

Host Immune Responses Against Type A Influenza Viruses

Hyosun Cho¹ and Hyojeung Kang^{2*}

¹Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul; ²Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Kyungpook National University, Daegu, Korea

The influenza viruses are divided into 3 different types, A, B and C, all of them are known as human pathogens. However, only type A influenza viruses cause both epidemic and pandemic influenza. Typically, influenza virus infects a respiratory tract, targets a lung and causes an acute infectious disease. Influenza infection can be identified by a high fever, headache, body ache and extreme fatigue. Host immune system against Influenza infection consists of innate immune response and adaptive immune response. Innate immune responses include recognition of influenza viruses by alveolar macrophages and natural killer cells. Adaptive immune responses contain influenza virus specific antibody production by B cells and killing infected cells by cytotoxic T cells. Initially, influenza viruses are recognized by pattern recognition receptors (PRRs) on respiratory epithelial cells and alveolar macrophages, which can induce efficient anti-viral immune responses. Host immune responses play crucial roles in defense against influenza virus infection but sometimes these may contribute to immuno-pathology, which results in serious tissue damage. In this review, we went over the understanding of current literature on subtypes of influenza A viruses, important viral antigens and anti-viral immune mechanisms.

Key Words: Adaptive immunity, Hemagglutinin, Innate immunity, Neuraminidase, Type A influenza viruses

INTRODUCTION

유행성 감기인 인플루엔자(Influenza)는 인플루엔자 바이러스가 유발하는 급성 감염성 질환으로 독감(flu)이라는 명칭으로도 알려져 있다. 독감은 흔히 우리가 알고 있는 감기(common cold)와는 전혀 다르며, 감기를 일으키는 바이러스는 아데노바이러스, 리노바이러스, 콕사키바이러스, 코로나바이러스 등 그 종류가 다양하다. 독감의 감염 경로는 인플루엔자 바이러스 감염자의 기침, 재채기, 콧물 등을 통해 공기 중으로 퍼지는 바이러스의 흡입이다. 인플루엔자 바이러스는 인체 상, 하부 호흡기계를 침입하여 고열, 두통, 근육통, 전신피로 등의 증상을 나타내는

전염성 질환으로, 심각할 경우 사망의 위험이 따르기도 한다 (1). 인플루엔자 바이러스에 의한 독감이 전 세계적으로 유행하게 될 경우에는 백만 명 정도가 사망하는 것으로 알려져 있다 (2).

인플루엔자 바이러스는 A, B, C형 세 가지 형태가 존재하며 각각의 전체적 구조는 동일하다 (3). 세 형 모두 사람에게 감염을 유발하나 A형은 중간 전염을 통해 유행성 독감을 일으킬 수 있으며, 인플루엔자 중 가장 독력이 강한 것으로 보고되고 있다 (4). A형은 포유류와 조류가 숙주로 알려져 있으며 숙주 감염 시 인플루엔자 바이러스의 대표적 당단백질인 헤마글루티닌(hemagglutinin, H)과 뉴라미니데이즈(neuraminidase, N)의 다양한 구조에 대한 항체의 종류에 따라 여러 종류의 혈청형(아형)으로 나

Received: February 21, 2014/ Revised: March 20, 2014/ Accepted: March 31, 2014

*Corresponding author: Hyojeung Kang, Ph.D. Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Kyungpook National University, Daegu, 702-701, Korea. Phone: +82-53-950-8569, Fax: +82-53-950-8557, e-mail: hkang72@knu.ac.kr

**This work was supported by the Duksung Women's University Research Grants 3000001902.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

된다 (4, 5). 인플루엔자 바이러스 B형(Influenza virus B)의 숙주는 사람과 물개만이 알려져 있으며, 숙주의 범위가 좁기 때문에 A형 인플루엔자 바이러스에 비해 유행성 감기를 일으키는 경우가 적다 (6). 또한, 인플루엔자 바이러스 B형은 A형에 비해 변이율이 작아 돌연변이가 발생하는 빈도도 더 적은 것으로 알려져 있다 (6).

