

중견연구자지원사업(도약연구)_2013

① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사업명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구_도전			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)	비실용화	
⑤ 과제명	국문	결핵의 질병단계 특이적 핵심병인면역 조절을 통한 면역화학 치료요법 개발		
	영문	Establishment of Immuno-chemotherapeutic Strategies by Regulating the Essential Immunopathogenesis for Disease-Specific Stage of Tuberculosis		
⑥ 주관연구기관	연세대학교			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성명	신성재	직급(직위)	조교수(교수)
	소속부서	의과대학 미생물학교실	전공	병원성 항산균학

□ 연구의 필요성

가. 연구의 개요

● 결핵의 질병단계 특이적 면역화학 치료기법 개발

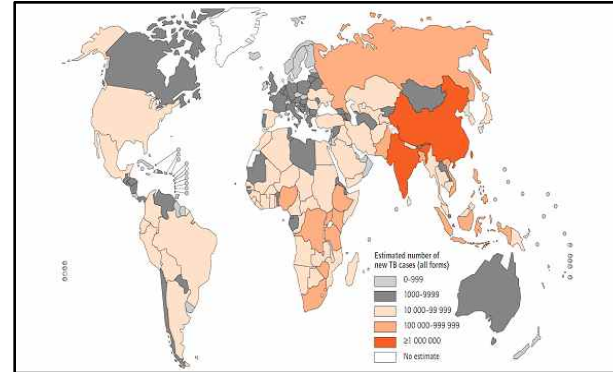
본 연구는 한국형 고병원성 결핵균 K 균주에 대한 질병 단계 특이적 병인기전을 규명함으로써 병인을 유발하는 병원성 인자의 발굴과 이에 대응하는 숙주의 핵심방어면역을 활용하여 생체 적용의 근거와 타당한 과학적 원리를 확립하고 이를 바탕으로 완성도가 높은 면역치료기법을 개발하고자 함.

나. 국내·외 연구동향

□ 국·내외 결핵의 현황: 여전히 해결되지 않은 위험한 감염병

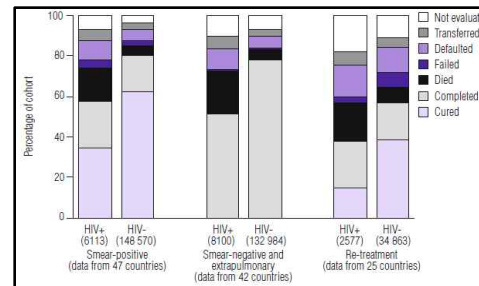
○ 결핵: 결핵은 세계적 문제

- 결핵은 WHO에서 정한 3대 감염질환 중 특히 국내의 경제적 수준과 국가적 위상에 비하여 높은 발병율과 사망률을 나타내고 있음



- 전 세계적으로 약 6천만명의 활동성 결핵환자가 있으며 매년 5천만 내지는 1억여명이 결핵에 감염되는 것으로 추정됨. 적어도 매년 800만 명의 결핵신환자가 발생하며 270만 명 이상이 결핵으로 사망함.
- 결핵 발병률 (incidence rate)은 인구 10만명당 146명, 결핵사망율은 49명으로 단일 감염병중에서 가장 많은 사망원인을 차지하고 있어서 현재에도 세계적으로 심각한 보건 문제로 남아 있음.

[그림 1] 결핵의 세계적 발생현황



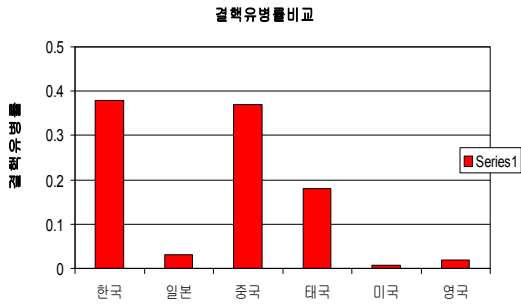
- 최근에는 약제내성을 나타내는 난치결핵환자의 증가와 HIV 감염증가로 인해 발병 양상은 더욱 심각해지는 추세임. 현재 HIV감염자의 약 50%인 1,500만 여명이 결핵균에 동시에 감염되어 있으며, 결핵균이 HIV 증식을 촉진하여 다른 기회 감염균보다 life expectancy를 2분의 1로 단축시켜, HIV감염자에게는 더욱 위험이 되고 있음. 또한 HIV 양성 결핵환자의 경우 결핵에 의한 사망률이 3배 이상 높고 치료 효과는 2배 정도 낮음이 보고되었음 (그림 2, WHO Report 2008).

