기도 하였는데, 엑소좀 방식은 모세포에서 유래한 단백질 및 대사산물 등을 포함하여 표적화 전달 등이 가능한 반면 mRNA 로딩 효율 조절이 어렵고 포함하는 인체 유래 단백질의 종류를 제어하기 어려운 단점이 있다.

국내의 RNA 전달에 관한 기초 기술은 상당히 무르익어 있다. ‘RNA delivery’를 키워드로 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)에서 국내의 연구 결과를 검색하면 1998년부터 지금까지 806개의 문헌이 검색되는데, 이 중 56%인 454개의 문헌이 분야별 상위 20% 이내 저널에 해당하여 다수의 성과가 해외 우수한 학술지에 게재된 것을 알 수 있다.

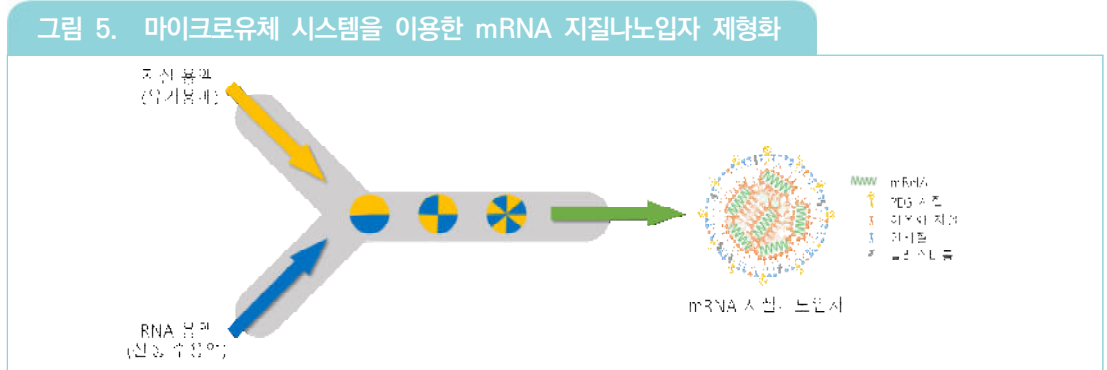
그림 4. (좌)국내 RNA 전달 관련 연구 년도별 저널 수, (우)분야별 상위 저널 수



이들은 대부분 siRNA, miRNA 또는 CRISPR-Cas9 기술에 대한 성과인데, 이처럼 국내의 RNA 전달체 관련 기초 기술이 mRNA 백신 분야를 아울러 적용되지 못한 이유는 국내에서는 코로나-19 대유행 이전에는 관련 분야가 크게 집중을 받지 못하였기 때문에 백신이나 면역학 관련 분야의 연구자가 아니면 그 내용을 잘 알지 못하였을 뿐 아니라 직접적으로 mRNA 백신을 연구하는 연구자의 수가 적어 분야 간 교류와 백신으로 사용이 가능한 mRNA의 공급이 어려웠기 때문이다. 면역학 기반의 mRNA 백신 연구 그룹 또한 RNA의 전달체 분야와 교류가 적어 다양한 연구 성과에 대한 정보가 부족하여 시판 전달체 등 제한적인 전달체만을 사용하여 연구를 진행할 수 밖에 없었다.

4. mRNA 백신의 제형화

mRNA 백신의 제형 방법에는 단순한 피펫팅(Pipetting, 피펫을 이용하여 액체 시료의 일정량을 흡입 및 분주하는 것)으로 혼합하여 지질 간 자기 조립을 유도하거나, 지질 혼합물의 필름을 만든 뒤에 이를 RNA와 함께 수화시키는 수동 제형 방법이 있다. 수동 제형 방법은 특별한 장치 없이 연구실 수준에서 손쉽게 제조할 수 있지만 균일한 입자를 만들지 못하여 발현 효율 및 입자의 안정성에 부정적인 영향을 줄 수도 있으며, 상용화를 고려할 때 대량생산에도 적합하지 못하다. 이 때문에 보다 균일한 입자를 얻기 위하여 마이크로유체 장치가 도입되었다. T자 혹은 Y자 형의 미세소관의 서로 다른 두 방향에서 지질과 RNA 용액이 흘러 들어가 접합 부위에서 만나면서 반대편으로 RNA가 봉입된 LNP가 사출되는 방식이다. 지질은 에탄올과 같은 유기용매에, RNA는 산성의 완충수용액에 녹여 용액을 만드는데 이 때 사용하는 유기용매는 수용액과 잘 섞이는 용매를 사용하며 에탄올이 가장 많이 사용된다. 입자의 크기는 유속과 가장 관련이 있는데, 일정한 속도의 유속은 균일한 입자의 형성에 기여한다.



* 출처: Precision Nanosystems 사이트의 자료를 참고하여 재구성

마이크로유체 장치는 대량생산에 적용이 가능한 기술로써 현재 연구용 장비로 미국의 Dolomite 및 캐나다의 Precision Nanosystems Inc.(PNI)의 장비가 사용되고 있다. SK바이오사이언스는 마이크로유체 방식의 장비를 도입하여 non-GMP(비임상 제품 생산) 수준의 LNP 제조가 가능하다. 에스티팜은 Genevent로부터 LNP 기술 도입 계약을 체결하여 GMP(비임상임상 제품 생산) 수준의 LNP 생산이 가능하며 자체 양산 시스템 구축이 진행 중이다. 인벤티지랩, 엔파티클 등에서는 자체 기술력을 기반으로 한 마이크로유체 방식의 mRNA-LNP 제형화 기술을 확보하고 있다. 특히, 엔파티클에서는 자체 개발한 분당 5L급의 마이크로입자의

양산 기술을 보유하고 있어 이를 응용하여 mRNA-LNP 제형의 대량생산 기술이 개발되고 있다.

RNA의 봉입효율을 높이기 위해서는 정교하게 마이크로유체 칩을 디자인하는 기술이 필요하며, 균일한 입자를 얻기 위해서는 일정한 유속을 구현하는 기계 장치 또한 중요한데 Dolomite의 μ encapsulator 장비는 펌프를 이용해 유속을 조절하고, PNI의 Ignite 장비는 주사기를 장착하여 피스톤을 일정한 속도로 유체를 밀어주는 방식을 사용하고 있다. mRNA 백신 제형의 대량생산을 위해서는 유속뿐만 아니라 산물 입자의 형태 및 크기에 영향을 줄 수 있는 여러 파라미터를 포함하는 하나의 함수가 필요하며 이를 배치마다 일정하게 유지할 정교한 공학적 기술이 뒷받침되어야 한다.

Pfizer/BioNTech에서 CNN에 공개한 자료에 따르면 해당 기업에서는 미세유체 칩이 아닌 '빠르게 섞기(fast mixing)'방법을 사용하고 있다. Pfizer/BioNTech의 생산 설비에 있는 스테인리스 스틸 재질의 작은 컨테이너에는 2개의 주입구와 1개의 사출구가 연결되어 있는데, 2개의 주입구로 지질 용액과 RNA 용액이 각각 주입되면서 컨테이너 안에서 고압으로 섞여 사출구를 통해 제형화된 mRNA-LNP가 얻어지는 방식이다. 이는 하나의 제형에 대하여 완벽하게 세팅된 조건이 필요한 방식으로 각 파라미터의 정교한 공학적 제어가 요구되는 기술이다.

제형화 이후에는 후처리 과정을 거친다. 제형화 직후의 LNP는 유기용매와 수용액이 섞인 상태이므로 이를 주사용제로 변환하고 최종 농도로 맞추어 주는 과정이 필요하다. 연구실 수준에서는 제형화 이후 투석(Dialysis) 및 원심분리를 이용한 한외여과(Ultrafiltration)를 거치지만 대량생산에서는 바이러스, 엑소좀, 단백질의 농축 및 탈염 과정에서 흔히 쓰이는 TFF(Tangential Flow Filtration, 접선 유동 여과) 시스템을 이용한다. TFF 시스템은 생체분자의 분리 및 정제과정에서 사용되어 온 이미 잘 정립된 방법이지만, 이를 LNP 정제를 위해 최적화하는 과정이 필요하다. 국내에서는 재료 공학, 화학 공학, 기계 공학 등 다양한 분야의 전문 지식을 기반으로 Cytiva 또는 Pall 등 외산에 의존하던 장비를 자체 기술력으로 국산화하거나, 필터나 펌프를 개선하여 후처리 과정에서의 손실을 최소화하는 연구가 진행되고 있다.

5. mRNA 백신의 평가

mRNA 백신이 백신으로써 역할을 하기 위해서는 항원 생산 이후에 이에 대한 항체가 생성되어야 한다. 항원을 생산하더라도 반드시 항체 면역을 유도하는 것이 아니므로, 면역학을 기초로 한 유효성 평가가 필요하다.

면역에 대한 유효성 평가는 전임상시험 과정에서 진행되어야 하며 감염병에 대한 백신의 경우 해당 바이러스에 대한 방어효율 평가를 위해 바이러스의 종류에 따라 2등급 또는 3등급의 생물안전 등급별 연구시설이 필요하다. 높은 등급의 생물안전 연구시설은 승인 절차가 까다롭고 유지비용이 많이 들기 때문에 관련 시설을 보유한 비임상 전문가와의 협업이 필요하다.

독성 및 안전성 평가는 더 광범위하다. 의약품 기준으로 고려하였을 때 단회 독성과 반복독성, 유전독성, 생식독성, 국소독성, 발암성, 아낙필락시스 쇼크 등 항원성 시험, 중추신경계와 호흡기계 및 심혈관계에 미치는 영향에 대한 안전성 약리 시험 등 그 종류도 다양하다. 생식독성만 보더라도 임신부나 태아에 미치는 영향인지, 생식기 부작용에 대한 것인지에 따라 전문 분야가 나뉘기 때문에 각 분야의 독성 전문가와 임상 전문의의 다채로운 협업이 필요하다.

6. 기술 융합에 대한 제언

K-mRNA 백신을 위한 원천기술을 확보하기 위해서는 기초 분야에서부터 전략적인 지원이 요구된다. 기초 연구의 장기적인 지원과 이를 상용화가 가능한 기술로 단계적으로 끌어올려, 나아가 관련 기초 기술의 연계 및 융합을 통한 기반 기술의 확보를 이끌어내는 전략이 필요하다. 또한 기초 기술의 융합을 위해서는 서로 다른 분야의 연구자들이 소통할 구심점 마련이 우선적으로 요구된다.

