

정보리보핵산(mRNA)ワク진의 연구와 응용

리호남, 심명수

경애하는 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《보건부문에서 인민들의 건강증진을 위한 치료예방사업에 힘을 넣어 인민들에게 사회주의보건제도의 혜택이 더 잘 미치도록 하여야 합니다.》

효과성이 높고 부작용이 적으며 쉽게 생산할수 있는 วัคซีน의 제조 및 적용은 유행성 전염병의 예방 및 치료에서 대단히 중요한 문제로 나선다.

지난 20년동안 RNA관련기술들이 예방 및 치료용วัคซีน개발에 광범히 응용되어왔다. 림상전 및 림상시험들은 mRNA疫苗이 동물모형과 사람에게서 안전하며 장기간 지속되는 면역응답을 일으킨다는것을 보여주었다.

본문에서는 신속제조가능하고 전염병에 대한 강력한 대응수단으로 될수 있는 mRNA 疫苗의 최근 연구동향과 그것의 설계 및 응용전망에 대한 연구자료들을 종합하였다.

1. 疫苗에 대한 일반적리해

疫苗접종은 질병을 예방하고 구제하기 위한 가장 적극적인 의료대책이다. 疫苗의 성공적인 개발과 리용은 수천만명의 생명을 구원하고 다량의 자금을 절약할수 있게 하였다. 앞으로 疫苗은 예방 및 치료수단으로서 전염병뿐만아니라 암과 알레르겐제거에도 리용 될것으로 보고있다.[20, 40, 79, 116] 1980년대 이전시기에 疫苗은 질병을 일으키는 미생물들에 대한 보호수단으로서 개발되었다. 불활성화疫苗은 열이나 화학약제처리에 의해 경험적으로 만들어졌고 약독화疫苗은 일반적으로 동물이나 세포그룹 또는 부적당한 성장조건에서 만들어졌다. 오랜 기간 疫苗이 개발되어왔지만 면역원성을 부여하는 물질재는 아직 밝혀지지 않았다. 그럼에도 불구하고 약독화 또는 죽은 생물체에 기초한 疫苗들은 천연두, 소아척수마비, 홍역, 유행성이하선염, 풍진을 비롯한 사람의 수많은 중증전염병들과 돼지열병, 소페스트, 말의 전염성빈혈병과 같은 동물의 많은 전염병들을 구제하고 박멸하는데서 거대한 역할을 하였다. 보다 최근에 분자생물학리론과 기술의 발전으로 약독화疫苗(LAV), 아단위 및 펩티드疫苗들이 개발되고있다. LAV접종시험결과들은 인간으로 하여금 疫苗접종으로 유도되는 면역응답물질재에 관한 폭넓은 지식을 가질수 있게 하였다. 불활성화 疫苗에 의하여 생성되는 항원특이적항체들은 대부분 미생물에 의하여 발생하는 전염병의 예방이나 구제에 이바지한다. 한편 LAV들은 특이적인 체액성면역응답외에도 강한 세포성 면역을 유도하는데 이것이 많은 세포내 병원체들을 박멸하는데서 결정적인 역할을 한다. 그럼에도 불구하고 때때로 불활성화疫苗이 효과를 나타내지 못하는것은 병원체의 표면 항원이 변이되기때문이다. LAV응용에는 면역장애성개체에서 질병을 일으킬수 있는 잠재적인 가능성, 역감작변이에 의한 독성형으로의 복귀가능성, 보상변이의 획득 또는 순환전달되는 야생형균그룹들과의 재조합 등 추가적인 우려가 존재한다.[13, 16, 20] 그러나 아단위 및 펩티드疫苗들은 비루스나 일부 세균을 비롯한 세포내 병원체들을 제거하는데서 중요한 강한 CD8⁺면역응답을 일으키는 효과가 거의나 없다.[44, 67]

비루스형태를 취하지 않는 핵산ワクチンを 접종하는것은 살아있는 미생물의 감염 또는 면역화를 모방하는것으로 되며 강력한 렉포성협조T세포 및 배중심B세포면역응답을 자극한다.[55, 91] 더우기 비루스형태를 취하지 않는 핵산ワクチンの 제조는 안전하고 시간을 절약할수 있으며 병원성이 높은 유기체를 대규모배양할 필요가 없고 살아있는 감염성물질의 오염이나 위험한 병원체의 방출위험성이 거의나 없다. 특히 최근에 발생하거나 재발생하는 대부분의 파괴적인 전염병들의 방역에서 제기되는 주요한 애로는 짧은 기간내에 그것에 대한 충분한 지식을 축적하기 어려운것이다.[114] 비루스형태의 수송수단을 리용하지 않는 핵산ワクチン들은 류행성질병이 발생한 때로부터 절실히 필요한 백신이 개발될 때까지의 시간적 공백을 메울수 있다.[114] 비비루스형태로 수송되는 핵산은 5탄당의 형태에 따라 DNA 혹은 RNA로 분류된다. DNAワクチン과 RNAワクチン은 서로 다른 경로를 거치면서 항원이 발현되게 된다. DNA주형을 세포안에 넣은 다음 표적항원이 발현되기까지의 과정을 보면 DNA는 세포막과 핵막을 통과하여 핵안에 들어가 mRNA로 전사되며 그것이 다시 세포질에서 되돌아나와 번역이 개시된다.(그림) 비록 전망성이 있고 안전성, 생체내 내성, 면역원성을 보여주었지만 DNAワクチン은 초기의 림상시험들에서 최적의 효능에는 도달하지 못하는 특성이 있었다.[70] 전기천공과 같은 약물수송기술의 발전으로 사람에게서 DNAワクチン의 효과성은 높아졌지만[75] 숙주계놈안에서 내인성DNA에 통합되어 심각한 갑작변이를 일으키고 새로운 질병을 유발시킬수 있는 잠재적인 위험은 배제할수 없다.[6, 28] 시험관내에서 전사된 mRNA를 흰생쥐 근육속에 직접 주사한 후 그것이 생체안에서 발현된다는것이 밝혀진 때로부터 mRNA는 예방 및 치료수단으로서 광범히 연구되었다.[18, 41, 57, 92, 122] RNAワクチン이 대대적으로 개발됨에 따라 많은 mRNAワクチン들이 림상시험에 들어갔다.[92] mRNAワクチン은 비루스운반체를 리용하는 백신과 DNAワクチン에 비하여 여러가지 우점이 있다.(표 1) 종설논문에서는 전염병의 예방과 구제에서 기대되는 수단으로서의 mRNAワクチン에 대하여 서술하였다.

