

## Understanding of Host Switch and Host Adaptation to the Avian Influenza Viruses

Young Ho Kim\*

*Microbiology Laboratory, Department of Life Science, College of Natural Sciences, The University of Suwon, Korea*

During recent decades, several times of frequent appearance of the "newly emerging or re-emerging" pathogens are posing a great threat to the human populations as well as many other animals. It is well known that most risky groups are viral pathogens. Among them, taking a pose a striking threat to the human is belong to the influenza A viruses (IAVs). Influenza or flu is a wide spread zoonotic disease caused by influenza A virus, which has their ultimate origin from avian reservoirs and may stably adapt, either directly or after several passages thru another mammalian species of host, to human populations. Novel human-adapted IAVs have emerged to cause pandemics several times in the last 100 years. Typical avian influenza A viruses are restricted from replicating efficiently and causing disease in humans. Mechanisms by which viruses evolve in one host, cause host switch, and adapt to a new host species from wild aquatic waterfowl to mammalian species including human, remain to be elucidated. Here, some insights into the mechanisms of IAV's host switch and their adaptation and viral virulence factors associated with a novel virus in human are briefly reviewed.

**Key Words:** Influenza A virus, Adaptation, Zoonosis, Transmission, Host receptor

### I. INTRODUCTION

2017년 현재 인수공통 감염 가능한 조류 인플루엔자 바이러스(Avian Influenza Virus, AIV)가 동북아시아 및 동남아, 북미 지역, 유럽 등 여러 지역에서 창궐하고 있다. 그 중 가장 활발히 전파되고 있는 바이러스는 H5N6, H5N8 바이러스가 대표적인데, 한국에서도 2016/2017년 가을과 겨울 현재 3,000만 마리 이상의 닭과 오리가 매몰되었다. 이와 같은 고병원성 바이러스들은 어디에서 왔을까?

인수공통으로 전파가 가능한 AIV가 처음으로 알려진 것은 1996년 중국 광둥성 거위농장에서 나타난 고병원성 H5N1 바이러스였다 (1). 그로부터 1년 뒤 이 바이러스는 홍콩 지역에서 18명의 사람을 감염시켰고, 그 중 6명이 사

망하였다 (2). 몇 년이 지난 후 이 바이러스들은 더 광범위한 지역에서 다시 나타났다. 2003년 2월에는 홍콩에서 처음 2명의 감염환자가 발생하였고, 그 해 12월에는 한국의 여러 가금농장에서 닭과 오리에게 AIV에 의한 발병이 크게 일어났다. 그러는 사이에 2003/2004 겨울 동안 고병원성 H5N1 바이러스는 동아시아 및 동남아 지역으로 퍼져나가 1,300여 가금농장에서 발병하였다. 이들은 2006년 중순까지 유럽, 중동, 아프리카로 계속해서 퍼져나가 피해 국가가 60여 개국에 이르렀다. 전파가 주로 이루어진 지역은 대부분 가금 사육시설이 낙후되었고, 집단 밀집 사육과 항생제를 함유한 사료급식으로 인하여 동물들은 면역력이 약해진 점 등으로 인하여 효율적 질병 퇴치가 어려웠다.

또한 여러 서로 다른 종류의 조류 바이러스 종들이 이

Received: January 16, 2017/ Revised: February 13, 2017/ Accepted: February 14, 2017

\*Corresponding author: Young Ho Kim. Microbiology Laboratory, Department of Life Science, College of Natural Sciences, The University of Suwon, 17 Wauan-gil, Bongdam-eup, Whasung-city, Kyonggi-do, 18323, Korea.

Phone: +82-31-229-8496, Fax: +82-31-220-2484, e-mail: kimyh@suwon.ac.kr

©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/>).

지역에서는 오랫동안 토착하여 순환하고 있어서 다양한 바이러스 유전자 풀이 형성되어 있었다. 그리하여 다양한 바이러스와 바이러스 간의 중복 감염으로 유전자 재편성 또는 돌연변이를 통해 어떤 종류의 신종 바이러스가 출현할 것인가에 대한 예측이 어려워져서 동물 및 사람의 건강 문제가 크게 우려되고 있었다. 실제로 유전자가 재편성된 신종 바이러스 종들이 더욱 자주 나타나고 있다 (3).

2013년 초부터 여러 신종 AIV들이 이 지역에서 보고되었고, 가금 사육에 관련된 사람들과 일반 사람들의 건강에 큰 위협이 되고 있었다. 2013년 3월에는 H7N9 AIV가 나타나 456명이 감염되었으며, 2014년 11월 5일 현재까지 172명이 사망했다. 이 바이러스 아종은 가금류에게는 저병원성이었으나, 종간의 적응과정도 없이 포유류에서 치명적인 폐 감염을 일으켰다 (4). 이어 2013년 12월에는 H10N8 아종 바이러스가 중국에서 발생하여 3명이 감염하여 2명이 사망하였으며, 2014년 1월에는 중국, 한국, 일본 등지에서 H5N8 아종 바이러스가 출현하여 적어도 40여 가금농장에 피해를 입혔다. 이어서 5월에는 중국과 라오스에서 고병원성 H5N6 바이러스가 출현하여 가금류에 발병하였다. 그리고 10월 24일에는 중국 호남성 창사시장에 나온 야생 조류에서 H5N3 바이러스가 검출되었다. 이와 같이 새로운 아종의 바이러스 출현 속도가 급격히 빨라져 새로운 위협이 되면서 관심이 집중되고 있고, 이에 대한 지속적인 경계와 모니터링 작업도 필요해졌다. 지금까지 중국의 49세 농부가 H5N6 바이러스에 감염되어 입원했다가 폐렴으로 발전하여 2014년 5월 6일에 사망한 것으로 보고되었는데, 바이러스가 가금류에서는 활발하게 퍼져가고 있는 사실과 비교해 보면, H5N6 바이러스는 아직 조류에서 사람으로 쉽게 전염되지는 않고 있는 것으로 판단된다.

최초의 H5N1과 한국과 일본 등에서 분리된 H5N6 바이러스 사이에는 유전적으로 혈구응집소(Hemagglutinin, HA)가 서로 유사하다. 그리고 뉴라미니데이즈(neuraminidase, NA)단백질은 중국 남부에서 분리된 H6N6 바이러스의 NA와 유사하다. 분석에 의하면, H5N6 바이러스는 3중으로 재편성된 것(H5N2 + H6N6 + H5N1 = H5N6)으로 보인다 (5). 그 유전적 특징을 보면, H5N6는 가금류에서 고병원성이며, 그의 HA는 포유류보다는 조류 숙주세포의 수용체인  $\alpha 2,3$ -SA 구조를 더 선호한다. 또한 HA에는 Thr156Ala 변이가 있어서 154번 아미노산에 당화가 일어나지 못하게 하여 포유류 수용체에 친화력이 더 높아질 가능성이 있

다 (5). H5N6 바이러스의 NA 단백질 줄기 부분에는 11개 아미노산이 빠져 있어서 사육된 오리에게 주로 감염하던 H6N6 바이러스와도 유사하다. 즉, 육상 가금류에 더 잘 감염한다는 것이다. 다행히도 아직까지는 포유류 숙주에 적응할 수 있는 AIV 바이러스의 HA에서 생긴 PB2-E627K 돌연변이는 발견되지 않아서 포유류에 감염하는 숙주 전환이 일어날 수 있다는 증거는 없다. 그러나 2016년 10월부터 중국, 한국 등에서 다시 H5N6 바이러스가 창궐하면서 이 지역에 있는 기존의 사람 바이러스들과 H5N1, H9N2, H7N9 등의 조류 바이러스와의 혼합 재편성 및 유전자 돌연변이 가능성이 높아지고 있어서 포유류 동물이나 사람에게로 감염되어 전염될 수 있는 기회가 높아질 것으로 염려되고 있는 것이다.

이에 따라 본 리뷰에서는 주로 AIV의 특성과 이들이 어떻게 포유류와 사람에게 숙주 전환하였으며, 새로운 숙주세포에서 증식하고 전염될 수 있게 적응되어 가는가에 대한 기작을 살펴보고자 한다.

## II. Avian Influenza Virus

사람에 감염하는 A형 인플루엔자 바이러스(Influenza A Virus, IAV)는 인수공통 감염 방식으로 다른 동물로부터 사람에게 감염하여 연례적으로 계절형 인플루엔자를 일으키거나 많은 사람에게 감염하여 대유행 전염병을 일으켜 높은 유행율과 사망률을 가져오고 있다. 인플루엔자 대유행은 주로 다른 동물저장소에 있던 IAV들이 면역적으로 취약한 사람들을 중심으로 집단적인 발병을 일으키고 있으며, 계절형 인플루엔자 유행병은 주로 사람에게 적응된 바이러스 변이주들에 의해 간헐적으로 소수의 사람들에게 병이 나타나는 것이다.

애초에 IAV는 야생 물새, 특히 일부 야생 오리, 거위, 백조, 갈매기, 바닷가에 사는 새와 제비갈매기 등을 자연 저장소로 이용해 살아가고 있었는데, 이들은 언제부터인가 사람, 돼지, 말, 바다에 사는 포유 동물, 박쥐 등에 이르기까지 새로운 동물 종을 숙주로 감염하기 시작하였다. 이처럼 주로 야생 물새에서 살던 바이러스가 다른 숙주에서도 증식할 수 있기 위해서는 바이러스들은 중간 장벽을 극복해야 하고, 효율적으로 바이러스 복제가 일어나도록 숙주-특이 인자들과 바이러스 단백질들 간의 상호작용이 성공하여 적응과정이 일어나야 한다. RNA를 유전체로 갖고 있는 대부분의 바이러스들은 복제효소의 잘못 복제된

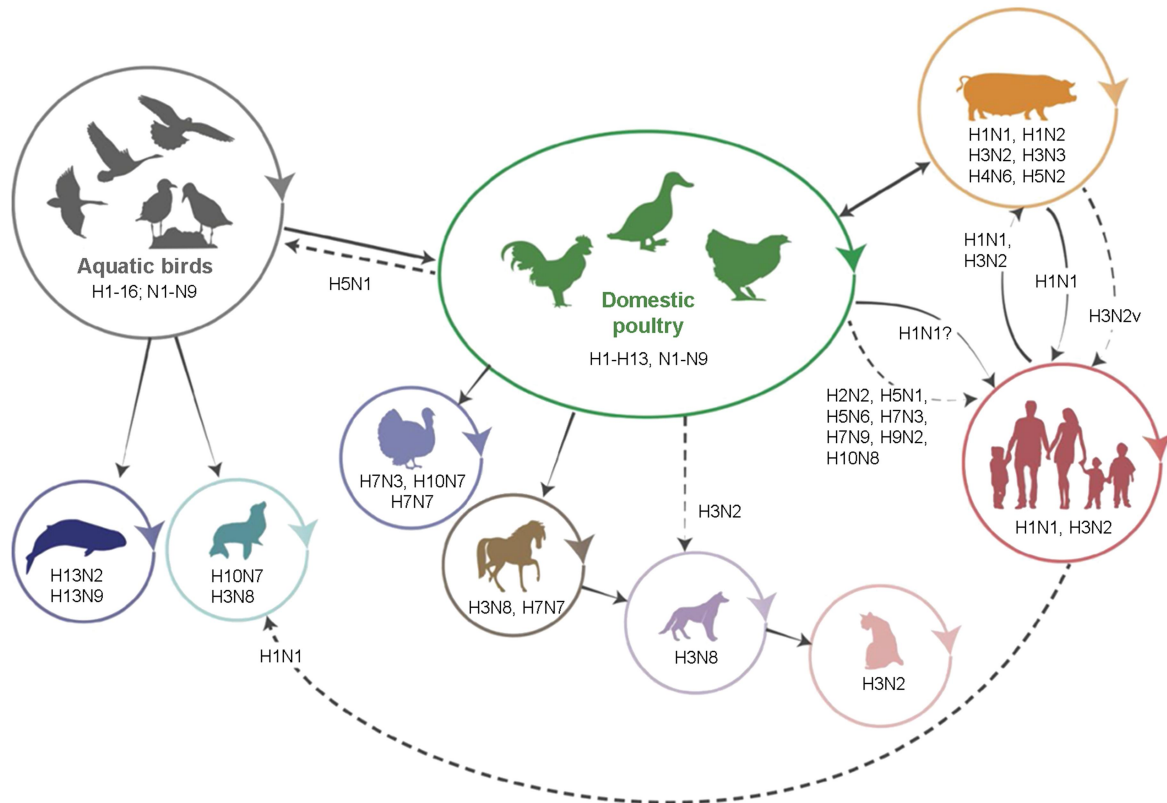
뉴클레오타이드를 교정하는 능력이 없어서 돌연변이를 잘 일으키는 특성을 갖는다. 인플루엔자 바이러스의 유전체는 돌연변이에 의한 적응을 잘 수행한다고 알려졌다 (6). 조류 인플루엔자 바이러스는 자연저장소로서 오리, 닭(주로, 오리, 거위, 백조) 동물들과 갈매기, 오리(주로, 갈매기, 바닷가 새) 동물의 여러 야생 조류 중에서 살아오고 있었다. 이들 AIV는 조류의 소장 내에 잠복 감염하며, 무증상 또는 가벼운 증상을 보이면서 면역성도 낮아서 여러 종의 바이러스들이 한 개체의 야생 조류에서 공통 감염과 공통 순환이 가능하였다 (7).

