

인터페론의 가축질병 치료와 예방에 대한 응용성(I)

全 茂 炯

家畜衛生研究所 研究官

[주] 본고는 I, II편으로 나누어져 있습니다. I편에는 1. 서언, 2. 성상과 작용기전, 3. 사람질병에 대한 응용, 4. 가축질병에 대한 응용, 5. 소질병편이 수록되고, II편에는 계속해서 나. 돼지 및 양질병, 다. 개 및 고양이 질병, 라. 닭질병, 5. 유전공학과 인터페론, 6. 문제점과 전망, 7. 맺는말, 8. 참고문헌을 수록합니다.

1. 서 언

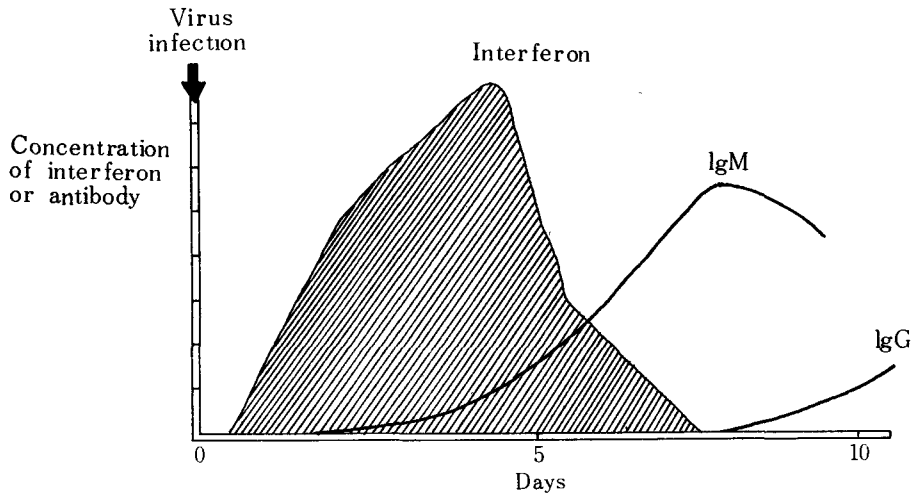
인터페론(interferon)이란 바이러스를 포함한 여러 미생물 및 그들의 부산물 또는 그와 유사한 합성물질을 동물체내에 있는 세포나 시험관내에 배양된 세포에 작용시켰을 때 그 세포로부터 생산되는 물질로써 인접세포로 하여금 바이러스감염을 저지시킬 수 있게 유도하는 단백질군을 말한다. 이는 1957년에 영국의 바이러스학자 Alick Isaac와 Jean Lindenman이 계란장노막세포에 인플루엔자 바이러스를 접종할 때 이와같은 물질이 생산되는 것을 확인하고 최초로 interferon이라 명명하였다.

인터페론은 바이러스가 동물체내에 침입했을 때 면역학적인 방어기전이 그 기능을 발휘하기 이전에 바이러스로부터 공격받은 세포에서 수 시간내에 생산되어 침입한 바이러스의 증식을 억제하므로써 감염을 저지시키는 중요한 방어역할을 담당하고 있다(그림 I). (Stewart II, Co-

lby, Krim 및 Sanders) 이러한 연유로 해서 1960년대에서 지금까지 인터페론을 이용한 바이러스성 질병 치료의 가능성에 대해서 많은 학자들이 연구를 해왔다. 특히 1970년대에 와서는 핀란드의 Cantell박사가 사람 백혈구 배양액에 Sendai virus를 감염시켜서 대량의 순수한 고농도의 인터페론을 생산하는데 성공하고, 이것이 바이러스성 질병 뿐만 아니라 종양성 질병 치료에도 좋은 임상효과를 나타낸다는 사실을 보고한 이래' 지난 10년간 인터페론의 생산, 역가검정, 임상응용 및 생물학적 성상에 대한 연구는 세계의 많은 학자들의 연구의 초점이 되어왔다. 특히 의학분야에서는 Fleming(1928)이 페니실린을 발명한 이래 가장 혁신적인 업적이 될 가능성이 있는 것으로 생각하고 막대한 예산과 인력을 투입하여 연구에 박차를 가하고 있는 실정이다. 또한 더욱 최근에는 유전공학기술을 이용하여 저렴하고 순도가 높은 인터페론이 시험생산되므로 해서 인터페론이 의학분야에 광

범위하게 응용될 가능성이 더욱 높아졌다.

