

# 식물유래백신 기술

안세희 대리      정진국제특허법률사무소  
 김승택 책임연구원      한국파스퇴르연구소

## 개요

백신이란 특정 질병에 대하여 생체 내에서 항체를 유도하게 하는 물질을 말하며 사백신, 생백신, 병원균의 일부 단백질, 바이러스 벡터 백신, 핵산 백신 등으로 나뉘며 식물유래백신(그린백신)은 식물을 이용하여 생산한 백신을 말함. 백신은 항체 생산을 유도하는 방식에 따라서 항원이 되는 물질을 주사하여 항체를 유도하는 주사용 백신과 직접 섭취하여 항체 생산을 유도하는 경구형 백신, 그리고 점막 주위로 항원을 효과적으로 전달하여 코나 목 점막의 면역을 활성화하는 분무형 백신으로 구분되며 식물유래백신은 경구형 백신에 초점을 맞추어 개발되어 왔음

일반적으로 사용되는 백신은 열에 약하기 때문에 저온 보관에 따른 경제적인 부담과 백신으로 사용된 병원체가 변형을 일으켜 강한 독성을 갖게 될 우려가 있는 반면에, 식물을 이용한 백신은 비교적 적은 비용으로 대량생산이 가능하여 생산 비용을 크게 절감할 수 있고 백신 보존의 안전성이 높으며, 경구 투여로 인한 접종의 수월성 때문에 새로운 백신 생산 플랫폼으로 주목받고 있음

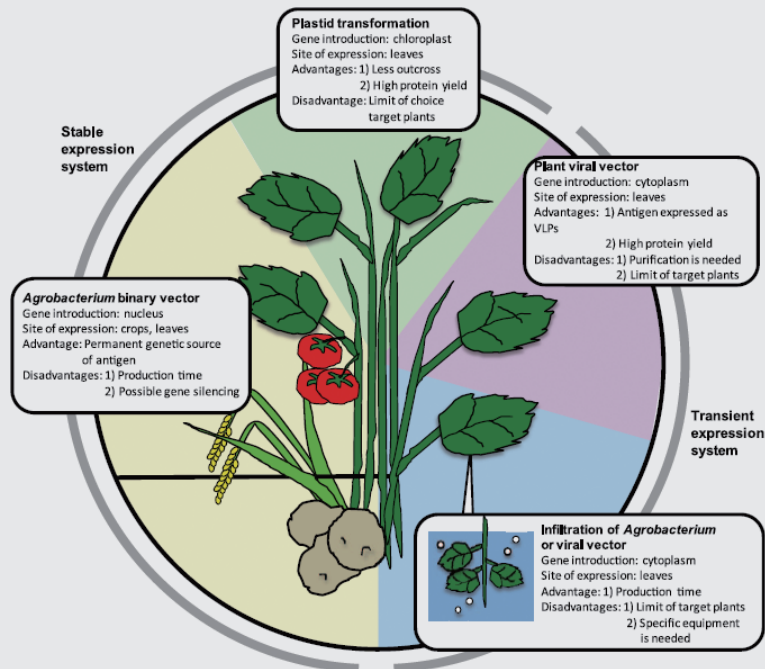
## 식물유래백신 기술의 이해

식물을 기반으로 한 백신을 개발하기 위해서는 항원유전자를 식물체에 형질전환시켜 항원단백질이 식물체에 높은 수준으로 발현되어야 하며 인간이나 동물에 사용하기 위해 생산된 단백질의 안전성이 보장되어야 함. 이러한 식물유래백신 기술은 크게 두가지로 구분이 되며 식물체가 원하는 재조합 단백질을 생산하게 하는 형질전환 방법과 식물세포배양법이 있음

첫 번째로 식물을 이용한 형질전환 기술은 유전자가 식물체 게놈 내로 삽입하는 지속적(Stable) 형질전환 시스템과, 일시적(Transient) 형질전환 시스템을 이용하여 단백질을 발현시키는 방법으로 나눌 수 있음

