

바이러스 감염에 대한 면역반응

서울대학교 의과대학 미생물학교실, ¹서울대학교 의학연구원 감염병 연구소

황응수¹ · 박정규 · 차창용

Immune Responses to Viral Infection

Eung-Soo Hwang¹, Chung-Gyu Park and Chang-Yong Cha

Department of Microbiology, Seoul National University College of Medicine, and ¹Institute of Endemic Diseases, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Viruses are obligate intracellular parasites which cause infection by invading and replicating within cells. The immune system has mechanisms which can attack the virus in extracellular and intracellular phase of life cycle, and which involve both non-specific and specific effectors. The survival of viruses depends on the survival of their hosts, and therefore the immune system and viruses have evolved together. Immune responses to viral infection may be variable depending on the site of infection, the mechanism of cell-to-cell spread of virus, physiology of the host, host genetic variation, and environmental condition. Viral infection of cells directly stimulates the production of interferons and they induce antiviral state in the surrounding cells. Complement system is also involved in the elimination of viruses and establishes the first line of defence with other non-specific immunity. During the course of viral infection, antibody is most effective at an early stage, especially before the virus enters its target cells. The virus-specific cytotoxic T lymphocytes are the principal effector cells in clearing established viral infections. But many viruses have resistant mechanism to host immune responses in every step of viral infection to cells. Some viruses have immune evasion mechanism and establish latency or persistency indefinitely. Furthermore antibodies to some viruses can enhance the disease by the second infection. Immune responses to viral infection are very different from those to bacterial infection. (*Immune Network* 2004;4(2):73-80)

Key Words: Viral infection, immune response, neutralizing antibody, complement, cytopathic, mucosal immunity, antibody-dependent enhancement, immune evasion

서 론

바이러스는 인체에 침입하여 살아가는 방식이 그 종류에 따라 매우 다양하기 때문에 이들 바이러스 감염에 대한 인체의 반응도 매우 다양하다. 다양한 바이러스의 증식방법에 대한 인체의 반응을 일일이 열거하는 것은 무의미하므로 편의상 몇 가지 유형으로 묶을 필요가 있다. 여러 가지 기준에 따라 유형을 나눌 수도 있겠지만 바이러스가 체내에 침투하여 나타내는 증상의 완급에 따라

급성, 지속성, 잠복성, 만성으로 나눌 수 있다.

급성 감염의 경우 바이러스 감염에 숙주가 시기적절하게 대응하지 못하게 되면 숙주는 사망하게 될 것이다. 이렇게 되면 숙주가 소멸됨은 물론 바이러스도 세포 내 절대 기생 미생물이기 때문에 더 이상 존재하게 될 수 없을 것이다. 이런 관점에서 보면 바이러스와 숙주의 상호 생존을 위해 바이러스와 숙주의 면역체계가 절묘하게 균형을 유지해 온 것으로 볼 수 있다. 여기에 해당하는 유형을 보면 숙주의 면역력이 세포병변유발 바이러스를 완전히 통제하는 경우, 비세포병변성 바이러스가 면역계 작용보다 더 우세하게 작용하는 경우, 급성 및 만성 감염 기간 동안 바이러스와 면역계가 균형이 이루어져 있는 경우 등으로 분류하여 생각해 볼 수 있다(1)

책임저자 : 황응수, 서울대학교 의과대학 미생물학교실
☎ 110-799, 서울특별시 종로구 연건동 28
Tel: 02-740-8307, Fax: 02-743-0881
E-mail: hesss@plaza.snu.ac.kr

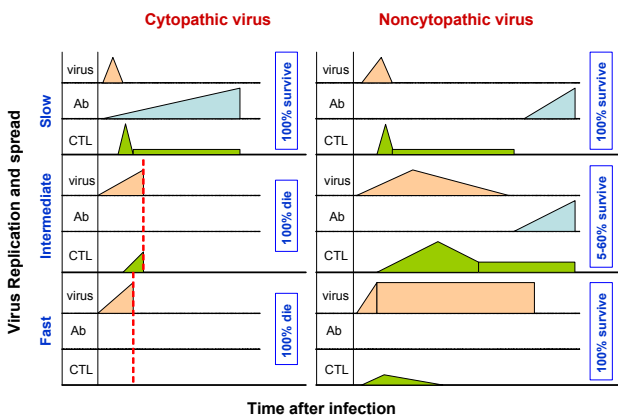


Figure 1. Schematic presentation of kinetics of viral infection and immune responses. Three infectious patterns are characterized as slow and localized spread (top), intermediate spread (middle), and fast and disseminated spread (bottom) according to viral replication and spreading. A cytopathic virus (left) is compared with a noncytopathic virus (right). Adapted from reference (1).

(Fig. 1). 이런 상호작용에 관여하는 바이러스 측 인자로는 세포병변유발능, 동력학, 세포와 조직에 대한 친화력, 인터페론과 같은 숙주의 저항기전 등이 있다. 면역계의 인자로는 반응의 특이성, 면역반응의 동력학, 체액면역 및 세포면역의 작동 기간과 보체와 인터페론, 탐식세포와 같은 비특이적 면역반응 등이 있다(2-5). 바이러스 감염에 대한 선천면역반응은 일차적으로 대식세포와 NK 세포가 관여되며 인터페론과 TNF- α 등이 유도되는데 여기서는 자세한 작용 기전에 대해서는 생략하기로 한다.