조류 바이러스는 다른 동물 중에서 발견되는 모든 IAV들의 조상이다 (8, 9). 그들은 신속하게 진화하였고, 혈통이 다양해졌다. 물에 살던 새들이 AIV의 숙주였으며, 물새, 오리, 갈매기 등에서 유전자들을 나누어 갖게 되어 여러 AIV 아종들이 태어났다. 그래서 야생 물새에서 육상에 사는 가금류로 전염되어 증상이 약하고 잠복성 있는 감염이 이루어진 것이다 (9). 그러한 이유로 이 바이러스들은 저병원성 조류 인플루엔자 바이러스(Low Pathogenicity Avian Influenza Virus, LPAIV)라 부르게 되었다. LPAI 바이러스에 감염된 가금류들은 병이 없거나 약한 병의 증세로 깃털이 곧추세워지거나 산란율이 떨어지는 현상 등이 발생하고 바이러스가 탐지되지 않을 수도 있다. 저병원성 H5와 H7 바이러스들은 닭, 칠면조, 오리 같은 가금류에 전염하여 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스(High pathogenicity Avian Influenza Virus, HPAIV)로 진화하기도 하였다. 그 결과 이들은 가금류에게 치명적인 전신성 질병을 일으키며, 고병원성 바이러스에 감염된 경우 치사율이 매우 높다. 대개 고병원성 바이러스에 감염된 닭들은 48시간 이내에 거의 사망할 정도로 내부 장기 여러 곳의 손상이 일어난다. 그러나 오리의 경우 무증상으로 감염될 수도 있다.

전형적으로 조류에만 감염하는 IAV 아종과 새와 사람 모두에게 감염하는 아종 사이에는 유전적 차이와 항원의 차이가 있다. 야생 조류 또는 사육된 조류에서 나온 바이러스들은 포유류에 일시적으로 제한된 감염을 일으키거나, 돌연변이 등을 통하여 적응된 변이주 바이러스가 되어 지속적인 감염증을 일으키기도 한다. 이러한 지속적인 감염증은 사람, 돼지, 말 그리고 집에서 키우는 개 등에서도 일어났다 (10). 따라서 포유류에서 감염을 일으키는 몇몇의 아종이 새롭게 확립되었다. 일부 포유류 동물들은 이 새로운 바이러스들에 대항하는 면역력이 부족하여 심한

증상을 나타낸다. 그러나 다행히도 이러한 감염의 대부분은 여러 장벽으로 인한 소위 "막다른 감염"으로서 새로운 종에서는 더 이상 전염이 일어나지 않는다. 그렇지만 간혹 종간 장벽이 깨지기도 한다. 1918년의 대유행을 일으킨 바이러스 주(H1N1), 유라시아 지역에서의 새로운 돼지 바이러스 주(H1N1), 말에서의 바이러스 주(H3N8) 등의 예에서 보는 바와 같이 포유류 동물 중에서 완전히 새로운 종들이 확립되었다. 그 결과 돼지가 가장 다양한 포유류 IAV를 갖게 되었고, 돼지에서 적응되었던 바이러스들이 사람에게로 전파되기 시작하였다 (11). 그리하여 사람을 포함한 포유류에서 저병원성 바이러스와 적응된 변이주 바이러스 등 다양색의 바이러스 주들이 계속해서 확립되고 있다(Fig. 1).

IAV는 비리온(virion) 구조 표면에 있는 두 가지 단백질인 혈구응집소(HA)와 뉴라미니데이즈(NA)에 따라 여러 아종으로 나뉜다. 예를 들면, H7N2 아종 바이러스는 HA7 단백질과 NA2 단백질을 가진 것을 표시한 것이다. 지금까지 HA에는 18가지 아종이 있고, NA에는 11가지 아종들이 알려져 있으며, 이론적으로 198종의 아종이 가능하다. 박쥐에서 분리된 H17N10과 H18N11 아종을 제외하고 거의 모두가 조류에 감염한다. 그 밖의 바이러스 아종들, 예를 들면 H7N7과 H3N8 바이러스들은 말 또는 개에게도 병을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 야생 조류에서는 16가지 HA와 9가지 NA 종류가 동정되었으나, 사람에게 감염된 종류로는 H1, H2, H3, H5, H7, 그리고 H9 등이 기록되었고, H1, H2, H3만이 사람 집단에서 안정적으로 감염을 일으키는 것으로 나타났다. 대부분의 대유행은 조류 또는 돼지에서 나온 바이러스의 1개 이상의 유전자 조각을 획득한 기존의 사람 바이러스에서의 유전적인 재편성 결과였다. 현재까지는 고병원성 조류 바이러스들은 가금류에서 다른 포유류 숙주 종으로는 거의 전염되지 않고 있다. 예외적으로 2003년 고병원성 H7N7 조류 바이러스가 80명 이상의 사람에게 결막염과 독감-유사 질환, 그리고 한 명의 환자에게는 치명적인 호흡기 질환을 일으켰다 (12). 2004년에는 저병원성과 고병원성인 H7N3 조류 바이러스가 57명의 사람에게 결막염과 독감-유사 질환을 일으켰다 (13). 1996/1997년에는 중국과 동남아시아 지역에서 나타난 이후 최근까지 주로 가금류에서 순환되고 있는 고병원성 H5N1 바이러스가 570여 명의 사람에게 중증의 호흡기 감염과 조류 및 포유류에 전신성 질환을 일으켜왔다고 보고되었다 (14). 그렇지만 이 바이러스들이 가금류



**Figure 1.** Influenza A viruses (IAVs) transmission between inter-species. Representative diagram of interspecies transmission and the subtypes in these events. Solid arrow shows direct transmission and dashed arrows represent sporadic or limited infection of subtypes (11).

이외의 동물 중에서 감염을 일으키는 바이러스 주로 확립되었다는 보고는 아직 없다.

자연에 사는 야생 조류저장소에서 조류 IAV가 성공적으로 종의 장벽을 넘어서 사람에게까지 감염하고 전염을 일으키며 적응된 변이주로 확립되려면 여러 중간 장벽을 넘어서야 한다 (15). 동물에 적응된 조류 IAV가 어떻게 이러한 장벽들을 뛰어 넘어 사람 숙주세포에서도 적응한 후 대유행을 일으키는 기작을 이해하면 앞으로 일어날지도 모르는 새로운 대유행을 예측하게 될 것이다. 조류 바이러스들이 뛰어 넘어서는 중간 장벽은 대체로 세 단계로 나눌 수 있다. 즉, ① 동물-사람 간 전염 장벽, ② 바이러스-숙주세포 간 상호관계에 따른 장벽, ③ 사람-사람 간 전염 장벽 등이다. 이러한 장벽을 뛰어 넘는데 관련된 인자들이 어떤 것이 있는가는 아직 상세히 밝혀지지 않고 있다. 신종 바이러스 출현과 관련하여 숙주 전환, 바이러스의 적응력, 전염력과 병원성, 바이러스 독성력 등은 각

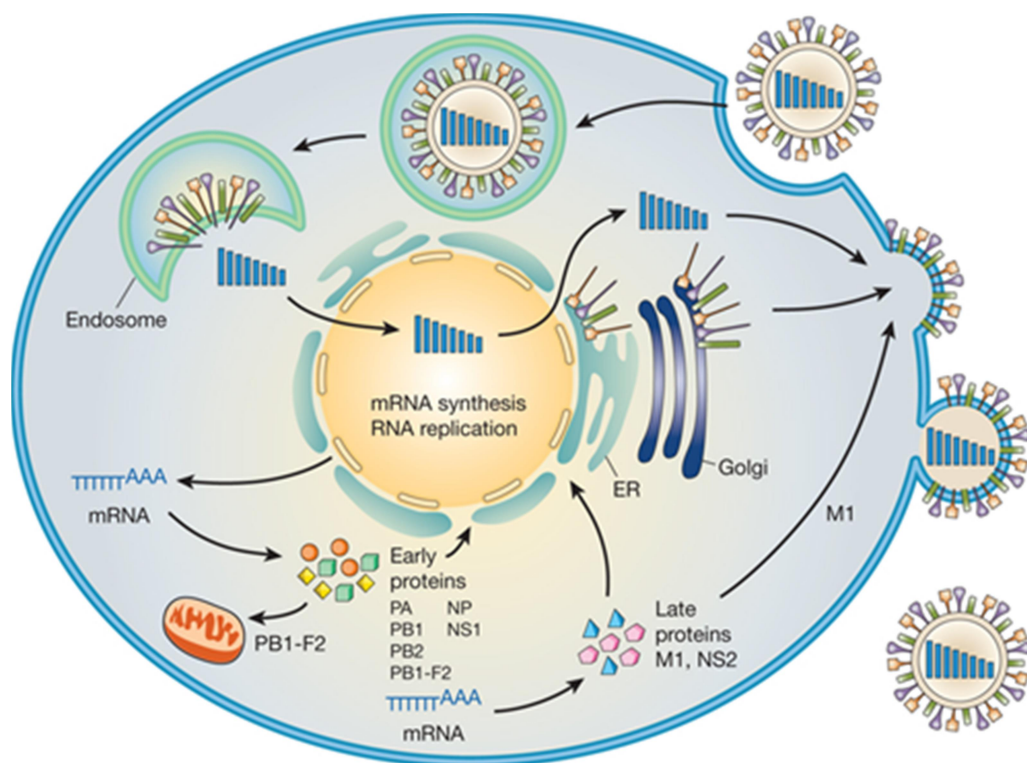
각 사람과 신종 바이러스가 갖는 다인자 상호간의 복잡한 관계에 따라 다르게 나타나며, 각 인자들이 어떻게 선택되는가에 따라 각 요소들의 활성은 달라진다 (16). 즉, 원래 야생 물체에 저장되어 있던 조류-유래 IAV들이 다른 숙주에서 성공적으로 증식하고 전염되기 위해서는 이러한 중간-장벽을 극복하여 효율적으로 바이러스 증식이 이루어지고 다른 개체로 전염될 수 있어야 한다. 일반적으로 AIV는 사람세포 속에서는 효율적으로 복제되고 발병하는 것이 제한 받고 있었으나, 그들이 "돌연변이"되거나 다른 아종의 사람 바이러스들과 공통 감염으로 "재편성"되어 적응해오고 있다. 이러한 적응과정은 어떻게 이루어지고 있는 것일까? 이해를 돕기 위하여 우선 IAV의 생물학적 특성을 먼저 요약해본다.

