

## 한국인 HIV 감염자에서 분리된 HIV-1 Subtype A의 env 유전자 V3-V5 부위의 계통적 분석

국립보건원 바이러스질환부 면역결핍연구실

이주실\* · 김은영 · 강 춘 · 남정구 · 이성래 · 구본기 · 신영오

=Abstract=

### Phylogenetic Analysis of env Gene V3-V5 Region of HIV-1 Subtype A Isolates from Korean

Joo-Shil Lee\*, Eun-Young Kim, Chun Kang, Jeong-Gu Nam, Sung-Rae Lee,  
Bon-Ki Koo and Yung-Oh Shin

Center for AIDS Research, Department of Virology, National Institute of Health,  
Seoul 122-701, Korea

Phylogenetic analysis was conducted to monitor transmission of HIV and to investigate the genetic structure of primary isolates from 12 HIV-1 subtype A infected Koreans. The individuals infected with subtype A viruses had been diagnosed as HIV-1 seropositives during the period 1987 to 1995 and blood samples have been collected from 1991 to 1997. DNA of each individual was isolated from uncultured or cultured peripheral blood mononuclear cells. V3-V5 (0.7 kb) fragment of HIV-1 env gene was amplified by nested polymerase chain reaction and the PCR products were sequenced. The mean value of the divergence of nucleotide of HIV-1 env V3-V5 fragment was  $17.0 \pm 4.06\%$  (8.6~25.8%) within HIV-1 subtype A isolates from Koreans. This diversity was higher than those of African isolates ( $13.7 \pm 2.66\%$ ). In the phylogenetic tree, Korean subtype A isolates were not grouped together, but intermingled into African isolates. The results of this study suggested that HIV-1 subtype A variants be introduced from multiple sites of Africa into Korea and the big genetic diversity of Korea HIV-1 subtype A isolates may be further influenced by the range of geographic locations in which the infection occurred rather than the elapsed time between infection and collection of samples and the disease progression.

**Key Words:** HIV-1 subtype A virus, env V3-V5 region, Phylogenetic analysis

## 서 론

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)의

원인체인 human immunodeficiency virus (HIV)는 현재까지 2종이 발견되어 HIV type 1 (HIV-1)과 HIV type 2 (HIV-2)로 구분하고 있다 [1,4,7]. 이중 HIV-1이 전 세계적으로 널리 전파되어 있는 반면

접수 : 1999년 6월 16일

\*Corresponding author: Joo Shil Lee, Center for AIDS Research, National Institute of Health, Korea 122-701, #5 Nokbundong Eunpyungku, Seoul Fax: (02) 359-1397, E-mail: aidshiv@nuri.net

이 논문은 1998년도 국립보건원 조사연구사업 및 과기부 특정연구개발과제 (98-I-01-04-A-008)의 지원에 의하여 수행 되었음.

HIV-2는 주로 서아프리카 지역에서 발견되고 있다. HIV는 유전적 변이가 심하여 현재 HIV type 1 내에도 HIV-1의 M (major) group에 속하는 subtype A, B, C, D, E, F, G, H, I 등이 보고되었고 [3,17], M group과 유전적으로 50% 이상 차이가 있는 HIV-1 subtype O (outlier)가 발견되었다 [8]. HIV-2도 HIV-2 subtype A, B, C, D, E 등으로 구분되어진다. 또한 대륙별, 지역별로 HIV-1과 HIV-2의 유행하는 subtype이 다르다 [18]. HIV의 유전적 변이는 HIV 증식 과정 중의 높은 돌연변이율에 기인하며 이러한 다양한 항원성은 HIV 백신 생성에 중요한 문제점으로 인식되고 있다 [6,21]. 또한 백신문제 뿐만 아니라 HIV 감염 진단에도 HIV-1 subtype O 등이 기존의 HIV-1/2 진단시약에 80~90% 반응하여 새로운 진단제 생산을 야기시켰다 [16]. 더욱이 HIV의 type 뿐만 아니라 subtype에 따라 pathogenesis에 차이가 있을 것으로 추정되고 있으며 [10,11], 특히 HIV-1 subtype C의 경우 syncytium inducing (SI) phenotype의 비율이 다른 subtype에 비해 현저히 낮아 이러한 특성이 질병진전도에 차이를 가져올 것으로 생각된다 [23]. 따라서 앞으로 새로이 나타나는 변이주에 대하여 지속적인 monitoring이 필요하며 각 지역에 분포, 유행하는 HIV의 유전적 변이를 분석하는 것은 매우 중요한 일이다.