국내에는 뛰어난 수준의 기초 기술을 확보한 연구 그룹이 다수 있지만 이들이 mRNA 백신 개발에 선불리 뛰어들기에는 mRNA 재료가 비싸고 mRNA-LNP를 제형화 하는 외산 장비도 고가이기 때문에 구매가 쉽지 않아 연구에 많은 어려움이 있다. 또한 협업이 요구되는 분야 간의 접점이 많지 않아 여러 기초 기술이 집합되어 있는 만큼 협업을 통한 다채로운 연구가 어려운 상황이다.

또한 국내에는 mRNA 백신 관련 기술을 보유하여 연구자와 협업 가능한 기업이 다수 있다. SK바이오사이언스, 에스티팜, 진원생명과학, SML바이오팜 등은 연구용 mRNA 생산이 가능하며, 이중 에스티팜은 GMP 수준의 생산 또한 가능하다. 엔파티클은 자체 마이크로유체 방식의 입자 제조 기술로부터 고가의 외산 제형화 장비에 상응하는 수준의 연구용 장비를 개발하여 2021년에 시제품 제작을 완료하였고 연내 판매가 가능할 것으로

전망된다.

이에 mRNA 백신에 적용 가능한 분야의 연구자들의 교류를 도모하고, 관련 기술 및 정책 정보가 공유되며, 활용 가능한 국내 기업의 기술 및 제품 정보에 대한 접근이 쉬운 구심점을 형성함으로써, 참여 연구자 간 다양한 연구 네트워크를 도출하고 연구자-기업 간 기술 교류 및 공동개발이 확대되는 등의 효과를 창출하기 위한 전략이 필요할 것으로 사료된다.

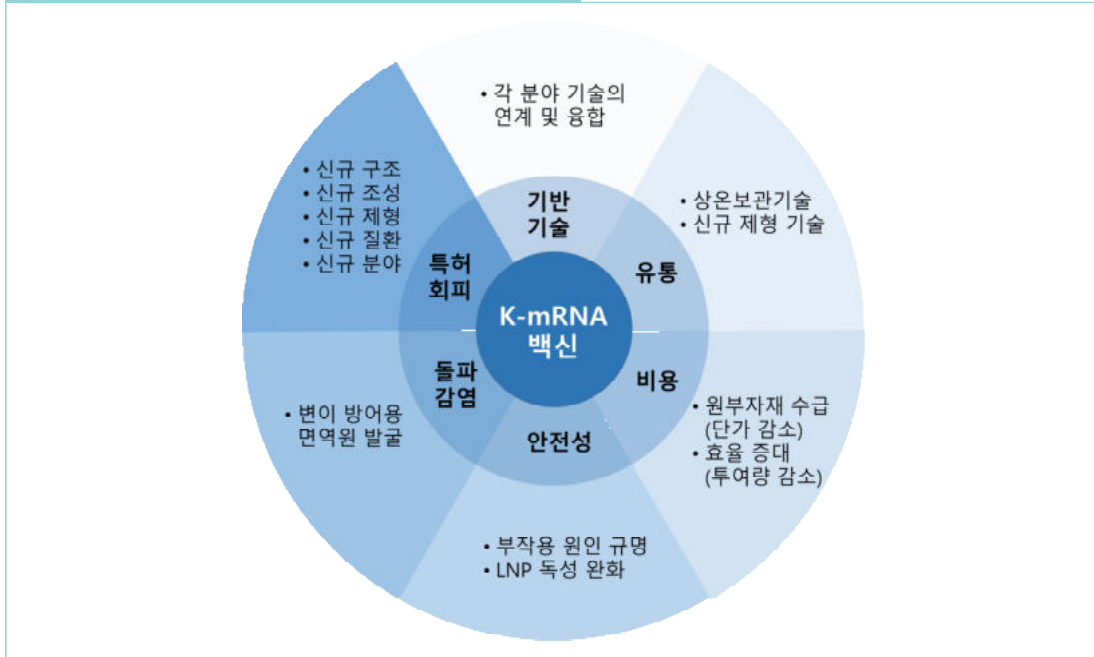
2012년 Alnylam Pharmaceuticals과 브리티시컬럼비아대학(UBC)의 공동연구로 보고된 siRNA-LNP 기술(Jayaraman et al., 2001)은 2018년 첫 siRNA 신약의 탄생과 2020년 첫 mRNA 백신의 승인을 이끌었다. 원천기술 확보의 근간이 되는 기초 분야 연구에 대한 정부 차원의 지속적이고 전략적인 장려 및 지원책은 우리의 10년, 20년, 30년 후를 이끌 것이다.

III 결론

1. K-mRNA 백신의 전망

코로나-19 mRNA 백신의 FDA의 긴급 사용승인 이후 1년여 간의 접종사례가 보고되고 있다. 변이 바이러스의 출현으로 인한 코로나-19 펜데믹의 장기화로 도입된 3차 접종 또한 이미 국내 접종자 비율은 54.47%에 이른다(2022. 02. 05 기준). 백신 접종 초기, 이와 함께 펜데믹 상황이 종료될 것이라는 기대와 다르게 접종 횟수는 늘어나고, 접종연령 또한 낮아지고 있다. 전문가들은 백신의 공급과 유통의 문제로 국가별 백신 접종의 편차가 발생했고, 백신 접종률이 낮은 국가에서의 바이러스 전파 과정에서 생성된 변이가 백신을 일부 무력화시키며 n차 유행을 일으키는 것으로 보고 있다. 코로나-19 바이러스의 델타와 오미크론 변이의 경우가 이와 같은 이유로 2, 3차 유행을 주도하고 있는데, 이는 현대의 감염병은 한 국가만의 문제가 아니기 때문에 국소적인 백신의 보급이 아닌 전 세계적으로 균일한 수준의 백신 및 치료제 공급이 필요하다는 것을 의미한다. 이와 관련하여 감염병 발생 시 신속한 백신 개발뿐 아니라 각 세계 주요 거점에서의 백신 생산을 비롯한 기반 기술의 확충이 필수적으로 요구된다. 이러한 선례를 기반으로 향후 도래할 감염병 대비를 위한 아시아의 거점국으로써 K-mRNA 백신 개발에 있어 고려해야 할 새로운 도전과제를 하기의 6가지로 정리해 보았다.

그림 6. K-mRNA 백신 개발을 위한 도전과제



* 출처 : 저자 작성

mRNA 백신이 처음 유통된 당시의 가장 큰 이슈는 유통 과정에서 콜드 체인을 유지해야 한다는 것이었다. RNA는 그 자체가 불안정하여 LNP로 감싸 안정성을 증대시켜 주지만, LNP 제형이 안정적으로 유지되지 않으면 내부에 있던 RNA가 방출될 수 있기 때문에 제조사에서는 LNP 제형을 안정적으로 유지하기 위한 조건으로 극저온 조건을 제시하였다. LNP는 단기간 보관할 때에는 냉장 보관도 허용되며 수 시간의 경우 상온 보관 또한 가능하지만, 해외에서 배송되어 국내 각지로 운반 후 보관해야 하는 상황에서 극저온 유통은 필수적이었다. 따라서 다음 세대의 mRNA 백신은 더운 지방이나 콜드 체인 유통이 어려운 국가에서도 제한 없이 유통할 수 있도록 상온 보관 기술이 요구된다. 현재 동결건조법을 사용한 접근법이 제시되고 있으며, LNP 외의 안전한 신규 제형에 관한 연구도 보고될 전망이다.

mRNA 백신은 기존의 재조합 단백질 백신에 비하여 단가가 높다. 이를 해결하기 위하여 값비싼 외산의 원부자재의 단가를 국내 수급을 통해 낮추는 방법과 신규 구조체 및 전달체 등의 개발로 백신 자체의 효율을 증대시켜 투여량을 감소시키는 방법이 고려되고 있다. 관련하여 각 부처에서 mRNA 백신 관련 지원사업을 시행 중이며, 해당 기업 및 연구 그룹의 성과가 기대되는 상황이다.

코로나-19 mRNA 백신 접종자의 대다수가 부작용을 경험하고 있다. 부작용의 종류와 정도는 개인에 따라 경미하기도 하고 심근염, 자가면역 질환 등의 심각한 부작용 사례가 보고되기도 한다. 원인을 모르는 심각한 부작용에 대해서는 각 분야의 임상 전문의 및 의료 전문가를 중심으로 한 원인 규명이 우선으로 진행되어야 할 것이다. 경미한 부작용의 경우, 일반적으로 mRNA 백신 제형에서 mRNA는 항원 생산 후 분해되는 것으로 간주되므로 LNP 등 전달체 성분에 의한 독성을 완화하고 이에 따른 부작용을 최소화하기 위한 노력이 우선적으로 필요하다.

코로나-19 펜데믹의 장기화에 크게 기여하는 것은 잦은 변이에 의한 돌파 감염이다. 현재 코로나-19 백신에서 면역원으로 사용하는 스파이크 단백질은 변이가 자주 일어나기 때문에 알파, 델타, 오미كرون 등 변이 바이러스가 지속적으로 보고되고 있다. 기존의 스파이크 단백질에서 델타 변이는 16개, 오미كرون 변이는 32개의 돌연변이가 발견되는데, 이는 기존 백신의 방어효율을 낮추는 결과를 초래한다. 현재 반복 접종을 통하여 변이에 대한 면역력을 키우는 방향으로 해결하고자 하지만 이러한 상황은 향후 발병 가능한 신변종 감염병에 대해서도 충분히 발생 가능한 상황이므로 변이 방어에 우수한 면역원 발굴 기술 개발이 요구된다.

또한 K-mRNA 백신을 위해서는 Moderna, Pfizer/BioNTech, CureVac 등 선도 기업의 기술을 회피하는 독자적인 기술의 확보가 필요하다. 이는 RNA 및 전달체의 구조, 조성, 제형, 표적 질환 및 응용 분야의 신규성과 진보성을 확보하는 것으로써 관련 분야의 체계적인 특허 분석 및 주기적인 정보 업데이트를 위한 지원이 요구된다.

마지막으로 mRNA 백신에 대한 기반 기술의 확충이 필요하다. 상술한 바와 같이 하나의 mRNA 백신 개발에는 항원을 특정하는 것부터 mRNA 백신의 구조를 디자인 및 합성하여 전달체와의 제형을 만들고 이후 평가하는 과정까지 면역학을 비롯하여 분자생물학, 생물학, 화학, 신소재 공학, 재료 공학, 화학 공학, 기계 공학, 독성학 등 다양한 기초 분야의 기술이 어우러져 있으므로 각 분야의 연구가 통합적으로 연계될 필요가 있다. 현재 mRNA 백신에 적용 가능한 국내 각 분야의 기술 수준은 결코 미국이나 유럽 등 선발 주자에 크게 뒤처져 있지 않다. 이에 K-mRNA 백신의 성공적인 개발을 위해서는 각 요소 기술을 상용화 단계로 끌어올려 적용할 수 있도록 분야별 기술을 아우르는 연계와 융합이 필요한 상황이다. 현재 정부의 정책적 지원이 뒷받침되고 있는 만큼 mRNA 백신에 적용 가능한 각 분야의 기초 연구 지원을 통해 유효한 기술을 발굴해 내는 한편, 하나의 구심점을 가지고 각 분야의 기술이 연계될 수 있는 기술 융합의 장이 마련되기를 기대해 본다.