인플루엔자 바이러스에 대한 숙주의 면역방어기전은 선천면역과 적응면역으로 나눌 수 있으며, 바이러스 침입 시 일차적으로 반응하는 큰포식세포, 자연살해세포, 수지상세포 등은 선천면역에 속하며, 인플루엔자 바이러스 특이 항원을 중화시키는 항체를 생산하거나 바이러스 감염세포를 제거하는 T 림프구의 생성 및 활성화는 적응면역에 속한다. 인플루엔자 바이러스의 숙주세포 침입 시 바이러스 표면항원들이 세포 표면의 패턴인지 수용체(pattern recognition receptor, PRR)를 자극시키며, 이에 활성화된 숙주세포는 바이러스 입자를 탐식하거나 면역활성 사이토카인을 분비하여 항 바이러스 작용을 나타낸다. 이러한 항 바이러스 면역환경은 큰포식세포나 자연살해세포로 하여금 인플루엔자 바이러스 감염세포의 사멸을 유도하고 바이러스 특이 항체 및 바이러스 항원 특이 T 림프구의 활성을 자극하게 된다 (7).

본 종설에서는 최근 국내외 논문을 중심으로 세계적으로 주목을 받았던 유행성 인플루엔자 바이러스 A형의 종류, 바이러스의 주요 표면항원 및 항 바이러스 면역병리기전에 대해 고찰해 보고자 한다.

1. 인플루엔자 바이러스 A형

분류학적으로 오소믹소바이러스과(Orthomyxoviridae family)에 속하는 인플루엔자 바이러스 A형은 일반적으로 외피가 있고, 유전체가 8개의 분절로 이루어진 (-) 사슬의 외가닥 RNA형 바이러스이다. 인플루엔자 바이러스의 표면 당단백질인 헤마글루티닌과 뉴라미니데이즈는 대표적인 외피 항원으로 이들의 구조에 따라 다양한 혈청형(serotype)으로 분류된다. 즉, 헤마글루티닌과 뉴라미니데이즈가 각각 항원으로 작용하여 이에 대한 항체의 반응 여부와 그 종류에 따라 아형이 구별된다. 현재 A형 인플루엔자 바이러스는 혈청학적으로 서로 다른 17종류의 헤마글루티닌 아형과 10종류의 뉴라미니데이즈 아형이 존재한다 (8).

바이러스 입자 외부에 위치한 헤마글루티닌은 바이러스가 세포에 침입하는 것을 도와 주며, 뉴라미니데이즈는

성숙한 바이러스 입자에 결합하는 당을 조각 내어 바이러스 입자들이 세포로부터 방출되는 일을 도와준다 (9). 따라서 헤마글루티닌과 뉴라미니데이즈는 현재 임상적으로 사용되고 있는 항 바이러스제들의 표적물질이기도 하다 (9, 10).

최근 세계적으로 유행성 감기를 일으킨 인플루엔자 바이러스는 세 종류의 헤마글루티닌(H1, H2, H3)과 두 종류의 뉴라미니데이즈(N1, N2)에 의한 아형으로 보고되었다. 일반적으로 유행성 인플루엔자 바이러스의 출현은 헤마글루티닌 또는 뉴라미니데이즈의 항원대변이(antigenic shift)에 의해 발생되며, 항원대변이란 이미 알려진 인플루엔자 바이러스의 돌연변이(mutation)에 의한 변종이 아닌 두 가지 이상의 바이러스 유전자 재배열(reassortment)을 통한 변화이다 (11).

20세기 이후, 세계적 대유행 인플루엔자 바이러스의 출현은 4번이며, 그 첫 번째는 1918년 스페인에서 유행한 인플루엔자 바이러스(H1N1)로 2년 동안 전세계에서 2500만~5000만 명의 목숨을 빼앗았고, 1957년(H2N2)과 1968년(H3N2)에도 약 백만 명이 인플루엔자 바이러스에 의해 사망하였다. 그 후, 1997년 홍콩에서 첫 인체 감염을 일으켜 6명이 사망하면서 주목을 받았던 조류 인플루엔자 바이러스인 H5N1이 등장하였으며, 흥미롭게도 최근 1918년의 스페인 독감 바이러스를 분리해 재생한 결과가 이 바이러스 또한 H5N1과 거의 일치하는 것으로 확인되었다 (12). 조류 인플루엔자는 사람에게 감염되지 않는 것으로 알려져 왔으나 1997년 홍콩에서 H5N1이 처음으로 사람에게 감염된 사실이 증명되면서 현재 H5N1, H7N7, H9N2 타입 등이 인간에게 감염되는 조류 인플루엔자 바이러스로 알려져 있다 (12).