본 연구진은 앞서의 연구에서 국내에서 한국인과의 동성 또는 이성간 성접촉에 의해 감염된 군에서 유행하고 있는 HIV-1 subtype은 B임을 밝힌 바 있으며, 이들이 subtype B에서 하나의 sub group을 형성하고 있음을 보고하였다 [9,12]. 또한 국외에서 이성간 성접촉에 의해 감염된 군과 국외에서 감염된 것으로 추정되는 남편으로부터 감염된 여성에서는 subtype B 외에도 subtype A, C, D, E, G 등이 분리됨을 보고한 바 있다 [14]. Subtype이 HIV 전파율, 질병진전율과 상관관계가 있는가 하는 문제는 아직 밝혀지지 않았다. 우리 나라에 특이한 subtype B strain이 유행하게 된 것에 작용한 요인들에 관한 연구는 이러한 문제의 해답에 한 걸음 다가갈 수 있게 할 것으로 생각된다. 본 연구는 subtype B 이외에 국내에 유입된 다른 subtype에서도 subtype B와 유사한 양상을 나타내는지를 조사하고자 우리 나라 감염자로부터 분리된 HIV-1 subtype A 국내 분리주 12주를 외국에서 분리된 HIV-1 subtype A와 비교하여 이들의 유입 경로, 유전적 다양성 등을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

1987년부터 1998년 12월까지 발견된 우리 나라 HIV 감염자 847명 중에서 HIV의 유전적 분석이 시도된 79명 중 HIV-1 subtype A에 의해 감염된 것으로 조사된 12명을 연구 대상으로 하였다.

### 2. Genomic DNA 분리

중합효소연쇄반응의 주형으로 사용하기 위하여 HIV 감염자의 혈액으로부터 peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)를 Ficoll-Hypaque density gradient centrifugation으로 분리하고 이들로부터 genomic DNA를 분리하였다. DNA 분리를 위해서는 IsoQuick (Nucleic Acid Extraction kit; ORCA Research, Inc)를 사용하였으며 분리된 DNA는 260 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

### 3. 중합효소연쇄반응

HIV *env* 유전자를 증폭시키기 위하여 nested PCR을 수행하였다. DNA 증폭을 위한 반응조건과 primer 등은 Delwart 등의 방법을 변형하여 사용하였다 [5]. 이 과정을 간단히 기술하면 PCR 반응은 최종농도가 10 mM Tris-Cl, pH 8.3, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 pmole의 각 primer, 200 mM dNTPs, 0.5 U Taq polymerase (BM, Mannheim, Germany)가 첨가된 반응액에 genomic DNA 1~2 µg을 가하고 ddH<sub>2</sub>O로 반응액을 50 µl로 조절하여 first PCR을 수행하였다. 반응조건은 94°C 1분, 55°C 45초, 72°C 1분간 32 cycle을 반복한 후 72°C에서 5분간 final extension 하였다. First PCR 반응액 2 µl를 DNA 주형으로 하여 second PCR을 수행하였다. 반응조건은 MgCl<sub>2</sub>의 농도를 1.8 mM로 조절하여 25 cycle을 수행한 것을 제외하고는 first PCR과 동일하였다. First PCR의 ED3과 ED14 primers는 *rev*의 첫번째 exon으로부터 *env*의 gp41 coding region을 포함하는 2.0 kb fragments를 증폭하고 [ED3 (5'-TTAGG-CATCTCCTATGGCAGGAAGAAGGGG; 5956-5985 of the HIV-1 HXB2 genome: GenBank accession No. K03455), ED14 (5'-TCTTGCCTGGAGCTGTTGATGCCCCAGAC; 7960-7931)], ES7과 ES8을 사용한 second PCR에 의해 *env* gene의 V3-V5 region을 증폭하였다 [ES7 (5'-tataaaacgacggccagtCTGTTAAATGGCAGTCTAGC; 7001-7020), ES8 (5'-cagg aaacagc-

tatgaccCACTTCTCCAATTGTCCCTCA; 7647-7667)]. Second PCR에 의해 증폭된 DNA fragment를 확인하기 위하여 1% agarose gel에서 TAE buffer로 100 V에 40분간 전기영동한 후 ethidium bromide용액 (0.5 µg/ml)으로 염색하여 UV transilluminator로 관찰하였다.