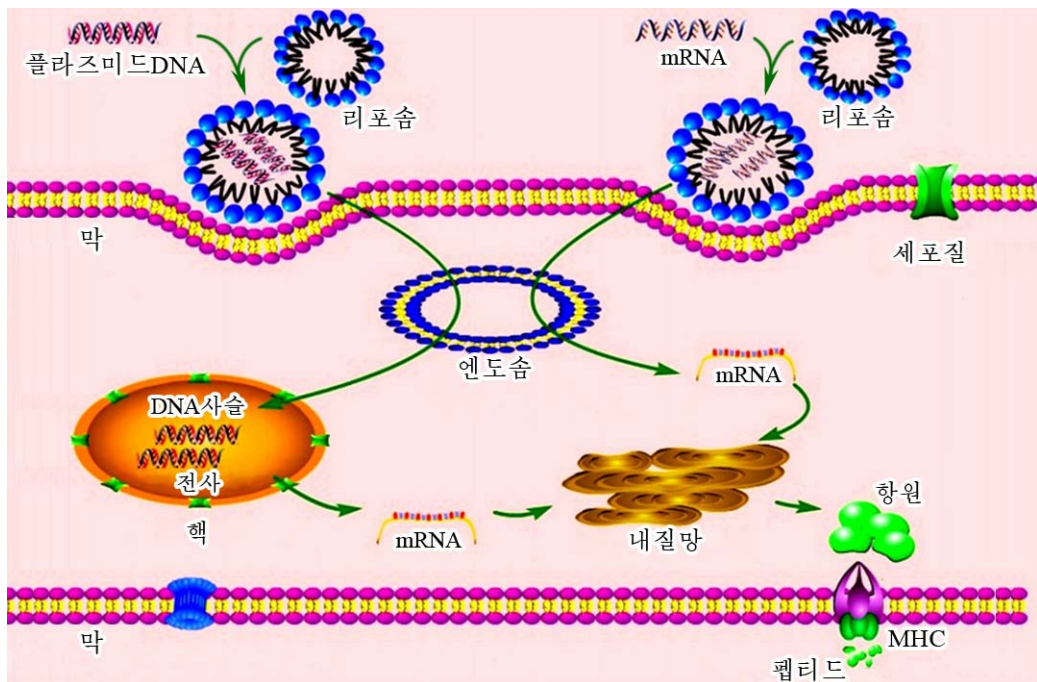


그림. 서로 다른 핵산ワクチン(DNAワクチン, mRNAワクチン)의 작용물림새
MHC는 주요조직적합성복합체

표 1. 비루스성 วัคซีน, DNAワクチン, RNAワクチン의 우점과 결함

ワクチン종류	우점	결함
비루스성 วัคซีน	선천성면역응답을 자극, T 및 B세포 면역응답을 유도	운반체에 대한 면역원성유도, 세포에 기초한 제조
DNAワクチン	비감염성이고 선천성면역응답을 자극하며 닭알이나 세포가 그 제조에 필요없음. 안정하고 신속하고도 정량적인 제조가능, T 및 B세포면역응답을 유도	사람게놈속으로의 잠재적인 통합가능성이 있음. 사람에서의 면역원성이 약함.
RNAワクチン	비감염성이고 사람게놈속에 통합될 우려가 없으며 자연적으로 분해됨. 닭알과 세포가 필요없음. 신속 하고 정량적인 제조가능, T 및 B세포면역응답을 유도	안전성과 면역원성이 낮음.

2. mRNAワクチン의 개념과 형태

mRNAワクチン이 직접적인 유전자전이에 효과적이라는것은 1990년에 처음으로 알려졌다.[41] 현재 두가지 형태의 mRNAワクチン이 개발되었는데 전통적인 mRNAワクチン과 +사슬RNA비루스로부터 유도되는 자기증폭mRNAワクチン이다. 비록 mRNAワクチン들이 1990년대초에 처음으로 시험되었지만 이 วัคซีน들은 널리 퍼져있는 리보뉴클레아제에 대한 안정성이 낮고 소규모적으로 생성되는것으로 하여 초기에는 널리 리용되지 못하였다. mRNA의 안정성이 최량화와 제조방식에 따라 개선될수 있다는 최초의 연구결과는 1995년에 발표되었다.[49] 그때로부터 mRNAワクチン에 대한 연구는 폭발적으로 늘어나고 mRNA는 현재 무세포효소전사반응을 통하여 합성할수 있게 되었다. 시험관내 전사반응에는 주형으로서 mRNAワクチン을 암호화하고있는 선형화된 플라스미드DNA와 필수성분으로서 재조합RNA폴리메라제 및 뉴클레오타이드 삼인산이 포함된다. 모자구조는 반응마감에 전사산물에 효소적으로 부가되거나 또는 한단계의 공정을 거쳐 모자구조의 합성류사체형태로 부가된다. 마지막으로 폴리(A)꼬리가 추가되어 성숙mRNA배열이 완성된다.

전통적인 mRNAワクチン은 가장 단순한 형태로서 표적항원에 대한 1개의 열린읽기틀(ORF)를 포함하고있는데 그 양쪽에 비번역령역(UTR)과 말단폴리(A)꼬리가 놓여있다. 형질감염후 그것들에 의해 일시적인 항원발현이 유도된다. 전통적인 mRNAワクチン외에 +사슬 비루스들, 가장 보편적인것으로서 α 비루스의 게놈에 기초한 또 다른 형태의 mRNAワクチン이 있다. 이 mRNAワクチン들은 RNA복제기구를 암호화하는 유전자들을 포함하고있는 한편 구조단백질배열들은 목적유전자(gene of interest, GoI)로 바뀌우고 결과적으로는 복제단위(레플리콘)로 되어있는 개변된 비루스게놈에 기초하고있다. 이 วัคซีน들을 자가증폭mRNA라고 하는데 이것들은 RNA의존성RNA폴리메라제복합체를 합성하여 항원을 암호화하는 mRNA를 다량 생성하는 방식으로 자가복제될수 있고 그것들은 숙주세포의 세포질에 도입될 때 비루스병원체에 의한 생체내 항원생성을 모방하는 방식으로 이중유전자를 높은 수준으로 발현함으로써 체액성 및 세포성면역응답을 다같이 유발시킨다.[5, 12, 61, 64, 65, 102] 자가증폭mRNA는 신드비스비루스, 썸리키수립비루스, 쿤진비루스(Kunjin virus)와 기타 다른 비루스들의 개변게놈으로부터 생성될수 있다.[31, 38, 125] 자가증폭mRNA들(9~11kb)은 전통적인 mRNA에 대하여 이미 언급된 방법과 류사한 방법으로 DNA주형으로부터 생성되는데 RNA분자들이 시험관내에서 대규모로 생성될수 있다. 정제된 RNA복제단위가 비루스립자의 형태로 또는 화학합성법으로 제조한 RNA의 형태로 숙주세포안에 수송된 후 그것은 자기가 암호화하고있는 RNA의존성RNA폴리메라제에 의해 다량 번역 및 증폭된다. 자가증폭 mRNAワクチン의 접종시험결과들에 대하여 발표된 연구자료들을 보면 전통적인 mRNA의 신속한

발현에 비해 시간이 지연되기는 하지만 항원발현수준이 더 높고 그 과정이 생체내에서 여러날 지속된다. 동등한 보호효과가 나타나지만 RNA의 적용량은 훨씬 적다.[1] 비루스 구조단백질이 부족하기때문에 이 복제단위가 전염성비루스립자로 포장되지 않는다. 더우기 전통mRNA와 자가증폭mRNA들은 숙주세포에 잠재적으로 통합될수 없으며 항원발현과정에 자연적으로 분해된다. 이러한 특성들은 mRNA와편들이 다른 와편들에 비해 훨씬 더 안전하며 기대가 큰 와편이라는것을 보여준다.

