

주요 혈청형 구제역바이러스의 발생분포와 분자역학적 분석

박종현* · 이광녕 · 김수미 · 고영준 · 이향심 · 조인수

국립수의과학검역원 해외전염병과

(접수 2009. 11. 7, 게재승인 2009. 12. 22)

Geographical distribution and molecular epidemiology of the foot-and-mouth disease viruses of major groups

Jong-Hyeon Park*, Kwang-Nyeong Lee, Su-Mi Kim, Young-Joon Ko,
Hyang-Sim Lee, In-Soo Cho

Foreign Animal Disease Division, National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-757, Korea

(Received 7 November 2009, accepted in revised from 22 December 2009)

Abstract

Foot-and-mouth disease (FMD) virus exists in seven serotypes and is known to be a highly contagious disease that is hard to eradicate from the world. The O, A, Asia1 and SAT2 serotypes commonly infected cattle, sheep and goats during 2007~2009 throughout the world. In particular, the outbreak of the Asia1 serotype in China appeared in all areas from 2005 and is still present. Surprisingly, in 2009, Taiwan reported the first outbreak of the type O serotype since 2001. Then type A appeared in China for the first time since the early 1960s. The virus shows a close relationship to the viruses from Southeast Asia suggesting one or more recent introductions into China in the OIE reports. Recently the subtype of A/Iran05 spread to nearby countries exhibiting genomic evolution. The use of molecular epidemiology is an important tool in understanding and consequently controlling the FMD virus. The phylogenetic analysis with VP1 gene was especially useful for molecular epidemiological studies and showed the same pattern which matches with serotype classification. This paper describes basic information about the disease, and the serotype-specific characteristics and evolution to perform molecular epidemiological analysis. Furthermore, we show the importance of the genetic evolution on the FMD serotypes in global surveillance and molecular epidemiology of FMD for outbreak investigation.

Key words : Foot-and-mouth disease, Serotype, Molecular epidemiology, Outbreak

서 론

구제역(Foot-and-mouth disease : FMD)은 소, 돼지, 양, 염소 및 사슴 등과 같은 우제류 동물에서 체온이 급격하게 상승하고 입, 혀, 유두 및 발굽사이에 수포가

형성되는 공기전파가 가능한 급성 바이러스성 가축질병이다. 이 병은 전염력이 매우 강하며, 이환된 동물은 형성된 수포의 통증 때문에 발육, 운동 및 비유 장애에 따른 현저한 생산성의 저하를 일으킨다. 원인체인 구제역바이러스는 O, A, Asia1, C, SAT1, SAT2 및 SAT3의 7가지 각기 다른 혈청형이 존재한다(Bachrach, 1968).

*Corresponding author: Jong-Hyeon Park, Tel. +82-31-467-1719,
Fax. +82-31-449-5882, E-mail. parkjh@nvrqs.go.kr

2000년 이후 우리나라 주변국에서 구제역이 빈번히 발생되고 있다(Sakamoto와 Yoshida, 2002). 우리나라는 구제역을 법정 가축전염병 1종으로 분류하여 관리하고 있으며, 국내에서는 1933년도에 충청북도와 전라남북도를 제외한 전국에서 발생하여 1934년에 종식된 후 66년 만인 2000년에 15건, 2002년에 16건의 O형 구제역이 발생하여 경제적으로 막대한 피해를 입힌 적이 있다(Oem 등, 2008; Park 등, 2004; Shin 등, 2003a; Shin 등, 2003b). O형의 바이러스는 대만의 1997년 대규모의 발생 이후 2001년 마지막 발생 후 백신접종 정책을 시행하여 2003년 5월 백신을 접종하는 구제역 청정국으로 인정받았다. 그러나 백신 미접종 청정국으로 되기 위한 방역 정책 중 2009년 최근 O형이 재발되었다(Hammond, 2009b). 다시 발생한 바이러스는 그 전에 발생한 바이러스와 유사한 O형 바이러스로 확인되었다. 과거 5년간 중국, 몽골, 러시아 등 아시아 지역에 유행되었던 구제역바이러스는 우리나라에서 기 발생한 O형과는 다른 Asia1형의 바이러스로 확인되었다(Guo 등, 2006). 또한 최근에 중국에서 발생한 A형의 발생도 주목할 만하다(Hammond, 2009b).

이에 세계적으로 발생하는 혈청형의 분자생물학적 분석에 의한 구제역의 전파가능성과 바이러스의 진화에 따른 대처를 위하여 우리나라가 처해있는 여러

역학상황은 매우 중요한 의미를 지니고 있다. 최근 주변국에서 발생되고 있는 구제역바이러스 타입에 대한 대비는 더욱 중요하다 할 수 있으므로, 본 논문에서는 세계적으로 발생하는 구제역의 혈청형별 발생상황과 주요한 바이러스 혈청형들의 분자 역학적 전파양상을 분석하고, 구제역의 바이러스의 진화의 의미와 우리나라에 발생될 수 있는 혈청형과 유전형에 대한 사항을 논의하여 보고자 하였다.

구제역 혈청형 및 축종별 발생 유형

세계동물보건기구(OIE)에 보고된 바에 따라(Fig. 1), 지역 및 시간에 따라 달라진 발생 최근 3년간 혈청형을 보면 2007년에는 O형, 2008년에는 SAT2 그리고 2009년에 들어서는 A형의 발생이 가장 많이 발생된 것으로 분석되었다(Fig. 2A). 2007년은 O형이 발생한 국가는 사이프러스, 에콰도르, 이스라엘, 팔레스타인 자치구, 키르기스스탄, 터키, 영국 등의 발생이 많은 수로 증가하였기 때문에 분석된다. 2008년에는 SAT2의 많은 비율로 발생한 것은 보스와나, 나미비아, 말라위 등의 아프리카 지역에서 발생한 SAT2의 많은 건수의 발생 보고가 영향을 미쳤다. 2009년에는 상재지인 이스라엘, 레바논, 리비아의 발생 때문에 A형의 발생이 증가하였다.