#### 4. 염기서열 결정

*env* 유전자의 염기서열 결정은 PCR product를 직접 주형으로 사용하기 위하여 second PCR product를 PEG를 이용하여 정제하였다. 간단히 서술하면 PCR product에서 mineral oil을 제거하고 새 tube로 옮긴 후 20% (w/v) PEG 8000과 2.5 M NaCl을 60 µl 첨가하고 37°C에서 10분간 정치하였다. 10분간 원심분리하여 상층액을 제거한 후 80% ethanol 500 µl로 pellet을 세척하였다. 5분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 pellet을 건조시킨 후 멸균 증류수 25 µl에 녹였다. 염기서열은 정제된 DNA를 2종의 forward primer [*env*52: 5'-TTAAATGGCAGTCTA-GCAGAA; corresponding to positions 7004-7024 of the HIV-1 HBX2 genome (GenBank accession No. K03455) and V3F: 5'-CCTCAGGAGGGGACCCAG-AAA; positions 7315-7335]와 2종의 reverse primers (*env*31: 5'-CACTTCTCCAATTGTCCCTCAT; positions 7647-7668 and ED33: 5'-TTACAGTAGAAAA-TTCCCCTC; positions 7359-7380)를 사용하여 Dye terminators cycle sequencing core kit를 이용하여 반응시킨 후 ABI Prism 377 DNA sequencer (PE Applied BioSystems, Foster City, CA)로 분석하였다.

#### 5. Phylogenetic analysis

분리주간의 유전적 거리를 계산하기 위하여 DNASTar package에 있는 MegAlign program을 이용해 Clustal V method로 정렬하고, neighbor-joining method로 정렬된 분리주들의 phylogenetic tree를 확인하므로써 이들의 유연관계를 분석하였다. Subtype을 결정하기 위하여 subtype A에서 H의 15주를 reference (A: U455: M62320; 92UG037.1: U51190, B: JRFL: U63632; HXB2: U03455; OYI: M26727; RF: M17451, C: ETH2220: U46016; 92BR025.8: U52953, D: NDK: M27323; ELI: K03454; Z2Z6: M22639, E: CM240: U54771, F: 93BR020.1: AF005494, A/G: 92NG083: U88826 and H: 90CR056.1: AF005496)로 사용하였고 우리 나라에서 분리된 subtype A 뿐만 아니라 외국주와 비교하기 위하여 미국 NIH

의 Blasta database에 등재되어 있는 subtype A 분리주 중 임의로 14주 (U09127, U08794, H-AUGenv, H-AU4env, U48628, U72060, X72025, X80449, X85040, A-AF06-1, A-U34049, A-X72059, A-X72064, A-X90918)를 선택하여 비교 분석하였다.

## 결 과

### 1. 국내 HIV-1 subtype A 감염자의 역학적 특성

국내 HIV-1 subtype A 감염자 12명의 발견 당시의 평균 연령은 38.4세로 31세에서 47세의 연령분포를 나타내었다. 성별로는 남성이 10명이고 여성이 2명이었다. HIV-1 subtype A에 감염된 남성 10명은 모두 국외에서 감염된 것으로 추정되었다. 즉, 10명 중 9명이 외향선원으로 이중 6명은 아프리카에서 3명은 아프리카와 유럽에서 성경험이 있으며 다른 한명도 아프리카에서 근무하면서 성경험이 있었는데 국가별로는 가나, 카메룬, 라스팔마스, 아이보리코스트, 자이레 등이었다. 또한 1명은 아프리카에서 수혈에 의해 감염된 것으로 조사되었다. 2명의 여성은 외국에서 감염된 남편으로부터 감염되었다. 이들의 발견 당시 CD4<sup>+</sup> T cell count는 평균  $643 \times 10^6$  cell/L (361 -  $1111 \times 10^6$  cell/L)이었으며, 본 연구에 사용된 PBMCs는 감염 진단 후 평균 2.8년 후에 분리되었다 (Table 1).

### 2. 국내 HIV subtype A 분리주의 염기서열 특징

국내 감염자로부터 분리된 HIV-1 subtype A 12주의 *env* 유전자 gp120 V3에서 V5 부위를 효소연쇄중합반응에 의해 증폭하고 V3-V5 부위의 약 550 base pairs의 염기서열을 결정하였다. 이중 KR 369의 경우 subtype A인 것으로 나타났지만 염기서열의 변이가 너무 심하여 본 연구의 결과 분석에서는 제외하였다. Table 2에 나타낸 바와 같이 국내에서 분리된 subtype A 11주의 염기서열에서의 변이는 평균  $17.0 \pm 4.06\%$  (8.6~25.89%) 이었다. 미국 NIH의 Blasta에 등재된 HIV-1 subtype A 중 본 연구에서 사용한 14주의 subtype A 분리주는 캐나다에서 분리된 1주를 제외하고는 모두 아프리카에서 분리된 것으로 국가별로는 우간다, 중앙 아프리카 공화국, 아이보리코스트, 가봉 등이다. 국내주와 외국주간의 염기서열에서의 변이는 평균  $15.3 \pm 3.43\%$  (7.1~23.9%) 이었으며, 외국주간의 염기서열 변이는 평균  $13.7 \pm 2.66\%$  (3~17.7%) 이었다. 본 연구 결과에서 아프리카 대륙