- **(지속적(Stable) 형질전환 시스템)** 지속적 형질전환 시스템은 원하는 유전자를 식물체 DNA에 삽입시켜, 식물체의 많은 세대에 걸쳐 발현되고, 그 중 타겟 단백질이 발현되는 식물체를 선별해야 하기 때문에 일시적 시스템에 비해서 시간이 걸리지만, 식물체가 선별된 후에는 지속적으로 발현이 가능하다는 장점이 있음. 현재 사용되는 주요 두가지 기술은 아그로박테리움(Agrobacterium) 기반의 형질전환방법과 유전자총을 이용한 방법이 많이 사용되고 있음. 아그로박테리움은 식물에 질병을 발생시키는 박테리아로, 아그로박테리움에 존재하는 Ti-plasmid의 T-DNA 조각 사이에 외래 유전자를 삽입하고 이 외래유전자가 포함된 T-DNA가 식물체로 운반되어 형질전환된 식물체가 생성되는 것으로, 아그로박테리아의 기존 병원성을 없애고 식물세포에 유용한 유전자를 이식하는 방법임. 유전자총을 이용한 방법은 기본적으로 금속입자에 목적 유전자를 포함하는 벡터를 코팅한 후 이를 고압으로 식물세포 안으로 도입시키는 방법으로 고가의 기기를 필요로 하는 단점이 있음
- **(일시적(Transient) 형질전환 시스템)** 일시적 형질전환 시스템은 식물 발현 벡터 내에 타겟 유전자를 삽입하여 아그로박테리움(Agrobacterium)을 통해 식물체에 유전자를 전달시키면, 3-6일이 지나 식물체 위에서 원하는 재조합단백질이 발현이 되고 3~4주면 생산까지 가능한 시스템임. 형질전환 벡터 활성을 입증할 때나 소량의 재조합 단백질을 확인하는데 일반적으로 사용하며 긴급한 상황에서 빠르게 개발이 가능한 플랫폼임

[그림 1] Veeva Systems의 다양한 임상 데이터 관리 솔루션 예시



출처: *Therapeutic Advances in Vaccines, review/N Takeyama, K Hiroshi et al.*

두 번째로 식물세포배양법은 원하는 유전자를 식물세포 유전자에 삽입시키고, 생물 반응기에서 식물세포를 배양하여 재조합단백질을 발현시키는 방법으로 제품 생산과정 중 분리정제 등의 공정이 단순화될 수 있는 장점을 가지고 있음

## 식물유래백신 연구개발 현황

### 1) 국외 개발 현황

식물을 이용하여 백신을 생산하려는 시도는 1989년 Arntzen 박사와 그의 동료들에 의해 처음 시도되었는데, 당시 네이처에 발표된 내용인 담배에서 단일클론항체를 생산할 수 있다는 논문에 의해서 많은 관심을 받기 시작하였음. 기능성 단일클론항체가 담배에서 생산된 이후 현재 담배, 쌀, 옥수수, 감자, 알팔파, 상추, 토마토, 당근, 대두 등 다양한 식물에서 수백 가지의 재조합 단백질이 생산되고 있으며 그 중 옥수수에서 추출한 소 트립신은 2002년부터 상용화되었음. 이스라엘 프로탈릭스(Protalix BioTherapeutics)는 식물세포에서 고서병 치료제인 엘레라이소(ELELYSO™, taliglucerase alfa)를 개발하여, 2012년 미국 FDA에서 인체 사용으로 승인을 받았으며 2014년에 서아프리카 에볼라 바이러스 발생기간 동안 담배에서 생산된 항에볼라 항체(ZMapp)를 인간에게 사용하였음

식물 기반 인간 백신은 아직 승인되지 않았지만 인플루엔자, 노로 바이러스, B 형 간염 바이러스 또는 광견병 바이러스와 같은 병원체에 대한 몇 가지 백신 후보가 다양한 형질전환 식물에서 성공적으로 생산되었으며 안전성과 유효성에 대한 임상시험을 진행 중에 있음. 또한, 동물백신의 경우, 미국 Dow AgroSciences사는 식물세포에서 Newcastle 질병에 대한 동물(가금류) 백신을 개발하여 2006년 미국 농무부(USDA)로부터 최초 허가를 받았고 인간 또는 동물 백신으로서 식물계에서 유래된 많은 재조합 바이러스 단백질은 인간 면역 결핍 바이러스, 에볼라, 로타 바이러스, 일본 뇌염, 구제역 바이러스 및 소 바이러스 성 설사 바이러스를 포함한 다양한 바이러스에 대한 면역원성 검사를 받았으며 개발현황을 정리하면 다음과 같음