수의학분야에서 인터페론에 대한 연구는 1960년 이후 유럽지역의 수의학자들을 중심으로 꾸준히 계속되어 왔고, 가축의 바이러스성 질병 치



(그림 1) 바이러스 감염후 체내면역 기구들이 기능을 발휘하기 이전에 인터페론이 감염된 세포에서 생산되어 방어기전에 중요한 역할을 담당함.

료와 예방에 응용할 목적으로 여러가지 인터페론을 시험생산한 바 있으며, 임상응용 분야에서도 괄목할 업적을 남겼으며, 오늘날까지 알려진 인터페론의 작용기전과 성상을 규명하는데 지대한 공헌을 해왔다(Colby 및 Morgan, Wiktor 등).

본 고에서는 지금까지 알려진 인터페론의 성상과 작용기전, 가축 및 사람의 각종 질병에 대한 임상응용 실태, 유전공학과 인터페론, 문제점과 전망에 대해 기술하고 관련된 문헌을 소개한다.

2. 성상과 작용기전

생체내에서나 시험관내에서 인터페론을 생산하기 위해서는 인터페론생산 유도인자(interferon inducer)와 백혈구, 섬유아세포등 적절한 세포가 있어야 한다.

interferon inducer로는 세포에 감염되는 각종 바이러스: 즉 Sendai virus, Newcastle disease virus와 같은 single-stranded RNA viruses; Reoviruses등의 double-stranded RNA viruses 및 DNA viruses가 있으며, 각종 핵산, 곰팡이 추출액, mitogens, 세포내에서 증식하는 세균 및 그 부산물, 합성된 저분자물질(tilorone, cationic dyes, AET등) 및 고분자물질(hypopolysaccharide, ds RNA, Polyr I, polyr C, poly IL L C 등) 등이 알려져 있다. (Stewart II, Colby, Pitha 및 Hutchinson).

인터페론의 명칭은 최근까지 섬유아세포와 백혈구에서 생산되는 것을 Type I 인터페론, immune T-lymphocyte에 mitogen으로 자극해서 생산된 것을 Type II 인터페론이라 하였다. 그러나 1980년대에 미국국립보건원에 의해서 백혈구인터페론을 interferon- α (IFN- α), 섬유아세포 인터페론을 interferon- β (IFN- β), immune 인터페론을 interferon- γ (IFN- γ)로 통일하여 명명하였다(표 1). 이러한 인터페론은 분자구조, 물리화학적 성상 및 항원성이 표 1에서 나타낸 바와 같이 각각 다르다(Stewart II, Lim). 특히 IFN- α 와 IFN- β 는 pH2.0의 강산처리와 56°C에서 30~60분간의 열처리에도 안정하나 IFN- γ 는 불안정한 특성이 있다. 오늘날까지 연구의 대상이 되어온 것은 주로 IFN- α 와 IFN- β 이었다. 그러나 최근에는 IFN- γ 가 다른 IFN보다 훨씬 높은 역가를 나타내며 임상효과도 우수하다고 보고되어 IFN- γ 에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

인터페론의 생물화학적 특성은 이 제재의 순수 분리와 동정이 어려워 오래동안 학자들간에 논란이 많았다. 최근까지 알려진 인터페론의 생물화학적 특성은 요약하면: 1) 광범위한 항바이러스작용(antiviral effects)이 있으며, 2) 각

Table I Biological Properties of Interferons (IFN)

Nomenclatures	Type I		Type II
	Leucocyte IFN (IFN- α)	Fibroblast IFN (IFN- β)	Immune IFN (IFN- γ)
Acid stability (pH 2.0)	+	+	-
Heat stability (56°C, 30-60')	+	+	-
Stimulant	viruses, RNA, Poly I. C., endotoxin	viruses, RNA, Poly I. C., endotoxin	mitogen, antigen
Antileucocyte IFN	+	±	-
Antifibroblast IFN	-	+	-
Tissue binding activity	-	±	N. P.

() = New nomenclature for interferons.

