

K-방역의 핵심 진단키트, 신뢰도 높은 신기술 '착착' 개발 중

COVID-19 진단소재·진단신기술 개발 및 국내 역량 강화 지원



전 세계적으로 COVID-19 바이러스 확산이 심상치 않다. 불행 중 다행스럽게도, 우리나라는 신속한 초기 대응과 강도 높은 사회적 거리두기 등의 방역 정책으로 코로나 바이러스에 대한 통제를 성공적으로 유지해나가고 있다. 특히 세계적으로 주목 받은 것은 신속하고 정확한 진단기술이다. 진단기술은 고위험성 감염병이 발생했을 때 확산을 방지하는 가장 기본 대응책으로 큰 역할을 하였으며, 팬데믹 상황 속에서 대한민국 K-방역과 진단 역량의 우수성을 알리는 계기가 되었다.

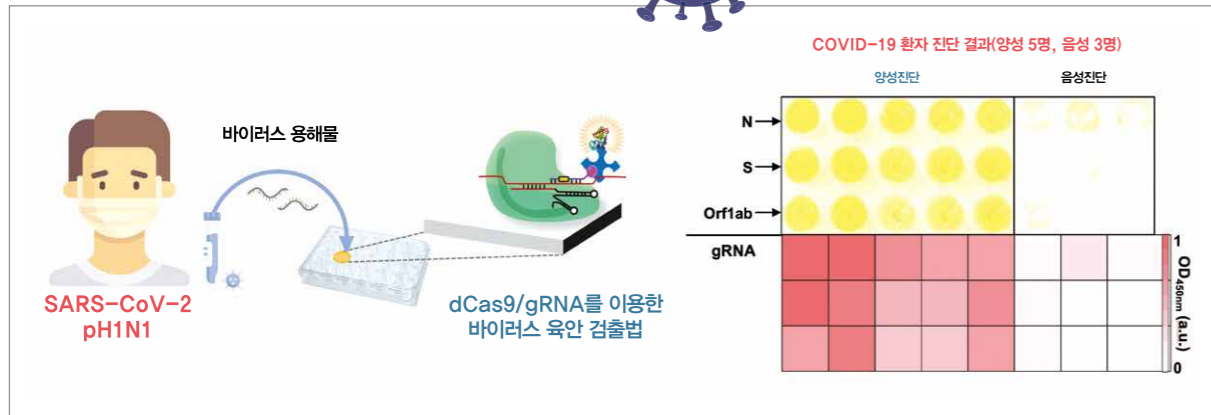
COVID-19 바이러스는 감염력이 높고 상용화된 치료제와 백신이 없어 무엇보다 초기에 진단할 수 있는 시스템 개발이 필요하다. 코로나 바이러스는 지난해 12월 30일 중국 우한에서 첫 번째 환자가 보고되었고, 2020년 1월 10일 유전자 정보가 공개되었다. 이 시기를 기점으로 국내에서는 진단 기업들이 발 빠르게 분자진단기 개발에 착수하였다. 채한 달도 되지 않은 2020년 1월 28일 질병관리본부에서는 신종 코로나에 대한 진단기 긴급사용승인 공고를 통해 2월 4일 4개사의 분자진단 키트를 긴급 승인하였고, COVID-19 확진자 선별을 위해 현장에 투입하였다. 국내 코로나 1번 환자가 2020년 1월 20일에 발



COVID-19

생한 시점을 보더라도 방역당국의 기민한 대처는 크게 돋보인다. 미국 FDA가 COVID-19 진단기기의 긴급사용승인을 2월 4일에 시작하고 WHO에서 3월 11일 COVID-19 팬데믹을 선포한 시점을 비교해 볼 때도 한국의 대응은 상당히 시의적절 했다는 평가를 받고 있다. 일반적으로 감염병 진단에 사용되고 있는 기술은 크게 분자진단법과 면역진단법으로 구분된다. 첫 번째, 분자진단법은 COVID-19 바이러스의 유전자를 증폭해 검출하는 방법으로 현재 국내에서 사용되고 있다. 대상자의 상기도(코물, 가래 등) 검체에서 바이러스 핵산을 추출한 후 실시간유전자 증폭을 수행하여 감염 여부를 판정한다. 두 번째 면역진단법은 항원-항체 반응을 활용한다. 항원은 바이러스 등 침입자를 뜻하며, 이를 물리치는 면역체계가 만드는 물질이 항체이다. 면역진단은 항원진단과 항체진단으로 구분할 수 있으며, 진단키트에 항체를 발라 바이러스의 단백질(항원)을 직접 검출하