3. 강한 효능을 가진 개변mRNA

mRNA의 안정성과 번역효율은 RNA와편의 성공을 좌우하는 결정적조건이다.[25, 123] 번역과정에서 mRNA순도는 그 안정성과 단백질합성량을 결정하는 중대한 인자이다.[48] 비정상적인 RNA폴리메라제활성에 의하여 생성되는 두오리사슬RNA(dsRNA)가 오염되면 세포내 mRNA와 리보솜RNA의 번역과 분해가 억제되며 따라서 번역물립새가 방해되어 단백질발현량이 감소된다. dsRNA의 제거는 번역효율을 획기적으로 높일수 있다.[59] 과잉의 성분들과 짧은 RNA 또는 dsRNA들은 정제공정을 거쳐 제거할수 있다. 우의 목적을 실현하기 위하여 초기에는 염화리튬(LiCl)을 리용하였는데 그것은 mRNA와편생산의 공업화를 제한하였고 dsRNA들을 제거하지 못하였다. 임의의 잔존생성물을 제거하고 mRNA와편을 GMP 공정하에서 대규모로 생성하는데 고속단백질액체크로마토그래프법(FPLC)이나 고성능액체크로마토그래프법(HPLC)에 의한 정제공정을 리용할수 있다.[24, 59, 113] 열린읽기틀(ORF)의 5' 및 3'말단에 존재하는 비암호화영역이 번역과정에서 대단히 중요하다. 코자크(kozak)배열과 같은 5'비번역영역이나 5'모자구조가 효율적인 단백질생성에 필요하다.[32, 74, 97] 최적폴리(A) 신호를 포함하고있는 3'비번역영역은 mRNA의 안정성을 결정하며 단백질번역효율을 증가시킨다.[2, 23, 30, 106, 108] 이외에 코돈최적화도 사용빈도가 낮은 희유코돈을 피하게 함으로써 단백질생성량과 mRNA함량 및 안정성을 증가시키는 보편적인 방법이다.[10, 33, 100, 101]

mRNA와편들은 항원발현의 측면에서는 효과적이지만 그것의 배열과 2차구조는 다수의 선천성면역접수체들에 의하여 인식되며 그러한 인식에 의해 단백질번역이 억제될수 있다. RNA에 대한 생물학적지식이 풍부화됨으로써 배열최적화와 수식뉴클레오시드의 리용을 비롯하여 mRNA와편의 효능을 증가시키기 위한 여러가지 방법들이 리용될수 있게 되었다. 선천성면역감수기에 의한 인식은 가성우리딘(Ψ), 5-메틸시티딘(5mC), 모자-1구조 및 최적화코돈과 같은 수식뉴클레오시드를 도입하는 방법으로 피할수 있으며 이것은 나아가서 번역효율이 개선되게 한다.[15, 26, 77, 89, 94, 95] 선천성면역활성화를 자극하여 번역을 억제하는 미성숙mRNA가 mRNA의 시험관내 전사과정에 오염물질로 생성된다. 이러한 문제를 해결하는데 FPLC와 HPLC정제를 적용할수 있다.[24, 59]

현재 리용중에 있는 대부분의 와편들은 일부 동물와편을 제외하고는 항시적인 랭동 조건에서 운반되고 저장되어야 하는데 이러한 요구조건을 계절이나 지역에 관계없이 보장하는것은 쉽지 않다. 전염병을 예방 및 구제하기 위한 유효한 와편에 대해서는 이러한 요구조건들이 부합되지 않는다. 그러므로 열안정성와편의 개발이 주목을 모으고있다. 합성 mRNA와편제조에서 최적화실험결과들은 열안정성와편을 만들수 있다는것을 보여주었다. 2007년에 발표된 연구결과에 의하면 트레할로즈와 함께 또는 그것이 없이 동결건조한 mRNA는 4°C에서 적어도 10달동안 안정하였다. 형질감염후 이 mRNA들은 높은 수준으로 단백질을 발현하였으며 갓난새끼와 나이든 동물모형에서 효과가 높고 장기간 지속되는 면역원성이 나타나게 하였다.[60] 또한 다른 동결건조된 mRNA와편은 5~25°C에서는 36개월,

40°C에서는 6개월간 안정하였다.[72] 한 연구집단은 프로타민으로 포매한 미친개병비루스의 전통mRNAワク진을 4°C부터 56°C까지 20번이나 온도변화를 주고 70°C에 로출시킬 때 그것의 면역원성과 보호효과가 약화되지 않는다는것을 보여주었다.[69] 양이온리포솜이나 세포 투과펩티드(CPP)로 mRNA를 포매하면 그것이 RN아제에 의해 분해되지 않았다. 이러한 재치있는 방법들에 대해서는 mRNAワク진의 수송방법부분에서 논의한다.

4. 전염병예방에서의 RNAワクチン

지난 20년동안 mRNAワクチン은 전염병예방과 암의 예방 및 치료를 위하여 광범히 연구되었으며 현재까지 많은 전진이 이룩되었다.[54, 92] mRNA암ワクチン은 종양관련항원을 발현시켜 세포성면역을 자극함으로써 암세포를 제거하거나 억제하도록 설계되었다.[98] 대부분의 암ワクチン은 예방약으로보다는 치료약으로 더 많이 연구되었으며 그것에 대해서는 다른 연구들에서 종합적으로 개괄[17, 54, 104]되었다. 전염병에 대한 mRNAワクチン은 예방 또는 치료약으로 다 개발될수 있다. 전염성병원체의 항원을 발현하는 mRNAワクチン들은 강력한 T세포성 및 체액성면역응답을 다 유도한다.[18, 91, 92] 앞에서 서술한바와 같이 mRNAワクチン의 생산공정은 전미생물ワクチン, 약독화ワクチン 및 아단위ワクチン의 생산과 비교할 때 완전히 무세포적이고 간단하며 신속하다. 이러한 빠르면서도 간단한 제조공정으로 하여 mRNAワクチン은 새로운 전염성질병이 출현한 다음 효과적인ワクチン이 개발될 때까지의 시간적공백을 잠재적으로 메울수 있는 약품으로 기대된다. 상업화요구를 만족시킬수 있도록 대규모로 RNA를 생산하는것은 mRNAワクチン제조의 첫 단계이다. 현재 mRNA생산에 필요한 모든 성분들을 GMP급에서 구입가능하지만 일부 성분들은 제한된 규모에서 공급되고있다.

mRNA암ワクチン개발을 목적으로 초기에 방대한 연구가 진행되었는데 결과 시험관내 전사RNA를 림상수준에서 생산할수 있는 가능성이 증명되었다.[17] 림상평가는 여전히 제한되어있지만 전염병에 대한 mRNAワクチン의 리용과 관련된 여러가지 연구계획들도 발표되었다. 실례로 몇가지 RNAワクチン이 류행성감기비루스ワクチン개발에 리용되었다. 발표된 몇가지 연구결과들은 돌림감기에 대한 RNAワクチン이 동일한 돌림감기비루스뿐아니라 이질성아형돌림감기비루스에 대해서도 폭넓은 면역응답을 유도한다는것을 보여주었다.[22, 27, 50, 73, 78] 돌림감기비루스mRNAワクチン은 그 생산에 닭알을 필요로 하지 않을뿐만아니라 포유류세포안에서 높은 정확도로 항원을 생성할수 있게 하는 전망이 대단히 큰 약품으로 되고있다. 최근에 발표된 연구결과들을 보면 닭알에 적응된 H3N2ワクチン그루의 적혈구응집소(HA) 유전자가 변이되어 글리코실화부위가 제거되면ワク진을 접종한 사람과 동물에서 순환중의 H3N2비루스의 중화능력이 거의나 없어진다. 이와는 대조적으로 mRNAワクチン생산공정에는 닭알이 필요하지 않으며 mRNA에 암호화된 단백질들은ワクチン접종후 숙주세포내에서 적당히 접혀지고 글리코실화되기때문에 이상항원들의 생성위험성이 없어진다.[84, 109]

