

The Development of Anti-inflammatory Drugs for Viral Diseases

Yoon Won Kim*

Department of Microbiology, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Gangwon-do, Korea

Viral disease is traditionally thought to result from an insufficient response of the host to infection, leading to increased replication of viruses and consequently disease. However, the disease is not the simple result of uncontrolled replication of virus. Indeed, the inflammatory response triggered by certain infection is frequently the cause of tissue damage and death. This inflammatory situation can be called as immunopathologic phenomena. By understanding the mechanisms which drive disease, novel therapies may be devised for treatment of patients. I will describe the situations of some viral diseases in which unwanted (excessive, misplaced or altered) inflammation causes immunopathologic phenomena and is responsible for disease induction. In these situations, I will also describe some candidates of antiviral drug which inhibit or modulate the inflammatory response to viral infection.

Key Words: Anti-inflammatory drug, Viral disease, Immunopathologic phenomena

저자는 바이러스 치료와 관련된 최신 논문으로 'The development of anti-inflammatory drugs of infectious disease. Discov Med 2010;10:479-88'을 읽고 이를 중심으로 이 분야에 대한 저의 견해를 아래와 같이 전달하고자 한다 (1).

요 약

바이러스 감염에서 현증 감염은 체내 면역계의 과도한 면역반응에 의한 바이러스 감염세포의 손상으로 인한 면역부작용인 병리학적인 변화 즉, 면역병리현상 (immunopathologic phenomena)에 의한 조직손상의 결과가 임상증세로 나타나는 경우가 대부분이다(간염, 뇌염, 일부 당뇨병 등). 대부분 건강한 사람에 대한 바이러스의 감염에서는 과도한 면역활성에 의한 부작용이 거의 없이 자연치유가 이루어진다. 이는 지금까지 알려진 세포매개성 면역반응유도에 따른 감염세포 파괴 외에 새로운 개념의 세포 내 항바이러스 및 세포생존 기전의 가능성을 제시

한다. 질병이 야기되는 기전을 이해한다면 새로운 치료법을 구상할 수 있을 것이다. 따라서 기존 항바이러스제의 부작용과 내성 등의 문제를 극복하고, 다양한 바이러스의 감염에 대하여 생체 내 항염증과 항바이러스 체계를 이용한 바이러스 질환 치료제의 개발이 가능하다.

해 설

전체 인류의 약 15%는 항상 급·만성 바이러스 질환을 앓고 있다. 인구 1인당 연간 5회 이상 감기, 설사, 인플루엔자(조류인플루엔자 포함, 매년 세계 25~50만 명 사망), 신종플루, 중증급성호흡기증후군(SARS), 폐렴, 뇌염, A형 간염, 호흡기세포융합바이러스(RSV) 감염증 등 급성 바이러스 질환에 감염되고, 세계인구의 10% 이상이 B형 간염(세계 4억 명 보유자와 매년 100만 명 이상 사망), C형 간염(세계 1.7억 명 보유자), 후천성면역결핍증후군(AIDS), Herpes, 자궁경부암 등 만성 바이러스 질환을 항상 앓고 있다 (1~4).

현존 약품의 한계에도 불구하고 항바이러스 치료제 시장은 현재 40조원의 시장규모를 형성하고 있다. 치명적인 SARS, 조류인플루엔자(AI), AIDS와 같은 유전적, 환경적 변이로 인한 새로운 바이러스 질환이 언제든지

Received: August 30, 2011/ Revised: September 2, 2011

Accepted: September 5, 2011

*Corresponding author: Yoon-Won Kim, Department of Microbiology, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Gangwon-do, 200-702, Korea.

Phone: +82-33-248-2633, Fax: +82-33-241-1664

e-mail: ywkim@hallym.ac.kr

출현할 가능성이 높다. 또한 평균수명 연장과 human immunodeficiency virus (HIV) 감염이나 면역억제치료에 의한 면역력이 저하된 인구가 늘어남에 따라, 기회 감염이 늘어나고 있으며 희귀 질환도 증가하고 있다. 따라서 항바이러스제는 신약개발에 따라 전세계적으로 100조원 이상의 거대 시장을 창출할 가능성이 높다.