는 것이 항원진단기다. 항체진단기는 COVID-19의 표면단백질(항원)을 이용하여 바이러스 감염 환자에서 생성되는 항바이러스 항체를 환자의 혈액에서 검출하는 방식이다. 우리나라 방역에서 사용하고 있는 실시간유전자증폭 기반의 분자진단(RT-PCR) 기술은 민감도와 특이도가 높아, 극소량의 바이러스도 검출 가능하고 정확성이 높은 특징이 있다. 하지만 분자진단키트를 분석하려면 많은 장비가 필요하기 때문에 현장 진단이 어렵다. 통상 결과가 나오기까지 최소 4시간 이상의 시간이 소요되는 점도 걸림돌이다. 한편, 항원진단과 항체진단과 같은 면역진단법의 경우는 현장에서 30분 내로 신속한 진단이 가능하다. 반면, 분자진단법에 비해 상대적으로 정확도가 떨어지는 단점이 있다. 면역진단법은 현장에서 많은 인원을 전수 조사하여 빠르게 확진 여부를 판별하는 방식에 적합할 수 있다. 해외 일부 국가에서는 진단 수요에 비해



생명연 바이오나노연구센터에서 개발한 CRISPR 분자진단 기술. COVID-19 바이러스와 신종플루 바이러스를 동시에 구별하여 진단이 가능하다.

공급이 모자란 경우가 많아 면역진단법을 병행하고 있다. 미국 FDA에서도 코로나 확진자가 급증하자, 분자진단기기 이외의 항원 및 항체진단기기를 포함하여 긴급사용대상으로 승인하여 확진자 선별에 활용하고 있다. 현재 우리나라는 진단기기 생산 및 진단 분석 역량을 충분히 확보한 상태로, 신뢰도와 민감도가 높은 분자진단만을 채택하여 확진자 관리를 수행하고 있다. 분자진단기술은 기업 주도로 상용화가 되어 있으며, 이미 수출까지 이루어지고 있다. 최근에는 1시간 이내 결과가 나올 수 있는 신속분자진단기기에 대한 2차 긴급사용승인을 통해 분석 소요 시간을 개선하

여 현장에서 활용하고 있다. COVID-19 최전선에서 우리나라 방역의 핵심으로 평가받는 신속 정확한 진단 기술력 뒤에는 연구기관의 수많은 노력이 숨어있다. 한국생명공학연구원도 보유하고 있는 노하우와 역량을 바탕으로 진단기술을 적극 지원해왔다. 기존 진단 기술의 단점을 보완하거나 새로운 방식의 진단 신기술을 개발하기 위한 목표를 가지고 COVID-19 진단기술 개발에 착수하였다.

한국생명공학연구원(이하 생명연)의 바이오나노연구센터는 바이오나노헬스가드연구단과 협업을 통해 기존 면역진단에서 문제가 되고 있는 민감도 및 선택성을 분자진단 수준까지 끌어 올리는 성과를 거뒀다. 감염 여부만 판정하는 데 4~6시간이 걸리는 기존 분자진단법의 한계를 보완하고, 현장에서 빠르게 진단하면서도 민감도를 높인 진단방식이 개발되었다. 대표적으로 환자의 혈액에서 COVID-19 바이러스 감염 후에 생성되

는 항체인 IgG와 IgM을 검출할 수 있는 고품질 항원을 자체 개발하여 진단기업에 공급하고 있다. 연구팀이 개발한 항원을 사용한 국내기업의 항체진단기기 임상테스트 결과, 민감도는 94.9%, 특이도는 100%로 정확도가 뛰어난 것으로 확인되었다. 현재 ELISA 방식과 RDT 방식의 항체진단기기 기업과 협력을 통해 미국 FDA에서 긴급사용승인 신청 및 식약처 수출승인을 완료하여 해외 수출을 통해 판매가 진행되고 있다. 또한 연구팀은 코로나19 항원진단기 개발을 지난 2월에 착수하였다. 고선택성의 항체를 선별하여 임상성능테스트를 완료하였고, 기업과 협력을 통해 상용화를 목전에 두고 있다.