세포병변유발 바이러스는 대부분 수용성의 항바이러스 인터류킨에 의해 효과적으로 제어된다. 비세포병변성 바이러스는 바이러스가 새로 복제하여 세포 밖으로 배출되기 전에 감염된 세포가 CD8+ 세포독성 T 림프구(CTL)에 의해 파괴되어 제어된다. 이 과정에서 유리된 바이러스 항원이 면역계를 감작시켜 면역반응이 형성되도록 한다. CTL 반응은 감염된 숙주세포를 파괴하기 때문에 바이러스의 증식 및 전파와 T 림프구의 반응 사이의 역학적 균형이 어떻게 이루어지느냐에 따라 면역학적으로 바이러스 감염이 방어진지 또는 면역학적 반응에 의해 병변이 유발되는지가 결정된다. 일반적으로 중화항체는 바이러스의 재감염이나 바이러스가 혈류를 따라 전파되는 것을 억제하는 데 매우 효과적으로 작용한다(6).

비세포병변성 바이러스인 경우에 해당 T 림프구 에피토프에 해당하는 펩티드를 변이시켜 CTL의 방어능을 회피하게 된다(7,8). 항체는 혈형학적으로 특이한 바이러스의 진화나 전 세계적 유행과 같은 것에 크게 영향을 미치지만 CTL의 인지를 회피하는 변이 바이러스는 각 개인의 체내에서만 관찰된다. 이것은 T 림프구인자가 주

조직적합복합체에 제한되기 때문인데 주조직적합복합체는 매우 다양한 시스템이다. 비세포병변성 바이러스의 경우 인구 집단에서 대부분의 주조직적합복합체와 T 세포를 회피하기 위하여 주조직적합복합체에 제한되는 부위의 펩티드에 회피를 위한 변이가 서서히 축적되어 결국에는 감수성이 있는 숙주에서 질병에 의해 생기는 면역병리현상이 줄어들게 된다.

면역계와 잠복감염을 이루고 있는 바이러스 사이에 형성된 동적인 관계는 매우 복잡하다. 잠복 바이러스는 숙주의 일차 면역반응에 의해 제거되는 것을 피할 뿐만 아니라 숙주에서 일차 감염 후 형성되어 있는 강력한 획득면역이 존재함에도 불구하고 숙주가 살아 있는 동안 바이러스가 숙주 내에 계속 존재하게 된다. 더욱이 이 바이러스는 잠복 상태에서 주기적으로 재활성화되어 감염병이 재발되게 한다. 이런 재현되는 바이러스의 출현과 면역기억 세포들 간의 역동적인 대치의 결과가 잠복 감염에서 바이러스와 숙주의 조절기능 간의 순환을 나타낸다(9).

지속성 바이러스감염의 경우에는 바이러스에 특이한 강한 면역반응이 존재함에도 불구하고 그 면역반응에 의해서 바이러스의 존재가 방해받지 않는 매우 특이한 상황이다. 이런 바이러스의 지속적 존재에 관여하는 인자는 여러 가지이지만 대표적으로 바이러스에 특이하게 반응하는 Th세포의 파괴, 면역반응을 피해갈 수 있는 항원변이가 생긴 바이러스주의 발현, 바이러스표면에 보존되어 면역반응에 잘 반응할 수 있는 항원결정기에 항체가 접근하기 어렵도록 구조적으로 변형시키는 표면단백질 등의 발현 등을 들 수 있다.

바이러스 감염에서 보체계의 역할. 바이러스가 보체에 노출되면 보체가 활성화되어 바이러스를 직접 중화하는 항체를 매개로 중화작용을 증가시키게 된다(10). 바이러스가 보체에 의해 불활성화되는 기전은 크게 3가지로 요약된다. 첫째는 조류 감염성 기관지염 바이러스의 경우에서와 같이 바이러스의 표면에서 보체가 활성화되면 C1q, C4b, C3b와 같은 보체 조각들이 바이러스 표면에 쌓이게 되어 바이러스가 정상적으로 결합하게 되는 표적세포 표면에 존재하는 수용체에 결합할 수 없게 하는 기전이다(11). 둘째는 바이러스 표면에서 보체가 활성화될 때 형성되는 보체조각이 바이러스 표면에 흡수된으로 부착하게 되면 보체수용체를 갖은 탐식세포가 바이러스를 쉽게 포식하여 바이러스를 파괴하게 되는 기전이다(12). 셋째는 외피가 존재하는 바이러스의 경우에 바이러스 표면에 막공격복합체가 형성되어 바이러스 표면에 구멍이 생겨서 바이러스가 용해되는 기전이다(13). 일반적으로 이러한 기전들은 동시에 작용할 것이다 (Table I).