현재까지 개발된 항바이러스 제제는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 화학요법제와 생체유래 내재성 제제가 있다. 화학요법제는 바이러스 증식의 특정 단계에 작용하여 그 증식을 억제한다. 하지만, 바이러스의 증식과 숙주세포의 생존에 필요한 대사과정이 서로 같거나 밀접한 관계를 가지고 있어서, 바이러스에만 선택적 독성(selective toxicity)을 나타내는 약제를 개발하는 것은 현실적으로 상당히 어렵다. 또한, 이들은 대부분 특정 바이러스에만 제한적으로 작용하며 여러 가지 부작용이 나타나고 내성 바이러스가 쉽게 출현하는 등의 많은 단점이 보고되고 있다.

대표적 생체유래 내재성 항바이러스 물질로는 바이러스 특이 항체와 인터페론이 있다. 특정 바이러스 표면의 단백질에 특이적으로 작용하는 항체는 면역반응에 의해 체내에서 생성되며, 바이러스 감염에 대해 매우 효과적인 치료제로 작용할 수 있다. 하지만, 특정한 바이러스에만 특이적으로 작용하므로 그 바이러스에 의한 감염에만 한정적으로 사용되며, 면역원의 변이 시 효과가 없고 생체 감염에서 해당 바이러스가 세포 밖에 있을 때에만 효과가 있으며 이미 감염된 세포를 치료할 수 없는 단점이 있다. 인터페론과 같은 사이토카인은 세포의 수용체에 작용하므로 다양한 바이러스에 효과가 있으며 내성 바이러스가 거의 출현하지 않는 장점이 있다. 하지만, 인터페론은 세포실험에서는 항바이러스 효과가 뛰어나지만, 생체 내 실험에서는 실제적인 효과가 미약한 단점이 있으며 이에 따라 과다 투여에 의한 항세포 작용이 나타나고, 또한 major histocompatibility complex (MHC)의 유도에 의한 바이러스 감염세포의 손상 유도 등 다양한 부작용이 보고되고 있어 임상에서는 사용범위가 상당히 제한적이다 (5). 이렇게 인터페론을 생체 내에 투여할 경우 항바이러스의 효과가 기대 이하인 이유는 지금까지 밝혀지지 않은 세포자극 항바이러스 조절 단백질들 간의 상호작용이 필요하기 때문이라는 가설이 제시되고 있다.

바이러스 감염에서 현증 감염은 체내 면역계의 과도한 면역반응에 의한 바이러스 감염세포의 손상으로 인한 면

역부작용인 병리학적인 변화 즉, 면역병리현상에 의한 조직손상의 결과가 임상증세로 나타나는 경우가 대부분이다(간염, 뇌염, 일부 당뇨병 등). 바이러스 감염질환으로 인한 질병의 발생과 사망은 병원체에 의한 숙주세포의 직접적 손상, 또는 병원체 및 감염세포에 대한 면역반응이 발생시키는 숙주세포의 손상이나 숙주 전체의 손상(사이토카인 폭풍 등)이 그 원인이 된다. 이렇게 숙주에 의한 손상은 면역세포들에 의해 과도하게 분비되는 염증 물질과 세포독성 때문에 나타난다 (1, 2).

2002년 말 SARS의 첫 번째 사례가 보고되었고 이듬해 SARS는 전 세계적으로 상당한 정도의 치사율과 사망률을 나타내었다. SARS는 코로나바이러스(coronavirus)의 새로운 변종인 SARS-CoV에 의해 발생되고, 지금까지 기록된 코로나바이러스에 의한 인간의 질병 중 가장 심각한 것이다. 대식세포(macrophages)를 비롯한 여러 염증유도세포들에 의한 과다면역반응이나 조절기능을 상실한 면역반응들이 코로나바이러스를 감염시킨 동물모델들의 병리현상에 중요하다는 것이 확인되었고, 다른 코로나바이러스 감염과 비교할 때 SARS의 심각한 증상은 면역병리현상에 기인한다고 추정되고 있다 (6).