이와 더불어 연구팀에서는 코로나19 진단기법의 다양화를 위한 진단 신기술 개발도 진행하고 있다. 미국 FDA는 지난 5월 Sherlock Bioscience사가 개발한 CRISPR 기반 코로나19 진단

키트의 긴급사용을 승인한 바 있다. 크리스퍼(CRISPR)는 당초 유전자가위를 이용한 유전자편집 기술로 개발되었으며, 특정 유전물질을 인지하여 잘라내거나 다른 유전자로 교체할 수 있는 생명공학 기술이다. 진단 분야에서는 특정한 유전자 배열을 골라내거나 아주 작은 유전자 정보를 탐색할 수 있는 능력이 활용될 수 있다. 크리스퍼 유전자 가위가 코로나19 바이러스를 식별할 경우 이 유전자를 절단해 형광분자 신호를 생성하고 이를 통해 바이러스 유전자가 있음을 알게 되는 방식이다. 이에 본 연구팀에서도 CRISPR를 이용한 고품도 코로나19 간편 분자진단기술

개발에 착수하였다. 코로나19 원인 바이러스인 SARS-CoV-2와 신종플루 바이러스인 pH1N1을 동시에 구분해 검출할 수 있는 진단키트 시제품 제작에 성공하여 현재 임상성능테스트를 진행하고 있다. 이 기술이 상용화되면 가정에서 쓰는 임신 진단키트처럼 손쉽게 육안으로 코로나, 신종플루 바이러스 감염 여부를 한 번에 판단할 수 있다. 분석 소요시간도 45분~1시간 정도로 짧을 것으로 예상된다. 현재 과학기술정보통신부에서는 코로나19의 긴급대응을 위해 생명연과 바이

플루 치료제가 듣지 않은 변종의 신종플루 인플루엔자 바이러스, 말라리아와 지카바이러스를 포함한 모기매개 감염병, 식중독균 및 항생제내성균인 슈퍼박테리아 진단을 위한 다양한 고품도 나노진단 소재 및 면역진단 원천기술을 개발해 왔다. 등은 유전자 증폭기술, 장비가 필요 없는 페이퍼 유전자증폭(paper PCR) 기술 개발에도 역량을 투입하고 있다. 바이오나노연구센터의 이규선 센터장은 “코로나19 펜데믹 사례에서 보듯이 궁극적으로는 치료제와 백신이 빠르게 개발되어야 하지만, 초기 방역



오나노헬스가드연구단을 주축으로 출연연, 대학병원, 진단기업이 참여한 ‘감염병의료기기지원협의체’를 구성하고 있다. 이들은 진단소재 원천기술의 개발(연구소), 시제품 제작(기업), 임상 성능평가(병원)의 프로세스를 일원화하여 신뢰도 높은 국산 진단소재를 20개 이상 기업의 진단기기 개발에 지원하고 있다. 바이오나노연구센터에서는 생명연 기관 임무의 고부가가치 융합소재 개발 부분을 담당하고 있다. 나노융합 소재 원천기술을 바탕으로 감염병을 포함한 난치 질환의 고품도 진단기술과 다양한 신약의 성능 개선이 가능한 나노메디슨 융합기술 개발을 수행하고 있다. 연구팀은 타미

에서 신속한 진단기기 개발·승인으로 현장에서 확진자의 전파를 최소화하는 것이 사회 안전망 구축에 매우 중요하다”고 말하며 조기 방역의 중요성을 강조했다. 이 센터장은 또 “감염병으로부터 안전한 사회를 구현하기 위해 향후 새롭게 나타날 가능성이 있는 신변종 바이러스에 대응하는 다양한 진단신기술 개발을 위해 노력할 예정”이라고 밝혔다. KR

총성 없는 코로나 백신 개발 전쟁, 후보물질 개발로 한 걸음 앞서가다

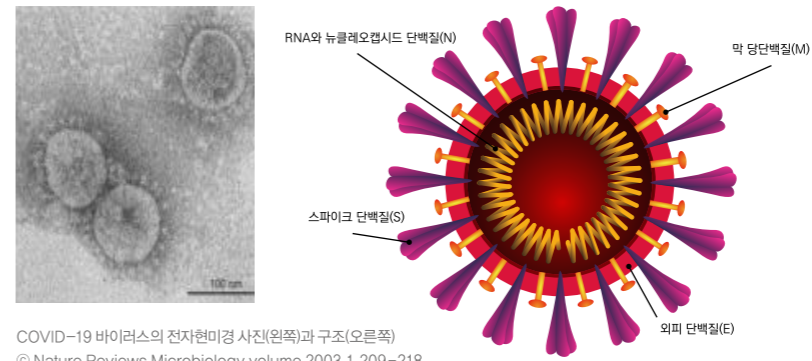
COVID-19 재조합 단백질 백신 후보물질의 중화효능 입증 및 기술 이전 성과