일부 바이러스에서 발현되는 단백질은 보체의 기능을

Table I. Mechanisms of virus inactivation by the complement system

| Type | Complement components | Mechanism |
|----------------------------|-------------------------|---|
| Phagocytosis and clearance | C3b attachment to virus | Uptake and destruction by phagocytic cells |
| Virus coating | C1q, C4b, C3b | Prevention of interaction with receptors |
| Virus lysis | C5b-C9 complex | Pore formation and disruption of viral membrane |

억제한다. 가장 잘 알려져 있는 것이 HSV-1 gC이다. 세포가 HSV-1에 감염되면 세포표면에 gC가 발현되고 여기에 C3b가 결합되는 것을 발견하여 보체와 바이러스 단백질이 반응하는 것이 처음 밝혀졌는데(14), 비리온에 발현된 gC는 보체의 대체경로가 활성화되는 것을 억제하여 바이러스가 보체계를 통해 파괴되는 것을 억제한다(15). 여러 가지 생체 내 실험에서 HSV-1 gC의 발현은 바이러스의 생존을 증가시키고 병이 발생하는 데 관여하는 것으로 밝혀졌다. HSV-2 gC, *Herpesvirus saimiri*의 complement control protein homologue (CCPH)와 HVSCD59, murine γ -herpesvirus 68의 membrane cofactor protein과 decay-accelerating factor의 유사체, human herpesvirus 8 (HHV8)의 complement control protein 유사체, 백시니아 바이러스의 vaccinia complement protein (VCP) 등 많은 바이러스들이 보체에 작용하는 단백질을 만들어내어 바이러스 자신이 불활성화되는 것을 억제한다.

일부 외피를 보유한 바이러스에서 보체의 작용을 피해가는 방법으로 사용되는 기전은 숙주세포가 사용하는 보체조절 단백질을 바이러스 외피에 삽입하는 것이다. 숙주세포는 주위에서 염증반응이 있을 때 보체의 활성화에 의해서 생기는 보체작용으로 인한 세포손상을 막기 위해 CD46, CD55, CD59와 같은 분자를 세포표면에 발현하여 보체작용을 조절하고 있다. 외피를 갖고 있는 바이러스 중에서 human cytomegalovirus (HCMV), human immunodeficiency virus (HIV), HTLV-1, vaccinia virus는 바이러스가 감염된 세포에서 출아하여 방출될 때 이들 분자 중에서 하나 이상을 비리온의 외피에 삽입시켜 나온다.

대부분의 바이러스는 보체를 처리하게 되면 조금이나마 중화반응을 보이지만 특정 조건하에서 West Nile virus, HTLV-1, HIV는 보체를 처리해주면 감염력이 증가될 수 있다. West Nile virus를 IgM 항체와 보체를 처리해주면 대식세포 안에서 바이러스 증식이 상당히 증가하게 되는데 대식세포 표면에 존재하는 CR3를 통해 바이러스-항체-보체가 결합하여 바이러스 감염이 증가하기 때문이다(16,17).

중화항체의 기전. 일반적으로 항바이러스 중화항체반응은 여러 가지 면에서 일반 단백질 항원에 대해서 특이한 B세포가 반응을 보이는 것과 다르다. 즉 이러한 항바

이러스 중화항체 반응은 더 빨리 형성되어 나타나고, 비교적 높은 역가의 항체가 형성되며, 더 오랫동안 지속된다. 또한 면역보강제의 투여 없이도 효과적으로 중화항체의 생산이 유도된다. 이렇게 B림프구가 효율적으로 반응을 보이고, 초기에 급속히 증식하면서 강력한 IgM 항체반응을 보이며, 또한 IgG 항체반응으로 잘 전환하는 것은 많은 바이러스 항원이 반복적 구성을 갖는 특성 때문으로 추정된다(18).

바이러스가 인체에 침투하면 형성되는 면역반응의 하나는 바이러스 캡시드의 특정 부위, 즉 항원결정기에 부착할 수 있는 항체 클론을 생성하는 것이다. 대부분의 항원결정기는 대개 바이러스 표면의 스파이크 단백질이나 외부로 튀어나온 돌기로 구성되어 있으며, 면역원성은 아미노산 배열의 친수성이나 유연성, 항체결합부 사이의 밀착성 등과 관련이 있다. 이렇게 형성된 항체가 중화반응을 일으키는 기전으로는 응집으로 인해 자유롭게 돌아다닐 수 있는 감염성 바이러스 입자의 감소, 입체구조적인 간섭에 의한 바이러스 입자의 수용체에 대한 결합 방해, 바이러스 입자의 물리적인 파괴, 바이러스 유전물질의 세포 내로의 방출 억제 등을 들 수 있다.

외피가 없는 폴리오바이러스나 리노바이러스를 이용한 실험에서 약한 중화능을 갖은 항체의 경우 생존해 있는 바이러스 대 바이러스에 대한 항체의 비율을 그래프로 나타내면 U 모양을 하게 된다. 이런 U 모양을 하는 것은 바이러스에 대한 항체가 적을 때는 응집이 주된 중화기전이고, 항체비율이 높으면서 바이러스 감염성이 큰 경우에는 항체가 바이러스의 수용체에 대한 부착이나 탈피를 막지 못하는 것을 의미한다.

바이러스 표면에 항체가 결합하면 바이러스가 수용체에 결합하는 것을 방해할 수 있다. 그러나 항체의 친화력이 낮을 경우 수용체에 의해 항체가 떨어져나가든지 수용체 부착부위로부터 멀리 떨어진 곳에 결합하게 된다(19). 그러므로 바이러스에 존재하는 항원결정기에 대해 어느 정도의 친화력을 갖고 중화항체가 형성되느냐에 따라 바이러스 감염에 대한 방어능이 생길 수 있는지 결정된다.