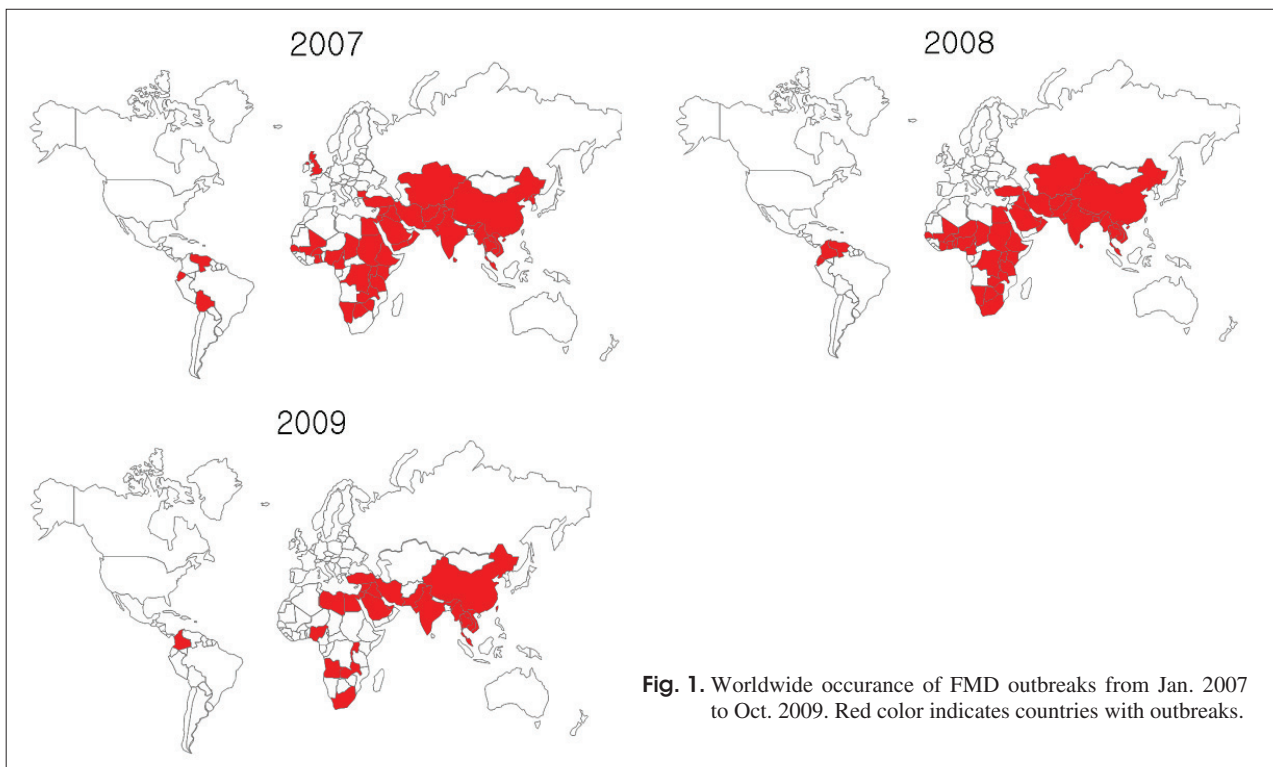


Fig. 1. Worldwide occurrence of FMD outbreaks from Jan. 2007 to Oct. 2009. Red color indicates countries with outbreaks.

또한, 세계적으로 최근 3년간 발생되고 있는 축종의 분석에서는 소가 단연 우세하게 3년 동안 발생되었으며, 그 다음은 2007년에 양/염소, 2008년은 소가 우세하였으며, 2009년에는 대만의 O형 돼지친화성 바이러스 주 때문에 거의 보이지 않았던 돼지의 발생이 증가하였다(Fig. 2B). 2007~2009년 공식적으로 보고된 발생상황을 종합하였을 때 O형이 가장 많이 발생하였고, SAT2, A 및 Asia1의 혈청형 순으로 많이 발생하였다(Fig. 2C).

구제역바이러스의 변이와 진화

구제역바이러스의 유전자 중 RNA-dependent-RNA-polymerase (RDRP)는 3'→5' exonuclease의 유전자 교정능력이 없기 때문에 증식할 때마다 1개의 변이가 생길 정도로 자연적인 바이러스의 변이가 심하다(Drake, 1993; Klein, 2009). 구제역바이러스 자연 발생군에서의 이질성은 구제역 발생시 다른 분리 바이러스와 구제역바이러스의 염기서열에서 50~100개가 다르고, 같은 시기에서 발생된 바이러스를 비교할 때 2~20개, 그리고 한 개의 바이러스에서는 0.6~2개의 평균변화

가 형성된다(Domingo 등, 1992). 여러 번의 세포변성 효과를 갖는 계대가 진행되어 30대 계대 후 그 바이러스군에서 보여지는 유전적인 이질성은 계놈당 2~8개의 치환이 생긴다고 추정한다. 감염된 세포에서의 세포변성 효과를 나타낸 99번 계대 시 30개의 변이, 146대 계대 시에는 38개의 변이가 생성된 결과를 얻었고(Toja 등, 1999), 또 다른 실험에서는 구제역바이러스 클론이 세포변성효과를 갖는 계대가 200대 진행될 때 31개의 변이가 형성되었다(Arias 등, 2001; Baranowski 등, 1998). 자연적인 RNA 바이러스의 진화율은 시간과 바이러스 분리주의 보전적 염기서열 부위에서 변이된 변화추이에 의하여 측정될 수 있다. 유전자 계통과 계놈부위의 분리주들사이에 매년 염기당 10⁻¹에서 10⁻⁴ 범위로 교체되는 것으로 확인되었고, 매년 염기당 10⁻² 이상의 치환율은 소에서의 지속적인 감염실험으로 증명되었다(Domingo 등, 2003). 구제역바이러스의 중합효소를 코딩하는 3D부분에서의 진화율은 VP1 부위보다 2배 정도 더 낮았으며, 이것은 3D부분에 동물에서 유지되는 계놈의 보전적 염기서열들이 모여있기 때문이다(Domingo 등, 2003).