[표 1] 식물 유래 인간백신 개발 현황

Pathogen	Antigen	Plant	Clinical trial
Influenza H5N1	Hemagglutinin	Nicotiana benthamiana	Phase I/II
Influenza H1N1	Hemagglutinin	Nicotiana benthamiana	Phase I
Norovirus	Capsid protein	Potato and tobacco	Phase I
Hepatitis B virus	Surface protein	Lettuce	Phase I
Hepatitis B virus	Surface protein	Tobacco	Phase I
Rabies virus	Glycoprotein and nucleoprotein	Spinach	Phase I

출처: Clin Exp Vaccine Res 2019;8:136-139

[표 2] 식물 유래 동물백신 개발 현황

Pathogen	Antigen	Antigen	Plant	Antigen	Clinical trial
Chicken	Newcastle disease	Hemagglutininneuraminidase	Tobacco suspension cells	Subcutaneous	Chicken
		F protein	Maize	Oral	Chicken
		F protein	Rice	Oral	Mice
	IBV	S1 glycoprotein	Potato	Oral	Chicken
	IBDV	VP2	Rice	Oral	Chicken
Pig	ETEC	Fimbriae (F4)	Tobacco(chloroplast)	N/D	Pig (in vitro assay in intestines)
		Fimbriae (F4)	Alfalfa	Oral	Piglet
		Cholera toxin B subunit	Rice	Oral	Pigc
		Fimbriae (F4)	Barley	Subcutaneous	Mice
	Foot and mouth disease virus	VP1	Nicotiana benthamiana	Intramuscular	Pig
	TGEV	S protein	Tobacco	Intramuscular	Pig
Cattle	Bovine Herpesvirus	gD protein	Tobacco	Intramuscular and subcutaneous	Cattle
	Bovine Viral Diarrhea Virus	E2 protein	Alfalfa	Intramuscular	Cattle
	Rinderpest virus	Hemagglutinin	Peanut	Oral	Cattle

출처: Ther Adv Vaccines . 2015 Sep;3(5-6):139-54

## 2) 국내 개발 현황

북미나 유럽보다는 조금 늦었지만 국내에서도 식물을 이용한 의약품 개발이 한창 진행되고 있음. 대표적으로 대학의 기초 기술력을 기반으로 설립된 벤처회사인 바이오엠펙, 엔비엠, 지플러스 생명과학 등이 있음

- **(바이오엠펙)** 지난 2011년에 포항공대의 식물성 단백질 고발현 및 분리정제 원천기술을 기반으로 창업된 벤처기업으로 2019년에 세계 최초로 형질전환된 식물을 사용하여 돼지열병 관련 백신을 개발함으로써 국내 최초로 돼지열병 그린백신인 허바백의 품목허가를 취득하였음. 현재는 결핵이나 지카 바이러스, 또는 코로나19에 적용할 수 있는 백신을 개발 중에 있음
- **(지플러스 생명과학)** 2014년에 서울대 내에 세워진 '지플러스 생명과학'은 유전자가위 기술을 이용하여 종자개량 및 바이오 형태의 복제약품, 그리고 식물성 코로나19 백신 개발 등을 추진하고 있음. 지플러스 생명과학에서 개발한 식물기반 플랫폼은 기존 백신 개발에 사용되는 유정란이나 동물 세포 배양 기술보다 백신 후보물질을 신속하게 생산할 수 있는 것이 장점으로 식물체에서 생산되는 단백질이 인체에 투여됐을 때 발생할 수 있는 독성을 제거하기 위해 자체 개발한 유전자가위 기술로 식물체를 개량하여 플랫폼을 구축하였음
- **(엔비엠)** 엔비엠은 식물로부터 고가의 유용단백질(의약품소재, 화장품소재 등)을 생산하는 분자농업 기술을 국내최초 산업화시킨 기업으로서 세계 최초로 벼에서 트립신을 생산하여 산업화에 성공하였음. 최근 튜젠이 보유한 원천기술인 크리스퍼 유전자가위에 대한 기술이전 계약 체결을 통해 식물세포 플랫폼의 생산효율을 극대화하여 파이프라인 확장에 박차를 가하고 있음