mRNA는 또한 수의학분야에서 동물성전염병을 막기 위한데도 리용되고있다. 한 연구자는 시험관내 전사mRNA를 면역시킨 흰생쥐에서 그것이 발과 입질병관련비루스에 대한 보호효과를 유도한다는 결과를 발표하였다.[80] 한 연구집단은 미친개병비루스당단백질을 암호화하는 자가증폭mRNAワクチン이 흰생쥐에서 면역응답을 유도하여 보호효과를 나타내며 개에서 미친개병을 예방하는데 잠재적으로 리용될수 있다는것을 증명하였다.[115] 최근에 또다른 연구집단은 기름질나로립자안에 사슴포와싼비루스(POWV)의 prM 및 E유전자들을 암호화하는 mRNA를 포매한 수식mRNAワクチン을 개발하였다. 이 mRNAワクチン은 POWV그루들뿐아니라 연이 먼 랑가트비루스에 대해서도 강한 체액성면역응답을 유도하였다.[66] 앞서 서술한것

처럼 뉴클레오시드수식과 코돈최적화를 통하여 선천성면역감수기에 의한 인식을 회피함으로써 번역효율을 개선할수 있다. 표 2에 전염병에 대한 뉴클레오시드수식 및 비수식mRNA 확편에 대한 연구결과들을 종합하였다.[14, 29, 45, 66, 69, 77, 81, 83, 88, 93]

표 2. 전염병에 대한 뉴클레오시드수식 및 비수식mRNA확편들

표적단백질	주입 방식	제조방식	면역응답	동물모형	참고 문헌
prM, 지카바이러스	i.d.	mRNA-LNP	체액성면역	흰생쥐, NHP	[93]
HA, 돌림감기바이러스	i.d.	프로타민과의 복합체	체액성 및 세포성 면역응답	흰생쥐, 돼지	[14]
prM-E, 지카바이러스	i.m.	LNP	체액성면역응답	흰생쥐	[45]
GP, 미친개병바이러스	i.d.	프로타민과의 복합체	체액성 및 세포성 면역응답	흰생쥐, 돼지	[81]
GP, 미친개병바이러스	i.d.	프로타민과의 복합체	체액성면역응답	흰생쥐	[69]
GP, 돌림감기바이러스	i.m.	LNP	체액성면역응답	얼룩쥐 (모르모트)	[77]
NP, 돌림감기바이러스	s.c.	리포솜포장	체액성 및 세포성 면역응답	흰생쥐	[29]
Gag, HIV	s.c.	자가조립양이온성 나노미셀	체액성면역응답	흰생쥐	[83]
Env, HIV	i.d.	LNP	체액성 및 세포성 면역응답	흰생쥐	[93]
IgG, HIV	i.v.	LNP	체액성면역응답	흰생쥐	[88]
prM 및 E, POWV	i.m.	LNP	체액성면역응답	흰생쥐	[66]

prM-E: 막선구체 및 피막, NHP: 사람을 제외한 영장류, i.d.: 피내 주입, LNP: 기름질나노립자, i.m.: 근육주입, s.c.: 피하주입, i.v.: 정맥내 주입, HA: 적혈구응집소, POWV: 포와싼바이러스

확편으로서의 리용외에 mRNA는 치료목적에도 효과적으로 리용될수 있다. 흥미있게도 한 연구집단은 최근 폭넓은 중화능력을 가진 항-HIV항체의 가벼운사슬 및 무거운사슬을 암호화하는 mRNA를 기름질나노립자안에 포매한 약물이 HIV를 정맥주입한 흰생쥐에서 보호효과를 나타낸다는 연구결과를 발표하였다.[90] 이 자료는 뉴클레오시드수식mRNA의 리용이 HIV, 시토메갈로바이러스(CMV), 사람유두종바이러스(papilloma virus) 등에 대한 피동면역치료에 적극 리용될수 있다는것을 보여준다. 자가증폭mRNA확편은 다량의 항원이 신속히 발현되게 하며 강력한 T세포성면역응답을 일으키도록 한다. 표 3에 비루스레플리콘립자로 주입되거나 합성mRNA형태로 주입되는 전염병에 대한 자가증폭mRNA확편의 선행연구결과들을 종합하였다.[42, 86, 96, 99, 112, 117, 124, 126]

표 3. 전염병에 대한 자가증폭mRNA확편들.

레플리콘	표적단백질	면역응답종류	동물모형	참고문헌
N/A	HA, 돌림감기바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[73]
N/A	M1, NP, 돌림감기바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[22]
VEEV	E85, 뎡구열바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[112]
SFV	NS3, C형간염바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[62]
KUNV	GP, 에볼라바이러스	체액성 및 세포성면역	NHP	[96]

레플리콘	표적단백질	면역응답종류	동물모형	참고문헌
RVFV	HA, 돌림감기바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[86]
SFV	E6, E7, 유두종바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[117]
TBEV	캡시드단백질C, TBEV	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[42]
N/A	Gag, HIV	체액성 및 세포성면역	NHP	[124]
KUNV	Gag, HIV	체액성면역	흰생쥐	[121]
JEV	항원결정기SP70, EV71	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[126]
VEEV	5량체, CMV	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[39]
SFV	prM-E, 조약병바이러스, HA, 돌림감기 바이러스, F, RSV	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[78]
N/A	F, RSV	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[5]
VEEV, SFV	HA, 돌림감기바이러스, GP, 에볼라바이러스	체액성 및 세포성면역	흰생쥐	[50]
N/A	SLOdm 및 BP-2a, 사슬알균	체액성면역	흰생쥐	[35]
SFV	보존영역, HIV	세포성면역	흰생쥐	[85]

VEEV: 베네수엘라말뇌염바이러스, HA: 적혈구응집소, SFV: 썬더키수립바이러스, KUNV: Kunjin바이러스, RVFV: 리프트제곡열바이러스, JEV: 일본뇌염바이러스, NHP: 사람 이외의 영장류, TBEV: 쥘스키매개성 뇌염바이러스, CMV: 시토크로미 바이러스, HIV: 사람면역부전증바이러스, SLOdm: A형 사슬알균의 스트렙토 리진-O, BP-2a: B형 사슬알균섬모의 2a플라즈마단백질, N/A: 알려지지 않음. F: F단백질, RSV: 호흡기 합포체바이러스