2. 인플루엔자 A 바이러스에 대한 선천면역기전

선천면역은 인플루엔자 바이러스 감염에 대응하는 인체의 일차적 방어기전이다(Table 1). 적응면역에 비해 비특이적이거나 시간적으로 빠른 면역시스템으로 바이러스의 호흡기 상피세포 감염을 차단하고 바이러스 복제를 억제하는 데 큰 역할을 한다. 인플루엔자 A 바이러스는 숙주세포의 바이러스 RNA를 인지하는 패턴인지 수용체(PRR)에 의해 인식되며, PRR의 종류에는 toll like receptors (TLRs), retinoic acid inducible gene-I (RIG-I) 그리고 NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) 등이 있다 (13). TLR3와 RIG-I는 이중가닥 바이러스 RNA를

Table 1. Host immune recognition of influenza infection

Immune system	Immune components	Virus recognition
Innate immunity	Alveolar macrophage	TLR7, TLR3, RIG-1, NLRP3 (13)
	Dendritic cell	
	Natural killer cell	NCR e.g., NKp46 (21)
Adaptive immunity	B cell (antibody)	Viral antigen e.g., H, N (23)
	CD8+ T cell (CTL)	Viral peptide on MHC I (27)
	CD4+ T cell (Th1, Th2, Treg)	Viral peptide on MHC II (32, 34)

TLR7, toll like receptor 7; TLR3, toll like receptor 3; RIG-1, retinoic acid inducible gene-I; NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain like receptor family pyrin domain containing 3; NCR, natural cytotoxicity receptor; NKp46, Natural killer cell p46-related protein; CTL, cytotoxicity T lymphocyte; Th, helper T cell; Treg, regulatory T cell; H, hemagglutinin; N, neuraminidase; MHC, major histocompatibility complex.

인지하여 interferon regulatory factor-3 (IRF-3)의 신호경로를 거쳐 제 1형 인터페론(Type I interferons; IFN- α , IFN- β) 분비를 통해 항 바이러스 작용을 유도하며, NLRP는 외가닥 바이러스 RNA와 결합하여 세포자멸단백질인 caspase recruitment domain (CARD) 경로를 거쳐 염증성 사이토카인인 TNF- α 와 IL-6의 분비를 유도한다 (14, 15). 제 1형 인터페론은 감염된 숙주세포로 하여금 단백질 합성을 억제하거나 바이러스 RNA 또는 DNA와 바이러스 복제를 직접적으로 저해하는 세린/트레오닌 키나아제(serine/threonine kinase)와 2', 5' 올리고아데닐레이트 합성효소(2', 5' oligoadenylate synthetase)와 같은 다양한 항 바이러스성 효소를 합성하게 할 뿐 아니라 아직 감염되지 않은 인접 세포에 바이러스의 감염을 알리는 신호를 전달한다 (13). 또한 제1형 인터페론은 수지상세포(dendritic cells, DCs)를 자극, CD4+ 또는 CD8+ T 림프구에 대한 항원제시를 촉진하여 바이러스 특이적 적응면역을 시작할 수 있도록 하며, NLRP3 inflammasome 경로를 통한 인플루엔자 바이러스의 인식은 pro-IL-1 β 를 IL-1 β 로 활성화 시켜 Th17 림프구와 바이러스 특이 CD4+ T 림프구의 증식에 관여하게 된다 (16, 17).