### III. 인플루엔자 바이러스의 생물학적 특성

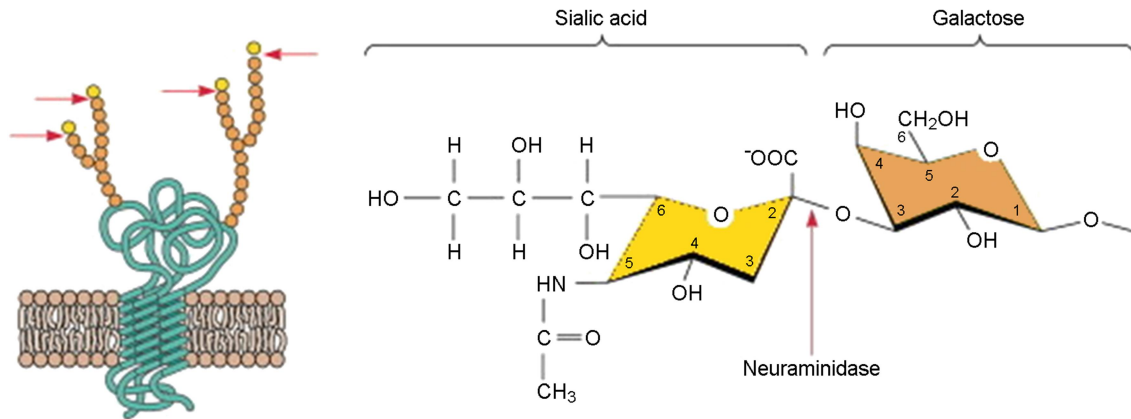
IAV는 7~8개로 분절되어 있는 음성단일가닥 RNA [(-)ssRNA] 유전체들을 전사시켜 각각의 바이러스 mRNA를 만들어내는 Orthomyxoviridae 科에 속한다. 비리온 입자 구조는 7~8개의 음성가닥 ssRNA들이 세 가지 복제관련 PB1, PB2, PA 단백질과 함께 뉴클레오프로테인(ribonucleoprotein, RNP)이 되고, 이들은 세 가지 단백질(HA, NA, M2)을 가진 피막으로 둘러싸여 있다. 음성가닥 ssRNA 유전체는 두 가지 기능을 갖는데, 그 하나는 mRNA 합성에 쓰이는 주형으로서의 기능이고, 다른 하나는 음성 유전체가닥에 대한 양성 가닥을 만드는 주형으로 작용한다는 것이다. Orthomyxoviridae 科에는 5개 屬의 바이러스들이 있는데, 인플루엔자 A형 바이러스, 인플루엔자 B형 바이러스,

인플루엔자 C형 바이러스, togotavirus, 그리고 isavirus가 그에 해당한다 (17). 8개 RNA 조각의 개별 유전체들 중에서 6개는 각각 HA, NA, NP, PB1, PB2, PA 등의 단백질을 만들고, 나머지 2개 RNA는 M1, M2 그리고 NS1 단백질을 만든다. M1과 NP 단백질의 변이형에 따라 A형, B형, 그리고 C형 등으로 구분한다 (8, 18). A형, B형, C형 등 3개 屬의 바이러스들은 숙주범위와 병리작용에서 차이가 있고, 수천 년 전에 진화적으로 갈라진 것으로 알려져 있다. A형과 B형 바이러스는 비슷한 구조로 되어 있지만, C형은 좀 더 다양하다. A형 바이러스만이 인수공통 감염과 숙주 전환이 이루어지고 있으며, 대유행을 일으키는 것으로 알려지고 있다.

IAV는 8개 RNA 유전체를 가지며, 적어도 11개의 ORF를 만든다(Fig. 2) (19). 피막에는 HA, NA 그리고 M2의 세 가지 단백질이 돌출되어 나와 있다. HA는 숙주세포 표면에 있는 바이러스 수용체 단백질과 결합하는 기능을 가지



**Figure 2.** Schematic diagram of the influenza viral life cycle. Following receptor-mediated endocytosis, vRNP complexes are released into the cytoplasm and subsequently transported to the nucleus, where replication and transcription take place. mRNAs are exported to the cytoplasm for translation. Early proteins are transported back to the nucleus for replication and transcription. Late proteins are used for the vRNPs. The assembly and budding of progeny virions occurs at the plasma membrane (19).



**Figure 3.** A structural model of the influenza virus receptor molecule on the surface of the host cell. (left) A sialic acid molecule is always attached to the second glyco-molecule of the galactose in the series of polysaccharides which is attached to the receptor proteins embedded into cytoplasmic membrane. (right) Sialic acid and nascent galactose sugar are linked with  $\alpha$ 2,3-linkage at the surface of human cell, meanwhile avian virus is specifically attached to the  $\alpha$ 2,6-linkage between sialic acid and galactose. NA proteins on the surface of virion cleave these linkage when they are released from an infected cell surface.

며, 바이러스가 숙주세포막과 융합되어 세포막을 통과하여 들어온 엔도솜(endosome) 막을 형성시키는 기능을 수행하는 당단백질이다. 숙주세포 표면에 나와 있는 수용체 당단백질의 끝 두 번째에 있는 GAL (galactose)과 마지막에 있는 SA (sialic Acid)와의 결합 구조에 바이러스에 있는 HA 단백질이 달라붙는다. 그런데 이들 바이러스들은 SA와 GAL 간의 서로 다른 글리코시딕 결합(SA- $\alpha$ 2,3-GAL 또는 SA- $\alpha$ 2,6-GAL)을 이루는 이당류에 대해 서로 다른 특이성을 가진 HA 단백질을 갖는다. 즉, 조류 AIV는 SA- $\alpha$ 2,3-GAL 수용체에 결합하는 HA를 갖고 있으며, 반면에 사람에게 적응된 AIV의 HA 단백질은 SA- $\alpha$ 2,6-GAL 수용체에 더 높은 특이성을 갖는다(Fig. 3). 사람의 경우, SA- $\alpha$ 2,6-GAL 수용체는 상부호흡기관에 있는 섬모를 가진 표피세포에서 주로 발현하고 (20), 반면에 SA- $\alpha$ 2,3-GAL 수용체는 하부호흡기관인 폐포세포에서 주로 발현한다 (21). 조류 인플루엔자 바이러스들은 SA- $\alpha$ 2,3-GAL 수용체가 더 많은 폐포 속에서 더 효율적으로 감염할 수 있다는 것이다. 즉, 이것은 사람과 사람 간 호흡을 할 때 비말흡입으로 전염되려면, 조류 인플루엔자 바이러스들이 사람 상부호흡기관에 많이 있는 SA- $\alpha$ 2,6-GAL 수용체에 잘 결합하도록 적응되어야 한다는 의미이다.

피막의 HA가 숙주세포 수용체와 결합한 후, 바이러스는 세포 내로 들어가 엔도솜 구조가 되고, 엔도솜 내부는  $H^+$  농도의 증가로 인하여 산성화되어 HA 단백질에 구조

적 변화가 일어나 바이러스 피막과 엔도솜 막이 융합하고, 바이러스 RNP는 세포질로 방출된다. 이때 HA는 3개 단량체로 이루어지는데, 각 단량체 HA는 숙주세포의 단백질 분해효소에 의해 절개되어 HA1과 HA2가 되고, 서로 S-S 이황화결합으로 연결되어 HA1-HA2 단백질이 된다. 조류 숙주의 경우, 단백질 절개에 의한 HA 단백질의 활성화가 소장세포와 호흡기세포 모두에서 유사한 단백질 분해효소에 의해 일어나는 것으로 보인다. 즉, H5와 H7 IAV 바이러스들은 HA 절개위치에 삽입돌연변이가 일어난 다염기성 절개위치로 바뀌어 분해효소에 의한 인식부위가 넓어지면서 몸체 전신의 조직세포에서 바이러스 복제가 허용되어서 HPAI 바이러스가 되는 것이다.

NA 단백질은 숙주세포 표면에 있는 SA-GAL 구조에 결합된 비리온의 HA를 잘라내어 새로이 만들어진 비리온이 세포로부터 떨어져 나가게 하고, 만들어지고 있는 바이러스 입자들끼리 서로 엉키지 않게 바이러스 당단백질 위에 있는 SA를 끊어버리는데 필요한 효소(sialidase) 활성을 가진 피막을 관통하는 또 다른 당단백질이다. 이와 같이, HA의 SA 결합과 NA의 SA 제거는 서로 상보적으로 진화하여 적응과정에서 적용된 것으로 보이며, IAV가 감염되면 숙주 동물은 HA와 NA 단백질에 대한 체액성 면역반응을 실시하여 각각에 대한 항체를 만든다.

M1 단백질은 피막 안쪽에 있으면서, HA와 NA 단백질의 세포질 쪽 부분들과 연결되고, 바이러스 유전체를 싸



고 있는 RNP 복합체와도 연결되어 있다. 그 보다 작은 크기의 M2 단백질은 바이러스 복제에 필요한 양성자 출입 채널 역할을 하고 있다.

각 IAV 바이러스 유전체 RNA들은 NP 단백질로 감싸여 있다. 비리온 안에서 바이러스 RNA들은 NP 단량체의 단백질들로 포장되어 있고, 세 가지 복제 단백질(PB2, PB1, PA)들과 함께 바이러스 RNP 복합체 구조로 되어 있다. 각 RNA의 3'-말단 부위는 짧은 헤어핀 구조를 갖고 있는데, 여기에 복제 단백질들이 붙어 있다. PB1 단백질은 RNA-RNA polymerase 역할을 하고, PB2는 숙주세포 mRNA의 cap-구조에 결합하여 바이러스 mRNA를 합성하게 한다. PA는 아직 그 기능이 알려지지 않고 있다. 더구나 NP는 전사과정에서도 중요한 역할을 하고, 세포질에서 핵으로 RNP가 옮겨가는데 주요 역할을 한다. IAV 바이러스는 숙주세포의 RNA 프로세싱 기구에 의존해야 하므로, IAV RNA의 전사와 복제가 숙주세포 핵에서 일어난다. 바이러스 유전체가 핵으로 들어오고, mRNA가 세포질로 나가게 하며, 그리고 핵으로 다시 들어오지 못하게 하는 과정들은 숙주세포 단백질들과 NP 단백질들 간의 상호작용에 의해 일어난다(Fig. 2).

IAV 바이러스의 복제과정을 요약하면, 8개 RNA 조각의 3'-말단 부분에는 작은 길이의 상보적인 부분이 염기쌍을 이루어 팬-핸들 구조를 이루어, PB2 + PB1 + PA 복합체 복제효소가 이를 인식한다. 복제효소, NP, 그리고 바이러스 RNA들이 RNP 복합체를 이루고, 바이러스 mRNA 합성과 유전체 복제를 담당한다. 감염 후 vRNP 복합체가 세포질에서 핵으로 이동하여 모든 효소들이 활성을 갖는다. 먼저 vRNA가 전사되어 바이러스의 mRNA를 합성하고, vRNA는 또한 완전 길이의 cRNA 합성하는 주형으로 작용하여, cRNA는 새로운 바이러스 유전체 RNA 합성에 주형으로 작용한다. 그러나 mRNA 전사와 vRNA 복제 사이의 기작과 전사와 복제를 바꾸는 전환 기작 등은 아직 잘 알려져 있지 않다 (22).

WHO에서는 인플루엔자 바이러스 명명법을 다음과 같이 정하였다. 첫째, 바이러스 종류는 A, B 또는 C로 표시한다. 그리고 숙주(만약 사람이 아니면) 분리 지역, 분리 숫자, 분리된 년도 순으로 사용한다(각각 /로 나누어 쓴다). 예를 들어, IAV의 경우, HA (H1~H16)와 NA (N1~N9)으로 기록한다. 가장 최근 2010~2011년 시즌 동안 미국에서 나온 3가 백신에 함유된 바이러스는 A/캘리포니아/7/2009/(H1N1)으로 표시하였다 (14).