5. mRNAワク진의 주입경로와 제조방식

mRNAワク진의 주입경로와 제조방식은 면역응답의 효력은 물론 항원발현과정과 규모를 결정하는데서 결정적이다. 실제로 비수식mRNA를 정맥주입하면 리보뉴클레아제에 의해 신속히 분해되며 선천성면역응답을 자극하는데 이러한 결함들은 적당한 수송체를 리용하거나 mRNA수식에 의하여 극복될 수 있다.[51] mRNAワク진들은 항원발현의 국제화요구에 기초하여 전신적용 또는 국소적방법으로 주입된다. 시험관내 전사한 mRNA의 직접적인 근육내 주입(i.m.)이나 피내 주입(i.d.) 또는 피하주입(s.c.)은 전염병에 대한 mRNAワク진의 주요한 주입방식이며 한편 복강내주입(i.p.)과 정맥내 주입(i.v.)은 목적항원의 전신발현이 필요할 때 적용된다. 최근에 다양한 항원들이 mRNAワク진접종후 높은 효률로 발현되어 강력한 체액성 및 세포성면역응답을 유도할 수 있다는 것을 보여주는 많은 연구결과들이 발표되었다. 실제로 항원발현과정에 미치는 주입경로의 영향을 검토하는데 반디벌레루시페라제를 암호화하는 전통mRNA를 기름질나노립자(LNP)로 포매한 뉴클레오시드수식mRNAワク진을 리용하였다.[87] 근육내 주입 및 피내 주입하는 경우 주입효과와 작용지속시간이 가장 좋았는데 단백질생성량은 주입후 4h만에 최대로 되었고 약물적용량에 따라 8~10일동안 유지되었다. 돌림감기바이러스의 H10을 암호화하는 mRNA를 LNP로 포매한 뉴클레오시드수식mRNAワク진을 붉은털원숭이(레주스원숭이)에 근육내 및 피내 주입하면 방어작용을 유도하지만 이러한 응답은 근육내주입보다 피내 주입하는 경우 보다 빨리 나타났다.[34]

CV7201은 어느 한 제약회사에서 개발중에 있는 mRNAワク진 후보이다. 흰생쥐와 돼지에 CV7201을 피내 및 근육주입하면 강한 체액성 및 T세포면역응답을 유도한다.[81] 1단계 림상시험에서 CV7201은 적은 용량에서 미친개병바이러스에 대한 장기적인 안전성과 면역원성을 보여주었다. 안정성의 견지에서 볼 때 CV7201의 피내 주입과 근육내 주입사이 또는 주사바늘을 리용하는 주입과 리용하지 않는 주입사이에는 어떠한 차이도 관찰되지 않았다. 그러나 CV7201에 의하여 유도되는 중화항체력가를 평가하면 주사바늘을 리용하지 않는

주입법이 주사바늘을 리용하는 주입법보다 우월하였다.[72] 돌림감기비루스확진검사에서는 mRNA만을 결절내 주입(i.n.)하면 흰생쥐에서 강력한 CD4 및 CD8 T세포면역응답을 유도하였으며 수식mRNA를 반복적으로 결절내 주입하는 경우 항원특이적 CD4 및 CD8 T세포의 초기량을 유지하였지만 반면에 피하 및 피내 주입하는 경우에는 그러한 효과가 나타나지 않았다.[110] 암확진개발에서 둘 또는 그 이상의 주입방법의 배합을 연구 및 리용하고있다. TriMix mRNA를 수지상세포안에 넣어 흑색종을 치료한 연구결과를 보면 정맥과 피내 주입을 배합하였을 때 환자에게서 폭넓은 CD8 및 CD4 T세포면역응답을 일으켰다.[9] TriMix mRNA를 결절내 및 종양내 주입법으로 수지상세포안에 넣으면 다른 주입부위들에 비해 보다 좋은 치료효과가 나타난다는것을 보여주는 다른 연구결과들도 있다.[118, 119] 그러나 RNA활성확진을 피내 주입하면 전통적인 mRNA확진을 결절내 주입한것과 유사한 면역응답이 나타나는데 이것은 모순되는 결과이다.[56] 총체적으로 이러한 연구결과들은 효과적인 mRNA확진의 주입경로의 중요성을 보여주는것으로 된다.

류사하게 한 연구자는 썸리키수립비루스게놈에 기초한 시험관내 전사된 자가증폭 mRNA의 근육내 주입이 방어면역응답을 유도할수 있다는 연구결과를 발표하였다.[78] 한 연구집단은 합성LNP로 포매한 호흡기합포체비루스(RSV)의 F단백질을 암호화하는 자가증폭 mRNA를 대단히 적은 양으로 흰생쥐와 면쥐(cotton rat)에 근육주입하면 대단히 높은 력가의 IgG1과 인터페론(IFN)생성CD4 및 CD8세포들을 유도한다는 연구결과를 발표하였다.[5]

mRNA확진의 효과성의 견지에서 볼 때 수송수단들도 중요하다. 리상적인 수송수단은 리보뉴클레아제에 의한 분해로부터 RNA를 보호하고 표적세포에 효율적으로 포획되며 그로부터 RNA가 쉽게 해리되고 엔도솜에서 쉽게 빠져나올수 있어야 한다. 세포막장벽을 극복하고 RNA아제에 의한 분해를 회피하는것은 표적세포안으로 RNA를 효율적으로 수송하기 위한 첫 단계로 된다. 가장 합리적인 수송수단에 대한 최종요구조건으로서는 독성과 면역자극활성이 없어야 하는것이다. 초기의 연구들에서는 시험관내 합성된 mRNA를 동물들에 직접 주입하였다. 그후에 리포솜으로 포매한 mRNA확진들이 흰생쥐에서 비루스특이적인 항돌림감기비루스세포독성T림과구(CTL)면역반응을 유도한다는것이 확인되었다.[29] 수송효율을 높이기 위한 여러가지 방법들이 개발되었으며 RNA확진을 구성하는 수송수단설계분야에서 커다란 전진이 이룩되었다.[8, 58, 107] 유전자총과 전기천공과 같은 물리적방법 외에 mRNA확진은 양이온성기름질 및 중합체에 의해서도 세포질로 수송된다. 양이온성 나노유탁액형태로 제조된 mRNA도 강한 면역응답을 유도한다는 연구결과들이 발표되었다.[65, 91, 124] 그러나 이러한 운반수단들중 몇가지는 생체내에서 독성을 나타내었으며 이로 하여 사람에게 그것을 적용하는데서 제한을 받게 되었다.[37] 독성이 있는 화학형질감염시약들로 인한 적용제한을 피하기 위하여 mRNA확진의 새로운 수송수단들이 개발되었다. 이러한 수단들의 대부분은 수식된 양이온성기름질 또는 기름질중합물에 기초한 기름질나노립자(LNP)를 리용한다. LNP는 RNA의 수송을 촉진하고 항원발현수준을 획기적으로 높인다. 몇개의 연구집단이 HIV-1에 대한 mRNA확진을 주입하기 위한 수단으로서 기름질 또는 중합체를 리용하였는데 그것을 피하주입법으로 주입하면 HIV특이적CD4 및 CD8 T세포응답을 유도하였으며 비강내주입법으로 적용하여도 항원특이적면역응답을 유도하였다.[19, 76, 83] 기름질체로 포매한 돌림감기비루스HA유전자단편의 mRNA도 시험하였는데 단 한번의 복용으로 T세포활성화가 나타났다.[68] 뉴클레오시드수식과 LNP기술을 배합하면 mRNA확진의 효능이 개선된다. LNP로 포매한 H10N8 및 H7N9돌림감기비루스유래 HA의 mRNA는 흰생쥐와 가재잡이원숭이에서 강한 면역응답을 유도하였다.[52]

LNP를 리용하여 제조한 mRNA가 큰 효과를 나타낸 또 다른 표적은 지카비루스이다.