종 암질화에 대해 항암효과(anti-cancer-effects)를 나타내며, 3) 세포내에 기생하는 기생충(Toxoplasma, Sporozoa, Trypanosoma, Plasmodium 등)을 죽이는 효과가 있다. 4) 이러한 효과는 종특이성(Species-specific)이 있고, 5) 분자량은 20,000내지 34,000 dalton이고, 6) 150여개의 amino acid Sequences로 구성되는 glycoprotein이라는 것이 밝혀졌으며, Species-specific한 특성은 이 glycoprotein의 Carbohydrate molecules에 의해서 지배되는 것으로 알려져 있다(Stewart II, Colby 및 Morgan).

이 종특이성은 원칙적인 견해이며 여러 포유동물의 인터페론이 cross-species specificity가 있는 것으로 알려져 있다. 즉 사람인터페론이 사람에게 뿐만아니라 원숭이에게도 작용하며 소의 인터페론은 소외에도 사람, 원숭이 및 돼지세포에서도 항바이러스 효과를 나타낸다는 것이다.

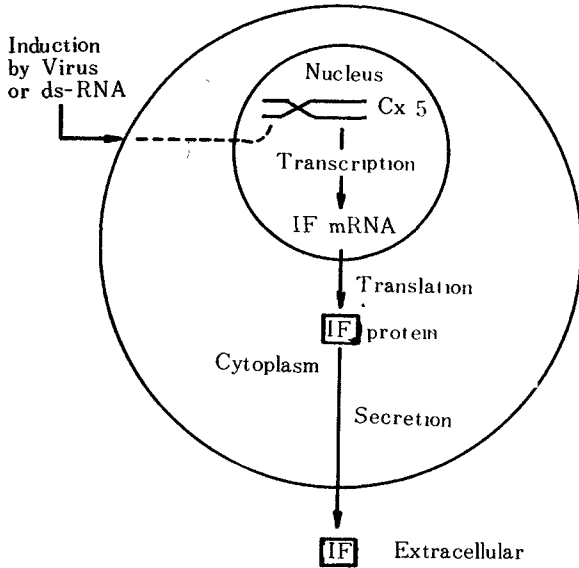
인터페론의 항암작용기전에 대해서는 아직도 불명한 점이 많으나 다음의 몇가지가 고려되고 있다; 1) 거식세포(macrophage)의 탐식능력을 항진 시킨다. 2) 항체생산세포를 감소시킨다, 3) 암면역에 중요한 감작된 T-lymphocyte의 세포독성(cytotoxicity)을 항진시킨다. 4) natural killer세포의 활성을 항진시킨다. 5) 항체의존성세포독성(ADCC)을 증강시킴, 6) 정

상 및 암세포의 분열을 억제한다. 7) 비특이 생체면역계를 증강시킴(Stewart II, Colby, Lim, Epstein).

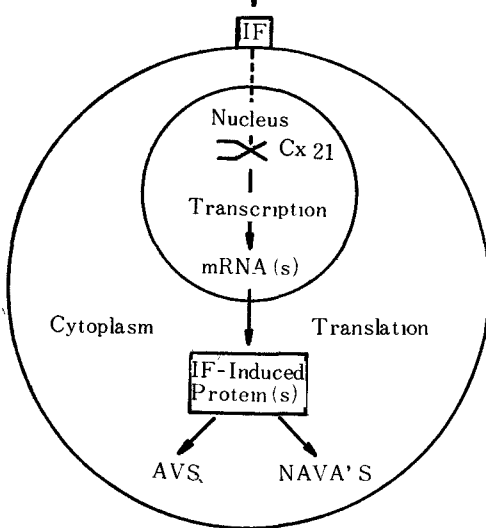
항바이러스작용을 유발하는 인터페론과 세포의 상호관계가 작용기전에 대해서는 1970년대에 많은 바이러스학자와 생화학자들에 의해 연구되어 왔으나 아직도 명확히 알려지지 않은 점이 많다. 지금까지 알려진 사실의 개요를 기술하면 다음과 같다(Colby, Stewart II, Friedman 및 Chang). 인터페론 유도인자의 분자가 세포의 세포막이나 핵에 작용하여 그림 2에서 도시한 바와 같이 세포유전인자(DNA)중에서 침묵상태에 있던 인터페론 생성 유전정보를 활성화시켜 mt-erfeon messengerRNA를 전사(transcription)시키고 이 messengerRNA의 유전암호를 아미노산으로 해석해서 interferon에 해당되는 단백펩티드(interferod)를 세포질내의 ribosome에서 합성(translation)하게 되고 일정한 과정(glycosylation)을 거친후 세포외로 분비된다. 분비된 인터페론은 인접세포의 세포막에 직접 작용하여 세포막의 분자구조를 변형시켜 바이러스의 침입을 방지하게 하든가, 또는 세포핵의 DNA의 유전정보기구를 자극하여 항바이러스단백(antiviral proten)생산을 위한 mRNA를 transcription하여 세포질에서 항바이러스단백을 생산(translation)하게 된다. 이 항바이러스 단백질은