바이러스 질환 중 피부나 점막에 생기는 일부 질환(예; 감기, 약한 플루)이나 면역기능저하자의 몸속에 생기는 질환(예; HIV 감염자의 면역기능저하에서 발생하는 거대세포바이러스(CMV) 관련 망막염)은 마치 세포배양실험에서와 같이 바이러스에 의한 직접적인 세포독성(direct virus cytotoxicity)의 결과이다. 그러나 일반적으로 몸속에 생기는 바이러스 질환은 바이러스 자체에 의한 세포손상보다는 대부분 면역세포침윤에 의한 면역병리현상이다. 즉, 모든 간염(A, B, C, D 등), 대부분의 뇌염, 바이러스에 의한 당뇨병, 심각한 플루, AIDS의 강력한 치료 후 나타나는 CMV 관련 포도막염(uveitis) 등은 이런 면역병리현상이다. 예를 들면, B형 간염 바이러스 감염에서는 대부분 면역작용에 의해 간세포에서 바이러스가 저절로 사라지고 항체만 생성되나, T 세포의 면역기능이 비효과적이라서 바이러스가 계속 간세포에서 증식하면 단기간에는 간기능 손상이 별로 없는 보균자 상태가 된다. 그러나 면역세포가 바이러스 감염 간세포를 인지하고 심하게 공격하면 간세포의 손상으로 활성 간염의 질병 상태가 된다 (2). 만성 B형 간염 감염자에 B형 간염 바이러스에 정상적인 면역반응을 가진 자의 골수를 이식하면 효과적으로 감염이 제어된다 (3). 이는 지금까지 알려진 T세포에 의한

간세포 제어가 아닌 생체 내 다른 치료기전을 암시한다.

바이러스에 감염되어 생체 내에서 분비되는 인터페론은 세포를 항바이러스 상태로 만들어 바이러스의 증식을 막지만, 일단 세포에 바이러스 단백질이 생성되면 감염된 세포의 MHC의 발현 유도 등으로 면역세포들의 침윤을 유도하여 바이러스 감염세포의 제거로 원인체를 제거한다 (5). 그러나 만약 바이러스에 감염된 세포가 생명에 필수적인 경우라면 세포손상 자체가 질병이 된다. 하지만, 피부 및 점막 질환을 제외한 대부분 바이러스성 질환의 경우 실제 생체 내에서 세포매개성 면역반응에 의해 유발되는 세포독성은 인터페론의 예상되는 작용기전에 비해 그렇게 심각하지 않다. 포유류 숙주는 두 개의 상관된 선천성과 적응성 면역을 사용하여 감염으로부터 개체를 보호하면서 면역병리를 최소화한다. 대부분 건강한 사람에 대한 바이러스의 감염은 과도한 면역활성에 의한 부작용이 거의 없이 자연치유가 이루어지며, 이는 세포매개성 면역반응유도에 따른 감염세포의 파괴를 수반하는 T 세포의 작용 외에 새로운 개념의 세포 내 항바이러스 및 세포생존 기전의 가능성을 제시한다. 따라서 기존 항바이러스제의 부작용과 내성 등의 문제를 극복하고 다양한 바이러스의 감염에 대하여 작용하는 생체 내 항염증과 항바이러스 체계를 이용한 바이러스 질환 치료제의 개발이 가능하다.

이를 위해 사이토카인 또는 항체 같은 생체유래 내재성 물질을 이용할 수 있다. 숙주세포 표면에 발현되는 수용체 등의 특정 단백질에 결합하는 리간드 및 항체는 수용체를 매개로 한 세포 내 신호전달을 억제하거나 유도함으로써 세포의 항바이러스 활성에 영향을 줄 수 있다. 이러한 항바이러스 질환 치료약의 조건은 염증반응을 감소시키면서 바이러스의 증식에는 영향이 없거나 감소시켜야 한다 (1).

