신·변종 바이러스 감염병의 출현과 기초연구 필요성

DOI: 10.3938/PhiT.29.014

부 하 령

Importance of Basic Research for Combatting Pandemic Viruses

Haryoung POO

Recently, novel corona virus disease 2019 (COVID-19) emerged in China and spread globally. Because of its public health impact, major efforts are focused on the development of vaccines. Vaccine platforms for COVID-19 such as DNA, mRNA, and subunit vaccine were suggested for rapid manufacturing of COVID-19 vaccines. The development of a universal vaccine may be also needed to overcome genetic variations of the virus.

신·변종 바이러스 감염병의 출현과 과학적 대응방안

작년 12월 처음 발생사례가 보고된 후 전 세계로 확산된 코로나19(COVID-19) 바이러스를 포함하여 1918년 스페인독감, 1968년 홍콩독감, 2002년 사스(SARS), 2009년 신종플루, 2015년 메르스(MERS) 등 인류는 반복적으로 바이러스 감염병에 노출되고 있으며 극복을 위한 과학적인 대응 방안을 연구 개발하고자 노력하고 있다. 20세기 초/중반까지는 바이러스 감염으로 많은 사람들이 사망하였지만, 20세기 후반에 와서는 백신 및 치료제를 포함한 의학기술의 발달로 인해 바이러스 감염병에 의한 사망자수는 감소하는 추세에 있다. 그러나, 아직도 신·변종 바이러스 감염병이 출현하고 특히, 대유행으로 퍼질 때는 대응할 수 있는 백신과 치료제 개발에 시간이 걸리기 때문에 극도의 불안감과 사회적 혼란과 더불어 막대한 경제적인 피해가 반복되고 있다. 바이러스 감염병 공포에도 불구하고 아직까지 바이러스에 대한 현명한

대응이 불가능했던 이유는 무엇일까? 가장 중요한 이유는 우리가 어떤 바이러스가 유행할지 예측을 할 수 없기 때문에 미리 완벽한 준비를 하기 어려우며, 새롭게 출현하는 신종바이러스에 대해서는 진단, 백신, 치료제 개발 등에 많은 시간이 필요하다는 것이다. 기후변화 및 인간의 활동 범위가 넓어짐에 따라서 신종 바이러스가 출현하고 교통 발달로 인한 국가 간 교류 증대로 예전보다 바이러스는 빨리 퍼지고 있다. 또한, 최근 바이러스 감염병의 특징은 만성 기저질환자 및 고령인구 등 면역 저하된 사람들의 사망 확률이 비교적 높다는 것이다. 따라서 개인의 면역 상태를 고려한 백신 및 치료제 개발이 필요한 상황이다.

궁극적으로 신·변종 바이러스가 출현하는 이유는 바이러스 특성상 유전적 변이가 높다는 점을 들 수 있다. 특히 RNA바이러스는 돌연변이(mutation)가 잘 일어나는데 현재 유행 중인 코로나19(COVID-19)도 RNA바이러스로 원래는 박쥐에 감염되는 바이러스였지만 돌연변이 이후에 중간 매개체를 통해 사람에게 감염되었다고 추측된다. 이런 변이 자체가 예측이 불가능하기 때문에 향후 발생할 수 있는 신·변종 바이러스를 예측하여 적합한 최적의 백신 및 치료제 개발을 미리 준비하는 것은 매우 어렵다. 바이러스는 스스로 에너지 생성을 못하며 숙주에 침투해 숙주가 가지고 있는 효소를 이용하여 증식하고 생명체로 기능하는 병원체로, 동물, 식물 심지어 세균까지도 감염시킬 수 있다. 바이러스는 유전물질인 핵산(RNA 또는 DNA)과 그를 감싸는 단백질 껍질로 구성된 형태로 핵산 종류에 따라 DNA 또는 RNA 바이러스로 구분한다. DNA 바이러스는 보통 숙주세포 유전자에 자신의 유전자를 삽입하여 기회 감염이나 만성감염(발암성)을 일으키며, 대상포진이나 암(Kaposi's sarcoma)을 유발하는 헤르페스바이러스(Herpesvirus), 만성감염을 유발하는 B형 간염바이러스(Hepatitis B virus), 자궁경부암을 일으키는 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)가 포함된다. 상기된 바와 같이 RNA 바이러스는 일반적으로 DNA 바이러스보다 변이가 잘 일어나고 대부분 급성감염을 일으키며, 독감을 일으키는 인플루엔자(Influenza), 호흡기 증상을 일으키는 코로나(코로나19, 사스, 메르스 포함), 지카, 뎅기, 중증열성혈소판감소증후군(SFTS, 일명 살인진드기바이러스) 바이러스 등이 포함되며 동물 바이러스로는 구제역, 아프리카돼지열병 바이러스 등이 RNA바이러스이다. 이러한 바이러스의 특성이 신·변종 바이러스의 출현 가