## IV. 여러 숙주에서의 IAV

### 1. 야생 조류에서의 IAV

여러 종류의 다양한 IAV가 전 세계 야생 조류 중에 널리 분포되어 있다. 이들이 가장 흔히 나타나는 조류에는 물갈퀴로 수영하는 오리 목 동물(Anseriformes, 예: 오리, 거위, 백조)과 해안에서 주로 다이빙하는 갈매기 목 동물(Charadriiformes, 예: 갈매기, 제비갈매기) 등이 알려져 있다. 물에 사는 야생 조류 105종에서 AIV가 검출되었다. 야생 물새의 AIV는 구강-항문 경로로 전염되고 있으며, 주로 소장 아래의 표피세포에 감염이 성립하지만, 뚜렷한 증세는 나타나지 않는다. 대부분의 HA 아종 바이러스들이 오리 목 동물에서 분리되었으나, 갈매기 목의 조류에서도 분리되었다. 야생 조류 IAV 감염이 헤엄쳐 다니는 오리에서 크게 일어났기 때문에, 어떤 특정한 야생 조류 바이러스가 어떤 특정 숙주에서 적응되었는가를 추적하는 것은 매우 어려운 일이다.

야생 조류 숙주 속에서 살아온 IAV들은 사육된 가금류, 말, 돼지, 그리고 사람에게까지 안정적으로 숙주 전환을 일으켜 새로운 숙주가 되게 하였고, 그 새로운 숙주와 숙주 간에 전염될 수 있는 새로운 바이러스 종들이 점차 출현하면서, 사육된 가금류에서의 적응이 가장 흔하게 일어난 것이다 (17). 안정적인 숙주 전환은 바이러스와 숙주 종에 따라 다르게 일어나지만, 유전자 풀이 매우 큰 야생 조류 IAV에서는 많은 수의 돌연변이 바이러스들이 나와서 숙주 전환에 크게 기여한 것 같다. 이 변이 바이러스들은 새로운 숙주에서의 적응으로 조류 바이러스 유전자 풀로 다시 되돌아가지 못하고 적응된 숙주 안에서 반드시 8개 분절된 유전체로 구성된 비리온을 생산하는 것이 필요하다 (7, 16). 야생 조류에서 가금류로의 바이러스 전염 경로를 보면, 저수지 서식처를 공동 사용했으며 사람에 의해 야생 조류 바이러스에 오염된 그릇 또는 기구 등을 사용한 식수 및 사료를 공동 사용하고, 야생 조류가 이동할 때 감염된 분변이 대량 사육되는 가금류 사육장을 오염시켜 전염되는 경우 등이 흔히 일어난다.

### 2. 사육된 가금류에서의 IAV

순계 목(칠면조, 닭, 메추라기 등)에 속하는 사육된 가금류들은 야생 조류 IAV의 저장 숙주는 아니었지만, 적응이 끝난 후 야생 조류-유래 IAV에 의해 쉽게 감염된다.

또한 한번 야생 조류 IAV에 돌연변이가 일어나서 가금류에 적응되면, 그들은 다시 야생 조류 IAV 풀로 돌아가지 않는다 (9). 그런 경향과 전혀 다르게 예외를 보이며 가금류에 적응된 바이러스가 유럽과 아시아 지역 야생 조류 집단에서 분리되었던 유라시아 혈통의 고병원성 H5N1 바이러스가 있다. 이 바이러스는 사람에게도 전염할 수 있는 경로를 획득해가고 있다.

사육된 육상 가금류 숙주에 적응한 H5N1 바이러스는 HA와 NA 단백질 모두에서 돌연변이 (23, 24)와 RNP 단백질에 돌연변이를 선택한 결과 (25)이다. 가금류에서 분리된 IAV 바이러스가 SA- $\alpha$ 2,3-GAL 수용체에 결합하는 것이다 (17). 가금류에 적응된 IAV 바이러스의 또 다른 특징은 방망이 모양의 NA 단백질 구조의 줄기(stalk) 부분의 약 20개 아미노산이 상실되었다 (26).

때로는 가금류에 적응된 H5 또는 H7 야생 조류 바이러스 주들이 HA 단백질 내부에 다염기성 아미노산들이 삽입되어 세포 내에 있는 단백질 분해효소의 절개위치가 생성되어 모든 조직세포에 있는 단백질 분해효소에 의해 HA0 단백질이 HA1과 HA2로 절개되어 모든 세포에서도 바이러스 증식이 일어나 상해를 입히는 고병원성 바이러스로 전환되는 것으로 알려졌다 (17). 그러한 예로서, 최근 3개 대륙 64개 국가에서 아시아-유래 고병원성 H5N1 바이러스에 감염되거나 살처분한 가금류가 수백만이 넘었고, 2010년 5월 당시까지 15개 국가에서 294명의 사람이 이들 가금류를 직접 다루다가 호흡기에 다량 흡입 감염되어 사망하였다. 즉, 사육된 가금류에 적응된 야생 조류 바이러스들이 구강-항문 전염경로에서 호흡기 감염 경로를 획득하게 된 것이다. 이렇게 호흡기 감염을 시작하게 된 바이러스들은 다음으로는 돼지와 육상 조류에 속하는 오리 등에 감염하여 증식한 뒤 사람에게로 전염될 수 있도록 숙주 전환이 이루어지고 있는 것으로 보인다.

### 3. 여러 포유류 동물에서의 IAV

IAV들이 사람뿐만 아니라 사육된 돼지, 말, 개 등 여러 다양한 포유류에서도 분리되었다 (27). 이 모든 포유류 숙주에서 나온 IAV들은 궁극적으로 조류 IAV에서 유래한 것으로 분석되었다 (17). IAV 주들이 돼지와 말에서는 일관성 있게 분리되었으나, 다른 사육된 동물이나 야생의 포유류에서는 간헐적으로만 분리되고 있으며, 사람과 돼지 사이에서는 서로 전염되는 것으로 보인다(Fig. 1). 이 중에서 돼지, 말, 사람에서의 IAV에 대한 감염 기록을 살

펴보도록 한다.

#### 1) 돼지에서의 IAV 바이러스

돼지에서의 IAV는 1918년에 처음 임상적으로 탐지되었으나 (28), 그 이전에도 돼지에서 IAV 감염이 있었는지는 분명치 않다. 그 뒤 돼지에서의 IAV 감염은 계속해서 인지되어 왔으며 경제적인 큰 손실과 함께 사람 건강에도 문제가 되는 중요한 질병원의 하나로 인식되어 왔다 (27). 전 세계적으로 여러 아종의 IAV들이 돼지에서 분리되었는데, 일부는 지역적 돼지 유행병을 일으켰고, 대부분 계속 순환되지 않거나 제한적으로만 질병을 일으켰다. 1930년대에 와서야 돼지-IAV가 처음 분리되었고, 1918년 대유행을 일으킨 IAV 출현과 같은 시기에 나왔었던 고전이 되어버린 돼지 H1N1 바이러스들이 북미대륙과 전 세계에서 지역적인 계절 풍토병을 일으켰다 (10). 1998년부터는 이 고전적 돼지 H1N1, 사람 H3N2 그리고 야생 조류 IAV 등의 유전자들이 "3중"으로 재편성시킨 H3N2, H1N2 바이러스와 H1N1 바이러스의 여러 아종 바이러스들이 북미 지역과 전 세계에 있는 돼지에서 지역적인 풍토병을 일으키며 나타났다 (29). 조류의 IAV로부터 돼지에 적응한 신종 H1N1 바이러스가 1970년대 말부터 유라시아 지역에서도 풍토병을 일으키고 있었다 (30). 완전한 조류-유래 또는 완전한 사람-유래의 또 다른 바이러스 또는 조류, 돼지 및 사람-기원의 IAV 바이러스 유전자들이 혼합한 재조합 바이러스들이 돼지에게 심각한 증상을 나타내지 않고도 나타났다 (10).

돼지가 조류 IAV와 사람 IAV 등에 의해 감염될 수 있음을 보여주었기 때문에, 돼지는 중요한 "혼합 가능한 그릇" 또는 사람에게 대유행을 일으킬 가능성을 가진 새로운 IAV 생성의 "중간 숙주" 또는 야생 조류 바이러스가 사람 바이러스로 진화하는데 쓰이는 "징검다리 숙주" 등으로 여겨지게 되었다 (8). 이렇게 돼지가 이중적 태도를 보이는 이유는 그의 기관지에 있는 표피세포 수용체의 당쇄에 있는 SA- $\alpha$ 2,3-GAL 그리고 SA- $\alpha$ 2,6-GAL 구조와 관계된다고 했으나, 최근 연구결과를 보면, 돼지의 코, 기관지 그리고 폐포의 표피세포에는 SA- $\alpha$ 2,3-GAL 구조가 별로 없는 것으로 밝혀졌으며 (31), 사람 호흡기와 다른 SA-수용체 패턴을 갖는다고 알려졌다 (32). 한편 돼지에서 조류 IAV가 제한적으로 복제와 전염을 한다는 연구자들이 제시한 증거까지 합세하여 IAV의 조류-포유류 간 숙주 전환 기작을 이해하는 것은 더욱 복잡해졌다. 분명히 바이러스의 HA와 숙주세포 수용체 사이의 결합 특이성을



변경하는 것이 숙주 전환 기작의 주요 실마리이지만, 적응된 바이러스는 새로운 숙주 속에서 효율적인 복제와 감염을 성립시키는 인자의 영향을 받는 것으로 보인다.

## 2) 말에서의 IAV 바이러스

말에서의 IAV도 오랫동안 인지되어 왔으며, 흥미롭게도 사람 IAV 발병 또는 대유행과 밀접히 연관되곤 하였다. 말에서의 IAV는 1956년 처음 분리되었으나, 이때 분리되었던 말의 H7N7 바이러스 변이주가 지금은 소멸된 것 같다. 1960년대 초에 탐지된 말의 H3N8 바이러스 주는 그 뒤에도 계속 순환하면서 병을 일으켰고, 높은 발병율로 인하여 말 산업 분야에서 경제적으로 큰 타격이 되었다. 1989년 조류 IAV와 유사한 H3N8 바이러스가 중국의 말에서 발병하여 분리되었으나, 지속되지는 않았다. 말에서의 바이러스들은 모두가 조류 IAV에서 유래한 것으로 보인다 (32).

## 3) 사람에서의 IAV 바이러스

1918년 이전에 대유행한 바이러스에 대해서는 자세히 알려지지 않았으나, 1918년 이후의 모든 대유행 바이러스들은 1918년 바이러스에서 나온 유전자 조각들을 갖고 있으며, 사람에서의 IAV 바이러스들은 매년 정기적으로 재발성 유행병을 일으켜서 거의 3~5백만 명이 심한 플루(flu)를 앓게 하였고, 25~50만 명이 사망하는 것으로 보고되고 있다. 사람이 IAV에 감염되면 적어도 HA 또는 NA 단백질에 대한 항체가 생긴다. 바이러스들은 사람 간에 순환되면서 점차 HA와 NA 유전자에 점돌연변이가 축적되면서 숙주면역으로부터 벗어날 수 있다. 이러한 현상을 항원표류(antigenic drift)라고 하며, 계절형 인플루엔자 발생의 기본이 되고 있다. 이전에 사람집단에서 순환되고 있지 않았던 새로운 타입의 바이러스가 도입되는 것은 항원변위(antigenic shift)라 한다. 동물에 있던 바이러스와 사람에 있던 바이러스들이 서로 혼합 감염되어 다른 바이러스 종의 유전체를 서로 나누어 재편성 되면서 항원변위가 발생한다. 항원표류는 지속적으로 일어나고, 항원변위는 이중 감염이 필요하므로 항원표류에 비해 드물게 일어난다. 1918년에서 2009년 동안 사람들에게 4~5회 대유행이 발생하였는데, 그 중 적어도 세 가지 대유행은 사람과 동물에 있던 IAV들이 재편성되어 일어난 것이었다.

### (1) 1918-1919 H1N1 대유행 바이러스

1918년 소위 "스페인" 독감은 H1N1 바이러스에 의해 발생하여 5천만 명 이상을 사망시킨 것으로 기록된다 (16). 여러 사체 조직에서 나온 바이러스 유전체를 복원하여 분

석해보니, 그 원인 바이러스는 조류-유래의 H1N1 바이러스였던 것으로 나타났다 (33). 1918년 대유행 바이러스에 의한 높은 사망률은 바이러스 감염 후 발달한 세균성 폐렴에 의한 결과인 것으로 나타났다 (34).