[그림 2] HIV 감염 및 비감염환자에서 결핵 치료현황

- 최근에는 다약제내성 결핵균 (multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB) 및 광범위 약제내성 결핵균 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)의 증가로 인해 (WHO report 2008) 기존의 1차 치료약제 효과가 감소하여 2차 치료약제에 의존하는 경우가 빈번히 발생하며, 새로운 2차 치료약제 개발의 필요성도 대두되고 있음.

○ **국내의 결핵상황: 국가의 위상보다 높은 감염병**

- 우리나라 결핵 유병율은 연령증가에 따라 증가하며 특히 50 대에 최고치를 보이고 있어 특히 국내 인구의 고령화와 함께 **21세기 국가보건 및 복지에 심각한 문제로 대두되고 있음.**
- **우리나라의 결핵발생률 및 사망률이 OECD 국가 중 1위이며 중국과 비슷하고 태국보다 높음.**



- 현재 국내 인구의 약 30%인 1,600만 명이 결핵균에 감염, 그 중 활동성 결핵환자는 14만 2천명으로 추정 (인구 341명당 1명, 2007년 통계자료).

- 2000년 이후 매년 3만 5천여 명의 결핵환자가 지속적으로 발생하며, 사망자수가 2007년 2천 376명이 결핵으로 사망.

- 2000년 이후 다제내성결핵(MDR, XDR)의 증가와 중,고등학교를 중심으로 결핵 소집단 유행 확산 등으로 결핵위험이 증가.

- 2007년 결핵진단을 받은 환자의 33.1%가 20-30대였음. 60대(12.7%)와 70세 이상(18.4%)을 합친 수보다 더 많음. (대한결핵협회 결핵연구원 통계자료, 2008)

○ **결핵의 사회적/경제적/산업적 문제점: 결핵 감염률 증가로 인한 의료비 지출과 소득손실은 막대한 경제적 손실 초래**

- 성인의 결핵 치료에는 다양한 약제가 이용되어 왔는데, 일반적으로 초치료의 경우 4가지 약제를 6-9개월 동안 병용 투여해야 다약제내성을 가지는 돌연변이 균의 발생 빈도를 낮출 수 있으며, 또한 결핵균의 재발 빈도를 막을 수 있음.
- 결핵 치료 약제는 6개월 이상의 장기 투여 및 병용투여를 필요로 하므로 case당 약 25,000\$의 비용이 소요됨(미국 NIAID, Blueprint for TB vaccine development). 특히, 다약제내성 결핵 환자의 경우 소요되는 비용은 case당 약 250,000\$에 달함 (미국 NIAID, Blueprint for TB vaccine development). 현재 미국 내에서만 연간 결핵 퇴치에 소요되는 총비용은 약 7억에서 10억 달러로 집계되고 있음.