**Table 1.** Epidemiological data of HIV-1 subtype A isolates from Korean

Isolates	Gender	Age	Risk Factor <sup>a</sup>	Presumed site of Infection	Occupation	Detection <sup>b</sup>		Sampling	
						Time (month/year)	CD4+T cell count/ $\mu$ l	Time (month/year)	CD4+T cell count/ $\mu$ l
KRA822	M	37	Transfusion	Africa	Seaman	12 / 88	ND	7 / 93	547
KRA908	M	47	HTS / MP	Africa/Europe	Seaman	5 / 89	ND	7 / 97	85
KRA915	M	41	HTS / MP	Africa/Europe	Seaman	7 / 89	1111	6 / 97	55
KRA919	M	48	HTS / MP	Africa	Seaman	8 / 89	792	11 / 91	354
KR024	M	41	HTS / MP	Africa	Worker	7 / 90	995	6 / 96	697
KR136	M	30	HTS / MP	Africa	Seamen	10 / 92	334	10 / 92	334
KR230	M	32	HTS / MP	Africa	Seaman	9 / 92	658	9 / 95	765
KR254	M	31	HTS / MP	Africa	Seamen	9 / 92	710	9 / 92	710
KR369	F	39	HTS / HP	Korea	Housewife	12 / 93	ND	10 / 95	85
KR566	M	43	HTS / MP	Africa	Seamen	11 / 95	361	11 / 95	361
KR503	M	33	HTS / MP	Africa/Europe	Seaman	9 / 95	370	9 / 95	370
KR567	F	39	HTS / HP	Korea	Housewife	9 / 95	434	3 / 96	375

a: HTS, Heterosexual; MP, multiple partners; HP, heterosexual partner of HIV-1 positive individual  
 b: Detection, Date of diagnosis, ND: Not Done

**Table 2.** Interpatient nucleotide distances in the *env* gene

Region of envelope	Pairwise comparison of subtype A isolates	% Difference		
		n	Mean	Range
V3-V5	Within Korean	11	17.0 $\pm$ 4.06	8.6~25.8
	Within Reference	19	13.7 $\pm$ 2.66	3~17.7
	Between Korean and Reference	30	15.3 $\pm$ 3.43	7.1~23.9

의 여러 국가에서 분리된 subtype A의 염기서열에서의 평균 변이율 보다도 국내에서 분리된 subtype A의 평균 변이율이 더욱 높았다.

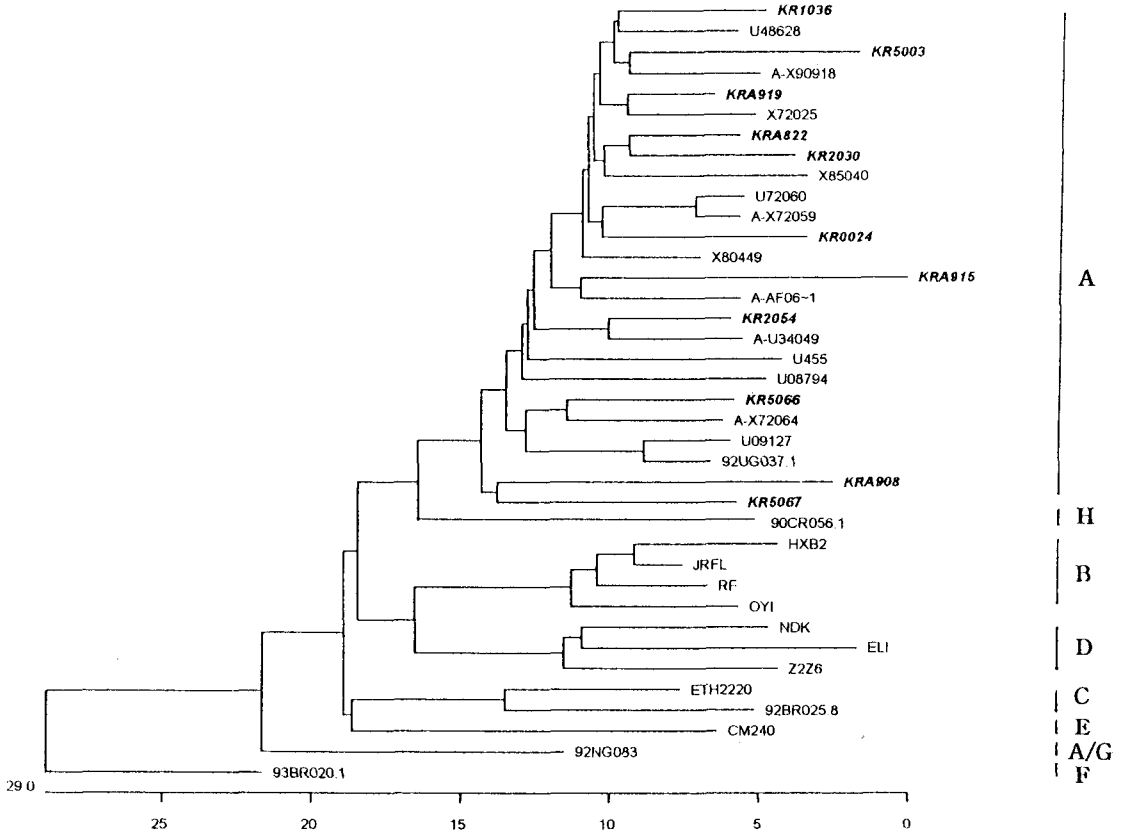
3. 국내 HIV-1 subtype A 분리주의 deduced 아미노산 서열 분석 및 계통분석