저자약력

부하령 박사는 미국 웨인주립대학교 생명과학학과에서 1994년 박사학위를 취득하였으며 미시간대학교 의과대학교에서 박사후연구원으로 재직 후에 귀국하여서 1997년부터 한국생명공학연구원 선임/책임연구원으로 근무하고 있으며 연립대학교대학원(University of Science and Technology)에 교수로 재직하고 있다. 한국과학기술한림원의 정회원으로 현재 바이러스면역 및 백신 연구 분야에서 연구에 매진하고 있다. (haryoung@kribb.re.kr)

Fig. 1. Viruse Outbreaks in 21st Century.

능성을 높이지만, 향후 발생할 바이러스를 정확히 예측하기 어렵고 이들이 전 세계적으로 확산된 후에야 백신, 치료제 개발이 진행되고 있는 현재 상황이 감염병 대응방법의 한계를 가져오고 있는 것이다. 바이러스 유전자, 단백질 연구, 바이러스의 감염기전 및 감염 시 숙주세포 상호작용 및 감염 후에 숙주의 변화 등의 기초연구를 통해 바이러스의 과학적 대응이 가능하다.

차세대 백신으로 각광받고 있는 범용백신 개발을 통한 신·변종 바이러스 감염병 예방

현재까지 가장 많은 예방백신의 형태는 바이러스를 화학약품으로 처리하여 바이러스 항원의 면역원성은 유지하면서 병원성을 불활화한 것이다. 백신을 접종하면 우리의 면역체계는 백신 항원으로 이용한 바이러스를 인식하여 제거하는 기능을 가진 항체와 항원 특이적인 면역세포들을 생성하여 이런 특성을 가진 기억세포(memory cell)가 존재하게 된다. 동일 바이러스에 감염 시 면역의 기억세포의 기억 능력 때문에 빠르게 바이러스 증식을 억제할 수 있다. 하지만 바이러스 표면 단백질의 높은 돌연변이율 때문에, 바이러스 자체를 이용하여 생성된 항체는 같은 바이러스이지만 변화된 표면 단백질을 가지는 다양한 아형 및 변이 바이러스를 잘 인식하지 못한다. 즉, 기존 방법으로는 신·변종 바이러스에 효과적인 대응이 어렵다. 따라서 새로운 개념의 백신 개발이 필요했고, 바이러스의 높은 돌연변이율에도 불구하고 상대적으로 돌연변이율이 낮은 특정 부위를 이용하여 제작한 범용 백신(universal vaccine)이 기존 문제를 해결해 줄 수 있는 차세대 백신으로 각광을 받고 있다.

현재, 대표적으로 인플루엔자 바이러스에 대한 범용백신 연구 개발이 가장 활발하게 이루어지고 있다. 인플루엔자 바이러스는 표면에 헤마글루티닌(Hemagglutinin, HA) 단백질을 발현하는데 이들은 숙주세포의 수용체에 부착하여 세포 내로 침투하는 역할을 한다. HA 머리부위는 돌연변이율이 높지만, HA 아래(줄기) 부분 단백질 부위는 머리부위의 돌연변이가 빈도만큼 돌연변이를 일으키지 않으므로 범용백신으로 연구 개발되고 있으며 또한 돌연변이율이 상대적으로 낮은 Neuraminidase (NA), Matrix 2 ectodomain (M2e) 단백질 역시 범용 백신 항원으로 연구되고 있다. 영국 옥스퍼드대 교수진이 설립한 벤처 기업인 백신텍(Vaccitech)은 NP,

Modified figure from images of www.sciencenews.org and Frontiers in Microbiology (2018) 9:123

Fig. 2. Strategy of flu universal vaccine.