ribosome에 결합해 있으면서 바이러스 분자가 세포내에서 전사(transcription) 또는 전이(translation)되어 합성되는 것을 저지하는 역할을 하며 인터페론의 작용을 나타내게하는 최종 물

INTERFERON INDUCTION



B. INTERFERON ACTION



(그림 2) 인터페론 (Human IFN- β)의 생성과 작용 기전 : 바이러스의 세포내 유입→DNA자극→IF mRNA생성→IF합성 및 분비→인접세포에 작용 → AVP mRNA형성→항바이러스 단백질생산→바이러스 증식억제 과정을 도시하였음.

질으로써 항바이러스작용외에도 세포분열의 저지, 인터페론의 생성을 증가 또는 저지시키는 역할과면역기전을 변형시키는 등의 기능을 발휘한다. 이러한 인터페론에 기인된 각종 생물학적 작용은 인터페론의 농도와 순도에 밀접한 관계가 있다. 즉 체내세포에서 생산되었거나 외부에서 주입해 준 순수한 인터페론의 양이 많으면 많을 수록 항바이러스작용이 강하고 지속시간도 길어진다(Stewart II, Epstein, Scott 및 Tyrrell).

3. 사람질병에 대한 응용

인터페론의 사람질병에 대한 임상응용 시험은 크게 2단계로 구분해 볼 수 있다. 즉 1957년 최초로 인터페론이 발견된 이후 1970년대 초반까지는 주로 바이러스성 질병의 치료와 예방 가능성에 대해서 연구하였고, 1970년대 초반 이후에는 암치료와 이의 면역학적 기전 연구에 집중되었다. 인터페론을 임상에 응용하고 그 효과를 측정하고 분석하는데는 항상 이 체계의 순도와, 고단위 인터페론을 대량 생산할 수 있는 방법이 문제가 되었다(Stewart II). 1970년대 이전에는 저역가의 인터페론을 여러형태의 바이러스성 질병에 응용하므로써 임상효과에 대한 명확한 결론을 내릴 수 없었으나, 1970년에 핀란드 국립보건원의 Cantell과 Mogensen이 사람백혈구를 이용하여 고역가의 인터페론을 대량 생산하고 정제방법을 수립하므로써 exogenous IFN(시험관내에서 생산된 인터페론)의 바이러스성 질병과 종양성 질병에 대한 임상응용이 본 계도에 올라갔다.

사람의 종양성 질병에 대한 임상시험은 1971년과 1972년에 스웨덴에 Karolinska병원에 근무 하던 Hans Strander가 Cantell박사로 부터 공급받은 사람백혈구인터페론을 골육종환자에 투여한 결과 65%의 완치율을 보였다는 성적을 보고한 이래 세계 각처에서 인터페론의 암환자에 대한 임상응용시험이 급속히 전개되었다. 그러나 사람암에 대한 인터페론의 치료효과는 치료군에 대한 대조군의 설정이 어렵고 그시험대상

Table 2. List of Human Diseases Demonstrating Positive Effects by Clinical Trials with Exogenous Interferons