저자_ **방은경**(Eun Kyoung Bang)

• 학력

포항공과대학교 유기화학 박사
포항공과대학교 화학 학사

• 경력

現) 한국과학기술연구원 뇌과학연구소 선임연구원

참고문헌

〈국내문헌〉

- 1) 김원근(2019). 인수공통감염병(Zoonosis) 발생 동향 및 향후 전망. BRIC View 2019-T28
- 2) 정대균, 생명공학연구원, (2020. vol.75) 국내·외 감염병 연구개발 및 정책 동향 (BioIN)
- 3) 바이오의약품협회, (2021. 8) 상반기 백신 산업 최신 동향집
- 4) 바이오의약품협회, (2021. 11) 코로나19 백신 기술 동향집
- 5) 특허청 약품화학심사과, (2021. 8.) mRNA 백신 특허분석 보고서

〈국외문헌: 알파벳순〉

- 5) N. Armbruster, E. Jasny, B. Petsch, Advances in RNA Vaccines for Preventive Indications: A Case Study of A Vaccine Against Rabies, Vaccine, 2019, 7: 132.
- 6) P. Ball, The Lightning-Fast Quest for Covid Vaccines and What It Means for Other Diseases, Nature 2001, 589: 16.
- 7) California University, Fusogenic Liposome-Coated Porous Silicon Nanoparticles, WO2017008059, 2017. 12. 01.
- 8) J. S. Chahal, O. F. Khan, C. L. Cooper, J. S. McPartlan, J. K. Tsosie, L. D. Tilley, S. M. Sidik, S. Lourido, R. Langer, S. Bavari, H. L. Ploegh, D. G. Anderson, Dendrimer-Rna Nanoparticles Generate Protective Immunity Against Lethal Ebola, H1N1 Influenza, and Toxoplasma Gondii Challenges With A Single Dose, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2016, 113: E4133.
- 9) X. Li, X. Deng, Z. Huang. In Vitro Protein Release and Degradation of Poly-dl-lactide-poly(ethylene glycol) Microspheres with Entrapped Human Serum Albumin: Quantitative Evaluation of the Factors Involved in Protein Release Phases, Pharm Res, 2001, 18: 117.
- 10) P. N. Durfee, Y.-S. Lin, D. R. Dunphy, A. J. Muniz, K. S. Butler, K. R. Humphrey, A. J. Lokke, J. O. Agola, S. S. Chou, I-M. Chen, W. Wharton, J. L. Townson, C. L. Willman, C. Jeffrey Brinker, Mesoporous Silica Nanoparticle-Supported Lipid Bilayers (Protocells) for Active Targeting and Delivery to Individual Leukemia Cells, ACS Nano 2016, 10, 9: 8325.

- 11) S. M. Elbashir, J. Harborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber, T. Tuschul, Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells, *Nature*, 2001, 411: 494.
- 12) A. Espirit, W. de Mey, R. B. Shahi, K. Thielemans, L. Franceschini, K. Breckpot, Neo-Antigen mRNA Vaccines, *Vaccine*, 2020, 8: 776.
- 13) A. Fire, S. Xu, M. K. Montgomery, S. A. Kostas, S. E. Driver, C. C. Mello, Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*, *Nature*, 1998, 391: 806.
- 14) M. Jayaraman, S. M. Ansell, B. L. Mui, Y. K. Tam, J. Chen, X. Du, D. Butler, L. Eltepu, S. Matsuda, J. K. Narayanannair, K. G. Rajeev, I. M. Hafez, A. Akinc, M. A. Maier, M. A. Tracy, P. R. Cullis, T. D. Madden, M. Manoharan, M. J. Hope, Maximizing the Potency of siRNA Lipid Nanoparticles for Hepatic Gene Silencing In Vivo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51: 8529.
- 15) I. Knezevic, M. A. Liu, K. Peden, T. Zhou, H.-N. Kang, Development of mRNA Vaccines: Scientific and Regulatory Issues, *Vaccines* 2021 9: 81.
- 16) I. Gomez-Aguado, J. Rodriguez-Castejon, M. Vicente-Pascual, A. Rodriguez-Gascon, M. Angeles Solinis, A. del Pozo-Rodriguez, Nanomedicines to Deliver mRNA: State of the Art and Future Perspectives, *Nanomaterials* 2020, 10: 364.
- 17) HDT bio corp, Compositions and methods for delivery of RNA, WO2021194672, 2021.02.22
- 18) X. Hou, T. Zaks, R. Langer, Y. Dong, Lipid Nanoparticles for mRNA Delivery, *Nat. Rev. Mater.* 2021, 6: 1078.
- 19) M. Kim, M. Jeong, S. Hur, Y. Choj. Park, H. Jung, Y. Seoh. A. Wook. T. Nam, H. Lee, Engineered Ionizable Lipid Nanoparticles for Targeted Delivery of Rna Therapeutics into Different Types of Cells in The Liver, *Sci. Adv.* 2021, 7: eabf4398
- 20) P. S. Kowalski, A. Rudra, L. Miao, D. G. Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery, *Anderson, Mol. Ther.* 2019, 27: 710.
- 21) L. M. Kranz, M. Diken, H. Haas, S. Kreiter, C. Loquai, K. C. Reuter, M. Meng, D. Fritz, F. Vascotto, H. Hefesha, C. Grunwitz, M. Vormehr, Y. Husemann, A. Selmi, A. N. Kuhn, J. Buck, E. Derhovannessian, R. Rae, S. Attig, J. Diekmann, R. A. Jabulowsky, S. Heesch, J. Hassel, P. Langguth, S. Grabbe, C. Huber, O. Tureci, U. Sahin, Systemic RNA Delivery to Dendritic Cells Exploits Antiviral Defence for Cancer Immunotherapy, *Nature* 2016, 534: 396

- 22) H. Ledford, What the Moderna—NIH COVID vaccine patent fight means for research, *Nature* 2021, 600: 200.
- 23) N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman, mRNA Vaccines — A New Era in Vaccinology, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018, 17: 261.
- 24) B. Petsch, M. Schnee, A. B Vogel, E. Lange, B. Hoffmann, D. Voss, T. Schlake, A. Thess, K.-J. Kallen, L. Stitz, T. Kramps, Protective Efficacy of in vitro Synthesized, Specific mRNA Vaccines Against Influenza A virus Infection, *Nat. Biotech.* 2012, 30: 1210.
- 25) K. K. L. Phua, Towards Targeted Delivery Systems: Ligand Conjugation Strategies for mRNA Nanoparticle Tumor Vaccines, *J. Immunol. Res.* 2015, 680620.
- 26) J. B. Sandbrink, R. J. Shattock, RNA Vaccines: A Suitable Platform for Tackling Emerging Pandemics?, *Front. Immunol.* 2020, 11: 608460.
- 27) W. Sun, C. Xing, L. Zhao, P. Zhao, G. Yang, L. Yuan. Ultrasound Assisted Exosomal Delivery of Tissue Responsive mRNA for Enhanced Efficacy and Minimized Off-Target Effects, *Mol. Ther.-Nucleic Acids*, 2020, 20: 558.
- 28) Z. Trepotec, J. Geiger, C. Plank, M. K. Aneja, C. Rudolph, Segmented Poly(A) Tails Significantly Reduce Recombination of Plasmid DNA without Affecting mRNA Translation Efficiency or Half-Life, *RNA*, 2019, 25: 507.
- 29) R. Verbeke, I. Lentacker, S. De Smedt, H. Dewitte, Three Decades of Messenger RNA Vaccine Development, *Nano Today* 2019, 28: 100766.
- 30) B. Weide, S. Pascolo, B. Scheel, E. Derhovanessian, Direct Injection of Protamine-protected mRNA: Results of a Phase 1/2 Vaccination Trial in Metastatic Melanoma Patients, *J. Immunother.* 2009, 32: 498
- 31) S. Xu, K. Yang, R. Li, L. Zhang, mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6582.
- 32) Z. Yang, J. Shi, J. Xie, J. Sun, T. Liu, Y. Zhao, W. Zhao, X. Wang, Y. Ma, V. Malkoc, C. Chiang, W. Deng, Y. Chen, Y. Fu, K. J. Kwak, Y. Fan, C. Kang, C. Yin, J. Rhee, P. Bertani, J. Otero, W. Lu, K. Yun, A. S. Lee, W. Jiang, L. Teng, B. Y. S. Kim, L. J. Lee, . Large-Scale Generation of Functional mRNA-Encapsulating Exosomes via Cellular Nanoporation, *Nat. Biomedical Engineering*, 2020, 4: 69.

- 33) C. Zhang, G. Maruggi, H. Shan, J. Li, Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases, Front. Immunol. 2019, 10: 594.