COVID-19는 유전자 염기분석 결과 박쥐 유래 유사 코로나바이러스 SARS(Bat SARS-like coronavirus isolate bat-SL-CoVZC45) 유전체와 89.1%의 유사성을 띤다. 하지만 아직까지 정확한 기원이 밝혀지지 않았고 박쥐에서 사람에게 전염되기 전 중간숙주 과정 역시 변이를 통해 전파된 것으로 추정될 뿐이다. 전파경로 역시 기침에 의한 호흡기 비말(Droplet)로 추정되고 있지만 공기매개(Airborne) 가능성도 배제할 수는 없는 상황이다. 또, 사물 접촉에 의한 전파 가능성도 있어 사물 표면에서 COVID-19의 생존 기간 연구도 진행 중이다. 하지만 지금까지 검증된 것은 극히 일부만으로 지속적인 연구를 통해 확인해야 할 것이 더 많은 상태이다. 현재 COVID-19 감염 치료 원칙은 보존적 치료로 해열제 투여 등 감염 증상

에 맞는 대증치료를 진행 중이다. 공인된 치료제가 없는 상황이다 보니 감염자에 따라 투여하는 약 종류와 그에 따른 효과도 천차만별이다. 결국 COVID-19를 완전히 종식시키기 위해서는 백신과 치료제를 개발하는 것이 유일한 방법인 셈이다. 치료제의 경우 기존 의약품의 COVID-19 치료 효과를 확인하는 약물 재창출인 경우가 많지만 백신의 경우는 이와 전혀 다른 메커니즘이 적용된다. 코로나바이러스의 크기는 약 80~200nm로 입자 표면에 외피 단백질(Envelope protein, E protei)과 표면 스파이크 당단백질(Spike glycoprotein, S protein)이 존재하고, 안쪽에는 코로나바이러스의 유전물질인 RNA 단일가닥(ssRNA)과 그 주위를 감싸는 핵산 단백질(Nucleocapsid protein, N protein)이 존재한다.

바이러스는 유전자 종류에 따라 DNA바이러스와 RNA바이러스로 나뉘는데, COVID-19는 RNA바이러스로 교정기능이 없어서 변이가 자주 일어나고, 스스로를 복제하는 과정에서 모습이 달라지다 보니 백신이 개발되더라도 효과를 볼 수 없는 경우도 많다.

하지만 이러한 이유로 난항을 겪던 COVID-19 사태에 최근 희소식이 전해지고 있고 있다. 국내 연구진은 COVID-19 백신의 후보물질 개발에 성공하여 수년은 걸릴 것으로 예상되던 백신 제조에 한 걸음 다가섰다. 한국생명공학연구원(이하 생명연)의 감염병연구센터 정대균 박사팀과 고려대학교 송대섭 교수팀은 공동연구를 통해 COVID-19의 재조합 단백질 백신 연구를 진행하여 백신 후보물질을 개발에 성공했다. COVID-19에 대하여 개발 중인 백신 플랫폼은 재조합 단백질 백신 기술 외에도 DNA 조각(플라스미드)을 이용해 유전자를 전달하는 방식인 DNA 백신과 인체 세포 안에 들어가 COVID-19 단백질을 합성하는 mRNA백신 등이 있다. 현재 전 세계적으로 DNA 백신, mRNA 백신이 가장 빨리 개발되어 임상시험을 진행하고 있지만 생체 내 전달의 비효율성과



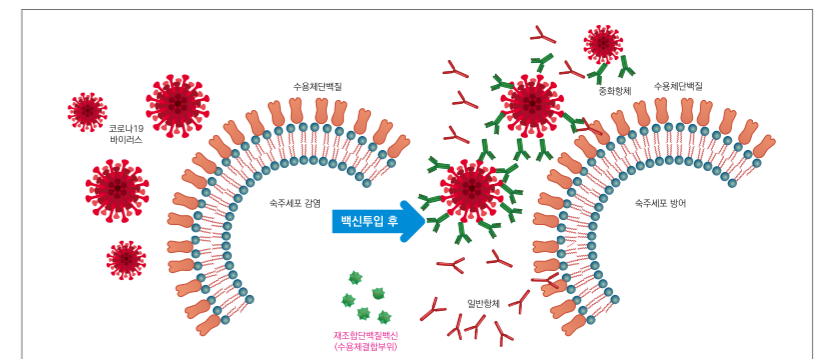
COVID-19 바이러스의 전자현미경 사진(왼쪽)과 구조(오른쪽)
© Nature Reviews Microbiology volume 2003,1,209-218