감염자의 역학자료에서 추측할 수 있듯이 이들 subtype A 분리주는 감염된 지역의 유행주를 반영하였다. 본 연구에서 분석된 11주는 Figure 1의 phylogenetic tree에서 나타난 바와 같이 국내주끼리 subcluster를 형성하기 보다는 여러 국가의 분리주 사이로 섞여 들어가며, 외국의 분리주 중에서 특별히 가까운 것은 찾을 수 없었다. 또한 Figure

2에 subtype A 국내 분리주의 아미노산 서열을 정렬하였다. 조사된 11주 모두 V3 loop이 35개의 아미노산으로 구성되어 아미노산이 결실되거나 첨가된 것은 없었다. V3 crown tetrapeptide는 subtype A에서 가장 많이 발견되는 GPGQ가 9주, 그리고 GPGR과 GPGK가 각각 1주에서 발견되었다. V3 octameric tip의 consensus는 RIGPGQTF로 HIV-1 database에 있는 subtype C sequence와 비슷하였다 [2]. V3-V5 부위의 모든 cystein은 잘 보존되어 있었다.

고 찰

일반적으로 HIV의 유전자 염기서열의 변이 정



**Figure 1.** Phylogenetic analysis of the V3-V5 region of HIV-1 *env* gene from 11 subtype A isolates from Korean (bold shaped) and 32 reference sequences consisting of 15 distinct HIV-1 clade from HIV-1 Database, and 17 different subtype A references obtained by BLAST search with Korean isolates. All sequences were obtained from the Los Alamos HIV Database. The length of horizontal lines connecting one sequence to another is proportional to the divergence between the sequences. The tree was constructed using MegAlign.

도는 바이러스가 일정 유행 지역에 유입된 기간을 반영한다 [26]. 아프리카에서 발견되는 HIV-1 strain은 유행하는 subtype이 다양한데 [25], subtype A는 중앙 아프리카와 서부 아프리카에서 유행하고 있다. Rayfield 등의 연구 [24]에 의하면 우간다에서 조사된 594명의 HIV 감염자 중 57.4%가 subtype A에 감염되었고 이들 분리주의 C2-V3 부위의 변이는 평균 13% (6~21%)로 나타났으며, 탄자니아의 HIV-1 V3 neutralization domain에서의 아미노산 서열의 변이는 19%에 달했다 [27]. 앞서 기술된 아프리카와는 달리 최근에는 러시아를 비롯한 구 소련 연방의 Intravenous Drug Users에서 subtype A가 빠른 속도로 전파되고 있는데, 남부 우크라이나 지역에서 분리된 1993년도 가검물에서 gp 120 C2-V5 부위의 평균 변이율이 7.50%, 1996년 가검물에서 3.86%로 보고되었으며 [19], Kaliningrad 지역에

서는 0.5%의 변이율을 보고하고 있다 [15]. 이러한 연구들은 아프리카에서 subtype A의 epidemic이 상대적으로 오래 전에 일어났으며 러시아와 같이 짧은 기간 동안 새로운 epidemic이 급격히 일어나는 지역에서의 분리주의 변이율은 매우 낮음을 제시한다.

그러나 우리 나라는 *env*의 V3-V5 부위의 변이 정도가 평균 16.8% (n=8, 12~22.9%)로 우간다와 비교하여도 더 큰 변이율을 나타내었을 뿐만 아니라, 국내 분리주 내에서 보다 오히려 국내주와 외국 분리주간의 변이율을 조사하였을 때 평균 변이율이 평균 14.7% (8.6~21.1%)로 국내주간의 변이율 보다 더 낮게 나타났다. 또한 Figure 1의 phylogenetic tree에서 국내 subtype A는 국내 분리주간의 유연관계가 가까운 것이 아니고 오히려 국내주와 외국주간의 유연관계가 더 가까움을 나타내