호흡기 상피세포와 폐포대식세포는 인플루엔자 A 바이러스의 인체 내 침입 시 주요 표적세포들이다. 활성화된 폐포대식세포는 바이러스에 감염된 숙주세포를 탐식하여 바이러스의 전파를 차단하는 방어적인 역할도 하지만, 염증발현 물질인 nitric oxide synthase 2 (NOS2) 또는 TNF- α 를 분비하여 폐 조직을 손상시키는 기전에도 관여한다 (18, 19). 바이러스 감염에 있어 수지상세포는 전문

적인 항원제시세포로 작용한다. 구조적으로 상피세포의 기저막 안쪽에 위치한 수지상세포는 수지 돌기를 호흡기 상피세포 사이로 뻗어 바이러스 입자를 탐색하여 중화시키거나 항원제시를 통해 T 세포를 활성화시킨다 (20). 수지상세포 표면의 바이러스 항원제시는 일반적으로 MHC class I에 의해 진행되어 CD8+ T 림프구인 세포독성 T 림프구(cytotoxic T cells, CTL)에 제시된다. 선천면역에서 T 림프구와 유사한 세포사멸 역할을 담당하는 자연살해세포(Natural killer cells, NK cells)는 바이러스 특이 항체 또는 바이러스 감염세포의 비정상적인 표면 MHC class I 발현을 인지하여 감염세포의 사멸을 유도한다. 전자의 경우 항체매개세포독성(antibody dependent cell cytotoxicity, ADCC)이라 하며 이 경우 자연살해세포는 감염세포에서 발현되는 인플루엔자 항원인 헤마글루티닌에 대한 항체를 NKp44 또는 NKp46와 같은 세포살해수용체(natural cytotoxicity receptor, NCR)로 인지하여 사멸시킨다. 또한 후자의 경우 바이러스에 감염되지 않은 세포는 표면 MHC class I의 정상적인 발현으로 자연살해세포의 억제수용체(inhibitory receptor)와 안정적인 결합을 하는 반면 감염세포는 표면 MHC class I의 낮은 발현으로 자연살해세포의 공격을 받는다 (21).

3. 인플루엔자 A 바이러스에 대한 적응면역기전

적응면역은 인플루엔자 바이러스 감염에 대해 이차적인 방어기전으로 작용하며, 바이러스 특이 항체를 생성하는 체액성 면역과 바이러스 특이 T 림프구를 생성하는 세포성 면역으로 나눌 수 있다(Table 1). 인플루엔자 바이

러스의 숙주 감염은 혈액 내 바이러스 특이 항체반응을 유도한다 (22). 대표적인 인플루엔자 바이러스 특이 항체는 바이러스의 두 가지 주요 표면 당단백 항원인 헤마글루티닌과 뉴라미니데이즈에 대한 항체로 혈중 이들 항체의 증가는 바이러스 감염에 대한 회복과 상관성이 있는 것으로 알려져 있다 (23). 헤마글루티닌 특이 항체 (H-specific antibodies)는 인플루엔자 바이러스 외피의 헤마글루티닌에 결합, 바이러스의 숙주세포부착을 방지하여 세포 내 침입을 차단시킨다. 뉴라미니데이즈는 바이러스가 감염된 숙주세포 표면의 시알 산(sialic acid) 잔기를 절단하여 바이러스 입자를 세포 외로 방출하는 데 중요한 역할을 하며, 따라서 이에 대한 특이 항체는 다른 숙주세포로의 바이러스 전파를 차단한다 (24). 그 외 인플루엔자 바이러스 Matrix protein 2 (M2)와 Nucleoprotein (NP)에 대한 특이 항체도 바이러스의 복제 억제 및 감염 회복률과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다 (25).

바이러스 감염 시 세포성 면역에 관여하는 바이러스 특이 T 림프구로는 CD4+ T 림프구, CD8+ T 림프구 그리고 조절 T 림프구(regulatory T cells, T regs)가 있다. 인간 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 CD8+ T 림프구의 기능에 대해서는 알려진 바가 많이 없지만, 인플루엔자 A 바이러스 감염 마우스 모델에서 CD8+ T 림프구가 감염세포의 직접적인 사멸을 유도하고, 염증 사이토카인인 IFN- γ 과 TNF- α 를 분비함으로써 바이러스 제거에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (26). 일반적으로 CD8+ T 림프구의 표적세포사멸 기능은 Fas 수용체와 Fas 리간드의 결합 또는 퍼포린(perforin)과 그랜자임(granzyme)에 의한 세포자멸사의 경로에 의해 진행된다. 후자의 방법은, 세포독성 물질인 퍼포린이 바이러스 감염세포막을 투과하여 그랜자임을 세포 내로 운반하고, 그랜자임이 직접적으로 세포자멸사를 유도하는 경우이다. 반면, 최근 Regner 등은 그랜자임 결핍 마우스 모델을 이용하여 인플루엔자 바이러스 특이 CD8+ T 림프구의 표적세포에 대한 세포독성효과가 그랜자임 없이도 유지된다는 것을 밝혀 CD8+ T 림프구의 표적세포 자멸사 기능 이외의 새로운 경로의 항 바이러스 기능이 제시되었다 (27). 실제 그랜자임 A는 염증관련 사이토카인의 발현을 촉진시켜 바이러스의 복제에 관여하는 숙주 또는 바이러스 단백질을 분해하는 부가적인 기능을 가지고 있는 것으로 보고되었다 (28). 하지만 바이러스 특이 CD8+ T 림프구의 과도한 활성화는 폐 조직의 손상을 초래하기도 하는데 Flynn 등에 따르