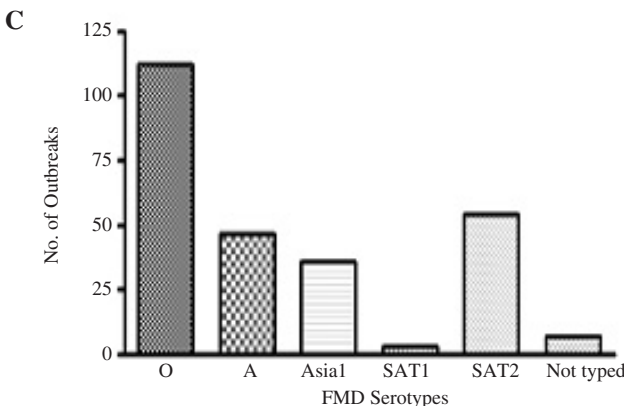
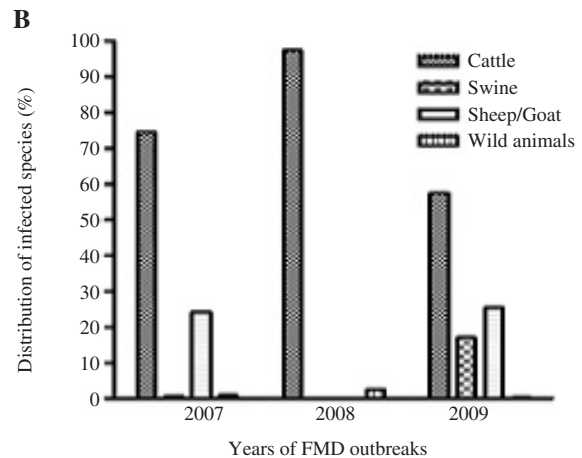
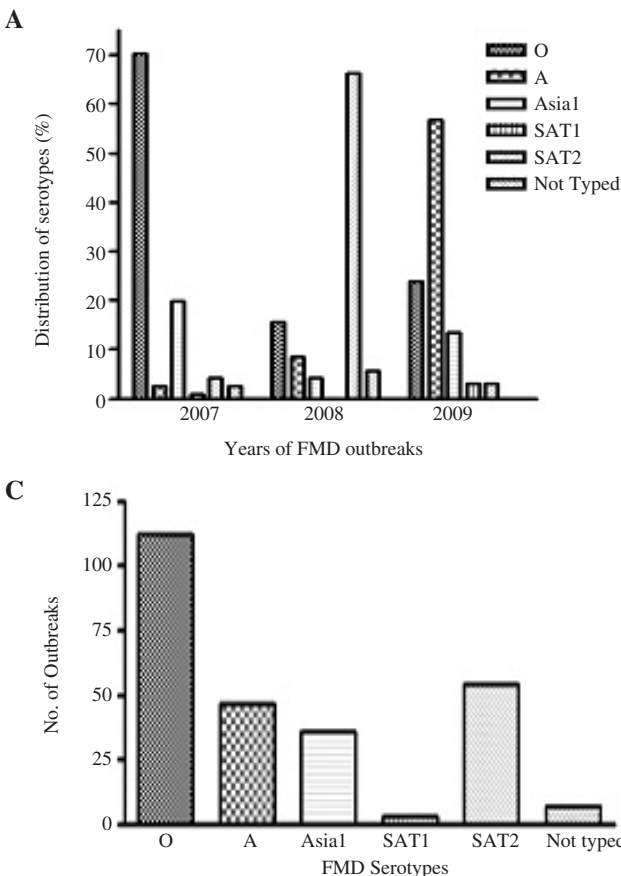


Fig. 2. The distribution of FMD according to serotypes and species. Ratios are based on numbers of FMD outbreaks classified by the different virus types (time/region) worldwide as reported in documents from the OIE from 2007 to Sep, 2009. The classification of each FMD serotype (A), the infected species (B) and the numbers of FMD outbreaks in 3 years (C) are shown. The FMD outbreaks in endemic countries of Southeast Asia were not recorded in OIE except those of Vietnam and Laos.

전파과정 중에는 몇 개의 바이러스 입자만이 전달되므로 이들 유전형이 완전한 유전적 성질을 지닌다고 말할 수 없으며, 비슷한 환경에서 적응되어 새로운 유전형으로 태어날 수 있다. 구제역바이러스는 RNA polymerase의 에러발생 빈도가 높은 자연변이의 성질 때문에 유전적 소 변이로서 진화되며, 구제역바이러스 RNA전사의 에러발생빈도는 증식 횟수에 따른 유전자 site당 10^{-3} , 10^{-5} 로 다양하다(Haydon 등, 2004). 또한, 재조합은 구제역 바이러스의 진화에 중요한 역할을 수행한다. 이는 2개의 다른 유전적 성질을 갖는 바이러스끼리 유전자 염기서열 단편이 교환된다. 그 자손은 2개의 모 바이러스로부터 유래된 유전서열을 갖으며, 복제선택(copy choice)과정을 통하여 생겨난다(Kuge 등, 1989; Lee 등, 2009). 구제역에서의 재조합은 비구조 단백질을 암호하는 유전자에서 주로 발생하며, 때로 구조단백질 유전자에서 발생한다. 비구조 단백질의 변이는 바이러스의 병원성을 변화시킨다. 구조단백질, 특히 VP1의 진화는 바이러스의 진입(entry)에 주로 역할을 하며, 주로 유전적 소 변이에 의하여 만들어 진다고

알려져 있다(Domingo 등, 2005b). 또 다른 진화과정은 이주(migration)라고 알려진 과정으로 새로운 유전정보를 갖는 개별적 바이러스가 그 바이러스 군에 들어와 주로 유전자를 전달한다. 하나의 숙주에서도 다른

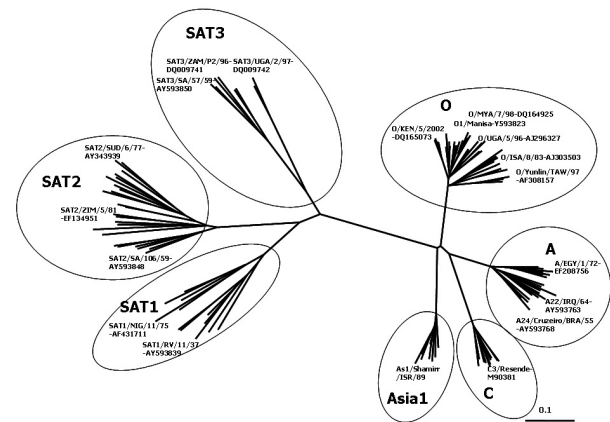
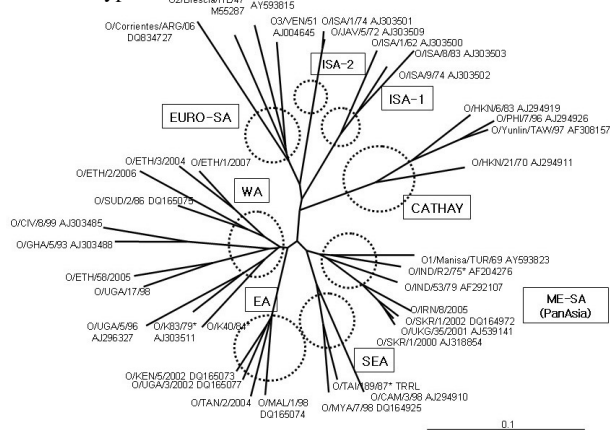
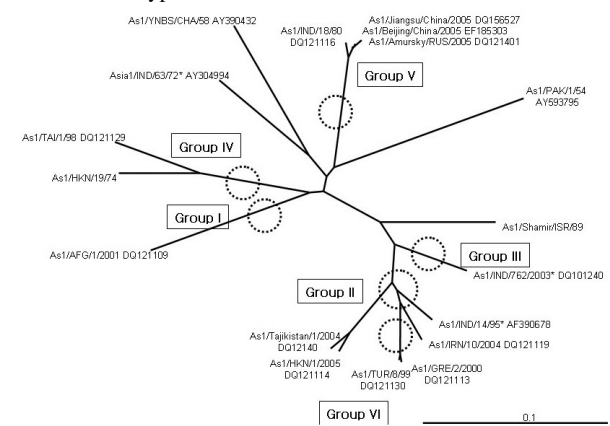