〈기타문헌: 마지막순서(홈페이지주소 등)〉

- 34) 유양균. (2021.02.09.). mRNA생산. 국가신약개발재단. https://kddf.org/ko/board/research/view?bc_no=25
- 35) 김근희. (2021.05.10). 정부 "mRNA 절박하다" K-바이오, 생산·개발 잇단 노크. 머니투데이. <https://news.mt.co.kr/mtview.php?no=2021051015591418207>
- 36) 엔파티클社 홈페이지. <http://nparticle.dreamforone.co.kr/>
- 37) 미국 국립 의학 도서관. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 38) 기업마당 홈페이지. www.bizinfo.go.kr
- 39) Curevac社 홈페이지. <https://www.curevac.com/en/2021/06/16/curevac-provides-update-on-phase-2b-3-trial-of-first-generation-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
- 40) 관계 기관 합동 보도자료. (2021.12.23.). 감염병 대응, 신약·의료기기, 질환 극복 등에 2022년 보건의료 연구개발(R&D) 예산 1조 4,687억 원 지원. KDI 경제정보센터. <https://eiec.kdi.re.kr/policy/materialView.do?num=221851&topic=&pp=20&datecount=&recommend=&pg=81>
- 41) 김우섭. (2021.03.16). "mRNA 지켜라"...바이오업계 '보호막' 기술전쟁. 한경닷컴. <https://www.hankyung.com/it/article/2021031601101>
- 42) 서민지. (2021.12.24). K-mRNA 컨소시엄 에스티팜, 코로나19 백신 임상1상 IND 제출. 메디게이트뉴스. <https://www.medigatenews.com/news/2065693567>
- 43) 보건복지부 홈페이지. <http://www.mohw.go.kr/>
- 44) S. IP, D. Reichert, I. Captain, R. J. Taylor. Accelerating Genetic Medicine R&D Using Microfluidics. Precision Nanosystems. (2017.09.15.). <https://www.precisionnanosystems.com/news-room/detail/accelerating-genetic-medicine-rd-using-microfluidics>
- 45) 송대섭. (2020.03.31.). 바이러스의 습격과 인류의 대응전략-개인의 현명한 행동, '질병X 시대' 이겨낼 열쇠. 유네스코한국위원회. https://www.unesco.or.kr/data/unesco_news/view/766/1110/page/0?
- 46) 백신실용화기술개발사업단. <https://www.vitalkorea.kr/kr/company/greeting>



03

국가R&D 현황 분석

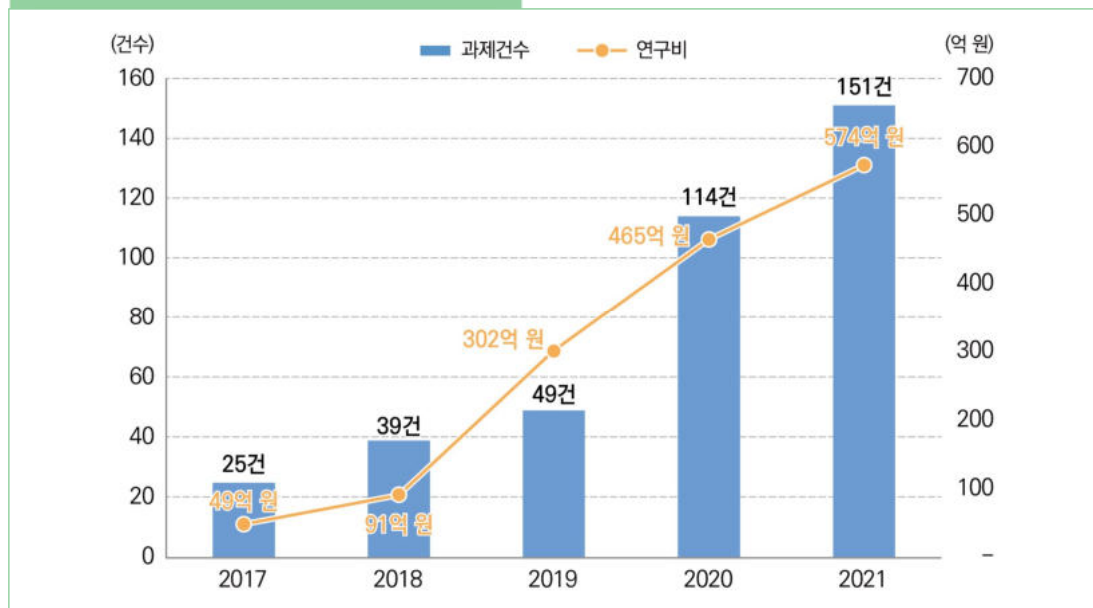
융합연구리뷰 3월호에서 다룬 2개의 주제(차세대 질병 진단 기술 및 mRNA 백신)에 대한 각각의 국가R&D 현황을 살펴보기 위해 국가 연구개발 과제 분석을 수행하였다. 연구비를 기준으로 연구비 규모별 과제수, 연구수행주체, 연구수준, 연구분야(국가과학기술표준분류, 미래유망신기술분류) 등 여러 측면에서의 분석 결과를 제시한다.

I 차세대 질병 진단 기술

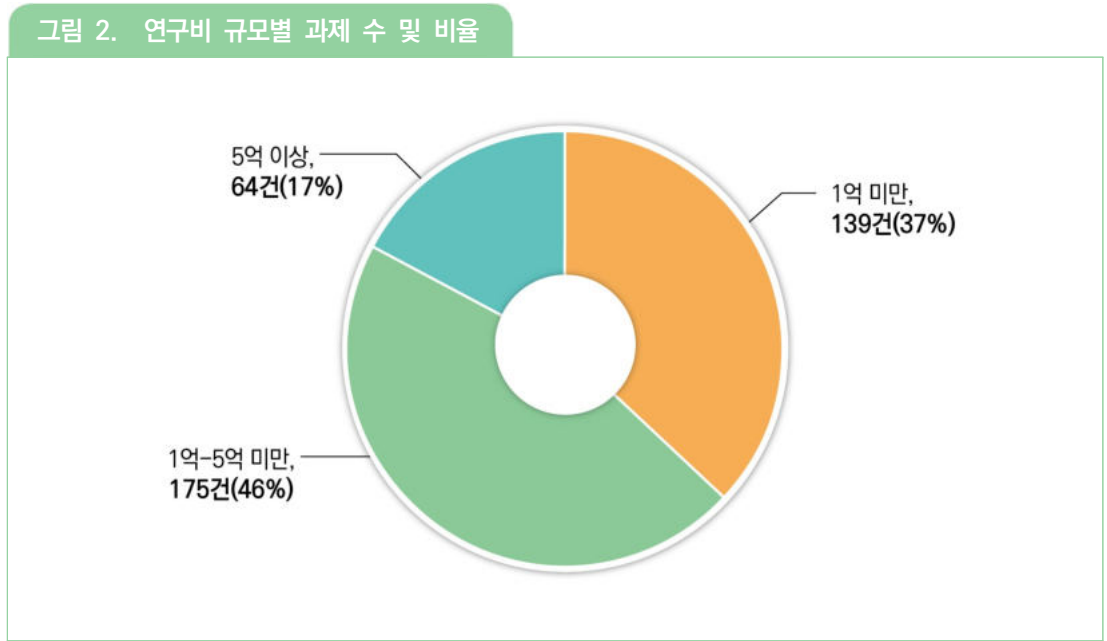
□ (총괄) 최근 5년간('17~'21) 총 378건의 과제에 대해 1,480억 원의 연구비가 투자됨

※ 국가과학기술지식정보서비스(NTIS) 플랫폼을 기반으로 관련 국가 연구개발 과제 분석 수행 : 핵심 키워드인 '인공지능 의료 진단'으로 검색

그림 1. 연도별 연구과제 건수 및 연구비

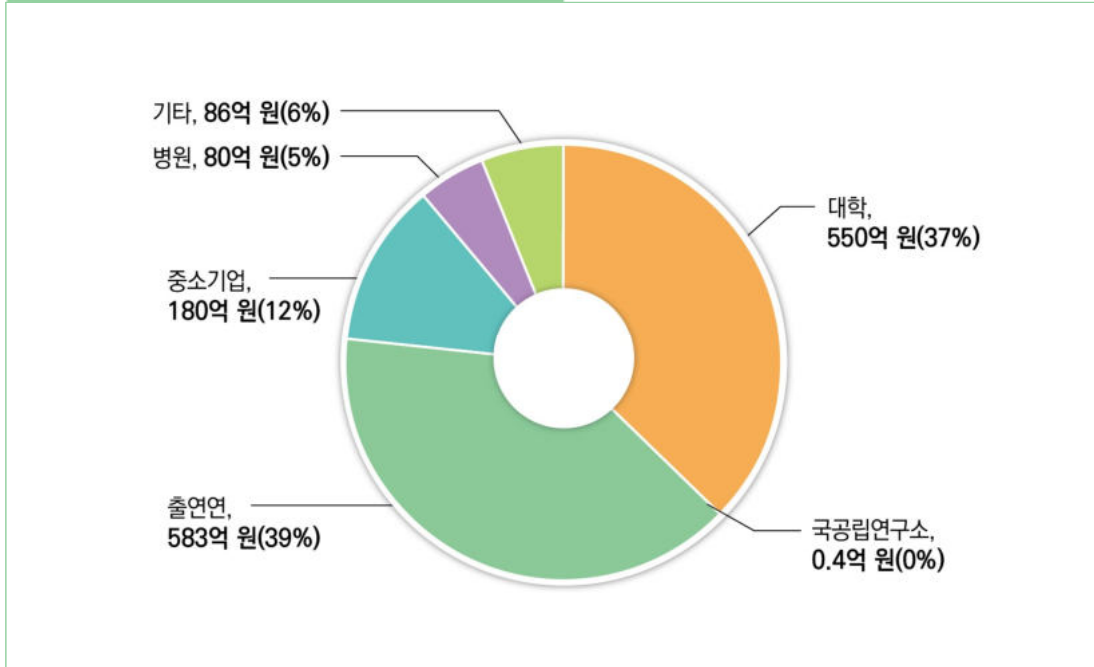


□ **(연구비 규모별 과제 수)** 1억-5억 미만의 과제가 175건(46%)으로 가장 많고, 1억 미만 과제(139건, 37%) 그리고 5억 이상의 과제(64건, 17%) 순으로, 중간 규모의 과제가 가장 큰 비율을 차지하고 있는 것으로 나타남



□ **(연구수행주체)** 출연연구소와 대학이 인공지능 의료 진단 관련 연구비의 절반 이상(76%)을 지원받는 것으로 확인되었는데, 출연연구소가(39%, 583억 원)으로 가장 큰 비율을 차지하며 그 다음으로 대학(37%, 550억 원)이 큰 것으로 나타남

그림 3. 연구수행주체별 연구비 규모 및 비율



□ (연구수준) 연구수준을 분석한 결과, 인공지능 의료 진단 연구는 개발 단계인 것으로 나타남

- 인공지능 의료 진단 연구는 개발연구(51%, 755억)를 중심으로 연구비가 지원되고 있고 응용연구와 기초연구의 연구비 비율은 각각 23%(334억 원)와 17%(256억 원)인 것으로 확인됨
- 연구개발성격별 연구비 규모를 분석한 결과, 아이디어 개발(11%, 156억 원), 제품 또는 공정개발(9%, 130억 원) 그리고 시작품 개발(4%, 65억 원) 순으로 큰 것으로 드러남
- 기술수명주기를 살펴보면 도입기(46%, 687억 원)와 성장기(11%, 167억 원) 연구에 지원되는 연구비 비중은 절반 수준인 57%이며 성숙기 관련 과제는 1%(14억 원)로 확인됨