항체가 비리온의 정이십면체의 대칭면의 양쪽으로 부착하면 비리온이 RNA를 세포 내로 방출하는데 필요한 구조 입체적인 변화가 일어나지 않아 세포 내에서 바이

러스가 증식하지 못한다. 폴리오바이러스는 낮은 삼투압의 조건으로 37°C에서 쉽게 불활성화되지만 중화항체와 반응시키면 불활성화가 저지된다. 이것을 다시 낮은 pH를 처치하면 IgG가 떨어져나가고 감염력이 있는 바이러스가 다시 나타나게 된다(20). 또한 표적세포에 이미 결합한 바이러스의 경우에도 항체로 중화시킬 수 있으며, 항체를 분리해내면 감염성이 회복된다. 이러한 사실들은 탈피과정인 원래 비리온 입자에서 subviral 입자로의 구조적인 변화가 일어나는 것이 결합된 항체에 의해 억제되는 것을 의미한다.

위와 같은 기전으로 작용하는 중화항체가 형성되었다고 하더라도 바이러스가 형성된 항체의 기능을 피해서 생존하며 질병을 일으킬 수 있다.

야생 바이러스 주에 대한 친화력과 비교하였을 때 변이주에 대한 항체의 친화력은 매우 작아서 바이러스의 회피현상이 나타난다. 야생 인플루엔자바이러스 혈구응집소(HA)에 대한 항체의 친화력이 $10^9 M^{-1}$ 을 나타내지만 항체 회피변이주의 HA에 대한 항체의 친화력은 $2.5 \times 10^5 - 2.0 \times 10^6 M^{-1}$ 사이를 나타내 상당히 감소함을 보여주고 있다(21).

항체회피변이가 잘 생기는 부위에 대한 연구가 많이 된 바이러스는 인플루엔자 바이러스 HA와 뉴라미니다이스(NA), 진드기 매개 뇌염바이러스의 표면항원, HIV 외피 당단백질과 피코르나바이러스 등이 있다.

인플루엔자바이러스 HA의 경우 항체회피 변이가 발생하는 부위가 HA분자의 세포막의 말단부위와 일치한다(22). 그러므로 기왕에 형성된 항체라고 하더라도 항체가 반응하는 부위의 아미노산 서열에 변이가 생기게 되면 재감염에서 효과적으로 그 바이러스를 방어할 수 없게 된다. 인플루엔자 바이러스가 전 세계적 대유행을 일으킬 때처럼 HA 유전자 재편성(reassortment)에 의해 HA의 혈청형자체가 바뀌는 것(antigenic shift, 항원대변이) 이외에도 이렇게 동일 분자에서 항체회피를 하는 변이가 계속 발생하여(antigenic drift, 항원소변이) 누적되면 혈청형이 완전히 바뀌는 것과 동일한 결과를 초래할 수도 있다.

바이러스 감염에서 점막면역의 역할. 사람의 점막은 외부 세계와 경계를 이루고 있는 기관으로 표면적은 400 m²에 이른다. 점막조직은 병원체 침입에 대한 일차 방어를 담당하지만 일반 병원체의 95% 이상이 점막을 통해 인체에 침입하게 된다. 점막조직이 일차 침입 장소가 되므로 숙주의 면역계가 방어 기전을 갖고 있다. 물리적인 배출과 점액 및 각종 소화효소를 통한 물리화학적 방법으로 선천적인 방어를 한다.

점막에서는 IgA가 숙주 방어에 중요한 역할을 하는데 특히 IgA 항체는 보체를 활성화시키지 않으므로 점막부위에 심한 염증을 유발하지 않고 주변 조직을 파괴시키

지 않으면서 바이러스 감염을 방어할 수 있다. 분비형 IgA가 세 군데의 특이한 부위에서 바이러스 항원과 반응해서 각 단계에서 바이러스의 침입을 방해한다는 것이 현재까지의 설명이다(23,24). 고전적으로 잘 알려져 있는 작용기전은 분비형 IgA가 점막표면에 바이러스가 부착하는 것을 방해하는 것이다. 이것 이외에 상피세포 내에서의 중화작용과 방출 작용에 의한 항바이러스 기전이 밝혀져 있다.

Polymeric IgA (pIgA)가 monomeric IgA (mIgA)보다 인플루엔자 바이러스에 대한 중화능이 훨씬 크다는 것이 밝혀져 있다(25). pIgA는 상피세포의 기저측면에 발현되어 있는 polymeric immunoglobulin receptor (pIgR)에 결합하는데 pIgR에 mIgA는 결합하지 못한다. pIgR은 IFN- γ , IL-4, TNF- α , IL-1에 의해 세포표면의 발현이 항진된다. 전사인자인 IFN regulatory factor-1 (IRF-1)은 유전자 수준에서 pIgR 발현 조절에 중요하게 작용한다(26). IgA와 pIgR 복합체는 세포 내에 이입되어 상피세포의 꼭대기 쪽으로 이동된다. 이곳에서 pIgR은 막의 경계부가 절단되어 분비형 IgA로서 외부로 분비되어 외부에서 침입한 바이러스와 결합하게 된다.