## 식물유래 COVID-19 백신 기술 개발 현황

2019년 12월, 중국 우한지역에서 발생하여 전 세계적으로 확산된 COVID-19로 인해 WHO는 지난 3월 팬데믹을 선포하였으며 이에 효과적인 치료법을 찾기 위해 전 세계 다양한 분야에서 노력하고 있음. 그 중 식물유래백신은 병원체의 전파 위험이 없고, 식물 배양으로 대량 생산이 가능해 질병 확산에 빠르게 대처할 수 있다는 장점으로 식물기반 COVID-19 백신 개발이 전세계에서 활발하게 이루어지고 있음. 대표적으로 국외에서는 Medicago, Kentucky Bioprocessing, Inc, iBIO가 있으며 국내에서는 지플러스 생명과학과 바이오엠펙이 있음

[표 3] 식물기반 COVID-19 백신 개발 현황

회사	국가	플랫폼	백신후보군	발현시스템	개발단계
Medicago	캐나다	VLP	VLP	담배 (일시적발현)	임상 3상
Kentucky Bioprocessing, Inc	미국	Protein Subunit	RBD-based	담배 (일시적발현)	임상1/2상 (NCT04473690)
iBIO	미국	VLP/Protein Subunit	VLP/Spike protein-based	담배 (일시적발현)	전임상 (IBIO-200 (PCS-PHo8)/ IBIO-201)
지플러스 생명과학	한국	Protein Subunit	Spike protein-based	담배 (일시적발현)	전임상
바이오엠플	한국	Protein Subunit	Spike protein-based	담배 (일시적발현)	전임상

출처: COVID-19 백신 개발을 위한 식물기반 발현 시스템, 마이크로 컬럼, 한국미생물학회, ISSN 2383 - 5338 (Online) Vol.46, No. 2 December 2020,(update)

- **(Medicago)** 1999년에 설립 된 Medicago Inc.는 캐나다 퀘벡에 있는 바이오 의약품 기업으로 바이러스 유사 입자 (VLP) 기술과 새로운 식물 기반 제조를 사용하여 인플루엔자, 노로 바이러스, 로타 바이러스 백신과 같은 혁신적인 단백질과 백신을 개발하고 있음. 특히, 코로나나바이러스 Virus like particle (VLP)기반 인플루엔자 백신을 개발하여 현재 임상 3상 시험에서 안전성 및 효능을 평가 중에 있고, 최초로 인체 백신의 상용화가 가능할 것으로 예상되고 있음. 메디카고의 코로나19 백신은 코로나바이러스 유사입자 기술을 적용함에 따라 바이러스 유사입자들을 발현하는 재조합 돌기 당단백질로 구성되어 있으며 GSK의 항원보강제를 병용하는 방식으로 사용됨
- **(Kentucky BioProcessing, KBP)** 켄터키 바이오프로세싱(Kentucky BioProcessing, 이하 KBP)은 글로벌 담배 브랜드인 BAT그룹의 미국 내 사업법인인 레이놀즈(Reynolds American Inc)가 지난 2014년 특별한 담배 추출 기술을 이용해 비연소 제품군 개발에 활용할 목적으로 인수한 바이오테크 회사임. KBP가 보유한 속성 식물 재배기술에서 담배식물은 인체에 질병을 유발하는 병원균을 보유하지 않는 점에서 높은 안정성을 확보할 수 있다는 차별점이 있으며 최근 코로나19 백신 후보의 임상 1 단계에 돌입했으며 후속 허가를 얻어 2상 연구가 시작될 것으로 전망됨
- **(iBIO)** 2008년에 설립된 아이바이오(iBio, Inc.)는 미국 뉴욕에 본사를 두고 있으며 수경 재배 녹색 식물에 대한 생물학적 제제의 개발 및 생산을 위한 플랫폼을 보유하고 있음. IBIO-200 (PCS-PHo8)은 코로나바이러스 감염 예방을 위해 개발 중이며 신약 후보는 FastPharming System을 기반으로 개발 중인 식물 유래 바이러스 유사 입자 (VLP) 백신임. 또한, 작년 3월 중국 CC-Pharming과 식물 기반 백신 개발을 위한 파트너십을 맺어 개발에 박차를 가하고 있음