면 인플루엔자 바이러스의 마우스 감염 후, CD8+ T 림프구의 증가와 바이러스 제거 사이의 상관성이 관찰되지만 동시에 호흡기계의 조직 손상이 관찰되었으며 (29), Shimomura 등의 연구에서는 T 림프구가 없는 마우스 모델(nu/nu or irradiated mice)에서 오히려 폐 조직 손상이 지연됨과 동시에 마우스의 생존률이 증가하는 현상을 보이기도 하였다 (30).

항 바이러스 작용에 대한 CD8+ T 림프구의 이러한 상반된 역할은 인플루엔자 특이 TCR 형질전환 마우스를 이용한 실험에서 좀더 상세히 규명되었는데, 바이러스 감염 용량이 낮은 경우에는 CD8+ T 림프구가 감염에서의 회복률 상승에 기여했으나, 바이러스 감염 용량이 높은 경우에는 CD8+ T 림프구가 오히려 조직 손상 및 치사를 증가와 관련되어 있어 CD8+ T 림프구의 항 바이러스 기능은 바이러스의 감염 용량과 밀접한 상관관계가 있는 것으로 보인다 (31).

인플루엔자 바이러스 감염에 있어 CD4+ T 림프구의 항 바이러스 기능은 CD8+ T 림프구에 비해 비교적 많은 연구가 보고되어 왔다. CD4+ T 림프구는 MHC class II에 의해 제시된 바이러스 펩타이드를 인지하여 활성화된다. 조력세포로서 CD4+ T 림프구의 주요작용은 분비하는 사이토카인의 종류에 따라 달라지며 IL-4 또는 IL-13를 분비할 경우 Th2 림프구로 B 세포의 항체생성을 돕게 된다. 반면, IFN- γ 또는 IL-2를 분비하게 될 경우에는 Th1 림프구로 대식세포 활성화를 돕는 세포성 면역반응을 하게 된다 (32). 흥미롭게도 인플루엔자 관련 항 바이러스 작용의 관점에서 Th1 또는 Th2 림프구의 역할은 상반된 연구결과를 보고하고 있다. 마우스 모델에서 인플루엔자 바이러스 특이 Th1 림프구의 전이는 바이러스 감염률을 감소시킬 뿐 아니라 치사 용량의 바이러스 감염에서 발생하는 과다면역반응에 의한 조직 손상의 감소에도 기여하였다. 반면, 인플루엔자 바이러스 특이 Th2 림프구의 전이는 마우스 허파 내 바이러스 제거를 지연시켰으며, 또한 Th2 림프구에서 분비되는 IL-4와 IL-5로 인해 호산구성 폐렴(pulmonary eosinophilia)이 나타나기도 하였다 (33).