모기에 의해 매개되는 이 비루스질환을 예방하는 백신은 아직 없으며 최근에 그것의 유행이 세계적인 문제로 제기되고있다. 한 연구자는 야생형 혹은 편집된 prM-E유전자를 암호화하는 LNP포매 수식mRNA를 두번 접종하면 높은 력가를 가진 중화항체가 유도된다는 연구 결과를 발표하였다.[45, 46]

LNP를 리용하여 제조한 수식mRNAワクチン들은 강한 면역응답을 유도하여 모르모트들에게 에볼라비루스질환으로부터 보호하였다.[77] LNP를 리용하여 제조한 수식mRNA를 정맥내(i.v.) 주입하면 주입후 6h에 단백질발현량이 최대로 되었다.[82] LNP로 포매한 돌림감기비루스의 H10을 암호화하는 비복제성mRNA를 피내 및 근육내 주입할 때 높은 력가의 보호효과가 유도되는데 이러한 응답은 근육내 주입보다 피내 주입에 의하여 보다 신속히 나타난다.[34]

LNP는 자가증폭mRNAワク진의 보편적인 수송수단이다. 수많은 연구들은 LNP로 포매한 자가증폭mRNA가 여러가지 주입방법에 따라 강한 세포성 및 체액성면역응답을 일으킨다는것을 보여주었다.[68, 71, 92] 돌림감기비루스항원들을 암호화하는 자가증폭mRNA를 LNP로 포매하여 제조한 mRNAワクチン들은 강한 T 및 B세포면역응답을 일으키며 동종 및 이종돌림감기비루스에 대해서도 보호작용을 나타낸다.[4, 22, 73]

양이온성펩티드의 한 형태인 세포관통펩티드(cell penetrating peptides: CPP)는 세포내의 표적부위로 mRNA를 수송하는데서 기대가 큰 수단으로 주목되고있다. 프로타민은 아르기닌이 풍부한 양이온성펩티드인데 mRNA와 결합하여 그것을 세포질로 수송할수 있다. 프로타민은 암 및 비루스 mRNAワクチン의 수송체로서 광범히 리용되었다. 자체내에 면역보조기능을 가진 RNA활성ワクチン의 수송수단은 프로타민으로 만들어졌는데 여러가지 전염병 및 암들에 대하여 상당한 효과가 있다.[14, 56, 81] 최근에 한 연구집단은 mRNA응결체로서 폴리젯산과 양이온성 관통펩티드로 구성된 혁신적인 수송수단을 설계하였다. 이 나노복합체들은 강한 단백질 발현 및 선천성면역응답을 유도하는 수지상세포들에 의하여 흡수된다.[7]

물속에 나노분산된 기름속에 포매시킨 HA(A형돌림감기비루스(H1N1))를 암호화하는 자가증폭mRNA는 동종 및 이종돌림감기비루스에 대한 보호효과를 자극하였다.[73] H1N1/PR8-HA를 암호화하는 자가증폭mRNA를 폴리에틸렌이민(PEI)안에 포매시킨것은 포매시키지 않은 자가증폭mRNA보다 항체력가가 현저하게 더 높고 항원발현지속시간이 더 길다.[1, 120] 나노립자의 형태로 자가증폭mRNA를 수송하는데 키토산과 PEI도 리용되었다.[53, 120] 한 연구자는 돌림감기비루스의 HA를 암호화하는 자가증폭mRNA를 압축하기 위하여 화학적으로 수식되고 수지상나노립자로 구성된 흥미있는 수송수단을 개발하였다. 흰생쥐에서 단 한번의 면역으로 H1N1돌림감기비루스, 톡소플라즈마곤디(*Toxoplasma gondii*)와 에볼라 비루스를 비롯한 치사성병원체에 대한 강한 CD8⁺ T세포 및 항체응답을 유도하였다.[50]

폴리플렉스(polyplex), 나노플렉스(nanoplex), 다공성중합체지지체를 통한 수송계를 비롯하여 추가적인 새로운 수식나노립자들이 현재 연구중에 있다.[11] 수송수단개발에서 큰 전진이 이루어지고는 있지만 리상적인것은 여러가지 mRNA수송수단들을 배합하는것이며 그 작용물립새를 해명하기 위한 보다 많은 연구가 필요하다.

6. 림상시험

암의 예방 및 치료를 목적으로 한 mRNA적용연구에 비해 전염병에 대한 mRNAワクチン의 림상시험은 여전히 초기단계에 있다. 여러가지 HIV-1항원, 세포내 분자 또는 사람시토 메갈로비루스의 pp65를 암호화하는 mRNA로 형질감염시킨 수지상세포를 가지고 진행한 림상전시험들에서는 mRNAワクチン이 안전하고 항원특이적인 CD4⁺ 및 CD8⁺ T세포면역응답을

유도하였지만 세포안의 비루스축적량에서의 감소는 관찰되지 않았다.[3, 47, 103, 105]

최근에 있는 미친개병비루스에 대한 프로타민복합mRNAワク전의 림상시험결과는 프로타민과 복합체를 형성한 RNA가 안전하고 생체내 내성이 좋지만 효과는 적용량과 주입 경로에 크게 의존한다는것을 보여주었다. 무바늘장치를 리용한 주입의 효과가 주사기를 리용한 직접주입보다 훨씬 더 좋았다.[36, 72] LNP를 리용하여 제조한 H10N8돌립감기 비루스mRNAワク전의 I단계 림상시험결과는 이 수식mRNAワク전이 온화한 또는 적당한 감염 증세가 있는 자원자들에게서 강한 체액성면역응답을 일으킨다는것을 보여주었다.[52]

7. RNAワクチン의 전망

발표된 많은 연구자료들은 mRNAワクチン들이 유연하고 생산규모를 쉽게 확대할수 있으며 값죽고 랭보관을 필요로 하지 않는 전도유망한 새로운 수단이라는것을 보여주고있다. 가장 중요한것은 mRNAワクチン이 대류행전염병이 발생한 다음 효과적인ワクチン이 풍부하게 공급될 때까지의 시간적공백을 메꿀수 있다는것이다. 다양한 림상전 및 림상시험연구들에 의해 mRNAワクチン적용에서 커다란 전진이 이룩되었으며 mRNA에 기초한 예방과 치료가 사람에게 적용될수 있다는것을 보여주었다. 비록 림상적용실험에서 면역응답의 크기가 동물모형에서 관찰된 결과로부터 예상된것보다 더 낮았지만 예비적인 림상시험결과는 mRNAワクチン이 생체내성이 좋고 항원특이적인 T 및 B세포면역응답을 유도할수 있다는것을 보여주었다.[52, 72] 그런것으로 하여 mRNA는 전망이 크지만 mRNAワクチン의 완전한 개발을 위해서는 작용물림새와 효능에 대한 보다 많은 연구가 필요하다. 적용가능한 mRNAワクチン을 제조하고 그 적용량을 줄이기 위한 새로운 방법도 연구하여야 한다. 앞서 서술한바와 같이 mRNA가 PAMP를 통하여 인식되면서 자극되는 선천성면역응답의 분자적영향은 아직 명백히 밝혀지지 않았다. 5' 및 3'말단비번역영역과 화학수식된 뉴클레오시드의 도입을 비롯하여 생체내에서 mRNAワクチン의 안정성과 수송효률을 개선하기 위한 많은 연구들이 진행되었다.[21, 63, 111] 한 연구결과에 의하면 시험관내에서 전사한 mRNA를 고성능액체크로마토그래프법으로 정제하여 dsRNA오염물을 제거하면 번역지속시간이 길어진다는것을 보여주었다.[59] 또 다른 연구결과에는 수식뉴클레오시드가 선천성면역응답을 감소시키고 단백질발현을 강화한다는것을 보여주었다. 2차구조가 세포특이적RNA결합단백질 또는 PAMP에 의해 인식되는 mRNA의 5'-비번역영역(5'-UTR)를 최적화하면 치료용mRNA 및 mRNAワクチン의 번역량을 최대로 할수 있었다.[108, 127] 그러나 수식뉴클레오시드들의 부적당한 도입은 전사산물에 부정적인 영향을 주고 원가를 높일수 있다.