일반적으로 항체는 세포외부나 세포표면에 존재하는 항원에 반응하지만 IgA 항체는 세포내부를 통과하는 시기가 있기 때문에 세포 내에 존재하는 항원과 결합할 수 있다. 이와 같은 기전으로 바이러스 감염을 억제하는 것이 배양된 상피세포를 이용한 실험에서 증명되었다(27-29). Sendai 바이러스를 pIgR이 표현된 상피세포에 꼭대기부분으로 감염시킨 후에 기저측면으로 바이러스의 hemagglutinin-neuraminidase (HN) 외피당단백질에 특이하게 반응하는 IgA 단세포균항체를 처리하여 주어도 바이러스의 증식이 억제되었다. 그러나 IgG 항체는 바이러스 증식을 효과적으로 억제하지 못하였다. 또한 항 IgA 항체를 세포의 꼭대기 부분의 배양액에 처리하여 주어도 바이러스의 증식을 억제하지 못하였다. 이와 같은 상피세포 내에서의 IgA 항체에 의한 바이러스의 증식 억제가 보고된 것으로는 인플루엔자바이러스, HIV, 로타바이러스 등이 있다(28,30,31).

항원에 감작된 B 림프구가 점막조직으로 가서 분화되어 IgA를 생산하고 그 부위에 있는 항원과 만나서 pIgA 복합체가 형성될 수 있다. 그러나 IgA는 보체를 활성화시키지 않으므로 바이러스를 용해시키거나 바이러스를 효과적으로 불활성화시킬 수 없다. 이러한 관점에서 pIgA 면역계는 항원-pIgA 복합체를 세포 밖으로 배출하는 방법을 갖도록 진화하였을 것이다. 극성을 갖은 상피세포를 이용하여 수용성 DNP/biotin-bovine serum albumin과 이합체 항 DNP IgA 항체의 복합체는 기저측면에서 꼭대기 쪽으로 수송되어 결국에는 배양 상층액으로 방출되는 것을 확인하였다(32). 이러한 *in vitro* 실험은 명

확히 항원-IgA 복합체가 세포를 통과해서 외부로 이전되는 것을 보여주지만 바이러스의 제거에 얼마만큼 기여할지는 밝혀져 있지 않다.

북유럽에서는 600명당 1명 정도가 IgA 결핍증을 나타내고 있다. 이들이 점막부위나 전신적인 감염이 정상인과 비교하여 많기는 해도 모두가 지속적인 장관계 바이러스나 호흡기바이러스 감염으로 고생하고 있지는 않다. IgA knockout 마우스에 치사량 또는 준치사량의 인플루엔자를 에어로솔로 접종해주었을 때 정상 마우스에서 보여준 결과와 큰 차이가 없었다(33). 또한 인플루엔자 바이러스에 특이한 IgG1과 IgG2a 항체를 입양 전달하면 점막으로 접종한 바이러스를 상당히 효과적으로 중화하였고 바이러스 증식을 억제하였다(33). 더 나아가 중화능이 있는 사람 IgG1 단세포균항체를 정맥으로 쬐은 꼬리원숭이에 주입하여주고 HIV/SIV 키메라 바이러스를 점막으로 접종하면 감염이 억제되는 것을 보고하였다(34,35). 이러한 결과들은 정상적인 조건에서는 IgG 항체가 효과적으로 점막을 통해 분비되어 감염방어에 기여한다고 볼 수 없지만 특수한 상황에서 IgG 항체도 바이러스를 방어하는 데 작용할 수 있음을 보여주고 있다. **항체에 의한 바이러스 질환의 악화.** 천연두나 폴리오 바이러스와 같은 바이러스 질환을 억제하고 예방하는데 주요 백신의 개발 및 사용이 지대한 공헌을 하였다. 그러나 아직도 많은 바이러스 감염에 대해 예방할 수 있는 백신이 개발되어 있지 않다. 더욱이 특정 감염질환에 잘 걸릴 소인이 있는 개인에게 있어서는 백신접종을 하면 증상이 악화하거나 항진되는 경우도 있다. 1960년대에 소아에게 심한 호흡기 감염을 일으키는 respiratory syncytial virus (RSV)에 대해서 포르말린으로 처리한 바이러스를 백신으로 접종한 적이 있다. 그 후에 RSV가 미국 워싱턴에서 유행할 때 백신을 접종받은 그룹에서 보면 97%에서 항체가 형성되었음이 확인되었다. 그러나 항체가 형성되었음에도 불구하고 60%에서 감염되어 증상을 나타내었다. 더욱이 백신접종을 받은 소아의 70%에서 폐렴까지 진행된 더 심한 증상을 보인 예가 있었는데 백신접종을 받지 않은 소아에서는 9%만이 심한 증상을 보였다. 이러한 상황은 모체항체를 수동전달 받은 영아에서도 생기게 되는 것이 관찰되어(36) 혈청 내에 존재하는 항체가 이러한 바이러스 감염 증상의 악화에 큰 역할을 할 것으로 추정되었다. 또 뎅기바이러스에 면역반응이 형성된 임마에서 태어난 신생아에서도 같은 감염질환의 악화가 나타나서 바이러스 감염질환의 항체에 의한 악화현상을 기술하게 되었다(37,38). 이와 같은 현상을 보이는 바이러스들로는 West Nile virus, Murray Valley encephalitis virus, 일본뇌염바이러스, 레트로바이러스과, 코로나바이러스과(feline infectious peritonitis virus), 인플루엔자바이러스 등이 보고되고 있다.