○ **기존 결핵 치료제의 여러 가지 한계성: 오랜 치료기간과 다제내성 결핵의 증가**

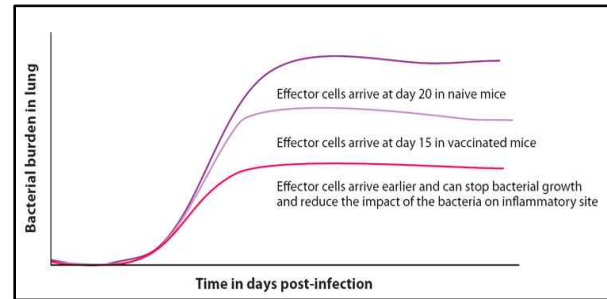
- 현재 세계보건기구(WHO)에서 권장하고 있는 결핵 치료제 (1차 및 2차 약제)는 6개월간의 장기적이고 지속적인 투여 필요 및 막대한 치료비 소요, 빈번한 부작용, 다약제내성 결핵균에 대한 미비한 효능, 결핵균의 재발에 대한 무방비한 효능 등의 단점이 대두되어 왔음.
- 따라서, 결핵에 대한 새로운 치료제는 1) 만성 결핵균의 재활성 억제 2) 다약제내성 결핵균 발생 억제 3) HIV 감염 및 다른 면역 결핍에 의한 결핵의 기회 감염/재활성화 억제 4) 기존 결핵 치료제의 치료소요 기간, 부작용 그리고 치료비용에 대한 최소화를 기본 필요조건으로 함.

○ **본 연구를 통해 개발된 결핵 치료기법개발의 파급효과**

- 결핵으로 인한 우리나라의 경제적 (사망, 생산을 저하, 치료/관리비용 등) **손실은 연간 약 1조 3천억으로 추정**
- 결핵의 예방백신, 진단시약/키트, 치료약제는 거의 전량 수입하고 있어 **막대한 외화가 손실되고 있음.**
- 특히, 국내의 활동성 결핵환자(약 14만명)의 검진, 진단 그리고 치료에 소모되는 경비와 청장년의 노동력 손실은 국가 경제력에 막대한 영향을 주고 있으며 이를 효과적인 방법으로 치료함으로써,
 - 국내에서 결핵으로 인한 3,000 여명의 사망을 최소화할 수 있는 효과적인 기법이 될 것으로 예상.
 - 국내의 결핵발생률을 현저히 낮출 수 있으며, 외국 기술 도입 필요성을 없애고, 치료제의 수입 절감, 치료기법의 수출에 따른 이익 창출이 가능할 것으로 예상됨.
 - OECD국가 중 결핵발병률의 가장 높은 국제적인 이미지를 개선할 뿐 아니라, 결핵 발병률이 높은 아시아. 아프사라 등 제 3세계의 결핵퇴기를 통해 인류에 기여하는 국가의 위상을 높일 수 있을 것임.

○ **국내의 기술 현황 및 전망: 면역치료기법의 개발**

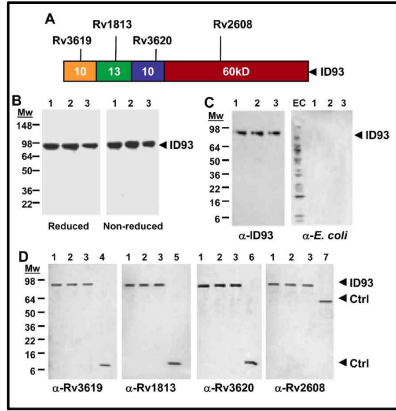
- 최근 국내의 **감염질환의 therapeutic vaccine 개발** (Post-exposure vaccines)과 항생제 병합치료 개념이 보편화 되고 있음.



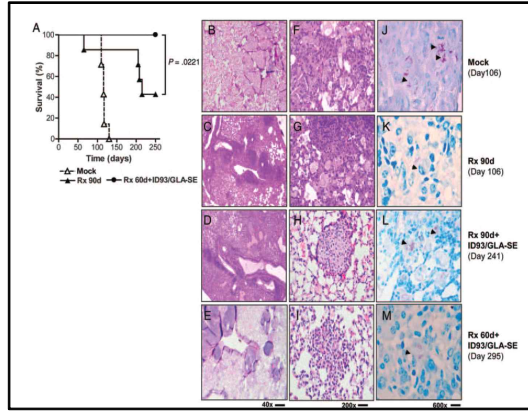
[그림 3] 결핵제어를 위한 새로운 면역치료기법의 전략: 항결핵 방어면역 T cell의 빠른 expansion 필요 (1)