1920년경 바이러스는 계절 유행병으로 나타나 순환되기 시작하였고, 거의 40여 년에 걸쳐 "항원표류"를 겪으며 남아 있었다. 1957년 두 번째 대유행이 왔을 때, H1N1 바이러스는 순환되지 않고 사라지고 H2N2 바이러스가 나타났다. 그러나 H1N1은 20년 뒤인 1977년에 다시 나타나 당시 나이가 20세 미만의 젊은이에게 주된 감염을 일으켰다. 1918년 대유행 바이러스의 직접적인 자손 바이러스는 유행성 H1N1 바이러스로서 사람들 속에서 아직 순환하고 있으며, 고전적인 돼지 H1N1 바이러스 자손들은 가축들에게 질병을 일으키며 아직 순환되고 있는 바이러스일 뿐만 아니라 과거 50여 년 동안 원래의 바이러스와 그들의 자손 바이러스들이 계속해서 새로운 대유행과 계절 유행병, 그리고 가축 유행병 등을 일으키는 새로운 바이러스들에게 유전자들을 제공한다는 것은 놀라운 일이다. 현재 순환하고 있는 2009년 대유행과 관련된 신종 H1N1 바이러스는 1918년 바이러스의 제4세대 후손에 해당된다고 보고되었다 (35).

### (2) 1957-1958년 H2N2 대유행 바이러스

1957년에 출현한 H2N2 "아시아 대유행" 바이러스는 알려지지 않은 야생 조류 바이러스와 재편성에 의해 3개의 새로운 유전자 조각을 획득했던 1918년 H1N1 대유행 바이러스의 후손에 해당된다. HA와 NA 유전자는 조류-유사 종의 HA와 N2 아종의 NA로 치환된 것이 1918년부터 유래된 H1N1 바이러스 계열에서 유지된 다섯 가지 다른 유전자들과 함께 재편성되어 나온 것이다. PB1 복제효소를 만드는 유전자도 조류-유사 바이러스 유전자 조각으로 교체된 것이다 (36). 유아와 노인집단이 주로 영향을 받아 거의 2백만 명이 사망하였다. 1918년 대유행 바이러스가 그러했듯이, 이 바이러스들도 약 2년 뒤 계절에 따른 유행병 바이러스로 전환되어 간헐적으로 나타나다가 11년 뒤에는 완전히 없어져서 다시 나타나지 않고 있다.

### (3) 1968년 H3N2 대유행 바이러스

앞서 있었던 대유행 바이러스와 같이, 1968년 H3N2 "홍콩" 대유행은 당시 순환하던 H2N2 사람 바이러스와 야생 조류 바이러스 사이에서 재편성으로 출현하여 약 1백만 명이 감염되어 사망하였다. 이것은 새로운 HA(H3 아종)와 PB1 유전자 RNA를 획득하였고 (36), NA 유전자

조각을 포함하여 다른 나머지 여섯 가지 유전자 조각은 1918년 H1N1 혈통이 유지하던 PB2, PA, NP, M, 그리고 NS를 갖고 있던 1957년 H2N2 바이러스의 것을 갖고 있었다. 이전의 대유행에 비해서 병원성이 완만했었던 이유는, 그 이전의 N2 바이러스에 대한 면역반응이 선행되었던 것 때문으로 보인다. 그리하여 1968년 바이러스는 재빠르게 지역적 풍토병과 계절형 유행병이 되었으며, 지금도 낮은 수준의 병원성을 나타내면서 전 세계에서 순환되고 있다.

#### (4) 1977-1978 H1N1 바이러스의 재등장

1977년에 젊은 성인들에게 1918년 H1N1 바이러스 후손에 의한 발병이 다시 일어났는데, 일명 "모스크바 대유행"이라고 하였다. 1918년 H1N1 바이러스가 20여 년 동안 순환되지 않고 있다가 1977년에 다시 출현한 것은 정의상 대유행이긴 하였으나, 1918년 대유행의 끝을 장식한 것이 되었다. 그 동안의 유행의 결과로 자연면역을 갖는 사람들이 증가했고, 매년 예방백신 주사가 행해졌음에도 불구하고 1957년 이후 사라졌던 바이러스들이 다시 살아남아 발병한 것은 아주 이상한 일이라고 평가되었었다. 1977년 바이러스를 유전체 분석한 결과, 1950년대 초에 있었던 H1N1 바이러스의 것들과 아주 유사하였다.

30여 년 동안 많은 사람들이 예방백신으로 집단면역을 유지하는 상태에서도 H3N2 바이러스와 H1N1 바이러스들은 풍토병을 일으키며 순환하고 있었다. 이 두 가지 아종 바이러스들은 때로는 동시 감염으로 재편성되어 H1N2 바이러스로 2010년 5월에도 나타났었다.

#### (5) 2009-2010 H1N1 대유행 바이러스

2009년 봄 H1N1 바이러스[A(H1N1)pdm09]가 멕시코에서 처음 탐지되었고, 몇 개월 후 전 세계로 퍼져나갔다. 1957년에 순환했던 H1N1 바이러스와 유사한 면역성 때문에 사람들에게 비교적 완만한 치사율을 나타냈다. 이 바이러스는 "유라시아" 돼지 바이러스 혈통에서 나온 NA와 M 유전자를 가졌었고, 나머지는 사람 바이러스, 조류 바이러스, 그리고 애초의 고전적 돼지 바이러스 사이에서 "3중 재편성"된 유전자로 구성되었다 (37). 고전적인 돼지 H1N1에서의 NA, NP, NS 유전자 조각들과 PB2와 PA는 조류 바이러스에서 PB1은 계절형 사람 H3N2 바이러스에서 나온 유전체들에 의해 3중 재편성이 이루어진 것이다. 집중적인 관찰과 유전자 염기서열 작업으로도 이 바이러스가 언제 어디서 시작된 것인가는 확인이 어려웠다. 이러한 재편성 과정이 돼지에서 일어난 사실로부터 앞으로

새로운 사람 바이러스가 나올 수 있는 "혼합 그릇"은 돼지가 될 것으로 예측하고 있다.

1918년 이후 100여 년간 세 가지 HA 아종 바이러스들 (H1, H2, H3)이 사람과 사람 사이에서 효율적으로 전염될 수 있는 능력을 획득하였다. 거기에 H5, H6, H7, H9, H10 등의 아종 조류 바이러스들이 중간 장벽을 넘어서서 사람에게도 감염했던 사실을 보면, 새롭게 적응된 바이러스들이 전혀 새로운 대유행을 일으킬 수 있다는 증거가 되고 있다. 그러나 다행스럽게도 아직까지 이들은 사람과 사람 사이에서 효율적인 전염능력을 보여주지는 못하고 있다.

## V. IAV의 숙주 전환

### 1. 조류에서 포유류 숙주로의 전환

원래의 조류 IAV가 사람 또는 다른 포유류에까지 중간 장벽을 뛰어 넘어 감염하고, 결국은 그 숙주를 죽이거나 지속적으로 전염시키는 정확한 기작은 잘 알려져 있지 않으나, 그 과정을 숙주 전환이라 한다 (12). 숙주 전환이 단계적으로 다른 동물에 들어갔다가 다시 포유류로 전환된 것이 아니라 조류에서 포유류, 조류에서 사람으로 직접 일어났으나 포유류 개체에서 다른 개체로, 사람에서 다른 사람으로의 전염은 극히 제한적으로 일어나고 있다.

#### 1) 조류에서 돼지와 말 숙주로의 전환

사람 또는 돼지에서 순환되고 있던 IAV들과의 재편성된 바이러스가 아니라, 여러 아종의 완전한 조류 IAV들이 곳곳의 돼지 집단에서 분리되기는 했지만, 이들 대부분은 돼지에서 돼지로 스스로 전염되는 것이 제한적이었고, 새로 돼지에 적응된 IAV로서 안정적으로 돼지 사이에서 순환되지는 못했다. 조류 바이러스와 유사한 유럽 혈통의 돼지 H1N1 바이러스가 1970년대 말 이후에는 돼지 사이에서 순환되어 왔으며, 이들은 2009년 대유행 H1N1 바이러스 출현에 크게 기여하였다 (37). 또한 안정적으로 순환할 수 있는 말-IAV 혈통도 조류저장소에서 나온 것으로 생각되었고, 조류에서 나온 H3N8 바이러스가 1989년에는 중국의 말에서 탐지되었다.

#### 2) 조류에서 사람으로 숙주 전환

2000년 이후에는 사람에게 인수공통 감염하는 조류 IAV에 관한 보고가 많았다. 주로 유라시아와 아프리카 지역에서의 H5N1 HPAI 조류 바이러스와 관련된 것 (38), 네덜란드에서의 고병원성 H7N7 바이러스에 의한 일부 가축 유행병 (12), 캐나다에서의 고병원성 H7N3 바이러스

(39), 그리고 저병원성 H9N2 바이러스에 의한 감염 (40) 등이 보고되었는데, 모두가 안정적인 적응 또는 지속적인 사람-사람 간 전염은 없었다. 또한 그 이전에 조류-사람 간의 IAV의 직접 노출 증거가 있었지만 큰 문제가 되지는 않았다.

사람에게 인수공통 감염되는 숫자가 증가하는 것과 관련하여, 여러 대륙의 가금농장에서 고병원성 H5N1 바이러스가 계속 감염되기 때문에 앞으로 사람에게 대유행이 일어날지도 모른다는 사실에 대해 큰 관심과 우려가 지속되고 있다 (17). 즉, 1996년 중국 남부 지역 가금류에서 발병한 고병원성 H5N1 바이러스는 다음 해 홍콩에서 18명의 감염자를 발생시켰고 그 중에서 6명이 사망했다 (41, 42). 그 뒤 H5N1 바이러스들은 중국에서 계속 순환하였고, 2003년 가축 유행병으로 다시 나타났으며 그 뒤로도 널리 퍼져나가 오늘날의 각종 고병원성 H5Nx AIV의 근원이 되고 있다. 2005년에는 중국 칭하이 호수에 살던 야생 조류가 집단으로 감염되어 폐사하였거나, 최근에 그들은 급격히 진화하여 표면항원 HA와 NA에 심각한 변이가 나타나 2014-2015년의 H5N8과 2016년의 H5N6 고병원성 바이러스의 경우는 중국에서 사람에게 감염되었다 (43). 특히 2014년 이후 고병원성 H5Nx 바이러스들이 세계 곳곳에서 야생 조류 및 사육 가금류에서 발병이 많아졌다. 이 바이러스들이 포유류 동물에서 적응하는 돌연변이와 항원변이를 보면 대유행 가능성을 매우 높이고 있는 것으로 확인되고 있다. 그들의 진화방향은 정확히 알 수 없다. 특히 이들은 1996년 중국에서 출현한 H5N1 바이러스의 후손들인데, H5 HA 유전자의 항원표류, 다른 유전자에서의 돌연변이, 다른 조류 IAV와의 유전자 재편성 등으로 진화가 일어났다 (44, 45). 어떤 H5Nx 바이러스가 사람에게 적응하는 방향으로 진화될 것인가는 아직 명확하지 않으므로 이들의 전파 경로와 발병 경위를 파악해 나가야 할 것이다.