비교적 연구가 많이 되어 있는 뎅기바이러스 감염을 이용하여 기전을 살펴보면 다음과 같다. 매개곤충에 의해 뎅기바이러스에 감염되면 가벼운 독감과 비슷한 증상에서부터 뎅기출혈열(DHF)이나 뎅기쇼크증후군(DSS)까지 다양하게 발병한다. 뎅기바이러스의 어떤 혈청형으로 감염되든 높은 역가의 항체가 형성되고 동종동형에 대한 면역이 형성된다. 뎅기바이러스에 노출된 사람에서 면역반응이 강하게 형성되어 있어도 심한 DHF와 DSS가 적지 않게 발생하고 있다. 대부분의 DHF/DSS는 이차감염에서 발생하고, 생후 5~10개월 아동의 일차감염에서 나타나고 있어 이미 형성된 면역반응, 특히 항체가 발병에 큰 역할을 하는 것을 알 수 있다. 역학조사에 의하면 다른 혈청형에 노출되어 면역반응에 형성된 후에 혈청형 DEN-2에 의해 감염되면 심한 증상을 나타낸다. 증상은 말초혈액에서 바이러스의 증식 정도에 비례하는데 동종이형바이러스에 대한 항체가 존재할수록 바이러스의 증식이 잘 되는 것으로 보고되었다(39,40). 이러한 현상은 IgG 항체가 중화작용을 하는 농도 이하로 존재하게 되면 바이러스와 결합하여 단핵세포의 FcR에 결합하여 세포를 수월하게 감염시켜 바이러스가 효과적으로 많이 증식하여 증상을 나타내기 때문이다.

이와 같이 바이러스 감염 또는 백신접종에 의해 형성되는 항체에 의해 이차 감염 때 감염증상이 악화될 수 있으므로 특히 백신 개발에서는 이러한 점이 고려되어야 한다. 최근 전 세계적으로 큰 문제를 일으켰던 severe acute respiratory syndrome (SARS)의 원인바이러스가 코로나바이러스로 밝혀졌다(SARS-CoV). 일반 코로나바이러스는 감기의 15~30% 정도의 원인 바이러스로 알려져 있는데 감염 후에 중화항체가 높은 역가로 형성되어 코분비물과 혈청 내에 존재한다. SARS 환자의 경우 발병 후 2~3주 후에 중화항체가 검출된다(41). SARS-CoV의 경우에 아직 그 유행이 극히 지역적으로 국한되어 있고 연구가 아직 초보단계이어서 항체에 의해 재감염 후 증상이 악화되는지에 대한 보고가 없지만 동물 코로나바이러스에 속하는 feline coronavirus는 백신 접종 후에 야생바이러스의 감염에 의해 증상이 악화되는 것이 보고되어 있으므로 SARS-CoV 백신을 개발할 때 이러한 점에 주의하여야 할 것이다.

세포면역의 회피. 세포 입장에서 본다면 바이러스는 진화과정 중에 필연적으로 만나게 되는 불청객으로서 항상 위협의 요소를 지니고 있다. 면역계는 바이러스에 감염된 세포를 효율적으로 인식하기 위해 바이러스 단백질에서 유래한 펩티드 조각을 주조직적합복합체의 class I 분자와 결합하여 세포표면에 표현되도록 시스템을 진화시켜왔다.

이런 시스템에 대항하여 바이러스가 생존 내지 공존하기 위해 사용하는 방법이 다양하게 존재한다. 여러 가

Table II. Viral proteins block cell surface antigen presentation

| Location | Viral proteins | Mechanisms |
|----------------------------|--|---|
| Cell surface | HIV Nef | Rapid endocytosis of cell surface MHC I and CD4 |
| Endoplasmic reticulum (ER) | HCMV US2 HCMV US11 | Target MHC I heavy chain for degradation |
| | HCMV US3 Adenovirus E3/19K MCMV m152 | Retain MHC I in ER |
| | HCMV US6 HSV ICP47 | Inhibit TAP |
| Proteasome | EBNA-1 | Refractory to proteolysis |
| Nucleus | Adenovirus E1A HIV Tat RSV | Reduced transcription of MHC I genes |

지 기전이 존재하지만 항원제공을 억제하여 자신의 숙주에 대한 노출을 억제하는 대표적인 것으로 구조적 복합체의 class I 분자와 관련된 것에 국한하여 알아본다. 항원 처리 및 제공되는 경로에서 어느 단계에라도 바이러스 단백질이 그 경로를 억제하면 항원제공이 억제되며 그 관여하는 기전은 Table II에 제시한 것과 같다 (for review, 42). 구조적 복합체의 class I 분자에 의해 제시되는 펩티드는 구조적 복합체의 class I 유전자의 발현이 감소하면 비례하여 감소하게 된다(adenovirus E1A, HIV Tat, RSV). 세포 내에서 바이러스가 증식하면서 생산한 바이러스의 단백질이 proteasome 내에서 적절하게 절단되어야 그 바이러스 펩티드가 구조적 복합체의 class I 분자에 결합하게 되는데 이렇게 바이러스 단백질이 펩티드로 절단되어 처리되는 것을 억제하게 되면 바이러스 항원이 제대로 제시되지 못한다(EBV EBNA-1). Proteasome에서 처리된 바이러스 펩티드는 내형질세망(endoplasmic reticulum, ER)에서 구조적 복합체의 class I 분자와 결합해서 세포표면으로 이동하게 되는데, 펩티드가 ER로 전위되지 못하게 하든지(HCMV US6, HSV ICP47), 구조적 복합체의 class I 분자를 ER에 잔류하도록 하든지(HCMV US3, adenovirus E3/19K, MCMV m152), 구조적 복합체의 class I 분자를 쉽게 파괴하도록 하여(HCMV US2, US11) 바이러스 항원이 제대로 세포표면에 제시되지 못하도록 한다. HIV Nef는 세포표면에서 구조적 복합체의 class I 분자와 CD4를 세포내로 빨리 이입되도록 하여 항원제공이 제대로 되지 못하도록 한다.