Fig. 3. Phylogenetic tree of seven serotypes based on FMD virus sequence. Analysis of VP1 sequences of 120 viruses obtained from Genbank and the World Reference Laboratory (WRL) are displayed by Bioedit and Treeview program.

A. O serotype



B. Asia 1 serotype



C. A serotype

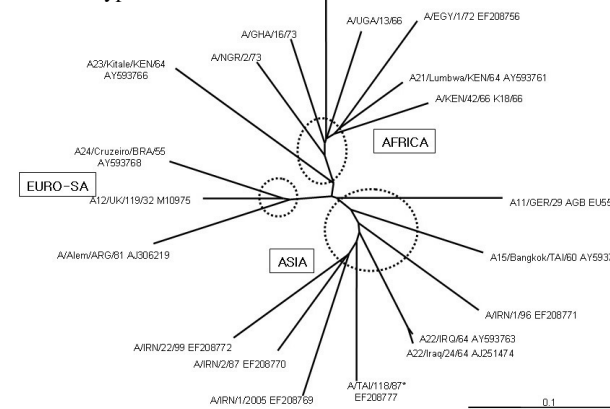


Fig. 4. Phylogenetic tree analysis of major O, Asia1 and A serotypes according to radio-topographical grouping. (A), O serotype, (B), Asia1 serotype, (C), A serotype. The virus labels show the serotype, countries, outbreak year and gene bank accession number. EURO-SA: Europe-South America, WA: West Africa, ISA: Indonesia, MESA: Middle East-South Asia, EA: East Africa, Cathay (an ancient and poetic name for China and East Tartary).

바이러스가 다른 조직에서 분리될 수 있다. 하나의 숙주바이러스 군은 감수성 숙주의 한정된 세포 양 때문에 새로운 바이러스와 경쟁적으로 작용한다. 높은 증식력을 갖는 바이러스는 병원성이 적은 바이러스와 경쟁하여 결국 평형상태가 되어 완료된다. 지속적인 이질성을 위하여 변이되어 진화되며 VP1부위의 높은 변이를 지닌 GH loop의 RGD LXXL motif 가 좋은 예이다. 이 motif는 세포의 수용체($\alpha V\beta 6$) 인식에 영향을 주는 부위로 백신접종에 따라 바이러스에 미치는 병목현상(bottleneck event) 후에 대부분의 야외주에서 그 유전 염기서열을 보존하여 안정화되었다(Domingo 등, 2003; Domingo 등, 2005a; Domingo 등, 2005b). 결국 이러한 진화 과정을 거쳐 Fig. 3과 같은 혈청형별로 7개로 크게 구분되는 바이러스의 진화과정을 겪은 것으로 보인다.

구제역 바이러스 혈청형별 분자역학

혈청형 O

ME-SA, EURO-SA, CATHAY, SEA, EA 및 WA로 구분되는 바이러스 지역형이 있다(Fig. 4A). CATHAY 형은 '83년에 홍콩 95년 필리핀에서 발생한 바이러스가 포함된다. EURO-SA는 '67년 영국에서 발생한 O1/BFS 1860/UK주가 속한다. 구제역바이러스 pandemic strain인 O형은 유럽 및 아시아에 주요 위협이 된다. 비록 높은 발생에 대한 분자 역학적 해석은 아직은 어렵지만 세계적으로 가장 흔한 혈청형이다(Mason 등, 2003). O형의 일부 계통형은 돼지에 국한하여 발생되나, PanAsia strain과 같은 주는 특이 숙주에만 국한되지 않는다(Knowles 등, 2005).

PanAsia 주로 알려져 있는 구제역 O형의 유전적 계통은 아시아 지역에서 폭발적으로 발생한 바이러스이다. 이 바이러스는 1998~2001년에 유럽과 아프리카 일부지역에 확대되어 발생하였다. 추후 한국, 일본, 러시아, 몽골, 남아프리카, 영국, 아일랜드, 프랑스, 네델란드 등이 발생하였다. 남부 아시아에서 지역적으로 독립적인 유전형 계통의 바이러스가 진화되어 이러한 바이러스가 정착되었을 것이라고 추정된다(Sakamoto와 Yoshida, 2002).

2009년 2월 대만에서는 2001년 이후 처음으로 O형이 발생되었다(Hammond, 2009b). 백신 접종하다가 백신접종중지를 위하여 비 백신접종된 감시축을 두고 관찰하는 중에 돼지에서 O형 구제역이 발생되었다. 그

이후에도 계속 발생되어 지금도 방역조치 중이다(Hammond, 2009b).

중동지역에서는 이란, 파키스탄 및 터키로부터 지속적으로 분리되고 있는 바이러스와 함께 PanAsia-2(ME-SA 지역형)로 명칭되는 새로운 세분류가 될 수 있는 바이러스가 발견되었다. 아랍 에미레이트에서 2008년말~2009년초에 Ind-2001 (ME-SA)에 속하는 바이러스들이 야생동물(가젤)에서 발견되었다. 이집트에서 발생하는 바이러스도 ME-SA에 속한다. 이집트에 발생한 O형의 바이러스는 이집트 백신주인 O1/Sharquia/EGY/72와 유사하였다(Hammond, 2009a; b).