그림 4. 연구개발단계별 연구비 규모 및 비율

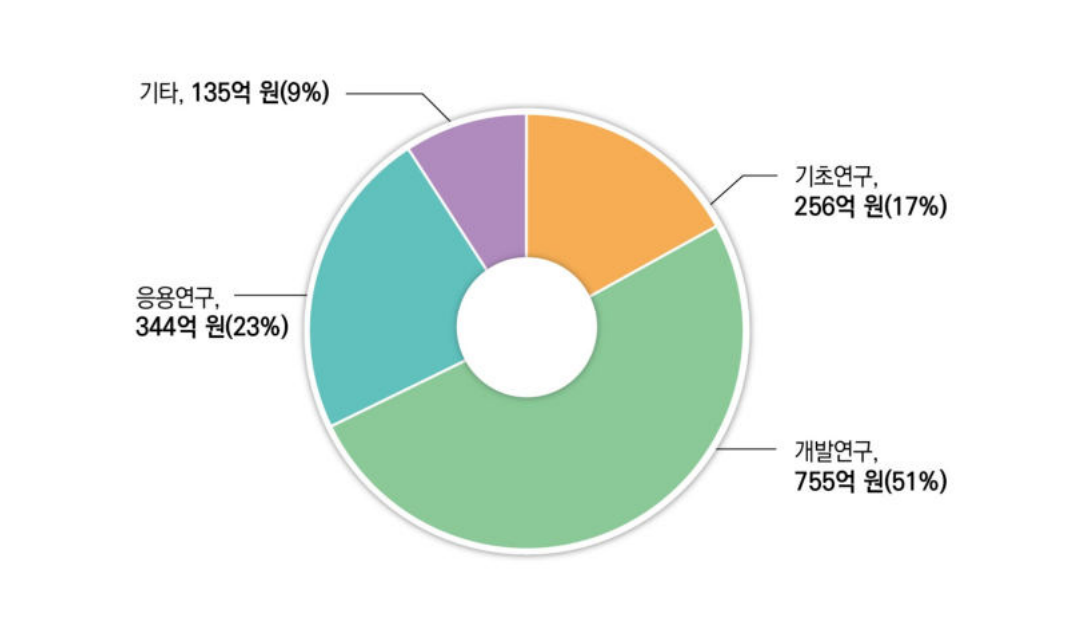


그림 5. 연구개발성격별 연구비 규모 및 비율

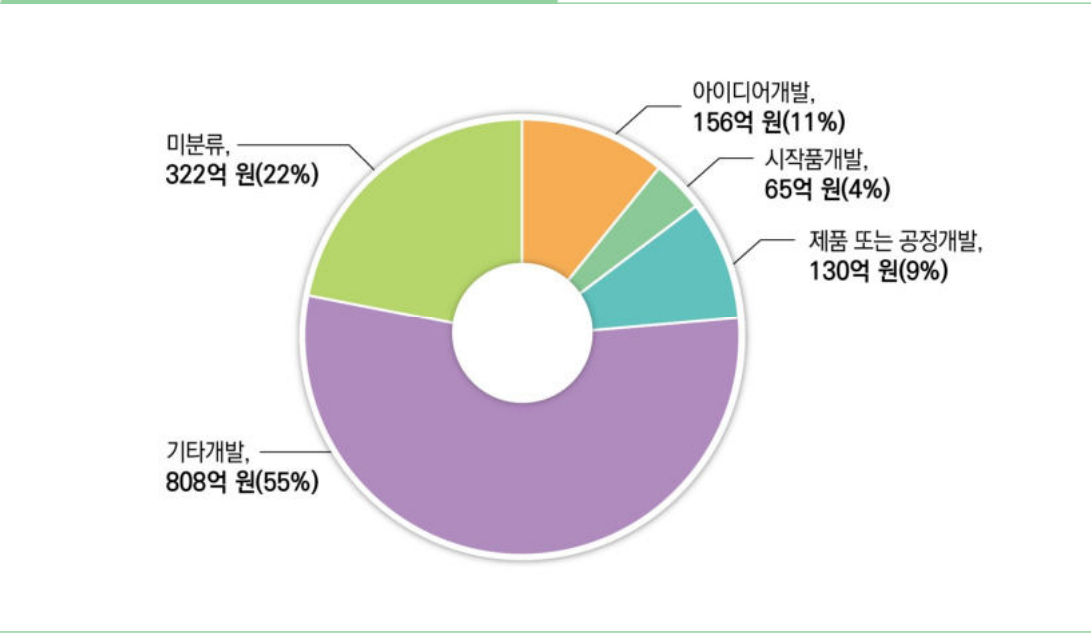
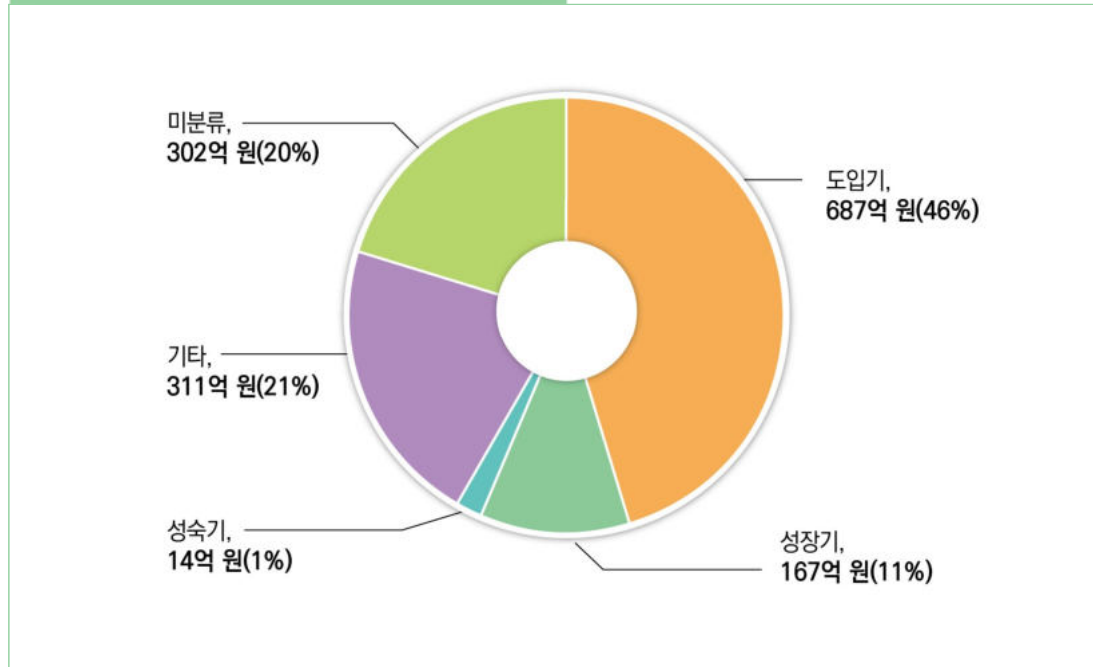


그림 6. 기술수명주기별 연구비 규모 및 비율



□ **(연구분야)** 국가과학기술표준분류와 미래유망신기술분류(6T) 분석 결과, 보건의료 및 바이오 분야를 중심으로 인공지능 의료 진단 연구가 이루어짐

- **(국가과학기술표준분류 분석 결과)** AI 기반 소프트웨어를 활용한 디지털 헬스케어에 해당하는 주제 특성상 보건의료 분야(53%, 783억 원) 및 정보/통신 분야(26%, 391억 원)의 연구에 대한 투자가 주를 이룸
 - ※ 연구책임자가 최대 3개까지 지정한 국가과학기술표준분류의 대분류에 대한 각 가중치를 고려한 결과임
 - 국가과학기술표준분류의 분야 중 2개 분야와 3개 분야에 해당하는 과제의 연구비 비중은 각각 41%(604억 원), 9%(133억 원)로 인공지능 의료 진단 관련 전체 연구비의 50%(707억 원)가 융합과제에 투자된 것으로 드러남
 - ※ 융합과제란 연구책임자가 지정한 국가과학기술표준분류의 대분류가 두 개 이상의 분류에 해당하는 과제를 의미함
- **(미래유망신기술분류(6T) 결과)** 바이오 기술(BT) 관련 연구에 대한 투자 비중이 69%(1,015억 원)로 가장 크고, 정보통신 기술(IT) 관련 연구에 대한 비중이 그 다음(24%, 362억 원)으로 큰 것으로 확인됨