앞서 언급한 연구결과들에 기초하여 mRNAワクチン의 작용물림새를 보다 깊이 파악하고 새로운 수송제의 동정과 개발, mRNAワクチン설계를 개선할수 있다.[43]

mRNAワクチン은 큰 잠재력을 가지고있으며 전통적인ワクチン에 비해 일련의 우점이 있다. 날로 증대되고있는 림상전 및 림상시험연구결과들은 mRNA를 리용한 예방과 치료가 전염병예방과 종양치료에 유용하며 mRNAワクチン이 동물모형과 사람에서 안전하고 허용가능하다는것을 보여주고있다. 더우기 앞으로의 기술개선에 의해 항원특이적면역응답이 강화되고 기억B 및 T세포응답을 비롯한 기억면역세포응답의 규모가 증대될것이다. 비록 mRNAワクチン기술이 여전히 사람에게서는 광범하게 시험되지 않고있지만 최근년간에 림상전 및 초기림상시험결과들이 발표되었는데 거기에서는 기대되는 결과들이 보고되었다. RNAワクチン이 사람과 동물에 리용되는것은 시간문제이다.

참 고 문 헌

- [1] A. B. Vogel et al.; *Mol. Ther.*, **26**, 446, 2018.
- [2] A. G. Orlandini von Niessen et al.; *Mol. Ther.*, **18**, 30595, 2018.
- [3] A. H. Van Craenenbroeck et al.; *Transplantation*, **99**, 120, 2015.
- [4] A. Hekele A et al.; *Emerg. Microbes Infect.*, **2**, 52, 2013.
- [5] A. J. Geall et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 14604, 2012.
- [6] A. J. Geall et al.; *Semin. Immunol.*, **25**, 152, 2013.
- [7] A. L. Coolen et al.; *Biomaterials*, **195**, 23, 2019.
- [8] A. M. Reichmuth et al.; *Ther. Deliv.*, **7**, 319, 2016.
- [9] A. M. Van Nuffel et al.; *Cancer Immunol. Immunother.*, **61**, 1033, 2012.
- [10] A. Thess et al.; *Mol. Ther.*, **23**, 1456, 2015.
- [11] A. W. O.Haabeth et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, E9153, 2018.
- [12] B. A. Tews, G. Meyers; *Methods Mol. Biol.*, **1499**, 15, 2017.
- [13] B. Li et al.; *Emerg. Infect. Dis.*, **15**, 2032, 2009.
- [14] B. Petsch et al.; *Nat. Biotechnol.*, **30**, 1210, 2012.
- [15] B. R. Anderson et al.; *Nucleic Acids Res.*, **38**, 5884, 2010.
- [16] B. Zhou et al.; *J. Virol.*, **90**, 8454, 2016.
- [17] C. Grunwitz, L. M. Kranz; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **405**, 145, 2017.
- [18] C. Iavarone et al.; *Expert Rev. Vaccines*, **16**, 871, 2017.
- [19] C. Pollard et al.; *Mol. Ther.*, **21**, 251, 2013.
- [20] C. Zhang et al.; *Front. Immunol.*, **10**, 1, 2019.
- [21] D. J. Burgess; *Nat. Rev. Genet.*, **13**, 72, 2012.
- [22] D. Magini et al.; *PLoS ONE*, **11**, 161193, 2016.
- [23] D. R. Gallie; *Genes Dev.*, **5**, 2108, 1991.
- [24] D. Weissman et al.; *Methods Mol. Biol.*, **969**, 43, 2013.
- [25] D. Weissman; *Expert Rev. Vaccines*, **14**, 265, 2015.
- [26] E. R. Van Gulck et al.; *Blood*, **107**, 1818, 2006.
- [27] F. B. Scorza, N. Pardi; *Vaccines*, **6**, 20, 2018.
- [28] F. Faurez et al.; *Vaccine*, **28**, 3888, 2010.
- [29] F. Martinon et al.; *Eur. J. Immunol.*, **23**, 1719, 1993.
- [30] F. T. Zohra et al.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **358**, 373, 2007.
- [31] F. W. Johanning et al.; *Nucleic Acids Res.*, **23**, 1495, 1995.
- [32] G. B. Robb et al.; *Nucleic Acids Res.*, **44**, 7511, 2016.
- [33] G. Kudla et al.; *PLoS Biol.*, **4**, 180, 2006.
- [34] G. Lindgren et al.; *Front. Immunol.*, **8**, 1539, 2017.
- [35] G. Maruggi et al.; *Vaccine*, **35**, 361, 2017.
- [36] H. Kubler et al.; *J. Immunother. Cancer*, **3**, 26, 2015.
- [37] H. Lv et al.; *J. Control Release*, **114**, 100, 2006.
- [38] I. Anraku et al.; *J. Virol.*, **76**, 3791, 2002.
- [39] I. Hofmann et al.; *Biotechnol. Bioeng.*, **112**, 2505, 2015.