동아시아에서는 태국, 말레이시아, 베트남, 라오스 및 캄보디아에서 분리되는 SEA 지역형이 2008년 발생하였다. 홍콩에서는 2006-2009년까지 CATHAY 지역형이 발생하였고, 라오스, 미얀마 및 태국은 Mya-98 주로 알려진 SEA 지역형이 발생되고 있다(Fig. 4A).

혈청형 Asia1

이 혈청형은 다른 혈청형에 비해 비교적 병원성이 약하다고 알려져 있으며, 유전형은 group I-VI로 구분되어 분류할 수 있다(Fig. 4B). 아시아 지역에만 국한되어 발생한다고 하나(Biswas 등, 2006; Mohapatra 등, 2004; Sanyal 등, 2004), 2000년에 터키 및 그리스에 이 바이러스가 전파되었을 뿐 아니라, 최근 Asia1 혈청형의 발생 증가가 보고되고 있다(Valarcher 등, 2005). 최근 동아시아 지역에 발생되어 복잡하게 진행 중이다. 아프가니스탄, 인도, 이란, 말레이시아, 네팔, 파키스탄 및 태국 등의 동남아시아에서 발생하였는데 2004년말에서 2006년을 통하여 Asia1 바이러스는 중국의 자치구, 미얀마, 몽골, 동 러시아, 타지키스탄, 베트남 등지에서 발생하였다. 최근 동아시아 지역에서 유행하는 group V는 인도에서 25년 전 분리된 바이러스와 밀접하게 유전적으로 관련성이 있는 바이러스로 확인되었다(Park 등, 2008). 또한, 2009년 바레인에서 발생한 Asia1 바이러스는 인도에서 온 것으로 추정되고 있다(Valarcher 등, 2005; 2009).

혈청형 A

AFRICA, EURO-SA 및 ASIA의 지역형이 있다(Fig. 4C). 가장 높은 항원의 다양성이 존재하며, 같은 혈청형일지라도 교차방어가 안되는 경우가 빈번하다(Bronsvort 등, 2004; Konig 등, 2007). 혈청형 A에 대한 재조합의 증거는 다른 혈청형 보다 더 많다. 그러나 혈청형 A의 많은 새로운 계통형이 왜 많이 발생하는

지는 명확하게 밝혀진 바 없다(Klein, 2009).

새로운 혈청형이 2005년 이란(A/Iran/05)에서 발생하였고 이란지역에서 사우디아라비아, 터키로 전파되었다(Klein 등, 2007). 2005년 8월에 발생이 시작되어 2006년 봄까지 문제를 일으켰으며, 2007년에는 요르단까지 발생하였다. 중동에서 A/Iran/05는 전에 감염되지 않았던 지역으로 진화되고 전파되고 있다. 이라크, 쿠웨이트, 레바논, 리비아가 처음 발생되었고, 바레인, 이란, 파키스탄, 터키는 지속적으로 발생되었다. 과거 2년 동안 4개의 아형 계통형이 나타났고 그것은 A/Iran/05^{ARD-07}, A/Iran/05^{EZM-07}, A/Iran/05^{AFG-07}와 A/Iran/05^{BAR-08}이다. 처음의 2개는 터키 내에서 진화되어 중동에 전파되지 않았다. A/Iran/05^{AFG-07}은 아프가니스탄(2007), 이란(2008~2009), 파키스탄(2008~2009), 바레인(2009)로 전파되었다. A/Iran/05 BAR-08은 바레인(2008), 이란(2009), 파키스탄(2009), 레바논(2009), 이라크(2009), 쿠웨이트(2009), 리비아(2009) 및 팔레스타인 자치구(2009)에 발생하였다(Hammond, 2009ab). 이 바이러스는 백신주인 A22Iraq와 낮은 항원 동질성을 가지므로 더욱 적절한 바이러스주를 선정하는 것이 필요하다.

2009년 1월 중국에서 A형의 구제역이 발생하였으며(A/HuNWH/CHA/2009), 1960년 초 이래 A형이 처음 발생을 기록하였다. 유전자 분석결과 태국, 말레이시아 등의 동남아시아로부터 온 바이러스와 밀접하게 연관성이 확인되었다. 지금은 Asia1형에 대한 백신과 O형 및 Asia1형에 대한 2가 백신이 대량으로 생산되어 접종 중이나, 아직까지 A형 백신에 대한 면역 반응성이 검증되지 않아 백신접종은 못하고 있다. 이 바이러스는 Asia1 혈청형과 같이 계속 다른 지역으로 퍼져 최근에 문제가 되고 있다(Hammond, 2009a; b).

이집트에서는 AFRICA 지역형의 발생이 보고되었으며, 약 2년 전 사라졌던 바이러스가 재출현하였으며, 유전자 분석결과 2006년 전에 발생 보고된 나라의 바이러스와 밀접하게 연관되어 있었다(Hammond, 2009b). 이집트에서 전에 감염되어 지속 감염되고 있었는지 2006년 발생된 것이 새로 도입되어 발생했는지는 명확하지 않다.

A형의 태국에서의 발생은 ASIA 지역형이 2008년 최근 발생이 되고 있다. 최근에 A/Iran/05도 세계 구제역표준연구소에서 높은 유용성(high priority)이 있는 항원형으로 인정하였다(Hammond, 2009b).

혈청형 SAT 1, 2, 3

SAT1은 지역형 I(NWZ), II(SEZ), III(WZ), IV(EA-1), V, VI, VII(EA-2), VIII(EA-3), IX가 존재한다. SAT2는 I~X의 다양한 지역형이 존재한다(Hammond, 2009a,b).

SAT 혈청형은 보통 아프리카에서만 보고되고 있으나, 2000년에 사우디아라비아, 쿠웨이트에서 산발적으로 발생이 보고된 바 있다(Aidaros, 2002). O형 보다 3개의 SAT 혈청형들 간에 더 큰 유전적 다양성이 알려져 있다(Bastos 등, 2003a; Bastos 등, 2001; Bastos 등, 2003b). 잠비아에서 SAT1 및 SAT2는 계속 문제되고 있으나, 어디서 전파되었는지는 명확하지 않다. 보스와나에서 SAT2는 아프리카 동북에 위치한 국가에서 문제가 되고 있다(Klein, 2009).