H5N1 바이러스의 위세에 놀려 세간의 관심에서 벗어나기는 했어도, 2000년 이후 아시아에서 나온 H5N1과 관계 없는 H5 또는 H7 아종의 HPAI의 출현과 H9N2 LPAI 바이러스에 의한 사람 및 가축 감염으로 여러 번 가금류에서 유행하였다 (46). 또한 이들 중 일부는 감염된 사람이 사망하였다. 1990년대 중반 이후, H9N2 LPAI 바이러스들이 여러 대륙에서 사육되던 가금농장에서 풍토병을 일으켜왔고, 적은 숫자의 사람에서 감염이 일어났다. 때로는 H5N1처럼, 유전적으로 다른 혈통의 H9N2 바이러스들이

출현하여 일부는 H5N1과 유전자를 나누어 갖는다. 어떤 H9N2 바이러스는 사람의 HA 수용체에 특이성을 갖게 된 것도 있었다 (47). 2003년 네덜란드에서는 H7N7 HPAI가 가금류에 유행병을 일으켜 각 지역으로 퍼져나갔다. 가금류 질병이 치유되기 전에 이미 86명의 가금농장 노동자들과 그들과 접촉했던 3명의 사람들이 감염되어 각막염 증상이 나타났고, 그 중 한 명이 사망하였다 (12). 2004년 캐나다에서도 H7N3 HPAI가 발병하여 2명이 각막염을 일으켰다. 이것 또한 H5N1 경우처럼 야생 조류가 다량 감염되어 죽고, 때로는 사육된 포유류가 감염되기도 하고, 사람에게도 유출되어 치명적인 감염을 일으키지만, 사람과 사람 간의 전염은 거의 없었다.

## 2. 포유류에서 포유류 숙주 전환

문헌을 조사해보면, 사람의 IAV 전염과 관련하여 말에서의 IAV에 의한 가축 유행병이 자주 묘사되어 왔음을 알 수 있으며, 개에서의 감염에 관한 문헌도 있다. 최근 발표된 논문을 보면, 말에서의 H3N8 바이러스가 안정적으로 개에게도 적응되어 현재 항원표류 방식으로 진화하고 있다는 것이다. 최근 중국에서는 말 H3N8 바이러스가 돼지에서 분리되었다.

돼지에 적응되었던 조류 IAV 바이러스가 사람에서 인수공통 감염하여 1958년과 2005년 사이에 37명의 환자가 보고되었고, 여러 명이 사망한 것으로 기록되었다 (48). 사람에게서 안정적으로 숙주 전환된 돼지에 적응되었던 IAV의 능력은 2009년 H1N1 대유행 바이러스의 출현으로 증명되었다 (37). 그러나 사람-사람으로 전염되는 경우, 돼지에서 적응된 IAV의 인수공통 감염이 왜 안정적인 숙주 전환과 새로운 대유행 IAV 바이러스의 출현을 가져오지 않았는가에 대해서는 별로 알려져 있지 않다 (49, 50).

돼지는 자연적으로 그리고 실험적으로 조류 바이러스들에게 감염될 수 있으며, 돼지 기관지 표피세포에는 사람과 조류 IAV의 수용체가 되는 단백질을 발현하고 있어서, 사람과 조류 바이러스들이 재편성될 수 있는 "혼합 용기" 역할을 한다는 것이다. 북미 지역 돼지농장에서는 거의 60여 년간 돼지 H1N1 바이러스들이 독점하고 있었다. 그런데 1997/1998년에 사람/조류/돼지 바이러스들이 재편성하여 만들어진 H3N2 바이러스가 나타나 북미 지역 돼지농장을 휩쓸었다. 더욱이 돼지에서 3중 재편성된 바이러스가 나타난 것은 돼지 바이러스가 사람과 조류에 다시 감염될 수 있으며, 재편되는 바탕을 마련하게 되어(Fig.

1), 그 결과 바로 2009년 대유행을 일으킨 바이러스의 원조가 되었던 것이다.

## VI. AIV는 사람에게 어떻게 적응하는가?

여러 의미 있는 연구에도 불구하고, 어떻게 IAV들이 숙주를 전환시키는가에 대한 물음에 확실한 답변할 준비는 아직 되어 있지 않다. 사람세포에 적응하는 AIV의 유전적 변화에 대해서도 이해가 잘 되지 않고 있다. 8개 유전자 조각들이 모여야 비로소 완전한 바이러스 입자가 되는 상세한 기작도 아직 확실치 않다. 그 외에도 병원성과 발병 기작, 숙주 적응과 숙주 간의 전염 가능성 등이 AIV의 저병원성과 고병원성을 이해하는데 필요하다. 또한 바이러스와 숙주 간의 상호관계가 병원성이나 발병 기작을 이해하는데 필요하다. 그 동안 여러 차례 대유행(1918, 1957, 1968, 2009년 등)을 일으킨 바이러스들은 모두 사람에게 적응되었던 것들이고, 아주 효율적인 사람-사람 간의 전염력을 보여주었던 것들이다.

8개 유전자 조각 중 5개가 1918년 IAV에 새로이 들어갔으며, 또 다른 복잡한 인자들이 재편성 과정을 거쳐서 1957년의 H2N2와 1968년의 H3N2 대유행을 일으켰으며, 이들은 계속해서 1918년에서 2009년까지의 대유행과 계절형 인플루엔자를 일으키는 H1N1, H2N2, 그리고 H3N2 IAV로 순환하고 있다 (36). 그러나 1996년 처음 출현했던 H5N1 IAV 바이러스들은 서서히 유전자 돌연변이 및 유전체 재편성 등으로 H5Nx AIV 바이러스들로 나타나 야생 조류 및 사육된 닭과 오리에게 치명적이며, 전염력이 매우 강하여 포유류 및 사람에게도 감염할 태세를 갖추어가고 있는 것 같다.

이처럼 AIV 바이러스들은 어떻게 사람에게로 적응되어 왔을까?

### 1. 숙주 적응에 중요한 바이러스 인자들

HA 단백질은 표적세포에 달라붙거나 세포 속으로 들어가는 것을 중개하기 때문에 IAV의 숙주범위를 결정하는 주요 인자 중의 하나이다. 조류 숙주에 있던 바이러스가 사람세포에 적응하기 위해서는 HA의 세 가지 주요 특성을 표적으로 한다.  $\alpha$ -2,3-SA 구조의 조류 특이성 수용체에서  $\alpha$ -2,6-SA 구조의 사람 특이성 수용체로의 전환과 최적 pH에서 엔도솜 막 융합을 허용하게 하는 HA 줄기 부분의 안정화는 포유류 간 효율적 전염과 숙주 적응에 결정

적이다. 그리고 또 다른 중요한 인자로는 적당한 HA 당화, NA 단백질의 줄기자루 길이, 그리고 암호분석에서의 특이한 차이점 등이 있다 (51, 52). IAV 감염은 세포 수용체를 나타내는 SA-부분에 HA 단백질이 결합하여 바이러스가 부착되는 것으로 시작된다. 결합의 상호작용은 아주 약하고 서로 결합하려는 힘은 높아, 결과적으로 바이러스는 세포 표면 위에 있는 여러 수용체와의 결합력이 증가한다 (53). 또한 특정 HA 당단백질이 숙주 수용체 끝에 있는 SA-구조와 특이적으로 결합하여 숙주범위가 달라진다 (32).

수용체에 결합하는 HA의 일부 부위(receptor binding domain, RBD)에서 여러 조류 바이러스의 HA들은 공통 아미노산서열을 갖지만, 사람에게 적응된 IAV 바이러스들은 138, 190, 194, 225, 226, 228번 위치의 아미노산들이 점 돌연변이로 바뀌었다 (17). 이들 위치에서의 아미노산 변경은  $\alpha$ 2,3-SA에서  $\alpha$ 2,6-SA로 결합력을 증가시켜 온 것으로 생각된다. 사람이나 돼지에 적응하는 H1 아종의 IAV의 경우 E190D와 G225D로의 변경이  $\alpha$ 2,6-SA와 결합하게 하고, H2와 H3 아종 바이러스의 경우 Q226L 변이가 주요 역할을 한다 (17). H13과 H16 HA 아종의 IAV 바이러스들은 오리에서 보다는 오히려 갈매기에서 분리되었으며, 숙주 적응에도 영향을 받은 것으로 생각된다. 대다수의 H5N1 바이러스 감염은  $\alpha$ 2,3-SA에 맞는 RBD 특이성을 갖는 바이러스 중에서 일어났다. H7N2, H7N3, H9N2의 일부 조류 IAV 바이러스들은  $\alpha$ 2,6-SA에 대해 특이성이 더 높은 것을 보여주었으나, 아직 사람에게는 일시적인 인수공통 감염만을 일으켜왔다. 1918년 대유행 바이러스의 HA 서열을 분석해보니, 225번 아미노산이 달라져 있었다. 225번이 Gly으로 바뀐 1918년 바이러스 변이주는 혼합된  $\alpha$ 2,3-SA/ $\alpha$ 2,6-SA에 결합 특이성을 보여주었고, 또 225번이 Asp로 바뀐 바이러스는  $\alpha$ 2,6-SA 결합 특이성을 보여주었으나, 임상적으로 큰 차이는 없었다. 분명히,  $\alpha$ 2,6-SA에 결합력이 높아지는 것은 그 자체가 조류에서 사람으로 적응되는데 필요한 숙주 전환에 적당한 것이 아니고 사람에게 감염하는데 꼭 필요한 것도 아니다. 다른 RBD 배열 구조의 1918년 HA를 가진 IAV 바이러스는 쥐와 돼지에서 독성을 나타냈으나 (54),  $\alpha$ 2,3-SA에 특이성을 가진 1918 HA 바이러스는 돼지와 돼지 간 서로 전염되지 않았다 (55). 특이하게도, 225번 위치에 여러 다른 아미노산을 가진 2009 H1N1 대유행 바이러스가 분리되기도 하였다.

구조적으로 분석한 결과를 보면, 서로 다른 IAV의 HA

특이성을 결정하는 것은 수용체 끝에 있는 SA 구조만을 생각하는 것은 적절치 않은 것 같다. 즉, 사람 호흡기관의 위치에 따라 수용체에 결합된 당의 분포가 다르며, 개인적인 차이와 연령에 따라 달라져 있다. 그러면 H1~H3 바이러스의 HA 아종 바이러스들에 대해서는 특이성이 어떻게 달라지는가?  $\alpha 2,6$ -SA에 H5 바이러스의 HA 결합이 증가하고 있다는 보고도 있어서 그 SA 구조에 대한 특이성이라는 선호도가 고정되어 있는 것 같지는 않다. 숙주 적응이 일어나는 동안 HA의 RBD에서의 아미노산 변경은 아주 복잡하며, 아종과 아종 간에 서로 다르다는 것이다. HA에 다염기성 아미노산 절개위치를 가진 H5 또는 H7 고병원성 바이러스들의 경우 그 다염기성 아미노산 부분이 체내 어디에서든 단백질 분해효소에 의해 절개되어 바이러스 기능을 나타내므로 가금류에서 병원성을 나타내는 인자로 알려져 있다. 1918년 대유행을 일으킨 바이러스는 HA에 그러한 위치를 갖고 있지 않지만 오히려 그것이 포유류에서 병원성을 갖게 한 것 같다 (56).

바이러스 감염에 대한 숙주면역반응을 담당하는 인터페론에 대항하는 물질인 NS1 단백질은 인수공통 전염에 중요한 역할을 한다 (57). 그 외에도 PB1-F2 단백질이 숙주세포의 인터페론에 대항하는 역할을 한다. 또 바이러스 NP 단백질은 인터페론으로 촉진된 사람의 myxovirus resistance protein 1 (MxA)에 의한 제한에서 벗어나게 한다. MxA 단백질은 여러 조류 바이러스의 복제효소 활성이 포유류 세포에서는 활성이 나타나지 않게 하여 바이러스 유전체 복제가 일어나는 것을 막는다 (42). 복제효소 활성이 낮아지면, 바이러스 유전체 RNA 숫자가 적을 뿐만 아니라 mRNA 량도 적어서 바이러스 단백질도 적게 된다. 그러므로 숙주가 전환되어 적응이 일어나려면 조류 바이러스의 복제효소에 돌연변이가 필연적으로 일어나야 한다.

2. 조류 바이러스가 사람세포에서 증식될 수 있도록 바이러스 인자의 변이가 발생해야 한다.