그림 7. 국가과학기술표준분류별 연구비 규모 및 비율

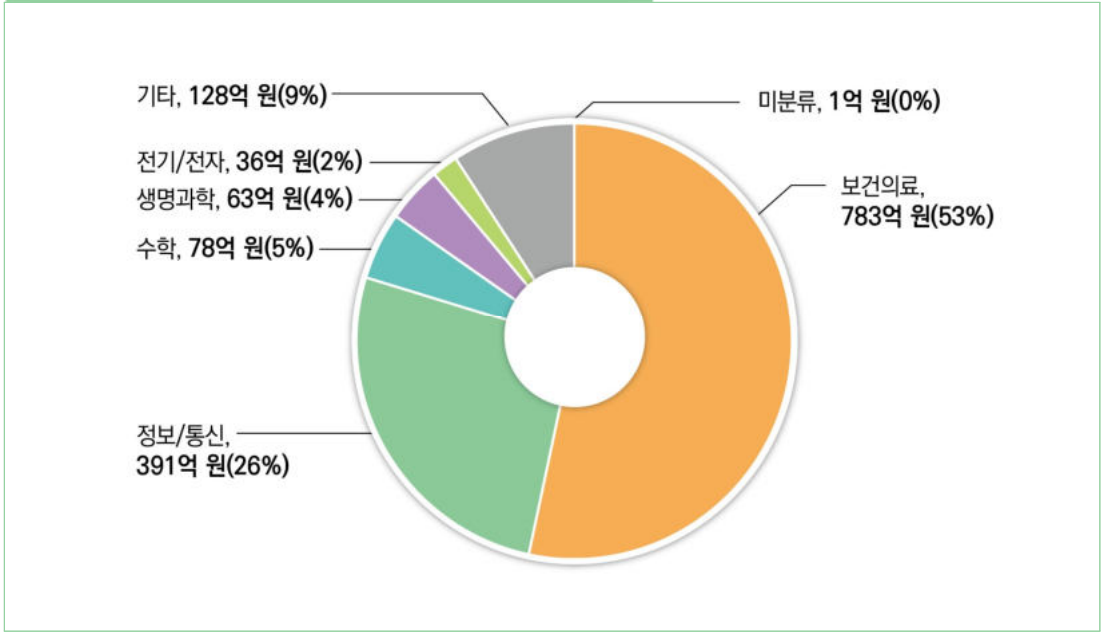


그림 8. 융합R&D 과제 연구비 규모 및 비율

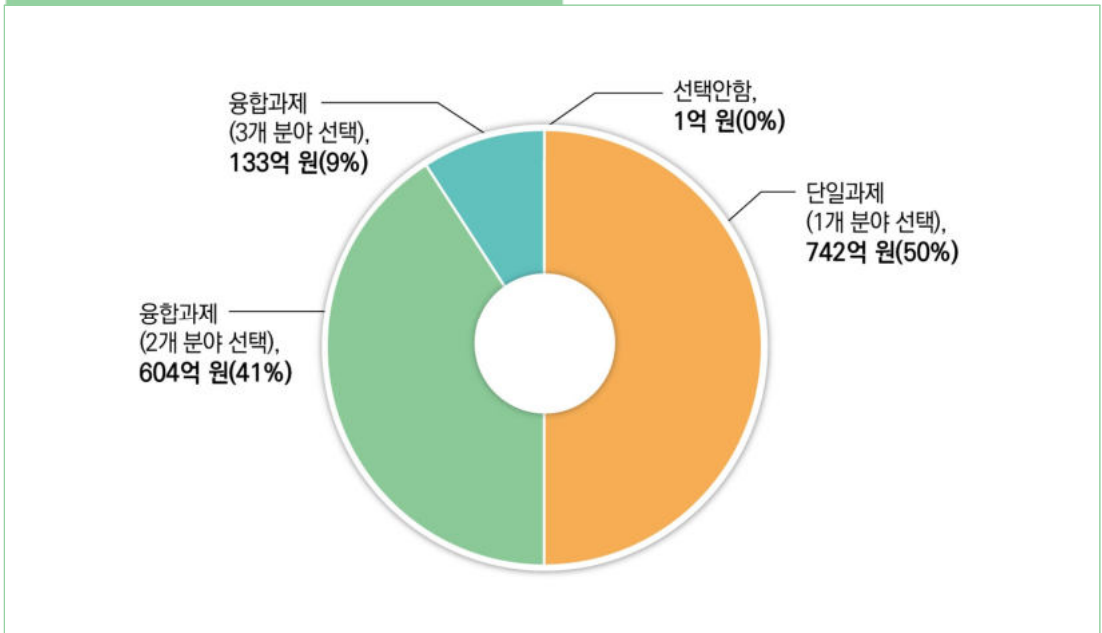
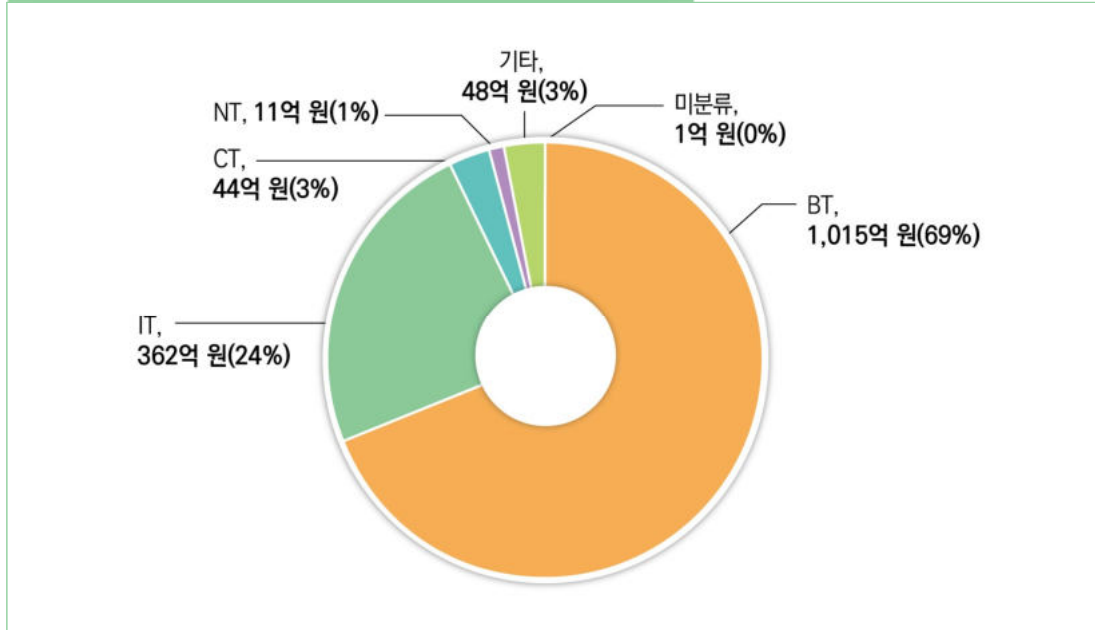


그림 9. 미래유망 신기술분류(6T)별 연구비 규모 및 비율



□ (주요 과제) 원고의 주요 내용 및 키워드 등을 기준으로 선정함

과제명 (사업명, 부처명)	과제 수행기관, 총 연구기간, 연구비 규모	과제 주요 내용
폐, 간, 심질환 영상판독지원을 위한 인공지능 원천기술 개발 및 PACS 연계 상용화 (전자시스템산업핵심기술개발사업, 산업통상자원부)	서울아산병원, 2016-2020년, 26억 원('19)	인공지능 훈련을 위한 임상 데이터베이스 구축, 인공지능 기반 자연어 처리 기술 개발 등을 통해 질환별 인공지능 기반 진단지원 워크스테이션을 제작함으로써 정밀하고 반복적으로 사용가능한 정량적 평가 도구로 활용
재가요양 지원을 위한 지능형 스마트 홈 치매케어 플랫폼 개발 (ICT융합산업원천기술개발, 과학기술정보통신부)	(주)웰니스인텔리전스, 2017-2018년, 8억 원('18)	인공지능 기반 라이프로그 분석 및 개인맞춤형 콘텐츠 추천 시스템 등의 개발로 치매케어 플랫폼 구축을 통해 안전한 치매 관리가 가능하도록 함
뇌혈관 질환의 예후 예측을 위해 의료영상의 연령별·단계별 변화에 기반하여 기존 예후 예측 모델의 한계를 극복하는 영상 생성 인공지능 모델 개발 (개인기초연구(과기정통부)(R&D), 과학기술정보통신부)	울산대학교, 2019-2022년, 0.9억 원('21)	영상기반 AI 진단기술로 생산적 적대 신경망 기반의 의료 영상을 복원 및 확보하여 임상 정보의 결합을 통한 예후 예측 모델의 향상을 목표로 함

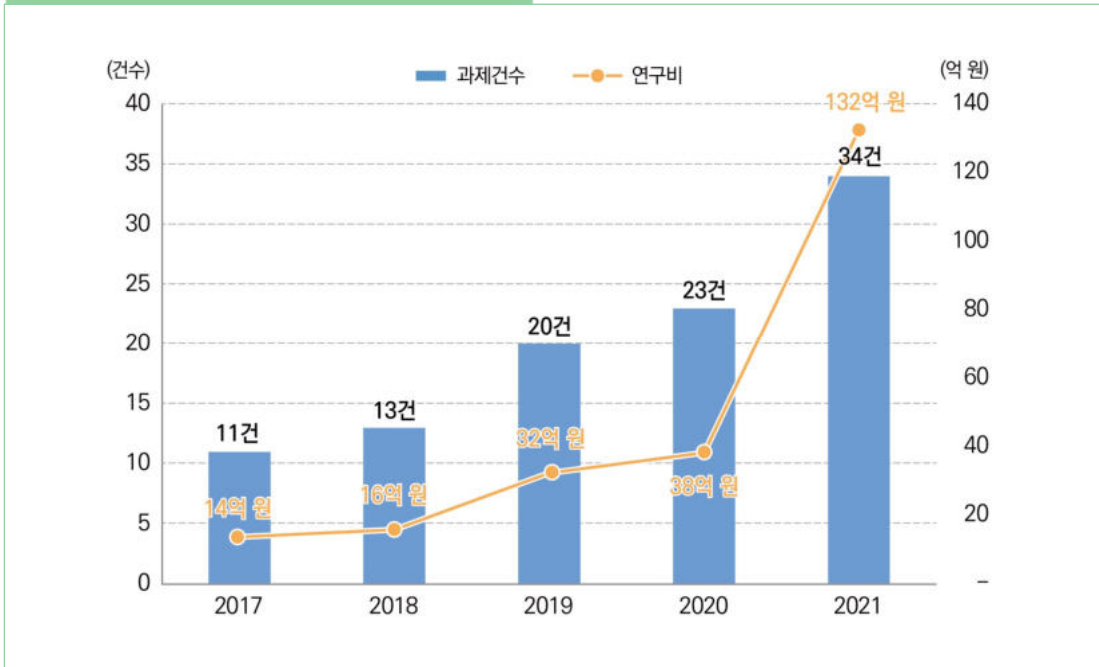
II mRNA 백신

□ (총괄) 최근 5년간('17~'21) 총 101건의 과제에 대해 233억 원의 연구비가 투자됨

※ 국가과학기술지식정보서비스(NTIS) 플랫폼을 기반으로 관련 국가 연구개발 과제 분석 수행 : 핵심 키워드인 'mRNA 백신'으로 검색 결과, 너무 적은 검색 건수(49건)로 인해 분석이 어려워 mRNA 백신 보다 넓은 범주인 'RNA 백신'으로 검색

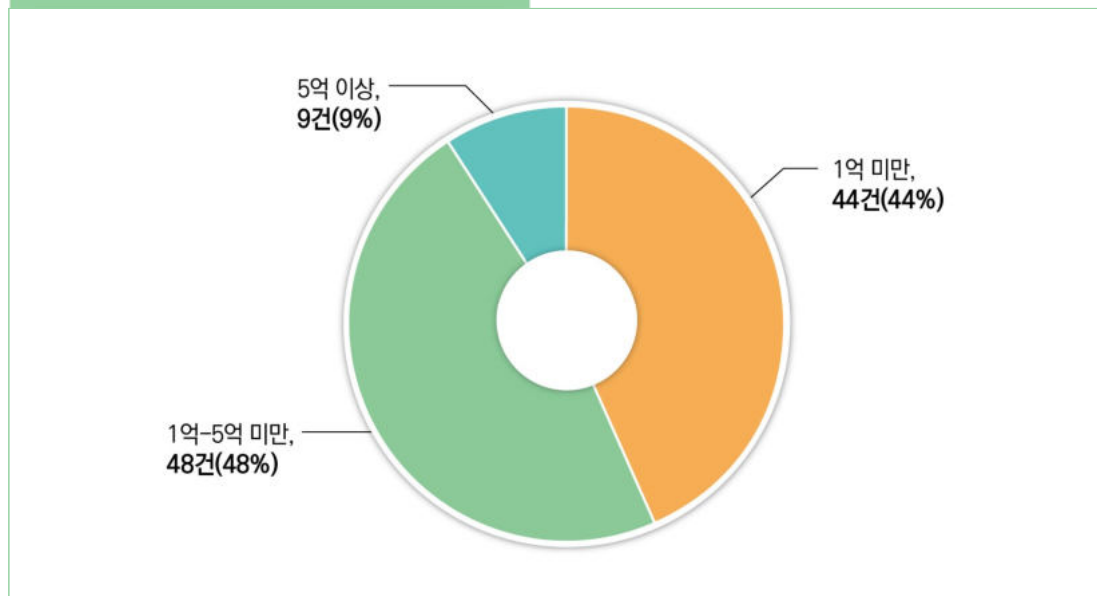
- mRNA 방식으로 코로나-19 백신이 개발됨에 따라 2021년 연구비 규모가 급증함