<p>1. Virus diseases</p> <p>a. Prophylaxis Vaccinia (i. d.), Rhinovirus (i. n.), Influenza (i. n.), Respiratory virus (i. n.)</p> <p>b. Therapy Post-vaccinal skin lesion (omt), Vaccinal keratitis (e. d.), Herpes virus zoster (i. m.), Herpes keratitis (e. d.), Genital herpes lesions (omt.), Genital warts (omt.), disseminated herpes simplex (i. m.), Cytomegalovirus inclusion disease (i. v.), chronic hepatitis-B (i. m.), Congenital rubella syndrome (i. m.), Marburg virus (i. m.), Chronic rubella (i. m.), rabies (i. m.)</p> <p>2. Tumors</p> <p>acute leukemia (i. v.), Hodgkin's disease (i. m.), multiple myeloma (i. m.), juvenile larynx papilloma (i. m.), osteogenic sarcoma (i. n.), non-Hodgkin's lymphoma (i. m.), bladder papilloma (i. m.), meta- static breast cancer (i. m.), brain tumour (i. l.)</p>

administration; i. m. = intramuscular, i. n. = intranasal,
i. v. = intravenous, i. l. = intralesion, e. d. = eye drop,
omt. = ointment, i. d. = intradermal

이 제한되어 있어 직접적인 효과분석이 어려워 명확한 결론이 내려지지 않고 있으나, 대규모 임상시험이 현재 미국, 일본, 유럽국가등에서 진행중에 있어 2~3년내에 분명한 결말이 지워지리라 생각된다 (Scott 및 Tyrrell, Stewart II).

지금까지 인터페론투여에 의해서 예방 및 치료효과가 인정된 바이러스성 질병 및 종양성 질환을 열거하면 표 2와 같다 (Stewart II). 이런 질병중에서도 특히 최근에 인터페론의 임상치료효과가 분명히 인정된 질병으로는 유행성 바이러스성 각결막염과 바이러스성 피부질환등이 있으며, 바이러스성 호흡기질병 치료와 예방에 인터페론의 효과가 높이 평가되고 있다 (Scott 및 Tyrrell).

4. 가축질병에 대한 응용

가축질병치료와 예방에 인터페론을 응용하기 위한 본격적인 연구는 1960년대 말부터 영국, 프랑스, 독일, 벨지움, 체코슬로바키아, 불가리아등 유럽국가에 있는 수의학자들에 의해 연구되기 시작하였고, 1970년대에 들어와서는 미국을 포함한 세계 여러나라에서 연구를 수행하여

많은 업적이 나왔다.

오늘까지 이뤄진 인터페론과 가축위생분야와 연관된 연구의 경향을 대별해 보면; 1) 실험동물을 이용한 항바이러스 및 항암작용기전에 대한 연구, 2) 시험관내에서 인터페론 (exogenous IFN) 합성 기술개발, 3) 인터페론 유도인자에 의해 체내에서 합성되는 endogenous IFN 유도 생산기술개발, 4) 인터페론의 임상응용시험 등으로 요약될 수 있다.

설치류등의 실험동물은 1960년대 초반부터 바이러스성 또는 종양성 질병에 대한 exogenous 또는 endogenous IFN의 임상효과를 규명하기 위한 실험모델로서 광범위하게 이용되었고, 바이러스성 종양성 질병에 대한 IFN효과를 규명하는데 유효하게 응용되었다.

지금까지 가축의 생체나 배양된 동물유래 세포와 연관한 IFN에 대한 연구는 주로 고농도의 IFN생산과 IFN과 세포의 상호작용기전에 대한 연구에 치중해 있었다. 임상응용분야 시험을 수행한 질병으로는 소에서 전염성비기관염을 포함한 호흡기질병과 구제역, 돼지에서는 전염성 위장염, 개에서 광견병, 닭에서는 마릭크

병, 전염성후두기관염 등이 있었다.

가축질병 치료와 예방에 인터페론의 임상적 응용에 대해 서독의 Mayr 및 불가리아의 Toneva 박사 등은 exogenous IFN 투여 (passive interferinization)과 endogenous IFN 효과 (active interferinization)에 대해 서술하고 가축에서는 인체만큼 부작용문제가 심각하지 않고, exogenous IFN은 생산비가 비싸기 때문에 수의분야에서는 endogenous IFN에 의한 질병의 치료와 예방을 시도하는것이 더욱 바람직하다고 권장하였다. 특히 가축의 질병중에서도; 1) 감염에 기인된 신생동물의 사망을 감소시키고, 2) 비육초기에 있는 돼지와 소질병의 치료, 3) 전염요인이 복합적인 질병, 4) 혼합감염, 5) 만성질병, 6) 바이러스성 종양, 7) 비뇨생식기계 및 호흡기계 질병, 8) 장점막 및 피부계통의 바이러스성 질병의 치료와 예방에 응용성이 높을 것으로 생각 했다. 또한 endogenous IFN 유도인자로는 이종바이러스 (heterologous virus)의 개발과 응용이 바람직하다고 지적했다.