조절 T 림프구는 바이러스 감염 후 나타날 수 있는 CD4+ T 또는 CD8+ T 림프구의 과도한 활성을 조절한다. 최근 Surls 등의 연구에 따르면 조절 T 림프구가 인플루엔자 백신 접종에 의해 활성화된 B 세포를 억제하지는 않으나, CD4+ T 림프구의 활성을 현저히 억제함을 보고

Table 2. Link between influenza infection and production of cytokine/chemokine*

Cytokine/chemokine	Function
IFN- γ	Inhibits viral replication
	Stimulates CTL mediated killing
	Increases MHC I expression
	Activates macrophage and neutrophil
	Promotes T cell proliferation
TNF- α	Stimulates macrophage phagocytosis
	Increases vascular permeability
IL-1	Increases vascular permeability
	Stimulates IL-6 production
IL-6	Activates T cell
MIP-1 β (CCL4), MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10)	Monocyte, T cell chemoattractant
RANTES (CCL5)	Monocyte, T cell, dendritic cell chemoattractant, Activate T cell
IL-8 (CXCL8)	Neutrophil, T cell chemoattractant
	Activate T cell

*Table 2 is modified from La Gruta *et al* (36).

IFN- γ , interferon-gamma; TNF- α , Tumor necrosis factor-alpha; IL-1, 6, 8, interleukin-1, 6, 8; MIP-1 β , macrophage inflammatory protein-1 beta; CCL-4, 5, chemokine (C-C motif) ligand 4,5; MIG, monokine induced by gamma interferon; CXCL8, 9, 10, C-X-C motif chemokine ligand 8, 9, 10; IP-10, Interferon gamma-induced protein-10; RANTES, regulated on activation normal T cell expressed and secreted.

하였다 (34). 반면, 또 다른 CD4⁺ T 림프구인 Th17은 IL-6를 분비하여 조절 T 림프구의 기능을 억제한다 (35).

4. 인플루엔자 바이러스 감염에서 사이토카인과 케모카인의 기능

사이토카인은 감염 및 외부물질에 대한 인체의 면역 방어기전에 관여하는 단백질로 면역세포 증식, 활성화 및 면역반응 조절의 기능을 가진다. 케모카인 역시 사이토카인의 일종이나 분자량이 상대적으로 작고 주화성 (chemotaxis)을 가지고 있어 사이토카인과 따로 분류되고 있다. 케모카인의 주화성은 혈액 내 존재하는 T 림프구나 단핵구를 혈관내피세포 투과를 통해 국소적인 염증부위로 불러들이는 작용으로 초기 면역반응을 활성화시키는데 중요한 역할을 한다. 인플루엔자 바이러스 감염 시

유도되는 대표적인 사이토카인으로 IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6가 있으며, 케모카인으로 MIP-1 β , IP-10, RANTES, 그리고 IL-8이 알려져 있다(Table 2) (36~43). 인플루엔자 바이러스 감염에서 사이토카인과 케모카인의 역할은 상당히 흥미롭다. 실제 많은 연구들에서 바이러스 감염 시 나타나는 조직의 면역병리 양상과 사이토카인의 분비증가는 강한 상관관계가 있다는 것이 알려져 있다. 즉, 과도한 사이토카인의 분비가 조직 손상의 심화와 관련이 있고 치명적인 인플루엔자 바이러스일수록 사이토카인 스톰(storm)과 같은 과도한 분비를 초래하는 것으로 알려져 있다. 실제 1918년 스페인 독감을 유행시켰던 인플루엔자 바이러스 그리고 1997년 홍콩에서 발견되었던 조류 인플루엔자 바이러스의 경우 사이토카인 스톰을 유도했던 것으로 알려져 있으며 이러한 현상은 이상염증 반응, 폐부종, 폐렴, 폐세포 출혈 등과 관련 있는 것으로 밝혀졌다. 최근 연구에 따르면 1918년 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌과 뉴라미니데이즈가 감염된 마우스 허파에서 높은 농도의 IFN- γ , TNF- α , MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , IL-1, IL-6, IL-12, 그리고 IL-18를 유도하는 것으로 밝혀져 인플루엔자 바이러스 감염에서의 사이토카인과 케모카인의 기능 규명에 관심이 모아지고 있다 (36).