었다. 이 결과는 subtype A에 감염된 사람의 추정 감염 지역을 반영한다. Table 1에 표시한 바와 같이 subtype A에 감염된 국내 감염자의 대부분은 외향선원과 그들의 부인으로 이들은 아프리카 지역에서의 성접촉에 의해 감염된 것으로 추정된다. 따라서 국내 HIV-1 subtype A 분리주의 유전적 변이율이 높은 것은 우리 나라에 subtype A의 유입이 오래 전에 이루어져 발생한 것이 아니라 subtype A strain의 유입이 다양한 지역으로부터 이루어졌음을 반영한다고 생각된다. 이러한 현상은 국내에서 분리된 subtype E 분리주에서도 관찰된다. 즉, 국내에서 분리된 subtype E 분리주는 국내 분리주 보다는 외국주, 특히 아시아의 분리주와 유연관계가 가까움을 나타내었다 (unpublished data). 우리 나라와 유사한 경우가 필리핀의 예이다. 필리핀은 동남아시아에서 HIV 유병율이 매우 낮은 국가이고 최초의 HIV 감염자 발견 시기와 HIV-1 subtype의 분포도 우리 나라와 비슷하다 [22]. 필리핀은 우리 나라와는 달리 특별한 유행주는 보이지 않지만 유행하는 HIV-1 subtype은 B이고 subtype A와 E를 비롯한 다양한 subtype이 발견되는 상황이 유사하다. 필리핀에서 보고된 subtype A의 변이율 (n=3, 12.8%, 0.9~18.7%)이 아프리카와 유사한 정도로 다양하다고 보고되었다. 그러므로 우리 나라와 필리핀과 같이 유병율과 발생률이 낮고 해외에서 감염되어 유입되는 빈도가 상대적으로 높은 나라에서는 HIV의 다양성은 감염이 일어난 지역의 지리적 분포의 영향을 더 받을 수 있다.

HIV-1 subtype A의 연구는 subtype B 또는 E에 비하여 상대적으로 연구, 보고된 것이 적다. Subtype B는 미주와 서부 유럽에서 유행하기 때문에 일찍부터 연구되었고, subtype E는 태국에서 발견되기 시작하여 1990년대 초부터 급격히 빠른 속도로 동남아시아 전역으로 전파되었기 때문에 백신 대상주로서 많이 연구되었다 [20]. 그러나 실제적으로 HIV에 감염되어 있는 인구와 또한 새로이 감염되는 인구를 고려할 때 subtype A는 subtype C, E와 더불어 가장 큰 부분을 차지하고 있다. 이러한 이유로 subtype A에 대한 연구가 지속적으로 심도있게 진행되어야 한다. 우리 나라는 국내에서 성접촉에 의해 감염된 사람은 이성과 동성을 막론하고 거의 모두 subtype B에 감염되어 있고 외국에서 감염된 사람과 그들의 부인에서는 non B가 발견된다 (A, C, D, E, G, H) [13,14]. 우리 나라의 HIV 감염자의 감염 추정 지역 등의 역학적 특성을

고려하면 국내 감염자 약 850명 중 상당수가 subtype A에 감염되어 있을 것으로 추정된다. 국내 HIV 분리주의 subtype에 대하여 연구된 보고에 의하면 국내 유행주인 subtype B를 제외하고 non B 중에서는 subtype A가 가장 많이 분리되는 것으로 보고되고 있다 [9,13]. 비록 앞서의 연구가 역학적으로 대상군을 설정하여 연구된 것이 아니라고 하여도 우리 나라 HIV 감염자의 역학적 특성을 고려하면 국내 유입된 non B 중에서는 subtype A가 가장 많은 비율을 점유한다고 추정된다. 앞으로 이들 non B strain이 국내에 어떻게 전파되는가를 추적하여야 한다. 아직까지 외국에서 감염된 군에서 국내 유입의 일차적인 대상자는 그들의 배우자 또는 동거인에 국한되었으나 최근에 유흥업소에 종사하는 여성이 subtype E에 감염되었음이 발견되었기 때문에 향후 HIV-1 유행주가 어떻게 변화할지는 미지수이다.