혈청형 C

과거 20년 동안 이 혈청형의 발생 보고는 거의 없었다. 산발적으로 2000~2006년에 남미, 동아프리카, 파키스탄에서 보고된 바 있다(www.OIE.int). 이 혈청형의 발생이 드문 이유에 대한 해석은 어렵다. C 혈청형 백신이 아직까지 약간의 나라에서 사용하고 있어 오히려 백신으로 인한 발생 위험이 존재한다(Kitching, 2005). 최근에는 C형을 근절 모델로 이용하려는 시도가 이루어지고 있다.

고 찰

전 세계적으로 볼 때 구제역 바이러스의 상재지역은 크게 동남아시아, 중동, 아프리카, 남미 등으로 구분할 수 있으며(Hammond, 2009ab), 이 바이러스는 아프리카 지역에서 발생하는 SAT 혈청형을 제외하면 O, A, Asia1형이 대부분의 발생하는 혈청형이다. 유럽 및 아시아 지역에는 이 3종 혈청형의 대비가 필요한 지역이다. 아프리카는 O형 및 A형 바이러스가 발생하는 것 외에도 SAT형이 주로 발생되고 있다. 2006년 이후 C형은 더 이상 발생하지 않는 바이러스로 근절 단계에 와 있다(Klein, 2009). 남미는 대부분의 발생 혈청형은 O와 A형이 발생되고 있고 이 바이러스들이 대비해야 하는 혈청형이다(Hammond, 2009a). A 및 SAT형의 유전형은 매우 다양하여 백신주 선정에도 어려운 점이 있으며, 백신이 부적절하게 접종되어 방역이 쉽지 않다.

최근 발생한 구제역 중에 주목할 만한 바이러스들이

있다. 2005년에 새로운 구제역바이러스 A형(A/IRN/2005)이 이란에서 서쪽으로 퍼져 사우디아라비아, 터키와 2007년에는 요르단까지 발생하였다. 2006년에는 파키스탄에도 검출되었다(Klein 등, 2007). 이 바이러스는 매우 병원성이 있어 소에서 심한 임상증상을 보였다. 혈청 중화시험에서 다른 혈청형 A형 바이러스보다는 백신주로 널리 추천되고 있는 A22와 밀접한 관련성을 보였다. A/IRN/2005 sublineage가 구조단백질 및 비구조단백질 부위의 유전자 2개의 다른 유전적 계통으로 진화되었고 구조단백질의 진화는 A22 계통에서 진화의 시작점이 되었을 것이라고 생각되며, quasispecies와 error prone 증식과정, 변화된 환경에서의 유리한 변이를 통하여 나타났다고 생각된다(Domingo 등, 2003; Klein, 2009). 이러한 기전과 함께 비구조 단백질 유전자의 재조합은 바이러스의 병원성이 바뀌기도 하고 새로운 계통을 형성시킨다. 이 재조합 바이러스는 아시아 버팔로에서 Asia1형과 같이 A/IRN/2005 sublineage의 혈청형 전구체인 A형이 같이 감염되어 생긴 것으로 생각되고 있다(Klein, 2009).

또한, 부탄, 네팔, 말레이시아와 파키스탄에서는 지금까지 알려진 것과는 다른 O형인 PanAsia-2이 발생되고 있는 데, 이 바이러스는 현재 개발되어 있는 O형 백신으로 방어효과가 약할 것으로 생각되고 있으며, 예전에 발생하던 PanAsia 계열의 바이러스와는 다르게 진화된 것으로 보인다(Klein 등, 2008).

예방 접종을 하는 나라에서는 구제역바이러스가 근절되지 않고 순환하면서 감수성 숙주에 감염시킨다. 이것은 병목현상을 유도하여 형성된 백신 회피 변이주는 과거 남미의 A형 발생에서 보여주는 바와 같은 새로운 바이러스가 생기는 현상을 일으킨다(Konig 등, 2007; Mattion 등, 2004; Perez 등, 2008). 그러나, 분자역학은 낮은 백신의 효력 범위를 찾아내는 것도 도움을 줄 수 있는 방법이다(Klein 등, 2006). 진화 및 변이의 기전인 자연변이, 유전적 소변이(genetic drift), 재조합 및 이주 과정에 의한 새로운 바이러스의 탄생이 가능하다. RNA 바이러스의 유전적 특성은 자연변이를 일으키기에 충분하며, 구제역의 경우는 7개의 혈청형 이외에도 많은 유전형으로 분류할 수 있다. 이러한 과정이 자연선택에 의한 적정한 바이러스 군의 증식에 의한 유전적으로 다른 기점을 만들 수 있다. 또한 여러 혈청형 바이러스들의 동시 감염은 새로운 재조합에 의한 출현 가능성을 높혀 준다(Lee 등, 2009). 여러 혈청형이 존재하는 국가로부터 새로운 혈청형의 출현 가능

성은 높다고 할 수 있으며, 그러한 상황에서 백신까지 접종한다면, 바이러스가 그 조건에 회피 반응을 일으키는 바이러스의 출현을 자극할 수 있을 것이다.

최근에는 우리나라 주변지역에는 구제역 Asia1 및 A형의 발생이 위협이 되고 있다. 이 바이러스의 유전자의 분석은 우리나라가 위협에 처해있는 바이러스주라고 생각할 만큼 매우 중요하다. 중국에서 2005년부터 현재까지 지속 발생되고 있는 Asia1형은 유전형이 group V로 몽골, 북한, 러시아 등 동아시아 지역에서 유행되었던 바이러스 유전형이다. 중국은 이 바이러스 근절을 위하여 예방접종을 실시하고 있으나 아직까지 근절이 되지 않고 있다. 이 바이러스는 국내에서 확보하고 있는 백신주와의 면역학적 및 항원적 성상이 일부 다르게 알려져 있기 때문에 백신 접종시에도 신중을 기할 필요가 있다(Park 등, 2009b). 중국은 이에 더불어 1960년대 이후에 발생되지 않았던 A형까지 2009년 초부터 발생하여 구제역의 근절 노력에 더욱 심각하게 타격을 받았다(Hammond, 2009a; b). 또 이 바이러스는 동남아시아지역에서 발생하는 바이러스와 유전서열이 유사하므로 동남아시아 지역으로부터 유래된 것으로 추정되며, 백신으로 사용될 만한 바이러스를 모색하고 있는 중이다.