왜 조류 바이러스가 포유류 세포에서는 복제효소 활성이 낮아지는가에 대한 연구결과는 많지는 않지만 여러 가설이 나와 있는데, 그 하나는 숙주세포의 인자가 복제효소 활성을 억제시킨다는 것이다. 즉, 포유류 세포는 조류 바이러스 복제효소 활성을 억제하는데 관련된 인자가 있다는 것과 포유류 세포에는 복제효소 활성을 높여주는 인자가 없다는 설인데, 높은 복제효소 활성에 필요한 그러한 양성물질이 결합되지 못한다는 것이 사람세포에서 조

류 복제효소가 제한 받게 되는 것에 대한 설명이 가능하다 (58). 오랫동안 조류 바이러스 복제효소에서 mRNA, cRNA, 또는 vRNA 합성하는 전사 활성들 중에서 사람세포에서 어느 것이 제한되는지 모르고 있었다. 그러나 최근 vRNA 합성이 조류 바이러스가 감염된 사람세포에서 크게 감소된다는 것을 알게 되었다.

조류 바이러스가 사람에서 중간 장벽을 넘어서서 전염되는 동안, 증강된 복제효소 활성을 통해 바이러스가 다방면으로 적응 가능하도록 돌연변이가 일어난 것을 알 수 있다. 포유류 세포 내에서 복제효소 활성이 높아지게 하는 적응 돌연변이는 복제효소 세 가지 단위체 단백질 모두, NP 그리고 NEP 단백질에서 일어난 것을 알 수 있으며 (59), 대부분 PB2 단백질에서의 돌연변이가 일어났다. 가장 잘 보이는 돌연변이는 627번 아미노산 글루탐산염(E)이 리신(K)으로 바뀐 PB2-E627K이고, 이 변이주 바이러스는 포유류 세포에서도 복제능력이 충분했다 (60, 61). 또한 높은 체내 온도(38~40°C)에서 활성을 가진 야생 조류 바이러스 복제효소에 비해서 이 변이주 복제효소는 포유류 호흡기관의 낮은 온도(33~35°C)에서도 활성을 가져서 포유류에서 조류 바이러스의 감염이 가능하게 한다는 것이다 (62). 더욱이 이 변이주는 포유류 세포에서 PB2와 NP 단백질 간의 결합이 안정적으로 이루어져 조류 바이러스가 복제되는 동안 vRNP 구성이 성공적으로 일어났다 (63). 조류 바이러스의 NP 단백질은 이 변이주 바이러스의 출현을 자극하지만, 사람에게서 나온 H5N1 바이러스의 NP는 변이주 출현을 자극하지 않았다. 이 사실로 이 두 가지 PB2와 NP 단백질은 숙주 적응에 서로 관련된다는 것이다.

PB2-E627K 변이주의 PB2 단백질의 표면 변화는  $\alpha$ -importin과 같은 숙주세포 인자와의 상호작용에 변화를 가져오고, 사람에게 적응한 변이 H5N1 바이러스의 mRNA와 vRNA의 합성을 촉진시킨다 (64). 또한 그 밖의 다른 복제효소 활성을 높여주는 돌연변이들이 PB2 단백질의 C-말단부위에서 발견되었다. 그리고 N-말단에서도 여러 돌연변이가 발견되었으나, 그들의 복제효소 활성에 미치는 효과에 대해서는 더욱 연구가 필요하다.

PA 단백질의 경우, 적응 가능한 돌연변이는 숙주 mRNA의 cap 부분을 자르는 N-말단 부위에 몰려있다. 이 부분은 cRNA/vRNA 합성을 조절하는 것과 관련되는데 정확한 기능이 알려지지 않았다. 그 밖에도 여러 곳에서의 돌연변이가 알려졌으나, PB1에서의 473번과 598번 위치의

돌연변이는 조류 바이러스 복제효소가 포유류 세포에서도 효소 활성을 증가시킨다 (65). 또한 조류 바이러스의 PB2-E627K 돌연변이 바이러스주는 사람 세포 내에서 효율적으로 적응하였지만, 사람에게서 분리된 H5N1 바이러스 40%만이 그러한 변이를 갖고 있어서 나머지 바이러스는 다른 적응기작을 갖는 것으로 보인다 (66).

오늘날까지 NP 단백질에서의 돌연변이가 포유류 숙주에서도 효율적으로 바이러스를 증식하게 하는 것으로 알려진 것은 많지 않다. 그 중에서 NP의 N319K 돌연변이 바이러스가 포유류에서 바이러스 복제를 높여주는 것이라고 알려졌다 (67). 사람에게 감염한 IAV 바이러스의 NP 돌연변이의 경우 쥐 또는 귀니픽에서는 적응되었으나, 이 위치에서의 돌연변이 조류 바이러스들이 포유류 세포에서 효율적으로 복제되는가에 대해서는 더 많은 연구를 통한 증명이 필요하다 (68).

PB2-E627K 돌연변이가 없는 일부 조류 H5N1 바이러스의 경우 포유류 세포에 적응하는데 NEP 단백질이 필요하다는 연구결과가 있다 (69). 즉, 사람에서 분리된 H5N1 바이러스의 NEP 단백질에 하나의 돌연변이들이 사람세포에서의 조류 바이러스 복제효소의 복제를 증진시키는데 충분했다. H5N1 사람 분리주에서 나온 적응 돌연변이는 NEP 단백질의 양쪽 말단부위 모두에 위치했다. 그런데 NEP C-말단부위만도 복제효소 활성을 조절하기에 충분한 것을 보면, N-말단 부위가 조절역할을 하는 구조도 갖는 것으로 보인다.

그 외에 단백질로 발현되지 않는 유전체 부위에서의 돌연변이들도 사람세포에서 조류 바이러스의 복제효소가 활성을 갖게 하는 것으로 알려졌다 (61). 돌연변이 시켜서 PA 또는 PB1 단백질 발현을 높여주어도 이 바이러스들은 점차 약화되었고, 실제 야생에서도 그러한 변이를 갖는 바이러스가 분리되지 않았다.

### 3. 서로 다른 종간의 전염과 사람 인플루엔자 바이러스

야생 물새들이 원래 IAV들의 자연저장소였는데, 야생 물새에서 다른 야생 물새, 가금류, 포유류, 그리고 사람으로까지 성공적인 종간 전염이 이루어졌고, 사람과 돼지 사이의 전염도 확인되었으며, 최근에는 닭이나 오리에서 사람으로의 전염이 간헐적으로 이루어지고 있다. 더군다나 어느 조류 바이러스가 돼지 안에서 사람 바이러스와 유전체 재편성이 일어나 돼지에서 사람으로 전염되기도 한다. 조류 IAV 또는 돼지 IAV에 의한 사람 감염이 계속

보고되었으나 다행히도 대부분 스스로 제한되어 사람과 사람 간의 전염이 이루어지지 않고 있다. 이러한 의미에서 2009년에 출현한 돼지에 있었던 바이러스로 사람과 사람 사이의 전염이 가능했던 H1N1 바이러스는 대유행이 가능했다.

이때 동물과 사람 간의 인수공통으로 감염 가능한 바이러스들이 뛰어 넘어야 할 첫 장벽은 IAV의 저장소인 야생 물새와 사람 사이의 접촉이 중요하다. 그 접촉이라는 것에는 사람에게 다음의 전염이 이루어지기 전에 바이러스가 감염할 수 있는 교량 또는 징검다리 역할을 하는 동물 종까지를 포함한다. 야생 조류 또는 교량 역할을 하는 종에서 감염의 성립, 야생 조류 또는 교량 역할을 하는 동물과 사람의 접촉 여부, 그리고 지정학적, 환경적, 행동적 장벽에 의해 제한 받는 서식처나 물의 공동 사용 등이 인수공통 감염증을 일으키는 바이러스에 사람들이 노출되는 것에 영향을 미친다. 즉, 사람이 야생 조류 바이러스에 직접 노출되는 것은 흔하지 않지만, 교량 역할을 하는 동물들(주로 가금류 및 돼지)과 사람이 만나는 일은 더 자주 일어날 수 있다.

## VII. CONCLUSIONS

지금까지 살펴 본 바와 같이, 사람 인플루엔자 바이러스들은 조류저장소에 있던 야생 조류 인플루엔자 바이러스에서 기원한 것이고, 사람 집단에서 독자적으로 순환하기 위해서 다른 포유류 동물 종들에서 적응 후 사람에게 전파되거나 또는 직접 사람에게 적응된 것들이다. 사람 바이러스로 전환되기 위해서 조류 바이러스들은 세 가지 장벽을 통과한 것이고, 그로 인하여 인수공통 감염이 성립된 것이다. 사람에게 적응된 바이러스들이 대유행으로 발전하려면 사람과 사람 간 전염이 이루어져야 하며, 주로 면역적으로 취약한 사람들이 감염대상이 된다. 대유행으로 발전하는 기작은 바이러스의 숙주 적응이 먼저 일어나고, 이후 바이러스의 증식과 전염이 가능해야 하는 것이다.

대유행 IAV의 생성 또는 신종 돼지 IAV 변이주의 출현과 같은 IAV에서의 숙주 전환은 여러 인자들이 관여한다. 숙주 전환의 기전에 중요한 것으로 알려진 돌연변이 과정과 유전체 재편성 과정 등이 바이러스와 숙주의 유전적 상호관계에 따라서 다른 바이러스에서의 숙주 전환에서와 유사한 내용이 될 수도 있고, 그렇지 않을 수도 있다. 따라서 앞으로 일어날 숙주 전환에 의한 신종 IAV의 출현



을 예측하기 위해서는 바이러스와 숙주 간의 상호관계에 관련된 단백질들의 구조와 기능 간의 상호관계를 더욱 이해해야 할 필요가 있다.

2~3년 전부터 문제가 되고 있는 AI 조류 인플루엔자 바이러스들은 조류와 사람에게 특히 감염 가능한 세 가지 아종 바이러스(H5, H7, H9) 등이 있다. 그 중에서 가장 큰 문제로 대두되고 있는 것은 H5 바이러스로서, 고병원성 H5N1, H5N6, H5N8 등은 아시아, 중동 지역 그리고 북미 지역 등에서 가끔류에 치명적이다. 이들 일부는 사람에게도 감염하고 있으며, 언제 변종으로 돌연변이 되거나 사람 IAV와 융합되어 사람에게 감염하고 전염까지 될 것인지 모른다. 따라서 이에 대한 감시와 예방이 철저히 이루어져야 할 것이다.

조류 바이러스의 PB1, PB2, PA, NP, 그리고 복제효소 보조 인자인 NEP 단백질들의 돌연변이가 바이러스 주를 사용한 연구를 통해 이러한 돌연변이가 사람이나 다른 포유류에서 증식 가능한 적응과정에 필수적인 요소로 밝혀졌다. 따라서 사람세포에서 복제효소 활성이 높아지는 돌연변이가 조류 바이러스가 출현할 경우 사람에게 직접 또는 인수공통 감염으로 대유행 할 바이러스의 출현이 가능하다는 사실을 간과해서는 안 된다 (70). 1996년 처음 출현한 H5N1 아종 조류 바이러스들은 20여 년간 계속해서 재편성과 진화를 거듭하여 현재 H5Nx (H5N2, H5N5, H5N6, H5N8) 아종들이 아시아, 유럽, 북미 지역에서 야생 조류뿐만 아니라 육상에서 사육된 오리나 닭에 주로 감염하여 큰 피해를 주고 있다. 2013년 이후 H5N6 바이러스는 중국 광둥 지역에서 발병하기 시작하여 오리나 닭 뿐 아니라 사람에게도 감염하였다. 3명이 감염되었다가 2명이 사망하였다. 이 바이러스는 두 가지 서로 다른 유전적 특성을 가진 계통이 있는 것으로 알려졌다 (71). 즉, 가끔류에 노출된 후 플루 증세를 보이다가 바이러스성 폐렴 증상을 보인 환자의 경우는 H5N6 virus A/Guangzhou/39715/2014가 분리되었으나, 58일 만에 완쾌되었다. 이 감염증의 원인이 되는 바이러스는 HA와 NA 유전자 염기서열 대조로 2013년 사육된 닭과 오리에서 분리되었던 H5N6와 거의 유사하다는 것이 밝혀져, 북미 지역의 야생 조류에서 분리된 H5N1, H5N2, H5N8 등의 HA 유전자와 같은 계열로 이 계열의 바이러스들이 최근 전 세계로 퍼져나간 것으로 보인다. 그러나 사천성에서 치명적인 감염증을 유발한 H5N6 virus A/Sichuan/2622/2014는 같은 계열이지만, 유전적 혈통이 다르다. 이 두 가지 서로 다른 바이러스의 공

통점은 HA의 단백질 분해효소에 잘리는 부분이 여러 염기성 아미노산으로 되어 있어서 어느 세포에서든 쪼개져 그 결과로 바이러스 증식이 잘 되어서 고병원성을 나타내었으나, 다른 부분에서의 HA에서는 아미노산이 변경된 돌연변이가 보이지 않는다. NA 단백질에서는 11개 아미노산이 손실되어 오리나 백조에서 분리된 바이러스와 유사하게 보였으나, 사천성에서 사망한 사람에게 감염되었던 바이러스에서는 이러한 NA 단백질에서의 아미노산 11개 손실이 관찰되지 않았다. 아직 확실하지는 않지만, 이와 같이 사람에게 감염할 수 있는 조류 바이러스의 유전적 다양성은 틀림없이 사람에게 위협이 될 만한 소지가 점점 높아져 가는 것으로 보인다.