그림 10. 연도별 연구과제 건수 및 연구비



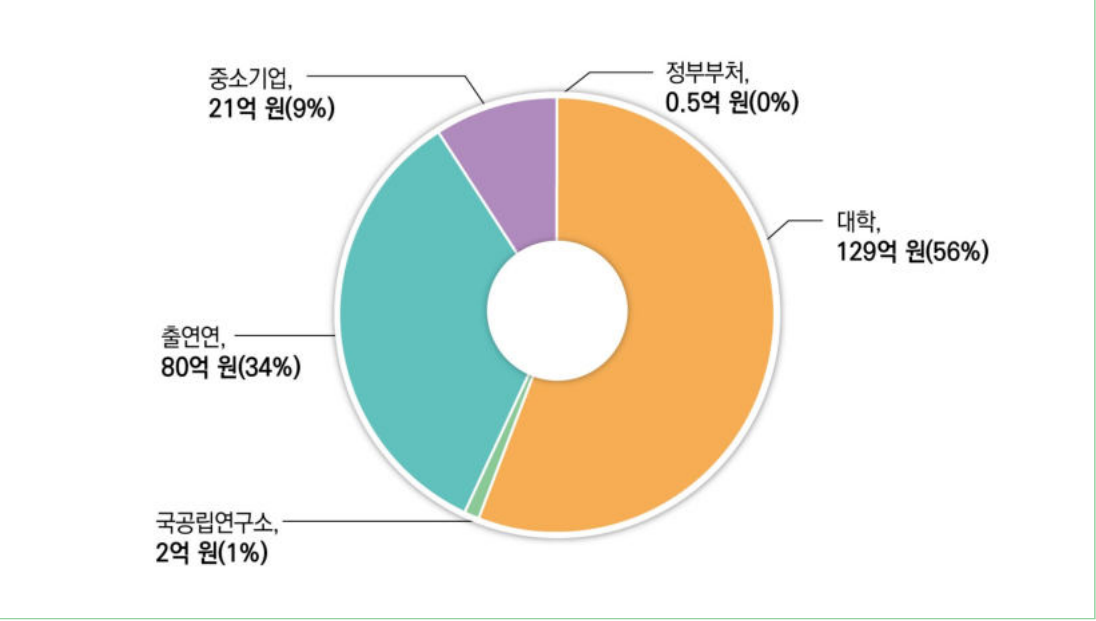
- (연구비 규모별 과제 수) 1억-5억 원 미만의 중간 규모 과제(48%, 48건)와 1억 원 미만의 소규모 과제가 차지하는 비율(44%, 44건)은 비슷한 편인 것으로 확인됨
 - 5억 원 이상 대규모 과제의 비율은 9%(9건)로 적지만 기초과학연구원, 한국생명공학연구원 등 주요 연구기관에서 과제를 수행하며 이 분야 연구를 선도하고 있음

그림 11. 연구비 규모별 과제 수 및 비율



- (연구수행주체) 대학이 RNA 백신 관련 총 연구비의 절반 이상(56%, 129억 원)을 지원받고 있으며 출연연구소(34%, 80억 원)가 다음으로 많은 연구비를 지원받고 있음
 - 중소기업도 연구비의 9%(21억 원)를 차지하는 등 경제성이 유망해 보임

그림 12. 연구수행주체별 연구비 규모 및 비율



- (연구수준) 연구개발단계, 연구개발성격, 기술수명주기를 분석해 본 결과, RNA 백신에 대한 연구는 아직 초기 단계로 보임
- 연구개발단계별로 살펴본 결과, 개발연구(22%, 51억 원)보다는 기초연구(73%, 169억 원)를 중심으로 연구비가 투자되고 있는 것으로 나타남
 - RNA 백신 관련 아이디어 개발 연구에 지원되는 연구비 비중은 12%(27억 원)로 제품 또는 공정개발(5%, 12억 원), 시작품 개발(3%, 6억 원)에 비해 큰 것으로 나타나 향후 다양한 분야의 연구로 분화될 가능성이 있음
 - 기술수명주기적 측면에서 도입기(26%, 60억 원)와 성장기(14%, 32억 원) 과제에 대한 투자는 이루어지고 있는 반면 성숙기 연구에 대한 투자는 없어 해당 연구는 초기 단계의 연구인 것으로 드러남

그림 13. 연구개발단계별 연구비 규모 및 비율

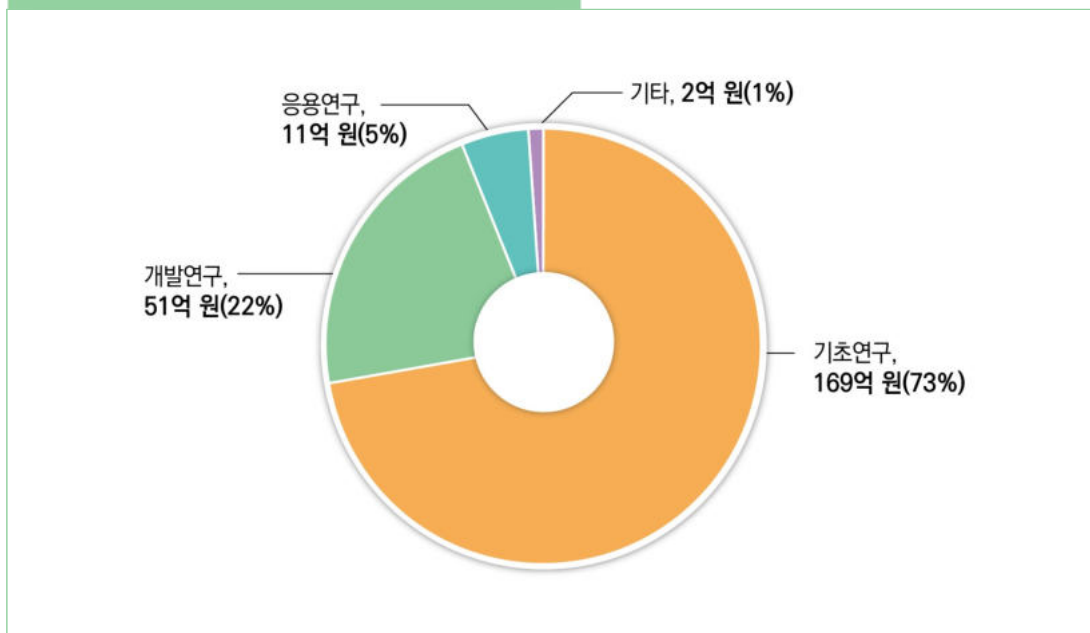


그림 14. 연구개발성격별 연구비 규모 및 비율

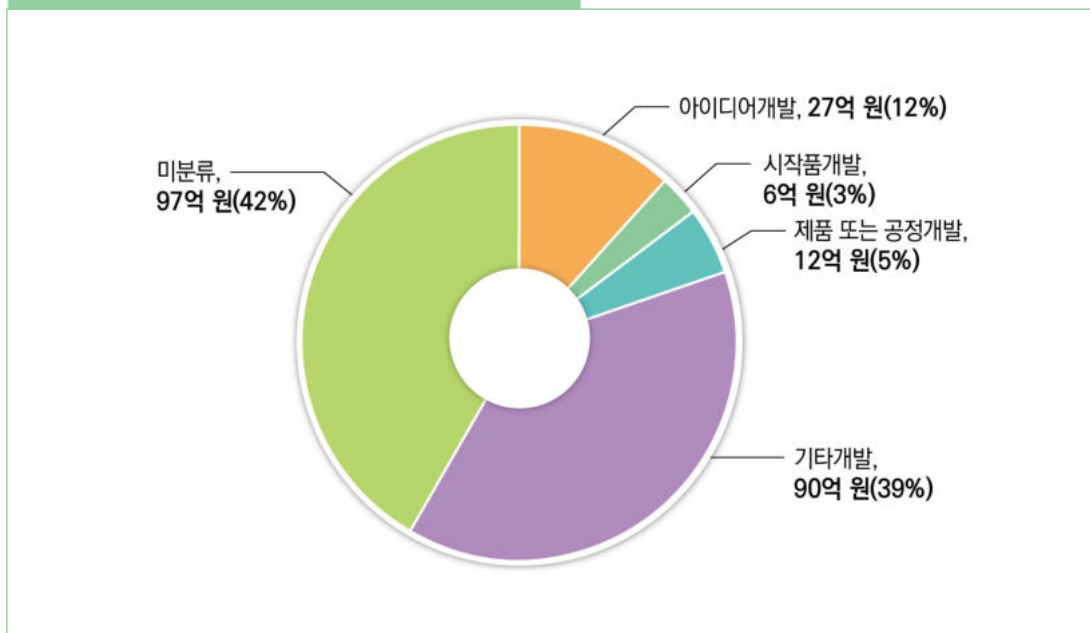
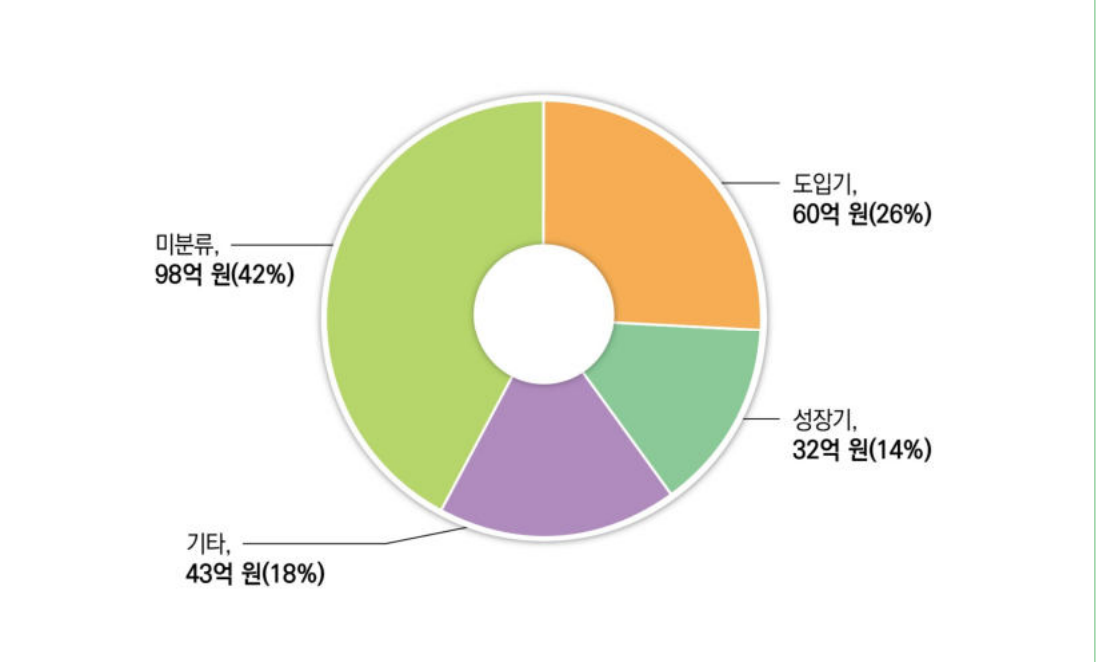