대만은 2004년 이후 백신접종 청정국으로 인정받아 발생 보고가 없다가 2009년 들어 O형 구제역이 재발하여 돼지에 감염되었고 또한 우리나라의 국내 방역에 위협을 주고 있다. 대만의 경우 대규모의 발생은 아니며, 백신접종 정책에서 미백신접종 정책으로 전환하는 과정 중에 농장마다 백신 접종하지 않는 개체는 두고 관찰하던 과정 중에 발생하였다. 바이러스가 일부 분리가 되었으나 일부 발생 예에서는 혈청학적으로만 증명된 바 있다(www.OIE.int). 베트남의 경우 구제역은 2006년 대규모의 발생으로 막대한 피해를 보았으며, 현재까지도 3종의 혈청형 O, A 및 Asia1이 지속적으로 발생하고 있다. 그 이외에도 동남아시아 지역에는 캄보디아, 라오스, 말레이시아, 미얀마 및 태국 등이 상재지로 계속 O와 A형이 발생하고 있다(http://www.seafmdrcu.oie.int).

세계적인 추세와 더불어 우리나라는 아시아지역에서 흔하게 발생되고 있는 3종의 혈청형에 대한 대비태세를 갖추지 않으면 안된다. 따라서 예방약도 O, A, Asia1형의 3종 혈청형에 대한 예방체계를 구축하여야 하며, 지속적으로 긴급 발생 상황시 사용 가능한 예방약을 비축하여야 한다. 우리나라는 주변국의 발생에

따라 항상 위험 속에 노출되어 있다. 그렇다 하더라도 철저한 검역체계와 정기적인 농장소독 등의 상시 예방 체계를 갖추고 있다면 그러한 위험은 줄어들 것이라 생각된다. 발생 상황에 대비하여 그 이외에도 즉시 사용 가능한 예방약을 비축, 이미 추진되고 있는 정기적 예찰을 통한 검색활동을 강화 하는 조치를 통하여 (Park 등, 2009a), 발생시에도 적절한 조치로 빠른 시간 내 근절이 가능하도록 하는 시스템을 지속적으로 추진 하여야 할 것이다.

감사의 글

이 연구는 국립수의과학검역원의 연구비로 수행되었으며, 이 연구 수행을 위하여 도움을 주신 해외전염병과 연구원들께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- Aidaros HA. 2002. Regional status and approaches to control and eradication of foot and mouth disease in the Middle East and North Africa. *Rev Sci Tech* 21(3): 451-458.
- Arias A, Lazaro E, Escarmis C, Domingo E. 2001. Molecular intermediates of fitness gain of an RNA virus: characterization of a mutant spectrum by biological and molecular cloning. *J Gen Virol* 82(Pt 5): 1049-1060.
- Bachrach HL. 1968. Foot-and-mouth disease. *Annu Rev Microbiol* 22: 201-244.
- Baranowski E, Sevilla N, Verdager N, Ruiz-Jarabo CM, Beck E, Domingo E. 1998. Multiple virulence determinants of foot-and-mouth disease virus in cell culture. *J Virol* 72(8): 6362-6372.
- Bastos AD, Anderson EC, Bengis RG, Keet DF, Winterbach HK, Thomson GR. 2003a. Molecular epidemiology of SAT3-type foot-and-mouth disease. *Virus Genes* 27(3):283-290.
- Bastos AD, Haydon DT, Forsberg R, Knowles NJ, Anderson EC, Bengis RG, Nel LH, Thomson GR. 2001. Genetic heterogeneity of SAT-1 type foot-and-mouth disease viruses in southern Africa. *Arch Virol* 146(8): 1537-1551.
- Bastos AD, Haydon DT, Sangare O, Boshoff CI, Edrich JL, Thomson GR. 2003b. The implications of virus diversity within the SAT 2 serotype for control of foot-and-mouth disease in sub-Saharan Africa. *J Gen Virol* 84(Pt 6): 1595-1606.
- Biswas S, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Mohapatra JK, Manoj Kumar R, Bandyopadhyay SK. 2006. Sequence analysis of the non-structural 3A and 3C protein-coding regions of foot-and-mouth disease virus serotype Asia1 field isolates from an endemic country. *Vet Microbiol* 116(1-3): 187-193.
- Bronsvort BM, Radford AD, Tanya VN, Nfon C, Kitching RP, Morgan KL. 2004. Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease viruses in the Adamawa province of Cameroon. *J Clin Microbiol* 42(5): 2186-2196.
- Domingo E, Escarmis C, Baranowski E, Ruiz-Jarabo CM, Carrillo E, Nunez JI, Sobrino F. 2003. Evolution of foot-and-mouth disease virus. *Virus Res* 91(1): 47-63.
- Domingo E, Escarmis C, Lazaro E, Manrubia SC. 2005a. Quasispecies dynamics and RNA virus extinction. *Virus Res* 107(2): 129-139.
- Domingo E, Escarmis C, Martinez MA, Martinez-Salas E, Mateu MG. 1992. Foot-and-mouth disease virus populations are quasispecies. *Curr Top Microbiol Immunol* 176: 33-47.
- Domingo E, Pariente N, Airaksinen A, Gonzalez-Lopez C, Sierra S, Herrera M, Grande-Perez A, Lowenstein PR, Manrubia SC, Lazaro E, Escarmis C. 2005b. Foot-and-mouth disease virus evolution: exploring pathways towards virus extinction. *Curr Top Microbiol Immunol* 288: 149-173.
- Drake JW. 1993. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(9): 4171-4175.
- Guo H, Liu X, Liu Z, Yin H, Ma J, Wang Y, Shang Y, Zhang Q, Li D, Guo J, Lu Z, Xie Q. 2006. Recent Outbreaks of Foot-and-Mouth Disease Type Asia 1 in China. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 53(s1): 29-33.
- Hammond J. 2009a. OIE/FAO World Reference Laboratory report, April-June 2009, Foot-and-Mouth Disease. World Reference Laboratory, Pirbright. pp. 1-29.
- Hammond J. 2009b. OIE/FAO World Reference Laboratory report, January-March 2009, Foot-and-Mouth Disease. World Reference Laboratory, Pirbright. pp. 1-33.
- Haydon DT, Bastos AD, Awadalla P. 2004. Low linkage disequilibrium indicative of recombination in foot-and-mouth disease virus gene sequence alignments. *J Gen Virol* 85(Pt 5): 1095-1100.
- Kitching RP. 2005. Global epidemiology and prospects for control of foot-and-mouth disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 288: 133-148.
- Klein J. 2009. Understanding the molecular epidemiology of foot-and-mouth-disease virus. *Infect Genet Evol* 9(2): 153-161.
- Klein J, Hussain M, Ahmad M, Afzal M, Alexandersen S. 2008. Epidemiology of foot-and-mouth disease in Landhi Dairy Colony, Pakistan, the world largest Buffalo colony. *Virol J* 5: 53.
- Klein J, Hussain M, Ahmad M, Normann P, Afzal M, Alexandersen S. 2007. Genetic characterisation of the