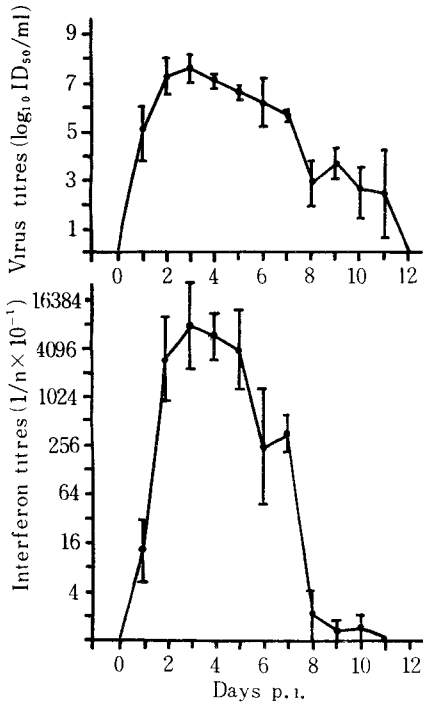
1970년이후의 이뤄진 가축별 인터페론의 임상연구가 관련된 보고를 중심으로 기술하면 다음과 같다.

가. 소질병

소질병에 대한 인터페론의 임상응용에는 바이러스성 호흡기질환과 구제역을 들 수 있다.

1970년에 루마니아의 Coman은 약독 IBR, bovine viral diarrhoea 및 parainfluenza-3 바이러스를 이용한 3가생독백신을 호흡기질병이 다발하는 우군에 접종했을 때 호흡기 질병발생이 감소하였으며 이것은 항체에 기인된 방어효과에서보다 인터페론에 기인된 것으로 생각하였다. 그후 서독의 Ahi 및 Straub 는 avirulent IBR/IPV 바이러스를 비강점막에 투여하였을 때 고농도의 인터페론이 국소점막에 형성되었고, 여러 병원성 미생물에 의한 호흡기 및 생식기 감염이 감소되었음을 관찰하였다. 1976년에 이들은 계속된 연구에서 avirulent IBR/IPV 바이

러스를 비강내에 접종한 후 구제역바이러스를 공격하였던 바 구제역바이러스 증식이 99% 저지되었고, 발병증세가 완화되었으며, 이 국부에 생긴 인터페론의 농도는 소의 호흡기점막에 침입하는 어떠한 바이러스도 막아낼 수 있을만큼 충분한 역가가 관찰됐다고 발표했다. 이와 유사한 연구결과는 미국의 Todd등도 발표하여, avirulent IBR 바이러스의 비강점종이 비점액종의 인터페론농도를 높여 접종후 3~4일에 최고에 달하였으며 강독 IBR 바이러스의 공격을 방어했다고 보고했다. 이와같은 바이러스성 호흡기성 질병에 대한 인터페론의 임상효과에 대한 기초성적을 토대로 하여 1975년대에 서독의 BAYERAG 연구소의 바이러스성 가축질병 연구팀이 최초로 'Bayferon' 이란 endogenous IFN inducer를 제조하는데 성공했다. 이 제제는 a live, apathogenic, highly passaged, interferon-inducing IPV 바이러스를 IFN inducer 로 해서 만든 것이므로 가축질병치료와 예방에 active interferinization (=endogenous IFN) 및 Parainfluenza (감염에 대해서 비특이하게 단기적으로 형성되는 체내방어기전의 증강현상)의 이론을 응용한 것으로서 종래의 생물학적제제와는 개념을 달리하는 제품이라 하겠다. 이 제제의 작용기전은 호흡기점막이나 생식기점막에 'Bayferon'을 분무하면 국소조직의 IFN 생산량이 증가됨으로써 IFN에 감수성이 있는 바이러스나 병원미생물의 감염을 광범위하게 막아주므로 치료 및 예방효과를 발휘하게 된다 (그림3). 이 제제에 대한 임상시험은 연구원, 임상수의사 및 양축가들에 의해서 폭넓게 실시되어서 그 효과가 인정되었다. 특히 BRD Complex (Bovine Respiratory Disease Complex)인 enzootic bronchopneumonia, shipping fever, crowding diseases의 예방과 치료효과가 확인되었고, parainfluenza virus, IBR/IPV, rhinovirus, adenovirus, bovine viral diarrhoea, Pasteurella spp. 에 기인된 발병과 증세를 완화시키는데 팔