요약 및 결론

바이러스는 세포 내 절대 기생체로서 세포에 침투하여 복제하여 증식한다. 면역계는 바이러스가 세포 밖에 존재하는 시기와 세포 내에 있는 시기 모두 공격을 할 수 있으며, 비특이적으로나 특이적인 반응을 보인다. 바이러스의 궁극적인 생존은 숙주의 생존 여부에 달려 있으므로 숙주의 면역체계와 바이러스는 상호 진화하여 왔다. 바이러스 감염에 대한 면역반응은 감염부위, 세포 간 바이러스의 전파기전, 숙주의 생리학적 상태, 유전적 소인과 환경요인에 따라 매우 다양하게 나타난다. 바이러스 감염은 인터페론의 생산을 유도해서 항바이러스 상태를 유발하고, 보체의 작용 등 선천면역에 의해 일차적으로 방어된다. 항체는 감염 초기 단계에 바이러스가 표적세포에 침투하기 전에는 매우 효과적으로 항바이러스 기능을 발휘한다. 확립된 바이러스 감염을 제거하고 완결시키는 데는 세포독성 T 림프구가 결정적인 역할을 한다. 그러나 바이러스는 이와 같은 단계별 숙주의 방어 기전에 대항하는 기전을 갖고 있어서 바이러스에 따라서는 평생 숙주의 몸에서 잠복 또는 지속 감염을 이루게 된다. 한편 면역반응이 형성된 경우에 재감염이 되면 오히려 증상을 악화시키는 경우도 있는 등 바이러스 감염에 대한 면역반응의 특성은 다른 세균 등의 면역반응과 상당히 다른 점이 있다.

참고 문헌

1. Zinkernagel RM: Immunology taught by viruses. Science 271; 173-178, 1996
2. Marrack P, Kappler J: Subversion of the immune system by