불안정성이 존재하는 단점이 있다. 연구팀에서 개발한 재조합 단백질 백신 기술은 유전자 조합을 통해 만든 항원 단백질을 활용하는 방식으로, 다른 백신 형태에 비해서 높은 안전성을 갖추고 있으며 전 세계적으로 폐렴구균과 구제역 등의 상용화 백신으로 널리 사용되고 있다. 연구팀은 지난 2월 질병관리본부에서 COVID-19 바이러스를 분양받아 정읍 분원 ABL3¹, 전북대인수공통연구소 ABL3 등에서 백신 후보물질에 대한 연구를 진행해 이번 성과를 창출했다. 개발한 후보물질은 설치류 등 다양한 실험 동물에서 중화항체를 형성했다. 중화항체는 바이러스 표면의 스파이크 단백질에 결합하는 항체로 바이러스가 세포 안으로 들어갈 수 없게 만들어 COVID-19 바이러스를 무력화한다.

연구팀은 개발된 기술을 휴벳바이오에 기술 이전하고, 산학연 공동연구팀을 구성해 COVID-19의 감염동물(햄스터 등의 설치류)에서 챌린지 실험을 진행할 예정이다. 백신 접종동물에 직접 바이러스를 감염시켜 방어능력을 평가하는 것으로 영장류에 대한 실험까지 단계적으로 진행하여 빠른 시일 안에 전임상²을 끝내는 것을 계획하고 있다. 이번 연구가 더 주목받은 이유는 백신 후보물질 개발까지 1개월밖에 걸리지 않았다는 점이다. 이미 생명연은 단백질구조 공학적인 기술을 바탕으로 다양한 백신

및 진단 항원을 제작하여 국내외 다수의 기업에 기술 이전을 수행한 경험이 있다. 또한, 국내에서 유일하게 메르스(중동호흡기증후군) 백신 특허를 보유하고 있으며 이렇게 축적된 우수한 플랫폼 기술을 활용하여 이번 성과를 냈다. 생명연은 이번 연구가 한국 의료 산업의 성장으로 이어질 수 있도록 COVID-19 백신 후보물질 기술 이전과 함께 인플루엔자 범용백신기술에 대한 기술 이전도 함께 실시하였다. 인플루엔자 범용백신 기술은 인플루엔자의 중화항체가 결합하는 부위(에피토프)를 이용한 재조합 단백질 백신 기술이며, 이번 범용백신의 경우 인체에 직접 적용이 가능한 백신이라는 점에서 큰 의미가 있다. 특히, 인플루엔자 범용백신기술은 지난 10년간의 생명연 연구역량이 만들어낸 성과로 민간 기

업에 기술 이전을 통해 향후 효율적인 협력 체계의 발판을 마련하였다는 평가를 받고 있다. 연구책임자인 정대균 박사는 이번 기술 이전이 현재 치료제나 백신이 전혀 없는 COVID-19에 빠르게 대응하고, 매년 발생하는 독감을 예방하는데 효과적인 백신 기술로 활용될 것이라고 밝혔다. 이번 연구 성과는 바이러스에 대한 백신 개발 플랫폼 기술을 확보하여 국민 건강 증진과 감염병에 대한 불안감을 없애는데 기여하는 동시에 향후 발생할 수 있는 신·변종바이러스의 백신 개발에도 크게 이바지할 것으로 기대된다. 해당 백신 기술들은 바이러스 예방, 진단, 치료 방역 및 멀티오믹스 기반 암진단(Liquid Biopsy, 액체생검)을 전문으로 하는 바이오텍 스타트업 기업인 휴벳바이오에 'COVID-19 백신 후보물질' 등 2가지 기술에 대해서 정액기술료 총 2.5억 원, 경상기술료 총 매출액의 1.5%로 기술 이전(전용실시권) 계약이 체결되었다. 향후 기술 이전 후에는 휴벳바이오가 올해 안에 전임상 시험을 마치는 것을 목표로, 식약처와 협의를 통해 평가를 진행할 예정이다. **KB**



생명연이 재조합 단백질 백신 기술을 활용해 개발한 COVID-19 백신 후보물질의 작용 기전 ©생명연

주석
1. Animal Biosafety Level 3, 동물생물안전3등급 연구시설
2. 새로 개발한 후보 물질을 사람에게 사용하기 전에 동물에게 사용하여 부작용과 독성, 효과 등을 알아보는 실험. 전임상에서 효능과 안정성을 확인하게 되면 사람을 대상으로 임상시험을 수행하게 된다.