- 세계적 결핵 퇴치 연구의 큰 축 중의 하나가 '결핵 감염 후 치료백신'과 '잠복결핵의 재활성화 억제'의 개발임 (2, 3).
- 이는 결핵에 접촉하더라도 감염되지 않거나, 감염되더라도 자연적으로 치유되는 사람의 면역체계의 저항력을 이용하는 것으로, 면역력이 결핵감염을 예방하거나, 발병을 저지할 수 있음이 증명되었음.
- 잠복감염자의 경우에도 10% 만이 발병하고 나머지 90%는 발병할 확률이 매우 낮음. 즉, 잠복결핵의 치료나 발병예방에 있어 화학요법제보다 더 효율적일 가능성이 매우 큼.
- 일부 결핵환자의 경우 장기간의 화학요법에 따른 부작용, 영양불균형 및 심리적 요인으로 면역력이 저하되어 있음. 화학요법제와의 면역치료기법의 병행치료로,
 - 1) 결핵의 자연치유역을 보강함으로써 **높은 치료 성공율과 치료기간 단축,**
 - 2) **다제내성 결핵균의 확산 방지,**
 - 3) **결핵의 재활성화 방지를** 도모할 수 있음.
- 이를 위해서는,
 - 1) 강력한 항결핵 활성을 나타내는 **macrophages** 생성과 빠른 **memory/effector T cell**의 expansion, 감염 부위에 국한된 특이적 면역반응 유도가 필요함.
 - 2) 질병 단계에 따라서 핵심방어면역을 유도하는 다양한 T cell antigens의 개발이 중요함.
 - 3) Therapeutic vaccine을 평가하기 위해서는 방어효과를 알아볼 수 있는 long-term 모델 필요함.
 - 4) 과도한 cellular immunity에 의한 면역병리현상 억제 (질병단계 특이성 요구)가 요구됨.

- 한 예로 ID93 항원 (D93은 병원성과 관련된 Rv2608, Rv3619, Rv3620과 latency에 관련된 Rv1813의 조합)을 이용하여 현재 미국에서 Phage II2a에 있는 결핵의 면역치료기법에 대해 살펴보면, 결핵의 다양한 질병단계에 발현하는 항원을 이용하여 오랫동안 방어효과를 나타내고 있으며 항생제와 병합투여하였을 때, 항생제 단독의 효과보다 매우 우수한 치료효과를 보였음 (4-6).



[그림 4] 결핵의 핵심 항원개발



[그림 5] 결핵의 면역치료를 통한 생존을 향상 연구

- 따라서, 국내에서 유행하는 결핵균 K strain의 정확한 병원기전 규명을 토대로 특이적인 항원체 분석 각 질병단계에 특이적인 항원 개발은 면역치료기법을 개발하는데 필수적임.
- 결과적으로 국내 실정에 맞는 면역치료제 도입을 통해 결핵의 치료효율을 높이고 재발율을 낮춤으로써 개발에 따른 내성결핵 발생을 예방하여 의료비 감소와 감염원 확대를 방지할 수 있음.

○ 국내의 기술 현황 및 전망: 모델개발 및 면역치료기법 용 항원 발굴의 중요성

- 결핵은 인류의 보건을 위협하는 가장 중요한 감염성 질환으로 결핵의 효율적인 치료기법 개발은 WHO가 추진하는 역점 사업임. 결핵을 연구하는데 있어 가장 큰 두 가지 제약요소는 환자의 다양한 면역반응을 일반화 할 수 있는 동물모델의 부재와 4000개 이상의 단백질로부터 면역치료에 활용될 수 있는 가장 효과적인 단백질 항원을 발굴하는 것임.
- 따라서 면역반응에 대한 개인차와 질병의 단계에 따른 다양한 숙주의 면역반응을 일원화하고 질병을 특징적으로 구분할 수 있는 동물모델 필요.
- 또한 단백질의 대량 탐색 및 면역학적 기능을 규명하기 위해서는 이를 분석할 수 있는 high throughput 기술이 요구됨. 이러한 분석기술은 최근 들어 DNA 칩, whole genome sequencing, 단백질 2차 전기영동 기술과 MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption /ionization time of flight mass spectrometry) 등 질량분석기를 조합한 proteomics 기술 등임.
- Genomics 및 proteomics 기술을 사용하여 다양한 질병의 표적을 발견하기 위한 대량 탐색이 현재 세계적인 제약회사와 더불어 많은 연구기관에서 매우 활발히 진행되고 있음. 그러나 중요한 target들은 진단, 백신, 치료제 개발로 연결되어 경제적 이익을 창출할 수 있기 때문에 많은 data가 public domain에는 발표되지 않고 있음. 따라서 국내실정에 맞는 독자적인 개발 연구가 필요함.
- 그러므로 genomics / proteomics 기술을 이용하여 결핵의 질병 단계에 따라 특이적으로 관여하는 특정 면역방어유도 항원을 발굴하는 것은 면역치료기법 뿐만 아니라 질병의 예후 및 진단의 지표로 활용될 것임.