- pathogens. *Cell* 76;323-332, 1994
3. Cohn M, Langman RE: The protection: the unit of humoral immunity selected by evolution. *Immunol Rev* 115;11-147, 1990
 4. Bretscher P, Cohn M: A theory of self-nonsel self discrimination. *Science* 169;1042-1049, 1970
 5. Matzinger P: Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 12;991-1045, 1994
 6. Charan S, Hengartner H, Zinkernagel RM: Antibodies against the two serotypes of vesicular stomatitis virus measured by enzyme-linked immunosorbent assay: immunodominance of serotype-specific determinants and induction of asymmetrically cross-reactive antibodies. *J Virol* 61;2509-2514, 1987
 7. Pircher H, Moskophidis D, Rohrer U, Burki K, Hengartner H, Zinkernagel RM: Viral escape by selection of cytotoxic T cell-resistant virus variants in vivo. *Nature* 346;629-633, 1990
 8. Redpath S, Angulo A, Gascoigne NR, Ghazal P: Immune checkpoints in viral latency. *Annu Rev Microbiol* 55;531-560, 2001
 9. de Campos-Lima PO, Gavioli R, Zhang QJ, Wallace LE, Dolcetti R, Rowe M, Rickinson AB, Masucci MG: HLA-A11 epitope loss isolates of Epstein-Barr virus from a highly A11+ population. *Science* 260;98-100, 1993
 10. Sissons J: Complement and viruses. In *Complement in health and disease*, ed. K Whaley, p255-266, Lancaster: MTP, 1987
 11. Berry DM, Almeida JD: The morphological and biological effects of various antisera on avian infectious bronchitis virus. *J Gen Virol* 3;97-102, 1968
 12. van Strijp JA, van der Tol ME, Miltenburg LA, van Kessel KP, Verhoef J: Tumour necrosis factor triggers granulocytes to internalize complement-coated virus particles. *Immunology* 73;77-82, 1991
 13. Cooper NR, Jensen FC, Welsh RM, Jr., Oldstone MB: Lysis of RNA tumor viruses by human serum: direct antibody-independent triggering of the classical complement pathway. *J Exp Med* 144;970-984, 1976
 14. Friedman HM, Cohen GH, Eisenberg RJ, Seidel CA, Cines DB: Glycoprotein C of herpes simplex virus 1 acts as a receptor for the C3b complement component on infected cells. *Nature* 309;633-635, 1984
 15. Kostavasili I, Sahu A, Friedman HM, Eisenberg RJ, Cohen GH, Lambris JD: Mechanism of complement inactivation by glycoprotein C of herpes simplex virus. *J Immunol* 158;1763-1771, 1997
 16. Cardosa MJ, Porterfield JS, Gordon S: Complement receptor mediates enhanced flavivirus replication in macrophages. *J Exp Med* 158;258-263, 1983
 17. Cardosa MJ, Gordon S, Hirsch S, Springer TA, Porterfield JS: Interaction of West Nile virus with primary murine macrophages: role of cell activation and receptors for antibody and complement. *J Virol* 57;952-959, 1986
 18. Bachmann MF, Zinkernagel RM: Neutralizing antiviral B cell responses. *Annu Rev Immunol* 15;235-270, 1997
 19. Ronacher B, Marlovits TC, Moser R, Blaas D: Expression and folding of human very-low-density lipoprotein receptor fragments: neutralization capacity toward human rhinovirus HRV2. *Virology* 278;541-550, 2000
 20. Wetz K: Attachment of neutralizing antibodies stabilizes the capsid of poliovirus against uncoating. *Virology* 192;465-472, 1993
 21. Fleury D, Barrere B, Bizebard T, Daniels RS, Skehel JJ, Knossow M: A complex of influenza hemagglutinin with a neutralizing antibody that binds outside the virus receptor binding site. *Nat Struct Biol* 6;530-534, 1999
 22. Varghese JN, Laver WG, Colman PM: Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9 Å resolution. *Nature* 303;35-40, 1983
 23. Mazanec MB, Nedrud JG, Kaetzel CS, Lamm ME: A three-tiered view of the role of IgA in mucosal defense. *Immunol Today* 14;430-435, 1993
 24. Lamm ME: Interaction of antigens and antibodies at mucosal surfaces. *Annu Rev Microbiol* 51;311-340, 1997
 25. Renegar KB, Jackson GD, Mestecky J: In vitro comparison of the biologic activities of monoclonal monomeric IgA, polymeric IgA, and secretory IgA. *J Immunol* 160;1219-1223, 1998
 26. Blanch VJ, Piskurich JF, Kaetzel CS: Cutting edge: coordinate regulation of IFN regulatory factor-1 and the polymeric Ig receptor by proinflammatory cytokines. *J Immunol* 162;1232-1235, 1999
 27. Mazanec MB, Lamm ME, Lyn D, Portner A, Nedrud JG: Comparison of IgA versus IgG monoclonal antibodies for passive immunization of the murine respiratory tract. *Virus Res* 23;1-12, 1992
 28. Mazanec MB, Coudret CL, Fletcher DR: Intracellular neutralization of influenza virus by immunoglobulin A anti-hemagglutinin monoclonal antibodies. *J Virol* 69;1339-1343, 1995
 29. Fujioka H, Emancipator SN, Aikawa M, Huang DS, Blatnik F, Karban T, DeFife K, Mazanec MB: Immunocytochemical colocalization of specific immunoglobulin A with sendai virus protein in infected polarized epithelium. *J Exp Med* 188;1223-1229, 1998
 30. Bomsel M, Heyman M, Hocini H, Lagaye S, Belec L, Dupont C, Desgranges C: Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity* 9;277-287, 1998
 31. Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, Greenberg HB: Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science* 272;104-107, 1996
 32. Kaetzel CS, Robinson JK, Lamm ME: Epithelial transcytosis of monomeric IgA and IgG cross-linked through antigen to polymeric IgA. A role for monomeric antibodies in the mucosal immune system. *J Immunol* 152;72-76, 1994
 33. Mbawuiki IN, Pacheco S, Acuna CL, Switzer KC, Zhang Y, Harriman GR: Mucosal immunity to influenza without IgA: an IgA knockout mouse model. *J Immunol* 162;2530-2537, 1999
 34. Baba TW, Liska V, Hofmann-Lehmann R, Vlasak J, Xu W, Ayeahunie S, Cavacini LA, Posner MR, Katinger H, Stiegler G, Bernacki BJ, Rizvi TA, Schmidt R, Hill LR, Keeling ME, Lu Y, Wright JE, Chou TC, Ruprecht RM: Human neutralizing monoclonal antibodies of the IgG1 subtype protect against mucosal simian-human immunodeficiency virus infection. *Nat Med* 6;200-206, 2000
 35. Mascola JR, Stiegler G, VanCott TC, Katinger H, Carpenter CB, Hanson CE, Beary H, Hayes D, Frankel SS, Bix DL, Lewis MG: Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies. *Nat Med* 6;207-210, 2000
 36. Chanock RM, Kapikian AZ, Mills J, Kim HW, Parrott RH: Influence of immunological factors in respiratory syncytial virus disease. *Arch Environ Health* 21;347-355, 1970
 37. Halstead SB, Nimmannitya S, Margiotta MR: Dengue d chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. II. Observations on disease in outpatients. *Am J Trop Med Hyg* 18;972-983, 1969
 38. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN: Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med* 42;311-328, 1970
 39. Halstead SB, Shotwell H, Casals J: Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. II. Clinical laboratory responses to heterologous infection. *J Infect Dis* 128;15-22, 1973
 40. Marchette NJ, Halstead SB, Chow JS: Replication of dengue viruses in cultures of peripheral blood leukocytes from dengue-immune rhesus monkeys. *J Infect Dis* 133;274-282, 1976
 41. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery

S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348;

1953-1966, 2003
42. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL: Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol* 18; 861-926, 2000