Subtype과 HIV의 전파율 또는 질병진전과의 상관관계에 대하여는 높은 관심만큼 많은 논쟁이 있어 왔다. 우리 나라에 특이한 subtype B strain이 유행하게 된 것에 작용한 요인과 이러한 유행주와 우리 나라의 낮은 HIV 유병율과의 관계 유무, 그리고 이들의 질병진전도와와의 관계 등이 앞으로 연구되어야 할 것이다. 국내에서 분리된 subtype A와 E strain의 연구에 의하면 이들은 모두 감염 지역의 유행주를 반영하고 있으므로 이러한 결과와 연관하여 우리 나라에 특이한 subtype B strain이 유행하게 된 것에 작용한 요인들 중 가장 쉽게 생각할 수 있는 것은 우리 나라의 HIV 감염 초기에 현재 유행하는 subtype B strain이 유입되었다는 가정이다. 그러나 본 연구진의 subtype B의 연구 결과에서 우리 나라의 HIV 감염 초기 즉 1980년대 말에서 90년대 초에 분리된 분리주는 현재 유행하는 strain과 달라 이러한 strain 중 어떤 요인에 의해서 현재의 유행주가 선택되었는가를 연구할 필요가 있다고 생각한다. 또한 바이러스의 성장과 질병진전과의 연관성을 연구하는데 있어서 숙주인 사람의 유전적 성상이 단일민족으로 유사한 가운데 서로 다른 subtype에 감염된 group 간의 질병진전도의 차이, survival의 차이 등에 대한 지속적인 연구가 요망된다. 따라서 우리 나라 HIV-1 subtype의 분포와 이들의 변화를 monitoring하여 HIV 감염 위험군의 양상 변화를 파악하여야 한다고 생각된다.

## 결 론

우리 나라에 유입된 HIV-1 subtype A는 아프리카의 여러 지역으로부터 유입되어 일차적으로 감염자의 배우자 또는 동거인에게 전파되는 양상을 보이고 있다. 현재 우리 나라의 HIV-1 유행주인 subtype B가 subtype B 내에서 뚜렷한 subcluster를 이루는 것과는 달리 subtype A strain에서 특별한 유행주는 발견되지 않았으며, 염기서열을 비교하였을 때 오히려 아프리카 분리주와 유사하였다. 국내에서 분리된 Intra subtype A의 gp120 유전자의 V3-V5 부위의 염기서열 변이는  $17.0 \pm 4.06\%$  (8.6~25.8%)로 매우 크며 이는 subtype A가 유입된 지역이 지리적으로 다양함을 반영한다. 우리나라 HIV 전파 경로를 파악하고 백신주의 선정 등을 위하여 국내 유행주의 지속적인 monitoring이 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W and Montagnier L: Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**: 868-871, 1983.
- 2) Blouin JC, Guzman EA and Foley BT: Global variation in the HIV-1 V3 region. In: *Human Retroviruses and AIDS 1996. A Completion and Analysis of Nucleic Acid and Amino Acid Sequences* (Myers G, Foley B, Mellors JW, Korber B, Jeang KT and Wain Hobson S, eds.) Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, pp. III-77-III112, 1996.
- 3) Bobkov A, Cheingsong-Popov R, Garaev M, Rzhgninova A, Kaleebu P, Bedddows S, Bachmann MH Mullins JI, Louwagie J, Janssens W, van der Groen G, McCutchan FE and Weber J: Identification of an Env G subtype and heterogeneity of HIV-1 strains in the Russian Federation and Belarus. *AIDS* **8**: 1649-1655, 1994.
- 4) Clavel F, Guetard D, Vezinet-Brun F, Chamaret S, Rey M, Santos Ferriera MO, Laurent AG, Dauget C, Katrama C, Rouzioux C, Kratzman D, Champalimaud JL and Montagnier L: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* **262**: 1257-1261, 1986.
- 5) Delwart EL, Herring B, Rodrigo AG and Mullins JI: Genetic subtyping of human immunodeficiency virus using a heteroduplex mobility assay. *PCR Methods Appl* **4**: S202-S216, 1995.
- 6) Esparza J, Osmanov S, Kallings LO and Wigzell H: Planning for HIV vaccine trials: the World Health Organization perspective. *AIDS* **5** (suppl 2): S159-S163, 1991.
- 7) Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M and Haynes BP: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* **224**: 500-503, 1984.
- 8) Gurtler L, Eberle J, von Brunn A, Knapp S, Hauser HP, Zekentz L, Tsague JM, Selegny E, Kaptue L: A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* **68**: 1581-1590, 1995.
- 9) Kang MR, Cho YK, Chun JS, Kim YB, Lee IS, Lee HJ, Kim SH, Kim YK, Yoon KJ, Yang JM, Kim JM, Shin YO, Kang C, Lee JS, Choi KW, Kim DG, Fitch WM and Kim SY: Phylogenetic analysis of the nef gene reveals a distinctive monophyletic clade in Korean HIV-1 cases. *J AIDS Hum Retrovirol* **17**: 58-68, 1998.
- 10) Kanki P: Epidemiology and natural history of human immunodeficiency virus type 2. *AIDS: Biology, Diagnosis, Treatment and Prevention*, fourth edition by Vincent T. Devita, Jr., Samuel Hellman and Steven A. Rosenberg, Lippincott-Raven Publishers. p127-135, 1997.
- 11) Kanki PJ, Hamel DJ, Sankale JL, Hsieh Cc, Thior I, Barin F, Woodcock SA, Gueye-Ndiaye A, Zhang E, Montano M, Siby T, Marlink R, NDoye I, Essex ME, MBoup S: Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis* **179**(1): 68-73, 1999.
- 12) Kim EY, Cho YS, Maeng SH, Kang C, Nam