다. 연구의 필요성 및 중요성

□ 필요성: 국내 실정에 맞는 전략적 연구의 필요성

○ 현 결핵제어의 문제점 및 치료기법의 개발전략

- 우리나라는 **한국형 BCG가 없고** 현 BCG는 지역에 따라, 나라에 따라 백신효과가 다양 함. 현 시점에서는 BCG를 대체하는 것보다 BCG의 효율을 증가시키는 전략이 필요함.
- 한국은 **고병원성의 결핵균 Beijing family**가 많음. **Beijing strain**은 다른 결핵균과 달리 병원성과 전염력이 높으며 **다제내성 결핵발생, 재활성화 결핵발생 빈도가 매우 높음**. 따라서 한국형 결핵균의 특성에 맞는 항원의 개발이 무엇보다 중요함.
- 결핵은 장시간의 치료기간이 요구되며 항생제 자체의 부작용이 높음. 따라서 **항생제의 용량을 줄이고 치료를 단축시킬 수 있는 전략**이 필요.
- 결핵발생의 가장 중요한 전략 중 하나는 **잠복결핵의 재활성화 방지**임.
- 특히 우리나라는 백신과 치료기법개발의 후발주자 임. 전 세계적으로 이미 Phase II/III에 들어가 있는 치료기법이 많음. 따라서 **전략적으로 성인 결핵을 막아주거나 결핵환자의 치료를 향상**시키는 개발이 필요함.
- 이를 위해서는 **면역병리현상에 의한 부작용을 최소화**하고 각 질병단계에 특이적인 방어면역을 유도함으로써 결핵균을 빠르게 사멸시키는 면역치료기법이 최적임. 즉, 면역치료기법의 가장 중요한 핵심은 결핵의 질병단계에 따른 **항원개발이 필요**하고 이를 평가/검증할 수 있는 **모델 시스템의 구축이 절실히 필요**함.
- 따라서 본 연구에서는 한국형 결핵균 K 균주에 대한 병원기전의 특성/숙주의 방어면역 분석/면역치료개발을 위한 효율적인 평가/검증 모델을 개발하렘.

연구의 필요성

면역화학요법의 unmet need와 전략의 필요성

현재의 치료제와 BCG의 효과를 최대화할 수 있는 전략적 연구가 필요

국내·외 연구동향

국외는 다양한 시도
 나라별 백신보유 치료백신 개발
 BCG booster 개발
 면역화학요법 개발

국내 연구는 전무
 자체 BCG조차 없음
 결핵백신 전량 수입

문제점

- 한국형 K 균주는 고병원성/난치성 결핵
- 한국형 K 균주의 병원기전 이해부족
- BCG의 지속적 방어 효과에 대한 의문
- 긴 치료기간/항생제 자체의 부작용 심각
- 다제내성균의 확산
- 동물모델의 한계점
- 백신용 항원의 부재