M1을 토대로 범용 백신 후보물질을 개발하여 2019년 임상2b상을 진행하고 있다. 미국 연구팀은 HA 줄기부위를 토대로 한 범용 백신을 개발하며 연구 중에 있으며, 조지아 주립대학 의생명과학 연구소는 NA, M2e를 토대로 한 범용 백신을 개발하여 동물실험을 통해 6종류의 인플루엔자 바이러스에 대한 교차 방어(cross protection)를 확인한 결과를 보고하였다. 인플루엔자 범용 백신 개발이 성공한다면, 범용백신 접종으로 앞으로 출몰할 수 있는 다양한 인플루엔자 바이러스에 효과적인 예방이 가능할 수 있다.

Covid-19 원인 바이러스인 SARS CoV2(코로나19)는 사스, 메르스와 같은 코로나 바이러스에 속하며, 특히 메르스보다는 사스 바이러스와 유전적으로 비슷하다고 알려졌다. 초기 연구 결과, 이 바이러스 역시 사스 바이러스와 동일하게 표면에 돌기처럼 존재하는 스파이크 단백질(spike protein)이 숙주세포에 침입할 때 세포 표면에 위치한 angiotensin-converting enzyme II (ACE2)를 수용체로 이용하는 것을 알게 되었다. 코로나바이러스의 변이에 대한 장기적인 전략으로 여러 가지 스파이크 단백질을 표면발현하는 나노입자를 이용한 코로나 바이러스에 범용 백신 연구 개발을 시도하고 있다. 코로나19 백신은 과거의 사스, 메르스 발생 시에 이미 준비된 플랫폼을 활용하여 비교적 신속하게 개발이 가능하리라고 전망된다. 아쉬운 점은 현재 임상을 할 수 있는 국내에서 수행된 기초 연구를 통한 창의적인 백신 플랫폼이 현재 거의 없다는 점이며 이런 결과는 이제까지 바이러스 백신 기초연구에 대한 투자가 선진국에 비해 미흡했다는 점을 반영한다고 볼 수 있다.

바이러스의 숙주 면역회피기전을 억제할 수 있는 치료제 개발 가능성

숙주 세포에 바이러스가 감염된 후 세포 안에서 바이러스 유전자인 DNA 또는 RNA를 복제하는데, 숙주 세포가 이들 바이러

Fig. 3. Immune evasion of viruses.

스 유전자를 인식하여 바이러스를 공격하기 위해 면역 체계를 활성화시킨다. 이때 바이러스 유전자를 인식한 세포들이 항바이러스 물질(인터페론)을 분비한다. 인터페론 분비 후에 세포들은 항바이러스 단백질을 발현시켜 바이러스 복제를 억제하고, 케모카인(Chemokine)과 사이토카인(Cytokine)을 분비하여 감염 부위로 면역세포를 이동, 면역세포수를 증가시키는 염증반응(Inflammation)을 유도한다. 이미 바이러스에 감염된 세포들에 대해서는 자가 사멸(Apoptosis)을 유도하거나 자연살해세포(Natural killer cell)에 의해 바이러스의 증식을 억제하여 항바이러스 면역 작용을 한다. 바이러스는 숙주세포에 침투한 후에 살아남기 위해 이러한 항바이러스 면역작용을 회피하려고 한다. 즉, 숙주세포의 면역 감시 시스템을 회피하거나 숙주의 면역반응을 억제하는 방향으로 진화해 왔다. 바이러스의 면역회피 전략은 바이러스 유전자를 인식하지 못하도록 하거나, 면역 활성화에 필요한 숙주 단백질의 역할을 방해하거나 분해 및 절단 또는 세포 내 이동을 방해함으로써 항바이러스 면역 숙주 단백질 기능을 억제하는 것이다. 이러한 면역 회피기전은 바이러스마다 서로 다르며, 바이러스의 감염 능력 역시 숙주 또는 특정 세포에 따라 다르다. 바이러스면역 회피기전은 숙주 공격을 저해하기 위해, 바이러스 유래의 여러 가지 효소를 이용하여 숙주 단백질의 역할을 억제하여 면역작용을 회피한다. 대표적으로, 예를 들면 인플루엔자 바이러스의 비구조단백질(non structural protein), 사스 바이러스의 막단백질(surface protein)은 숙주세포의 세포질 내 viral RNA 인식 수용체와 직접 결합하여 면역신호전달을 방해한다. 지카 바이러스의 비구조단백질들은 수용체 숙주 단백질을 직접 절단하여 신호를 차단하며 뎅기 바이러스 또는 일명 살인진드기바이러스로 알려진 중증열성혈소판감소증바이러스(SFTSV)의 비구조단백질은 숙주의 수용체 단백질과 결합하기 위해 미토