- JG and Lee JS:** Characterization of V3 loop sequences from HIV type 1 subtype B in South Korea: Predominance of the GPGS Motif. *AIDS Res Hum Retroviruses* **15(7)**: 681-686, 1999.
- 13) **Kim YB, Cho YK, Lee HJ, Kim CK, Kim YK and Yang JM:** Molecular phylogenetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains obtained from Korean patients: env gene sequences. *AIDS Res Hum Retroviruses* **15(3)**: 303-307, 1999.
- 14) **Lee JS, Kim EY, Nam JG, Kee MK, Choi BS, Kim SS, Kang C, Goo BK, Shin YO:** Molecular Epidemiology of HIV-1 infection in Korea. Abstract 4-5. The Korean Society Infectious Disease Annual Meeting, 1998.
- 15) **Liitsola K, Tashkinova I, Laukkanen T, Korovina G, Smolskaja T, Momot O, Mashkilleysen N, Chaplinskis S, Brummer-Korvenkontio H, Vanhatalo J, Leinikki P and Salminen MO:** HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad. *AIDS* **12**: 1907-1919, 1998.
- 16) **Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, Ingrand D, Saragosti S, Courouce AM, Brun-Vezinet F, Simon F:** HIV-1 / HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. *Lancet* **343(8910)**: 1393-1394, 1994.
- 17) **Meyers G, Kober B, Berzofsky JA, Smith RF, Pavlakis GM and Wain-Hobson S:** Human retroviruses and AIDS. A completion and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, N.M, 1993.
- 18) **Miura T, Sakuragi J, Kawamura M, Fukasawa M, Moriyama EN, Gojobori T, Ishikawa K, Mingle JA, Nettey VB, Akari H, Enami M, Tsujimoto H and Hayami M:** Establishment of a phylogenetic survey system for AIDS related lentiviruses and demonstration of a new HIV-2 subgroup. *AIDS* **4**: 1257-1261, 1990.
- 19) **Novitsky VA, Montano MA and Essex M:** Molecular epidemiology of an HIV-1 subtype A subcluster among injection drug users in the Southern Ukraine. *AIDS Res Hum Retroviruses* **14(2)**: 1079-1085, 1998.
- 20) **Okuda K, Bukawa H and Kawamoto S:** A serologic analysis and amino acid sequence of the V3 region of human immunodeficiency virus from carriers in Bangkok. *J Infect Dis* **169**: 227-228, 1994.
- 21) **Osmanov S, Belsey E and Esparza J:** The WHO network for HIV isolation and characterization: IXth International Conference on AIDS/ IVth STD World Congress. Berlin, June 1993, Abstract PO-A10-0156, 1993.
- 22) **Paladin FJE, Monzon OT, Tsuchie H, Aplasca MRA, Learn JH Jr and Kurimura T:** Genetic subtypes of HIV-1 in the Philippines. *AIDS* **12**: 291-300, 1998.
- 23) **Peeters M, Vincent R, Perret JL, Lasky M, Patrel D, Liegeois F, Courgnaud V, Seng R, Matton T, Molinier S, Delaporte E:** Evidence for differences in MT2 cell tropism according to genetic subtypes of HIV-1: syncytium-inducing variants seem rare among subtype C HIV-1 viruses. *J AIDS Hum Retrovirol* **20(2)**: 115-121, 1999.
- 24) **Rayfield MA, Downing RG, Baggs J, Hu DJ, Pieniazck D, Luo CC, Biryahwaho B, Otten RA, Sempala SDK, Dondero TJ and the HIV variant working Group:** A molecular epidemiologic survey of HIV in Uganda. *AIDS* **12**: 521-527, 1998.
- 25) **Sharp PM, Robertson DL, Gao F and Hahn BH:** Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. *AIDS* **8 (suppl 1)**: S27-S42, 1994.
- 26) **Weniger BG, Takebe Y, Ou C-Y, Yamazaki S:** The molecular epidemiology of HIV in Asia. *AIDS* **8 (Suppl 2)**: S1, 1994.
- 27) **Zwart G, Wolfs TF, Bookelman R, Hartman S, Bakker M, Boucher CA, Kuiken C and Goudsmit J:** Greater diversity of the HIV-1 V3 neutralization domain in Tanzania compared with The Netherlands: serological and genetic analysis. *AIDS* **7**: 467-474, 1993.