본 연구의 차별성

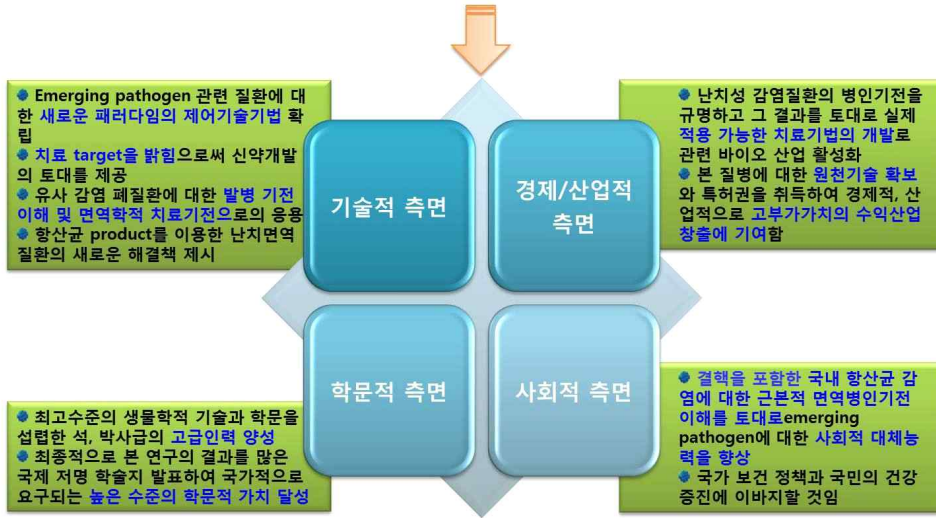
- 한국은 결핵 연구의 후발주자임을 인정
- 전략적 현 치료제와 BCG의 효율을 최대한 할 수 있는 연구
- 숙주의 최적화된 항 결핵 면역작동 기전 이용 (부작용 최소화)
- 잠복결핵의 재활성화 억제
- 현실적 개발 가능성

국가 연구개발비 지원의 필요성

- 여전히 높은 국내 발생률 / OECD 국가 중 발병, 사망 1위의 불명예
- 결핵의 중요성에 비해 그 인지도가 낮고 사회 취약층에서 발생
- 결핵관련 진단시약, 백신, 치료제 수입 의존에 의한 경제적, 사회적, 국가적 손실이 막대함

□ 연구결과의 활용방안

결핵의 질병단계 특이적 핵심병인면역조절을 통한 면역화학 치료요법 개발



- Post-genome 시대를 맞이하여 다양한 감염질환을 치료하기 위해 인체의 자연적인 면역시스템을 이용한 신의약품 개발이 가속화됨에 따라 차세대 **면역활성물질 (adjuvant)과 면역치료기법 개발을 통한 치료선도기술 확보**는 국내 연구수준 향상과 특허 등 지적 소유권 확보 및 국가 경쟁력 향상에 기여
- 주요 감염질환, 신종질환, 면역질환의 능동적인 예방, 기존 **치료제와의 병합등을 포함한 차세대 면역치료기법 개발 전략을 제시**하고 국내 결핵의 실정에 맞는 면역치료기법의 요구성을 기반으로 보유기술을 적극 활용할 수 있는 효율적 연구체계 확립
- **질환 맞춤형 차세대 면역치료기법의 class 확립**과 개발 우선순위 제시 (질환에 따라 요구되는 면역반응과 matching되는 면역치료기법의 class화)
- 미래 고령화 사회에 요구되는 성인용 치료백신개발과 연계된 면역치료기법 개발 방안 확립: **신종질환의 출현에 능동적 대처와 고령화 시대를 대비한 성인용 치료백신개발**에 일조
- 고가의 글로벌 치료에 대한 **국산화가 가능한 면역백신/치료기법 확보**
- 결핵균 유래 면역활성물질 (adjuvant)은 vaccine의 adjuvant로 개발 가능하며 백신 adjuvant의 국산화로 자급률 증대와 전통적 백신의 한계를 극복하고 나아가 **차세대 백신 개발에 연구기반을 강화**할 수 있음
- 결핵 발병인자를 상승 혹은 길항 조절하는 항원 특성을 조사하여 방어 혹은 발병과 관련된 항원 특성으로서 향후 백신 혹은 치료제로서 선별 가능성 평가 및 항원정보 제공
- 병원균의 병리기전을 담당하는 항원과 이를 억제하는 **차세대 단백질 치료제 개발 및 응용**