그 예로 스타틴(statins)을 들 수 있다. 스타틴은 혈액 내 지방 감소제로 사용되고 있으나, 항염증작용이 있으며 심각한 인플루엔자 A의 사망률을 감소시킨다 (1). 또 다른 예로 항-PAF (phospholipid platelet activating factor)가 있다. PAF는 세포막 등에 있는 PAF 수용체(PAFR)에 반응하며, 다양한 바이러스(인플루엔자A, CMV, 만성C형 간염, HIV 등) 감염 시 증가하여 림프구 및 단백구를 모으고 혈관 투과성을 증가시켜 초기 염증 신호를 증가시킨다 (1). 실제 AIDS 환자에서 HAART (highly active antiretroviral therapy) 시 항바이러스보다 항PAF 활성이 나

타나서 증상이 감소된다. 인플루엔자 A 감염에서 PAFR 길항제(antagonist)를 투여하면 염증, 폐부종 및 사망률을 감소시키며, 바이러스 제거나 특이항체 형성에는 영향을 미치지 않는다. 심한 Dengue에서도 PAFR 길항제 투여 시 증상감소는 뚜렷하였지만 바이러스 증식차단은 일어나지 않았다. 또한 세균에 의한 패혈증(sepsis)에도 PAFR 차단제는 동물에서 생존율을 증가시킨다. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) 촉진제(agonist)는 당뇨병 등 대사 질환에 사용하는 약들이며, 항염증 효과가 있다 (1). PPAR- γ 촉진제는 RSV 감염 시 분비되는 IL-1 α , TNF- α , IL-6, GM-CSF, CXCL8 및 CCL5를 감소시켜 증상을 완화한다 (1, 4). 사망할 정도의 인플루엔자 A H5N1의 심한 감염에서 뉴라민분해효소(neuraminidase) 억제제와 함께 COX-2 길항제를 사용하면 상승효과가 나타난다.

한편 본 연구자는 바이러스에 감염된 생쥐의 비장에서 유래한 하이브리도마 세포에서 분비하는 바이러스 억제인자(virus suppressing factor, VSF)를 발굴하였는데, 이 단백질은 바이러스 입자에는 결합하지 않고 숙주세포의 수용체에 결합하여 다양한 종류의 바이러스 감염에 대해 효과적인 항염증 및 항바이러스 작용을 나타내었다 (7). 즉 세포 내 바이러스의 증식을 억제하면서, 바이러스항원 제시의 역할을 하는 MHC의 발현을 억제하여 인터페론과 달리 면역세포 침윤을 억제한다. 그러므로 바이러스 감염된 세포의 손상을 막아 현증 감염으로의 진행을 막는데 효과가 탁월하다. 인터페론의 수용체는 정상세포에 항상 있으나, VSF의 수용체는 정상세포에는 거의 없다가 바이러스가 감염되면 급격히 증가되므로 VSF는 바이러스에 감염된 세포에만 주로 작용하기 때문에 선택성이 매우 높다고 할 수 있다.

모든 생명체는 감염체에 대해 방어전략을 가지고 있으며, 우리는 감염에 대해 반응하는 숙주의 기전을 잘 이해할 필요가 있다. 위의 몇 연구결과는 염증반응을 조절하여 조직손상을 감소시키면서도 바이러스 제거를 감소시키지 않거나 증가시킨다. 이런 치료약후보는 최종적으로 인간의 항바이러스 치료제로 개발되어야 하지만, 심각한 바이러스 감염에서 염증의 치료는 연구개발해야 할 기본적인 방향으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Garcia CC, Guabiraba R, Soriani FM, Teixeira MM. The

- development of anti-inflammatory drugs for infectious diseases. *Discor Med* 2010;10:479-88.
- 2) Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol* 2010;58:258-66.
 - 3) Grimm D, Thimme R, Blum HE. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatol Int* 2011;5:644-53.
 - 4) Krilov LR. Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:27-32.
 - 5) Vezali E, Aghemo A, Colombo M. Interferon in the treatment of chronic hepatitis C: a drug caught between past and future. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:301-13.
 - 6) Anthony WL, Nalson LST, Ka-Fai T. How the SARS coronavirus causes disease: host or organism? *J Pathol* 2006;208: 142-51.
 - 7) Kim YW, Kim YJ, Choi YH, Ahn JY, Woo SD, Sin SW, *et al*. Novel anti-viral VSF protein and hybridoma producing the same. US patent 2009:US 7,514.082 B2.
-