그림 15. 기술수명주기별 연구비 규모 및 비율



□ (연구분야) 국가과학기술표준분류, 미래유망신기술분류(GT)를 분석한 결과, RNA 백신 연구는 바이오 분야 연구로 주로 보건의료, 농림수산식품과 관련이 있는 것으로 확인됨

- (국가과학기술표준분류 분석 결과) 생명과학 분야(43%, 100억 원)와 보건의료(42%, 97억 원) 분야에 유사한 수준의 연구비가 할당된 것으로 확인됨

※ 연구책임자가 최대 3개까지 지정한 국가과학기술표준분류의 대분류에 대한 각 가중치를 고려한 결과임
 - RNA백신 관련 융합과제(국가과학기술표준분류의 대분류가 2개 분류에 해당하는 과제)에 투자된 연구비는 전체 연구비의 21%인 48억 원인 것으로 나타남

- (미래유망신기술분류(GT)별 결과) 바이오 기술(BT) 관련 연구(97%, 226억 원)에 대부분의 투자가 이루어지고 있으며 나노 기술(NT) 관련 연구에 2%(5억 원)가 투자됨

그림 16. 국가과학기술표준분류별 연구비 규모 및 비율

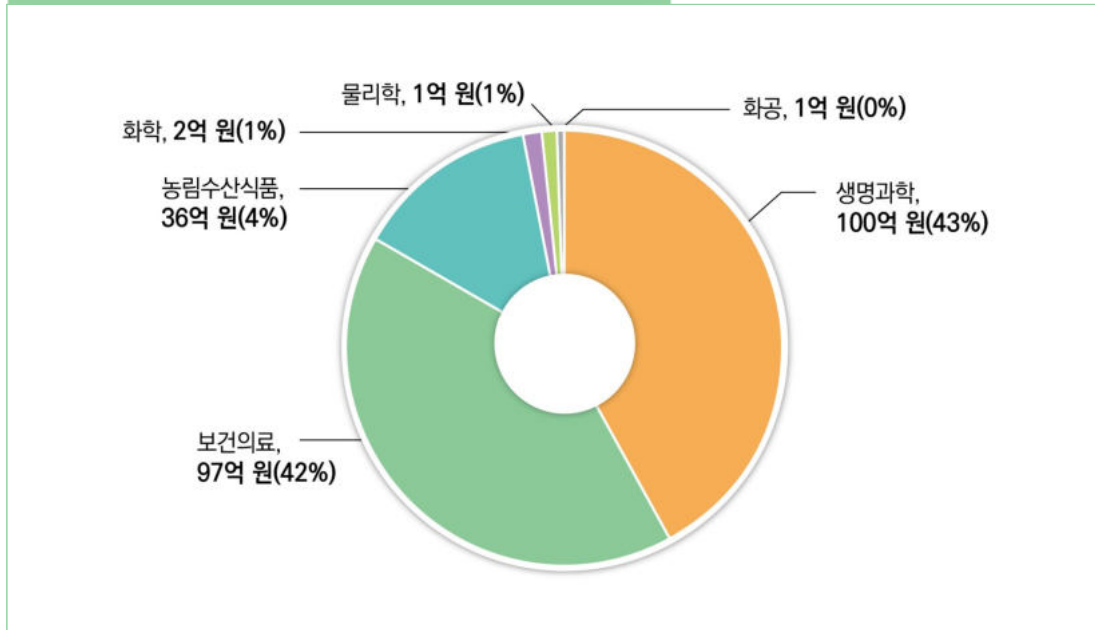


그림 17. 융합R&D 과제 연구비 규모 및 비율

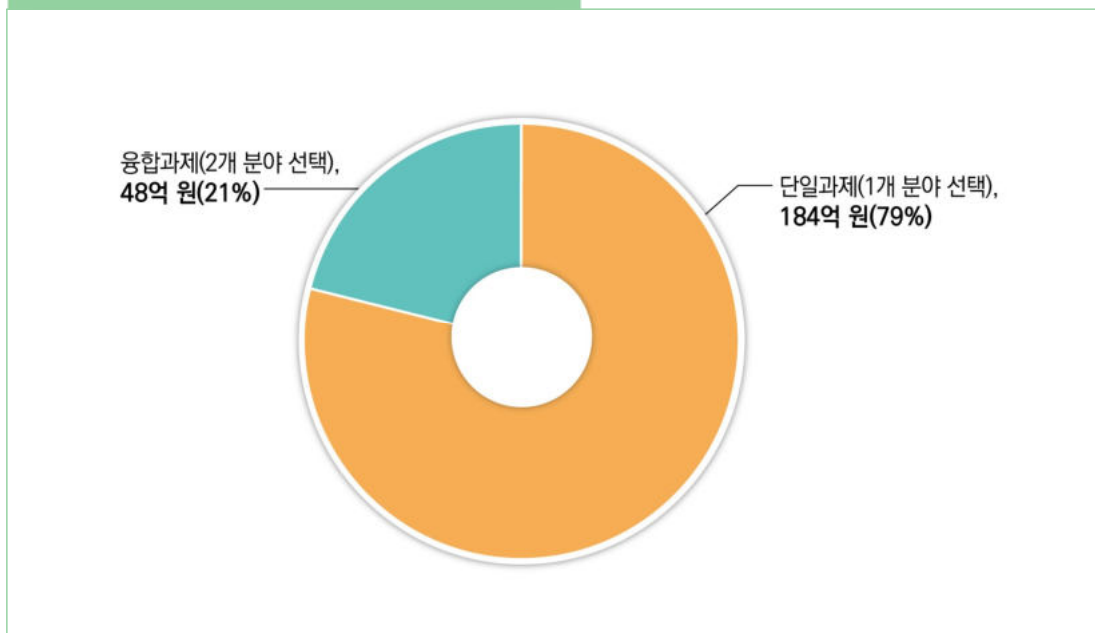
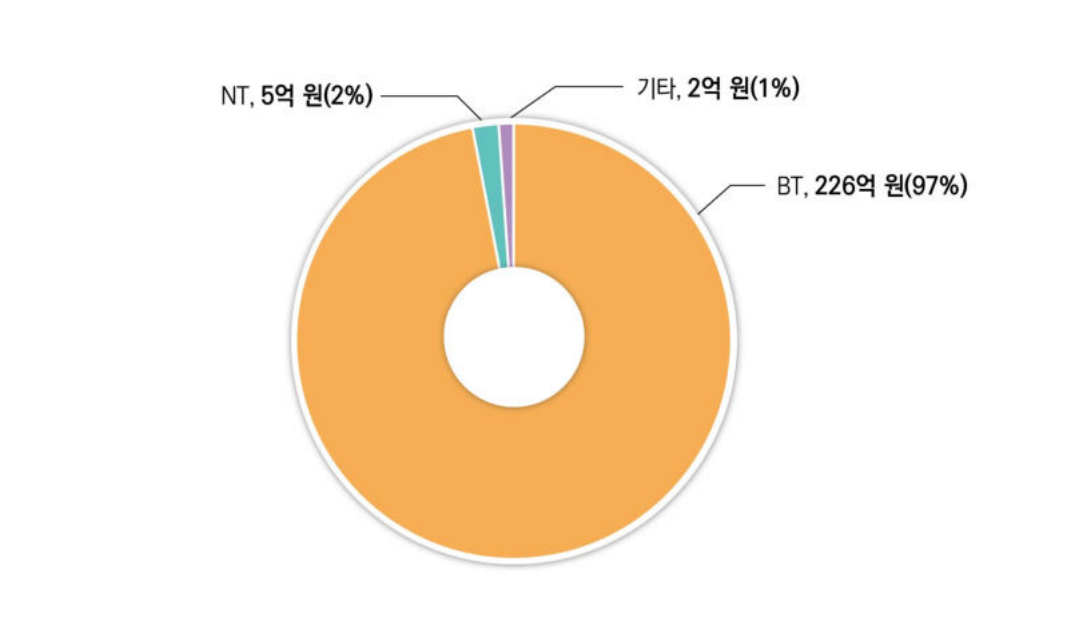


그림 18. 미래유망 신기술분류(6T)별 연구비 규모 및 비율



□ (주요 과제) 연구비 규모, 시의성 및 원고의 내용 등을 바탕으로 과제를 선정함

과제명 (사업명, 부처명)	과제 수행기관, 총 연구기간, 연구비 규모	과제 주요 내용
RNA에 의한 세포 운명 조절 연구 (기초과학연구원연구운영비지원(주요사업비), 과학기술정보통신부)	기초과학연구원, 2012년-계속, 57억 원('21)	RNA와 단백질 생산 원리 규명, RNA 분석 기술 개발 등 RNA에 의한 세포 운명 제어 기전에 관한 연구
mRNA 백신개발을 위한 RNA capping 효소 개발 (공공백신개발·지원센터건립및운영(R&D), 질병관리청)	(주)엔지노믹스, 2021-2022년, 2억 원('21)	COVID-19 대유행에 신속대응하기 위하여 COVID-19 백신 생산 공정에 필수적인 RNA capping 효소 개발 및 mRNA 백신의 국산화
mRNA 기반 신종 백신 등의 독성평가기술 조사 연구 (안전성평가기술개발연구(R&D), 식품의약품안전처)	가톨릭대학교, 2021년, 0.5억 원('21)	새로운 mRNA 기반 신종 백신 등의 독성평가 기준 수립을 세우기 위해 핵심 연구 분야, 추진 전략 등을 도출

융합연구리뷰

Convergence Research Review 2022 March vol.8 no.3

이 보고서는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 사업임

(No. NRF-2012M3C1A1050726)