(그림 3) 인터페론제제 Bayferon을 비강접종한후 비점액중에 인터페론과 inducer virus의 역가변화. 인터페론은 접종후 3~5일 사이에 최고 농도에 달했으며 감염방어 효과가 있었다

목할 효과가 있다고 알려져 있다(Rödder 등, Cummins 및 Rosenquist). 서독의 Kollman 과 Rodder는 Bayferon을 1974~1978년 사이에 수태율이 낮은 수천두의 비육우와 유우의 질내에 투여하였던 바 질염의 발생이 격감되고 수태율이 향상되었다고 보고하였다.

이와 유사한 active interferinization 요법에 대해 heterologous virus 인 avipox virus를 IFN inducer로 이용하여 crowding disease에 응용한 바 좋은 임상결과를 얻었다고 보고된 바 있고(Sommer), 약독parainfluenza-3 virus를 사용하여 스트레스 및 crowding에 기인된 질병의 발생을 감소시키는데 현저한 임상효과를 얻은 바도 있었다(Lang). 1980년에 불란서의 Jan 및 Asso는 송아지의 비강내에 UV-불활화 IBR 바이러스와 levamisole을 투여한 후 강독바이러스를 공격하였을 때 좋은 방어효과가 인정되었고, 영국의 Corbel은 Poly I:C를 접종하여 IFN을 생성시켜 부루셀라균 감염을

저지시킬 수 있었다고 보고한 바 있다.

구제역에 대한 인터페론의 임상응용에 대해서는 exogenous IFN의 투여효과에 대한 연구가 많이 있었다. 1970년과 1971년에 소련의 Gizatullin과 Syusyukin에 의해 각각 연구되었는데 전자는 기니픽에 exogenous 돼지 IFN을 접종한후 구제역바이러스를 공격했을 때 감염이 방어되었고, 뉴켓슬병바이러스를 기니픽에 직접 접종하여 endogenous IFN생산을 유도한 후에 강독을 공격할 때 방어율은 더욱 높았다고 보고했다. 후자는 소 신장세포에 약독구제역바이러스를 접종하여 IFN을 생산한 후 강독주를 공격했을 때 세포는 완전히 방어 되었으며 방어율은 배양온도에 따라 차이가 있었다고 보고했다. 그뒤 영국의 Seller 등은 돼지와 송아지에 구제역바이러스를 접종하기 전이나 또는 동시에 fungal double-stranded RNA를 복강내에 주입하면 체내에 INF이 생성되어 구제역바이러스 감염을 막을 수 있으며 방어효율은 접종한 RNA의 량과 관계가 있었다고 보고했으며, 이와 유사한 일련의 시험이 1973~1975년에 미국의 Richmond 및 Campbell에 의해서 이뤄졌다. 이들은 IFN inducer인 2-diethylamino-ethoxy TDH, polyribonosinic-polyribocytidylic acid를 마우스, 소, 산양, 돼지의 정맥에 주사한 후에 구제역강독주를 공격했을 때 마우스에서는 완전한 방어효과가 인정되었으나, 여타 동물에서는 효과가 분명하지 못하였다. 그러나 INF inducers와 구제역백신을 공동접종했을 때는 매우 현저한 방어효과가 발현됐다고 했다. 이와 비슷한 active interferinization에 의한 구제역 임상시험은 yeast에서 추출한 RNA 및 DNA물질로도 시도된 바 있었다(Lebedev). 한편 exogenous IFN에 대한 응용시험이 소련의 Litvinov에 의해 수행됐다. 그는 기니픽 뇌세포와 뉴켓슬바이러스를 이용하여 인터페론을 생산한 후 이것을 기니픽에 접종하고 구제역강독주를 공격했을 때 발병율과 증세가 현저히 감소했다고 발표했다.

(다음 호에 계속)