- [40] J. Cuzick; *Lancet. Oncol.*, **18**, 472, 2017.
- [41] J. A. Wolff et al.; *Science*, **247**, 1465, 1990.
- [42] J. H. Aberle et al.; *J. Virol.*, **79**, 15107, 2005.
- [43] J. Li et al.; *Curr. Med. Chem.*, **24**, 2413, 2017.
- [44] J. Li et al.; *Int. J. Infect. Dis.*, **27**, 37, 2014.
- [45] J. M. Richner et al.; *Cell*, **168**, 1114, 2017.
- [46] J. M. Scott et al.; *J. Virol.*, **92**, 38, 2018.
- [47] J. P. Routy et al.; *Clin. Immunol.*, **134**, 140, 2010.
- [48] J. Probst et al.; *Gene Ther.*, **14**, 1175, 2007.
- [49] J. Ross; *Microbiol. Rev.*, **59**, 423, 1995.
- [50] J. S. Chahal et al.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 4133, 2016.
- [51] K. A. Whitehead et al.; *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **2**, 77, 2011.
- [52] K. Bahl et al.; *Mol. Ther.*, **25**, 1316, 2017.
- [53] K. C. McCullough et al.; *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **3**, 173, 2014.
- [54] K. Fiedler et al.; *Recent Results Cancer Res.*, **209**, 61, 2016.
- [55] K. Hollister et al.; *Hum. Vaccin. Immunother.*, **10**, 1985, 2014.
- [56] K. J. Kallen et al.; *Hum. Vaccin. Immunother.*, **9**, 2263, 2013.
- [57] K. J. Kallen; *Ther. Adv. Vaccines*, **2**, 10, 2014.
- [58] K. J. Kauffman et al.; *J. Control Release*, **240**, 227, 2016.
- [59] K. Kariko et al.; *Nucleic Acids Res.*, **39**, 142, 2011.
- [60] K. L. Jones et al.; *Biotechniques*, **43**, 675, 2007.
- [61] K. Ljungberg et al.; *Expert Rev. Vaccines*, **14**, 177, 2015.
- [62] K. Lundstrom; *In vivo Administration of Recombinant Alphavirus into Rodents*, Cold Spring Harb. Protoc., pdb.prot070581. 2012.
- [63] K. Lundstrom; *Future Sci. OA.*, **4**, FSO300, 2018.
- [64] K. Lundstrom; *Vaccines*, **4**, 39, 2016.
- [65] L. A. Brito et al.; *Mol. Ther.*, **22**, 2118, 2014.
- [66] L. A. VanBlargan et al.; *Cell Rep.*, **25**, 3382, 2018.
- [67] L. Baitsch et al.; *J. Clin. Invest.*, **121**, 2350, 2011.
- [68] L. M. Kranz et al.; *Nature*, **534**, 396, 2016.
- [69] L. Stitz et al.; *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **11**, 6108, 2017.
- [70] M. A. Kutzler, D. B. Weiner; *Nat. Rev. Genet.*, **9**, 776 2008.
- [71] M. A. Oberli et al.; *Nano Lett.*, **17**, 1326, 2017.
- [72] M. Alberer et al.; *Lancet.*, **390**, 1511, 2017.
- [73] M. Brazzoli et al.; *J. Virol.*, **90**, 332, 2016.
- [74] M. Kozak; *Nucleic Acids Res.*, **15**, 8125, 1987.
- [75] M. L. Bagarazzi et al.; *Sci. Transl. Med.*, **4**, 155, 2012.
- [76] M. Li et al.; *J. Control Release*, **228**, 9, 2016.
- [77] M. Meyer et al.; *J. Infect. Dis.*, **217**, 451, 2018.
- [78] M. N. Fleeton et al.; *J. Infect. Dis.*, **183**, 1395, 2001.
- [79] M. P. Lents et al.; *Theriogenology*, **114**, 7, 2018.
- [80] M. R. Pulido et al.; *Antiviral Res.*, **85**, 556, 2010.

- [81] M. Schnee et al.; PLoS Negl. Trop. Dis., 10, 4746, 2016.
- [82] M. Sedic et al.; Vet. Pathol., 55, 341, 2018.
- [83] M. Zhao et al.; Drug Deliv., 23, 2596, 2016 A.
- [84] N. C. Wu et al.; PLoS Pathog., 13, 1006682, 2017.
- [85] N. Moyo et al.; Mol. Ther. Methods Clin. Dev., 12, 32, 2019.
- [86] N. Oreshkova et al.; Vaccine, 32, 5323, 2014.
- [87] N. Pardi et al.; J. Control Release, 217, 345, 2015.
- [88] N. Pardi et al.; J. Exp. Med., 215, 1571, 2018.
- [89] N. Pardi et al.; Methods Mol. Biol., 969, 29, 2013.
- [90] N. Pardi et al.; Nat. Commun., 8, 14630, 2017.
- [91] N. Pardi et al.; Nat. Commun., 9, 3361, 2018.
- [92] N. Pardi et al.; Nat. Rev. Drug Discov., 17, 261, 2018.
- [93] N. Pardi et al.; Nature, 543, 248, 2017.
- [94] N. Pardi, D. Weissman; Methods Mol. Biol., 1499, 109, 2017.
- [95] O. Andries et al.; J. Control Release, 217, 337, 2015.
- [96] O. V. Pyankov et al.; J. Infect. Dis., 212, 368, 2015.
- [97] P. Fechter, G. G. Brownlee; J. Gen. Virol., 86, 1239, 2005.
- [98] P. G. Coulie et al.; Nat. Rev. Cancer, 14, 135, 2014.
- [99] P. P. Ip et al.; Mol. Ther., 22, 881, 2014.
- [100] P. Puigbo et al.; Nucleic Acids Res., 35, 126, 2007.
- [101] R. Hershberg, D. A. Petrov; Annu. Rev. Genet., 42, 287, 2008.
- [102] R. P. Deering et al.; Expert. Opin. Drug Deliv., 11, 885, 2014.
- [103] R. T. Gandhi et al.; J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 71, 246, 2016.
- [104] R. Zhang et al.; J. Control Release, 292, 256, 2018.
- [105] S. D. Allard et al.; Clin. Immunol., 142, 252, 2012.
- [106] S. E. Bingham et al.; Plant Mol. Biol., 31, 337, 1996.
- [107] S. Guan, J. Rosenecker; Gene Ther., 24, 133, 2017.
- [108] S. Holtkamp et al.; Blood, 108, 4009, 2006.
- [109] S. J. Zost et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 114, 12578, 2017.
- [110] S. Kreiter et al.; Cancer Res., 70, 9031, 2010.
- [111] S. Kreiter et al.; J. Immunol., 180, 309, 2008.
- [112] S. M. Khalil et al.; Vaccine, 32, 4068, 2014.
- [113] S. Pascolo; Methods Mol. Med., 127, 23, 2006.
- [114] S. Rauch et al.; Front. Immunol., 9, 1963, 2018.
- [115] S. Saxena et al.; Vet. Microbiol., 136, 36, 2009.
- [116] S. Scheibhofer et al.; Pediatr Allergy Immunol., 29, 679, 2018.
- [117] S. Van de Wall et al.; Vaccines, 3, 221, 2015.
- [118] S. Van Lint et al.; Cancer Immunol. Res., 4, 146, 2016.
- [119] S. Van Lint et al.; Cancer Res., 72, 1661, 2012.
- [120] T. Demoulins et al.; Nanomedicine, 12, 711, 2016.
- [121] T. J. Harvey et al.; J. Virol., 77, 7796, 2003.
- [122] T. Schlake et al.; RNA Biol., 9, 1319, 2012.

- [123] U. Sahin et al.; Nat. Rev. Drug Discov., 13, 759, 2014.
- [124] W. M. Bogers et al.; J. Infect. Dis., 211, 947, 2015.
- [125] X. Zhou et al.; Vaccine, 12, 1510, 1994.
- [126] Y. T. Huang et al.; J. Biomed. Sci., 22, 74, 2015.
- [127] Z. Trepotec et al.; Tissue Eng., A 25, 69, 2018.

주체110(2021)년 4월 5일 원고접수

Research and Application of mRNA Vaccines

Ri Ho Nam, Sim Myong Su

During the last two decades, there has been broad interest in RNA-based technologies for the development of prophylactic and therapeutic vaccines. Preclinical and clinical trials have shown that mRNA vaccines provide a safe and long-lasting immune response in animal models and humans. In this review, we summarize current research progress on mRNA vaccines, which have the potential to be quick-manufactured and to become powerful tools against infectious disease and we highlight the bright future of their design and applications.

Keywords: mRNA vaccine, infectious disease, delivery, mechanism, application