RESULTS

2009년 발생한 대유행 인플루엔자 바이러스(H1N1)는 국내외적으로 수많은 목숨을 빼앗아 가는 치명적인 결과를 초래하면서 인플루엔자 바이러스에 대한 관심을 증폭시켰다. 임상에서 널리 사용되는 항 바이러스제들 대부분이 바이러스 억제에 탁월한 효과를 보이지만, 동시에 감수해야 하는 여러 부작용들로 말미암아 실제 인플루엔자 바이러스 감염에 대한 치료보다 예방이 선호된다. 따라서 인플루엔자 백신 접종은 바이러스 감염을 방어할 수 있는 가장 효과적인 방법이다. 20세기 이후, 몇 차례의 세계적인 대유행 인플루엔자가 발생하면서 신종 및 변종 인플루엔자 바이러스에 대한 새로운 백신 및 면역보조제의 개발이 요구되고 있으며 이를 위해서는 인플루엔자 바이러스에 대한 숙주의 면역방어기전에 대한 명확한 규명이 필요하다.

인플루엔자 바이러스는 호흡기계를 통해 인체에 침입하여 바이러스를 인지하는 수용체가 있는 호흡기 상피세포, 폐포큰포식세포 그리고 상피세포 아래에 위치한 수지

상세포를 감염시킨다. 이들은 선천면역세포의 일종으로 일차적인 비특이적 방어역할을 하며 적응면역에 의한 특이적 방어를 유도하기 위해 면역반응을 활성화시킨다. 그 결과, B 림프구에 의해 생성된 인플루엔자 바이러스 특이 항체 및 바이러스 특이 T 림프구에 의해 인플루엔자 바이러스의 제거가 일어난다. 이러한 일련의 면역반응은 상당히 복잡하게 진행되며 수많은 사이토카인과 케모카인이 관여함과 동시에 항 바이러스 작용을 기대했던 초기 면역반응에서 전혀 의도하지 않았던 호흡기 관련 기관 및 조직 손상을 초래함이 최근 보고되었다. 따라서 인체 내 과도한 항 바이러스 면역작용을 조절할 수 있는 면역체계 및 구성요소에 대한 분자적 수준의 규명이 시급히 요구된다.

REFERENCES

- 1) Tong S, Li Y, Rivaller P, Conrardy C, Castillo DA, Chen LM, *et al.* A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:4269-74.
- 2) WHO, fact sheet on influenza, 2009.
- 3) International Committee on Taxonomy of Viruses descriptions of: Orthomyxoviridae, Influenzavirus B and Influenzavirus C, Klenk. 2008.
- 4) Avian Influenza: Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Host Range, Animal Viruses: Molecular Biology. Caister Academic Press. 2008.
- 5) Hay A, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1861-70.
- 6) Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF, Martina BE, Bestebroer TM, Fouchier RA. Influenza B virus in seals. *Science* 2000;288:1051-3.
- 7) Kreijtz JH, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Res* 2011;162:19-30.
- 8) Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields. Virology*. 4th ed. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P.1487-531.
- 9) Suzuki Y. Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol Pharm Bull* 2005;28:399-408.
- 10) Wilson JC, von Itzstein M. Recent strategies in the search for new anti-influenza therapies. *Curr Drug Targets* 2003;4:389-408.
- 11) Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001;91:572-9.
- 12) Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, Shao PL, Chang LY, Lu CY, *et al.* Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 2006;105:1-6.
- 13) Ramos I, Fernandez-Sesma A. Innate Immunity to H5N1 Influenza Viruses in Humans. *Viruses* 2012;4:3363-88.
- 14) Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, *et al.* Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004;303:1526-9.
- 15) Lund JM, Alexopoulou L, Sato A, Karow M, Adams NC, Gale NW, *et al.* Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:5598-603.
- 16) Ichinohe T, Pang IK, Iwasaki A. Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. *Nat Immunol* 2010;5:404-10.
- 17) Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I, *et al.* IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:7119-24.
- 18) Kim HM, Lee YW, Lee KJ, Kim HS, Cho SW, van Rooijen N, *et al.* Alveolar macrophages are indispensable for controlling influenza viruses in lungs of pigs. *J Virol* 2008;82:4265-74.
- 19) Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Taubenberger JK, Palese P, Swayne DE, Pantin-Jackwood MJ, *et al.* Pathogenicity of influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus: functional roles of alveolar macrophages and neutrophils in limiting virus replication and mortality in mice. *J Virol* 2005;79:14933-44.
- 20) GeurtsvanKessel CH, Lambrecht BN. Division of labor between dendritic cell subsets of the lung. *Mucosal Immunol* 2008;1:442-50.
- 21) Mandelboim O, Lieberman N, Lev M, Paul L, Arnon TI, Bushkin Y, *et al.* Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by NKp46 activates lysis by human NK cells. *Nature* 2001;409:1055-60.
- 22) Mancini N, Solfrosi L, Clementi N, De Marco D, Clementi M, Burioni R. A potential role for monoclonal antibodies in prophylactic and therapeutic treatment of influenza. *Antiviral Res* 2011;92:15-26.
- 23) Gerhard W. The role of the antibody response in influenza virus

- infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;260:171-90.
- 24) Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y, Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, (Eds.). *Fields. Virology*. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
- 25) Lamere MW, Moquin A, Lee FE, Misra RS, Blair PJ, Haynes L, *et al.* Regulation of antinucleoprotein IgG by systemic vaccination and its effect on influenza virus clearance. *J Virol* 2011;85:5027-35.
- 26) Valkenburg SA, Rutigliano JA, Ellebedy AH, Doherty PC, Thomas PG, Kedzierska K. Immunity to seasonal and pandemic influenza A viruses. *Microbes Infect* 2011;13:489-501.
- 27) Regner M, Pavlinovic L, Koskinen A, Young N, Trapani JA, Müllbacher A. Cutting edge: rapid and efficient *in vivo* cytotoxicity by cytotoxic T cells is independent of granzymes A and B. *J Immunol* 2009;183:37-40.
- 28) van Domselaar R, Bovenschen N. Cell death-independent functions of granzymes: hit viruses where it hurts. *Rev Med Virol* 2011;21:301-14.
- 29) Flynn KJ, Belz GT, Altman JD, Ahmed R, Woodland DL, Doherty PC. Virus-specific CD8⁺ T cells in primary and secondary influenza pneumonia. *Immunity* 1998;8:683-91.
- 30) Shimomura E, Suzuki F, Ishida N. Characterization of cells infiltrating the lungs of x-irradiated and nude mice after influenza virus infection. *Microbiol Immunol* 1982;26:129-38.
- 31) Moskophidis D, Kioussis D. Contribution of virus-specific CD8⁺ cytotoxic T cells to virus clearance or pathologic manifestations of influenza virus infection in a T cell receptor transgenic mouse model. *J Exp Med* 1998;188:223-32.
- 32) Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
- 33) Graham MB, Braciale VL, Braciale TJ. Influenza virus-specific CD4⁺ T helper type 2 T lymphocytes do not promote recovery from experimental virus infection. *J Exp Med* 1994;180:1273-82.
- 34) Surls J, Nazarov-Stoica C, Kehl M, Casares S, Brumeanu TD. Differential effect of CD4⁺Foxp3⁺ T-regulatory cells on the B and T helper cell responses to influenza virus vaccination. *Vaccine* 2010;28:7319-30.
- 35) Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3⁺ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2011;11:119-30.
- 36) La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty PC. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007;85:85-92.
- 37) Lipatov AS, Andreansky S, Webby RJ, Hulse DJ, Rehg JE, Krauss S, *et al.* Pathogenesis of Hong Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B- and T-cell responses. *J Gen Virol* 2005;86:1121-30.
- 38) Xu L, Yoon H, Zhao MQ, Liu J, Ramana CV, Enelow RI. Cutting edge: pulmonary immunopathology mediated by antigen-specific expression of TNF- α by antiviral CD8⁺ T cells. *J Immunol* 2004;173:721-5.
- 39) Schmitz N, Kurrer M, Bachmann MF, Kopf M. Interleukin-1 is responsible for acute lung immunopathology but increases survival of respiratory influenza virus infection. *J Virol* 2005;79:6441-48.
- 40) Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, Chan YO, *et al.* Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005;6:135-39.
- 41) Kozak W, Poli V, Soszynski D, Conn CA, Leon LR, Kluger MJ. Sickness behavior in mice deficient in interleukin-6 during turpentine abscess and influenza pneumonitis. *Am J Physiol* 1997;272:R621-30.
- 42) Dawson TC, Beck MA, Kuziel WA, Henderson F, Maeda N. Contrasting effects of CCR5 and CCR2 deficiency in the pulmonary inflammatory response to influenza A virus. *Am J Pathol* 2000;156:1951-9.
- 43) de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, *et al.* Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.