- recent foot-and-mouth disease virus subtype A/IRN/2005. *Virol J* 4:122.
- Klein J, Parlak U, Ozyoruk F, Christensen LS. 2006. The molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus serotypes A and O from 1998 to 2004 in Turkey. *BMC Vet Res* 2: 35.
- Knowles NJ, Samuel AR, Davies PR, Midgley RJ, Valarcher JF. 2005. Pandemic strain of foot-and-mouth disease virus serotype O. *Emerg Infect Dis* 11(12): 1887-1893.
- Konig GA, Palma EL, Maradei E, Piccone ME. 2007. Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus types A and O isolated in Argentina during the 2000-2002 epizootic. *Vet Microbiol* 124(1-2): 1-15.
- Kuge S, Kawamura N, Nomoto A. 1989. Genetic variation occurring on the genome of an in vitro insertion mutant of poliovirus type 1. *J Virol* 63(3): 1069-1075.
- Lee KN, Oem JK, Park JH, Kim SM, Lee SY, Tserendorj S, Sodnomdarjaa R, Joo YS, Kim H. 2009. Evidence of recombination in a new isolate of foot-and-mouth disease virus serotype Asia 1. *Virus Res* 139(1): 117-121.
- Mason PW, Grubman MJ, Baxt B. 2003. Molecular basis of pathogenesis of FMDV. *Virus Res* 91(1): 9-32.
- Mattion N, Konig G, Seki C, Smitsaart E, Maradei E, Robiolo B, Duffy S, Leon E, Piccone M, Sadir A, Bottini R, Cosentino B, Falczuk A, Maresca R, Periolo O, Bellinzoni R, Espinoza A, Torre JL, Palma EL. 2004. Reintroduction of foot-and-mouth disease in Argentina: characterisation of the isolates and development of tools for the control and eradication of the disease. *Vaccine* 22(31-32): 4149-4162.
- Mohapatra JK, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Sabarinath GP, Manoj Kumar R, Venkataramanan R, Bandyopadhyay SK. 2004. Sequence variability in the structural protein-encoding region of foot-and-mouth disease virus serotype Asia1 field isolates. *Res Vet Sci* 77(2): 153-161.
- Oem JK, Yeh MT, McKenna TS, Hayes JR, Rieder E, Giuffre AC, Robida JM, Lee KN, Cho IS, Fang X, Joo YS, Park JH. 2008. Pathogenic characteristics of the Korean 2002 isolate of foot-and-mouth disease virus serotype O in pigs and cattle. *J Comp Pathol* 138(4): 204-214.
- Park JH, Ko YJ, Kim SM, Lee HS, Heo EJ, Lee KN, Cho IS. 2009a. Surveillance of foot-and-mouth disease in Korea. *Kor J Vet Publ Hlth* 33(3): 153-163.
- Park JH, Ko YJ, Kim SM, Lee HS, Lee KN, Cho IS. 2009b. Immunological relationships of FMD vaccine strain and Asia1 field isolate from East Asia. *Kor J Vet Res* 49(3): 221-229.
- Park JH, Lee KN, Kim SM, Ko YJ, Lee HS, Kweon CH, Yang CH. 2008. Molecular epidemiological analysis and recent distribution of foot-and-mouth disease in the world. *Kor J Vet Publ Hlth* 32(1): 61-68.
- Park JH, Park JY, Kim YJ, Oem JK, Lee KN, Kye SJ, Joo YS. 2004. Vaccination as a control measure during the outbreak of foot-and-mouth disease in 2000 in Korea. *Dev Biol (Basel)* 119: 63-70.
- Perez AM, Konig G, Spath E, Thurmond MC. 2008. Variation in the VP1 gene of foot-and-mouth disease virus serotype A associated with epidemiological characteristics of outbreaks in the 2001 epizootic in Argentina. *J Vet Diagn Invest* 20(4): 433-439.
- Sakamoto K, Yoshida K. 2002. Recent outbreaks of foot and mouth disease in countries of east Asia. *Rev Sci Tech* 21(3): 459-463.
- Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Bandyopadhyay SK. 2004. Emergence of a novel subgroup within the widely circulating lineage of foot-and-mouth disease virus serotype Asia 1 in India. *Res Vet Sci* 76(2): 151-156.
- Shin JH, Sohn HJ, Choi KS, Kwon BJ, Choi CU, Kim JH, Hwang EK, Park JH, Kim JY, Choi SH, Kim OK. 2003a. Identification and isolation of foot-and-mouth disease virus from primary suspect cases in Korea in 2000. *J Vet Med Sci* 65(1): 1-7.
- Shin JH, Sohn HJ, Choi KS, Kwon BJ, Ko YJ, An DJ, Cha SH, Park JH, Jeong WS, Park JY, Choi CU, Kweon CH, Song JY, Kim JY, An SH, Kim SJ, Joo YS. 2003b. Molecular epidemiological investigation of foot-and-mouth disease virus in Korea in 2000. *J Vet Med Sci* 65(1): 9-16.
- Toja M, Escarmis C, Domingo E. 1999. Genomic nucleotide sequence of a foot-and-mouth disease virus clone and its persistent derivatives. Implications for the evolution of viral quasispecies during a persistent infection. *Virus Res* 64(2): 161-171.
- Valarcher JF, Knowles NJ, Ferris NP, Paton DJ, Zakharov V, Sherbakov A, Shang YJ, Liu ZX, Liu XT, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Rasool TJ. 2005. Recent spread of FMD virus serotype Asia 1. *Vet Rec* 157(1): 30.
- Valarcher JF, Knowles NJ, Zakharov V, Scherbakov A, Zhang Z, Shang YJ, Liu ZX, Liu XT, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Rasool TJ, Pattnaik B, Schumann KR, Beckham TR, Linchongsubongkoch W, Ferris NP, Roeder PL, Paton DJ. 2009. Multiple origins of foot-and-mouth disease virus serotype Asia 1 outbreaks, 2003-2007. *Emerg Infect Dis* 15(7): 1046-1051.