콘드리아로 이동하는 부분을 억제하여 면역을 회피한다.

이러한 바이러스의 면역회피기전은 개체가 바이러스에 대응하기 위한 면역작용에 걸림돌로 작용할 수 있기 때문에, 이를 억제하는 방법을 연구하여서 바이러스 감염병 치료제로 개발하려는 노력들이 전 세계 연구진들의 연구 논문으로 보고되고 있다. 특히, 최근에는 바이러스 유전자의 빈번한 변이 발생은 항바이러스 약제 개발의 한계로 지적되고 있기 때문에, 변이가 일어나지 않는 숙주 단백질에 타겟을 맞추어 진행되고 있다. 최근에는 유전자 가위 스크리닝 기술을 바탕으로 바이러스 면역회피 또는 복제와 관련된 숙주 인자를 찾아 이를 타겟으로 하는 항바이러스 약물(Host-targeted antiviral, HTA)을 개발하는데 초점을 맞추기도 한다. 예를 들어 지카와 뎅기가 속해 있는 플라비바이러스 속 바이러스들의 막단백질을 성숙화시키는 숙주세포 단백질의 기능을 제거함으로써 바이러스 증식을 억제한다든가 바이러스가 결합하는 숙주세포의 표면 수용체를 변형시킴으로써 바이러스가 감염하지 못하도록 하는 전략이 보고된 바 있다. 이와 같은 전략은 바이러스의 빈번한 유전자 변이로 인한 백신이나 치료제에 대한 저항성이 나타내는 한계를 극복할 수 있다는 장점이 있다.

바이러스 기초연구를 통한 새로운 대응방안 도출

상기한 바와 같이 바이러스는 변이를 통해 계속 진화하며 언제 어디서든 출현할 수 있는 상황이다. 하지만 변이가 심한 바이러스를 기존의 예방법을 이용하여 대응하기에는 한계가 있다. 더욱 효과적인 진단 방법의 필요성과 바이러스 치료제에 저항을 가진 변종바이러스, 백신 개발이 용이하지 않은 바이러스 등이 출현하면서 진단, 백신과 치료제에 기존의 틀을 벗어난 새로운 패러다임이 요구되는 상황이 되었다. 따라서 바이러스 자체 특성에 대한 연구뿐만 아니라 바이러스-숙주 상호작용 시 어떠한 바이러스 단백질과 숙주 단백질이 결합에 관여하고 어떻게 숙주의 면역체계를 회피하거나 무력화시키는지 분자 수준에서의 연구가 필요한 때이다. 이러한 바이러스 기초연구를 기반으로 한 과학적 대응방안이 모색된다면, 예상치 못한 신·변종 바이러스 전염병이 갑자기 유행할 때, 빠르게 대처할 수 있는 새로운 개념의 과학적 대응이 가능할 수 있다. 따라서 지금은 지속적인 바이러스 기초과학 연구에 대한 지원 및 체계를 구축을 통한 미래 바이러스 감염병에 대한 대비가 필수적으로 요구되는 시점이라고 생각된다.

* 위의 기고는 한국물리학회 홍보잡지인 물리학과 첨단기술 편집위원회로부터 코로나-19 비상시국에 섭외를 받아 과총 홍보잡지인 월간 '과학과 기술' 3월호[특집·전염병의 대역습] Vol. 610 (2020)'에 게재한 글을 약간 수정하여, 본지 5월호에 특집으로 게재한 글임을 밝힙니다.