- **(지플러스 생명과학)** 코로나바이러스의 유전자 정보가 공개된 직후 백신 후보물질로 유망한 돌기 단백질(spike protein) 부분을 선정하여 재조합 백신 제작을 시작하였으며 지플러스에서 개발한 인간화 식물체에 전달하여 백신후보 물질인 돌기 단백질을 발현 및 분리 정제하는데 성공하였음. 현재 실험 쥐로부터 얻은 혈장을 가지고 인간 세포를 바탕으로 코로나바이러스에 대한 중화항체 형성 실험을 진행 중에 있으며 중화항체 형성이 확인이 되면 비임상 시험에 착수할 계획임
- **(바이오엠피)** 코로나19의 식물 백신 후보 물질에서 회복 환자보다 3배 높은 중화항체를 확인하였음. 전임상 단계임에도 불구하고 담배에서 생산한 코로나19 그린백신 후보단백질의 동물실험에서 높은 항체 반응을 확인했으며 한미사이언스, 포스텍과 공동으로 '코로나19 그린백신 대량생산 공정 개발'에 돌입할 예정임

### 시사점

식물유래백신 기술은 기존 동물세포를 이용한 기술에 비해서 경제적이고, 안전하다는 장점이 있으므로 식물기반 시스템을 통한 의약품 생산에 관심이 높아지고 있음. 또한, 최근 COVID-19 팬데믹으로 인해서 전세계적으로 백신을 개발하기 위해 주력하고 있는 상황에서 비교적 적은 비용으로 대량 생산이 가능하고 인체 안전성이 높다는 점은 새로운 백신 생산 플랫폼으로서 매력적으로 느낄 수 있는 소지를 충분히 갖고 있음. 하지만, 식물유래백신 기술이 상용화가 되기까지는 기술적 문제, GMP 시설, 허가 및 인증에 대한 새로운 가이드라인 구축 등 많은 해결해야 할 난관이 기다리고 있음. 이미 미국, 유럽 등의 해외 식물기반 기업들은 국가적 지원을 바탕으로 식물유래백신 생산 플랫폼을 구축하는 상황에서 국내에서도 지속적인 국가지원으로 개발이 이루어진다면, 머지않아 경제적이고, 안전하며 효율적인 식물유래백신 플랫폼으로 자리매김할 것으로 기대됨

### < 참고자료 >

1. Plant-based vaccines for animals and humans: recent advances in technology and clinical trials/The Adv Vaccines . 2015 Sep;3(5-6):139-54.
2. Recent Development and Future Prospects of Plant-Based Vaccines Current Drug Metabolism, 2017, Vol. 18, No. 9
3. BiolNpro 미래 대응, 바이오 주요 이슈-그린백신 Vol.79,생명공학정책연구원,2020.08
4. 형질전환 식물을 이용한 경구백신 개발 및 현황, BIOSAFETY Vol.10 No.2
5. COVID-19 백신 개발을 위한 식물기반 발현 시스템, 마이크로 컬럼, 한국미생물학회,ISSN 2383 - 5338 (Online) Vol. 46, No. 2 December 2020
6. KBCH 브리핑 코로나 백신개발에 있어 식물생명공학의 잠재력,2020-21

#### Writer

**안세희**

정진국제특허법률사무소, 대리  
e-mail : saysaysaya@jjpat.com

#### Reviewer

**김승택**

한국파스퇴르연구소, 책임연구원

### BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2021년 6월 | 발행인 : 고한승 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터  
13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.or.kr  
\* 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : Koreabio1@koreabio.org



**한국바이오경제연구센터**  
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 16  
ISSN 2508-6812