## REFERENCES

- 1) Guan Y, Smith GJ. The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. *Virus Res* 2013;178:35-43.
- 2) WHO. H5N1 avian influenza: Timeline of major events. Available at <http://www.who.int/influenza>.
- 3) Empress-watch. FAO Avian influenza A(H5N6): the latest addition to emerging zoonotic avian influenza threats in East and Southeast Asia. 2014;30:1-6.
- 4) Li C, Li C, Zhang AJ, To KK, Lee AC, Zhu H, *et al.* Avian influenza AH7N9 virus induces severe pneumonia in mice without prior adaptation and responds to a combination of Zanamivir and COX-2 inhibitor. *PloS One* 2014;9:e107966.
- 5) Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science* 2012;336:1534-41.
- 6) Cauldwell AV, Long JS, Moncorgé O, Barclay WS. Viral determinants of influenza A virus host range. *J Gen Virol* 2014;95:1193-210.
- 7) Dugan VG, Chen R, Spiro DJ, Sengamakay N, Zaborsky J, Ghedin E, *et al.* The evolutionary genetics and emergence of avian influenza viruses in wild birds. *PLoS Pathog* 2008; 4:e1000076.
- 8) Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
- 9) Swayne DE. Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds. *Avian Dis* 2007;51:242-9.

- 10) Reperant LA, Rimmelzwaan GF, Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev Sci Tech* 2009;28:137-59.
- 11) Joseph U, Su YC, Vijaykrishna D, Smith GJ. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:74-84.
- 12) Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, *et al.* Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356-61.
- 13) Skowronski DM, Tweed SA, Petric M, Booth T, Li Y, Tam T. Human illness and isolation of low-pathogenicity avian influenza virus of the H7N3 subtype in British Columbia, Canada. *J Infect Dis* 2006;193:899-900.
- 14) WHO, cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO: 2011.
- 15) Kuiken T, Holmes EC, McCauley J, Rimmelzwaan GF, Williams CS, Grenfell BT. Host species barriers to influenza virus infections. *Science* 2006;312:394-7.
- 16) Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza-including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech* 2009; 28:187-202.
- 17) Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In Fields Virology, Knipe DM, Howley PM. eds. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. P.1691-740.
- 18) Earn DJ, Dushoff J, Levin SA. Ecology and evolution of the flu. *Trends Ecol Evol* 2002;17:334-40.
- 19) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009;459:931-9.
- 20) Van Riel D, den Bakker MA, Leijten LM, Chutinimitkul S, Munster VJ, de Wit E, *et al.* Seasonal and pandemic human influenza viruses attach better to human upper respiratory tract epithelium than avian influenza viruses. *Am J Pathol* 2010;176:1614-8.
- 21) Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440:435-6.
- 22) Resa-Infante P, Jorba N, Coloma R, Ortin J. The influenza virus RNA synthesis machine: advances in its structure and function. *RNA Biol* 2011;8:207-15.
- 23) Perez DR, Webby RJ, Hoffmann E, Webster RG. Land-based birds as potential disseminators of avian mammalian reassortant influenza A viruses. *Avian Dis* 2003;47:1114-7.
- 24) Campitelli L, Mogavero E, De Marco MA, Delogu M, Puzelli S, Frezza F, *et al.* Interspecies transmission of an H7N3 influenza virus from wild birds to intensively reared domestic poultry in Italy. *Virology* 2004;323:24-36.
- 25) Wasilenko JL, Lee CW, Sarmiento L, Spackman E, Kapczynski DR, Suarez DL, *et al.* NP, PB1, and PB2 viral genes contribute to altered replication of H5N1 avian influenza viruses in chickens. *J Virol* 2008;82:4544-53.
- 26) Blok J, Air GM. Variation in the membrane-insertion and "stalk" sequences in eight subtypes of influenza type A virus neuraminidase. *Biochemistry* 1982;21:4001-7.
- 27) Landolt GA, Olsen CW. Up to new tricks-a review of cross-species transmission of influenza A viruses. *Anim Health Res Rev* 2007;8:1-21.
- 28) Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, Fanning TG. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:1829-39.
- 29) Olsen CW. The emergence of novel swine influenza viruses in North America. *Virus Res* 2002;85:199-210.
- 30) Dunham EJ, Dugan VG, Kaser EK, Perkins SE, Brown IH, Holmes EC, *et al.* Different evolutionary trajectories of European avian-like and classical swine H1N1 influenza A viruses. *J Virol* 2009;83:5485-94.
- 31) Nicolls JM, Bourne AJ, Chen H, Guan Y, Peiris JS. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. *Respir Res* 2007;8:73.
- 32) Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:129-49.
- 33) Qi L, Davis AS, Jagger BW, Schwartzman LM, Dunham EJ, Kash JC, *et al.* Analysis by single-gene reassortment demonstrates that the 1918 influenza virus is functionally compatible with a low-pathogenicity avian influenza virus in mice. *J Virol* 2012;86:9211-20.
- 34) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198:962-70.
- 35) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361:225-9.

- 36) Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol* 1989;63:4603-8.
- 37) Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, *et al.* Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201.
- 38) Peiris JS, de Jong MD, Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:243-67.
- 39) Tweed SA, Skowronski DM, David ST, Larder A, Petric M, Lees W, *et al.* Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2196-9.
- 40) Lin YP, Shaw M, Gregory V, Cameron K, Lim W, Klimov A, *et al.* Avian-to human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:9654-8.
- 41) Claes F, Morzaria SP, Donis RO. Emergence and dissemination of clade 2.3.4.4 H5Nx influenza viruses-how is the Asian HPAI H5 lineage maintained. *Curr Opin Virol* 2016; 16:158-63.
- 42) Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, *et al.* Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279:393-6.
- 43) Yang L, Zhu W, Li X, Bo H, Zhang Y, Gao R, *et al.* Genesis and dissemination of highly pathogenic H5N6 avian influenza viruses. *J Virol* 2016.
- 44) Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol Biol Evol* 2006;23:2336-41.
- 45) Claas EC, de Jong JC, van Beek R, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Human influenza virus A/HongKong/156/97(H5N1) infection. *Vaccine* 1998;16:977-8.
- 46) Alexander DJ. An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine* 2007;25:5637-44.
- 47) Matrosovich MN, Krauss S, Webster RG. H9N2 influenza A viruses from poultry in Asia have human virus-like receptor specificity. *Virology* 2001;281:156-62.
- 48) Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1084-8.
- 49) Shinde S, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, *et al.* Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United states, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009;360: 2616-25.
- 50) Van Reeth K, Nicoll A. A human case of swine influenza virus infection in Europe-implications for human health and research. *Euro Surveill* 2009;14.
- 51) Rabadan R, Levine AJ, Robins H. Comparison of avian and human influenza A viruses reveals a mutational bias on the viral genomes. *J Virol* 2006; 80:11887-91.
- 52) Zaraket H, Bridges OA, Russell CJ. The pH of activation of the hemagglutinin protein regulates H5N1 influenza virus replication and pathogenesis in mice. *J Virol* 2013; 87:1826-34.
- 53) Matrosovich M, Stech J, Klenk HD. Influenza receptors, polymerase and host range. *Rev Sci Tech* 2009;28:203-17.
- 54) Qi L, Kash JC, Dugan VG, Wang R, Jin G, Cunningham RE, *et al.* Role of sialic acid binding specificity of the 1918 influenza virus hemagglutinin protein in virulence and pathogenesis for mice. *J Virol* 2009;83:3754-61.
- 55) Tumpey TM, Maines TR, Van Hoeven N, Glaser L, Solórzano A, Pappas C, *et al.* A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science* 2007;315:655-9.
- 56) Kash JC, Tumpey TM, Prohl SC, Carter V, Perwitasari O, Thomas MJ, *et al.* Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature* 2006;443:578-81.
- 57) Ayllon J, Russell RJ, Garcia-Sastre A, Hale BG. Contribution of NS1 effector domain dimerization to influenza A virus replication and virulence. *J Virol* 2012;86:13095-8.
- 58) Moncorgé O, Mura M, Barclay WS. Evidence for avian and human host cell factors that affect the activity of influenza virus polymerase. *J Virol* 2010;84:9978-86.
- 59) Ping J, Keleta I, Forbes NF, Dankar S, Stecho W, Tyler S, *et al.* Genomic and protein structural maps of adaptive evolution of human influenza A virus to increased virulence in the mouse. *PLoS One* 2011;6:e21740.
- 60) Hatta M, Hatta Y, Kim JH, Watanabe S, Shinya K, Nguyen T, *et al.* Growth of H5N1 influenza A viruses in the upper respiratory tract of mice. *PLoS Pathog* 2007;3:1374-9.
- 61) Cauldwell AV, Moncorgé O, Barclay WS. Unstable polymerase- nucleoprotein interaction is not responsible for avian influenza virus polymerase restriction in human cells. *J Virol* 2013;87:1278-84.

- 62) Massin P, van der Werf S, Naffakh N. Residue 627 of PB2 is a determinant of cold sensitivity in RNA replication of avian influenza viruses. *J Virol* 2001;75:5398-404.
- 63) Mehle A, Doudna JA. Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:21312-6.
- 64) Bortz E, Westera L, Maamary J, Steel J, Albrecht RA, Manicassamy B, *et al.* Host- and strain-specific regulation of influenza virus polymerase activity by interacting cellular proteins. *MBio* 2011;2:e00151-11.
- 65) Xu C, Hu WB, Xu K, He YX, Wang TY, Chen Z, *et al.* Amino acids 473V and 598P of PB1 from an avian-origin influenza A virus contribute to polymerase activity, especially in mammalian cells. *J Gen Virol* 2012;93:531-40.
- 66) Bao Y, Bolotov P, Dernovoy D, Kiryutin B, Zaslavsky L, Tatusova T, *et al.* The influenza virus resource at the National Center for Biotechnology Information. *J Virol* 2008;82:596-601.
- 67) Gabriel G, Dauber B, Wolff T, Planz O, Klenk HD, Stech J. The viral polymerase mediates adaptation of an avian influenza virus to a mammalian host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:18590-5.
- 68) Ilyushina NA, Kharenkov AM, Seiler JP, Forrest HL, Bovin NV, Marijuki H, *et al.* Adaptation of pandemic H1N1 influenza viruses in mice. *J Virol* 2010;84:8607-16.
- 69) Mänz B, Brunotte L, Reuther P, Schwemmle M. Adaptive mutations in NEP compensate for defective H5N1 RNA replication in cultured human cells. *Nat Commun* 2012;3:802.
- 70) Mänz B, Schwemmle M, Brunotte L. Adaptation of avian influenza A virus polymerase in mammals to overcome the host species barrier. *J Virol* 2013;87:7200-9.
- 71) Bi Y, Mei K, Shi W, Liu D, Yu X, Gao Z, *et al.* Two novel reassortants of avian influenza A (H5N6) virus in China. *J Gen Virol* 2015;96:975-81.
-