

## 제13차 세계 AIDS대회 발표 논문 개요

이 주 실 / 국립보건원 면역결핍연구소장

지난 7월 9일부터 7월 14일 까지 제13차 세계 AIDS 대회가 개최되었다. 이 대회는 에이즈관련 국제 심포지움으로는 규모가 가장 큰 대회로서 아프리카대륙의 최남단에 위치한 남아프리카 공화국에서 개최되었다. 아프리카는 우리 나라로부터 정말 멀리 또 가까이 있었다. 남아프리카 공화국 더반까지 가기 위해서는 서울에서 싱가포르로 가서 비행기를 갈아타고 요하네스버그를 경유하여 더반으로 가는 것이 최단코스였는데 꼬박 24시간이 걸렸다.

이번 대회의 주제는 'Breaking the Silence'로서 감염인의 권리요구에 대한 침묵, 사회 차별에 대한 침묵, 가난한 국가의 치료불능에 대한 침묵 등 AIDS라는 병으로 고통을 당하면서도 다른 사회에 속해 있기 때문에 혹은 개인의 빈부차이, 성의 차이 등으로부터 생기는 약자의 고통을 더 이상 침묵하지 말고 사회 밖으로 끌어내어 해결하고자 하는 것이다.

필자는 본 대회에서 HIV 다양성에 관한 두 가지 연구결과를 발표하게 되었다.

첫번째 발표는 개회식 다음날인 7월 10일 'HIV molecular evolution'을 주제로 하는 session에서 6명의 연자 중 두 번째로 "Adaptive evolution of human immuno deficiency virus type 1 having common origin within different individuals" 이라는 제목으로 발표하였다. 이 연구에 앞서 진행된 연구에서 우리 나라는 여러 종류의 다양한 HIV-1 subtype이 분리되었으나

유행주는 subtype B이며, 국내에서 감염된 사람들로부터 분리된 HIV를 분석한 결과 우리 나라에서 유행하는 subtype B는 미주를 비롯한 다른 지역에서 분리된 분리주와 phylogenetic tree에서 특징적으로 다른 가지를 형성함이 관찰되었다. 이러한 현상은 다른 나라에서도 발견된다. 여기에서 HIV의 다양성을 연구하는 연구자들의 의문은 유행주가 이러한 특징을 갖게 되는 요인이 무엇인가이다. 여기에는 여러 가지 이유가 있을 수 있다. 그 중에서 가장 쉽고 가능성 있는 요인은 우리 나라의 HIV 감염이 시작된 초기에 유입된 HIV strain 중에서 하나가 어떤 역학적 원인에 의해서 널리 퍼져 현재의 유행주가 되었을 것이라는 가정이다. 또 다른 하나는 우리 나라 사람의 면역 유전학적 요인이 현재의 유행주가 우위를 점하게 하는데 selection pressure로 작용하였을 것이라는 가정이다. 인종간 혹은 민족간의 면역유전학적 차이에 대해서는 많은 보고가 이루어지고 있다. 예를 들어 chemokine의 수용체로서 HIV의 coreceptor로 작용하는 CCR5의 유전자에서의 32bp 결손 돌연변이가 HIV감염에 저항성을 갖는다는 연구 결과로 많은 인종과 종족에서의 돌연변이 율에 대한 연구가 수행되었으며 그 결과 인종에 따라 돌연변이 율에 차이가 있었다. 국립보건원과 서울대 의과대학의 공동연구 결과 우리 나라는 다른 아시아인에서의 경우처럼 돌연변이 유전자가 없이 모두 야생형의 유전자를 갖고 있었다.

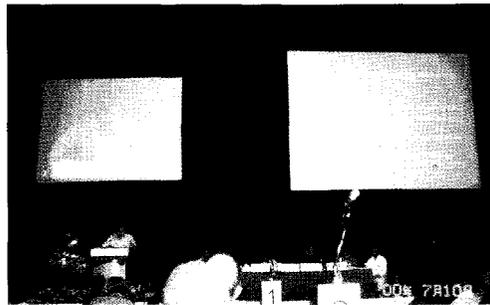
또한 IIIA type도 인종간 민족간의 유전자 빈도에 차이가 있음이 많이 보고되고 있다. 이러한 IIIA의 type의 차이는 CTL epitope의 차이를 갖게되므로 HIV의 증식에 영향을 줄 것으로 생각된다.

따라서 이번에 첫번째로 발표한 연구는 후자의 가정을 점검하기 위한 하나의 시도이다. 제목에서 알 수 있는 바와 같이 본 연제의 내용은 같은 HIV가 숙주의 차이에 의해서 시간의 경과에 따라 변화하는 양상을 분석하고자 함이다. 이를 위하여 감염 유래가 공통 이면서 면역 유전학적으로

차이가 있는 대상을 선정하기 위하여 남편으로부터 부인에게 전파된 부부들 중에서 서로 다른 HLA type을 가진 부부 감염자 (남편:HLA A2, A33; HLA B44, B51, 부인:IIIA A30; IIIA B13, B14)를 대상으로 선정하였다. 이들로부터 평균 6개월 간격으로 5년간 분리한 PBMCs 및 plasma로부터 DNA와 RNA를 각각 추출하여 이들을 주형으로 HIV의 env 유전자의 일부 (gp120 V1-V5 1.2kb)를 PCR에 의해 증폭하고 한 시기 당 5-10 clone을 선택하여 총 145 clone의 염기서열을 결정하였으며 이들을 여러 측면으로 비교 분석하였다.

그 결과 우리는 아주 흥미 있는 사실을 발견하였다. 즉, 부인으로부터 분리된 바이러스 주들은 초기 분리주를 제외하고는 남편의 분리주와 phylogenetic analysis에서 완전히 나뉘어지는 것으로 나타났다. 또한 남편에게서 5년간 분리된 분리주들의 변이율이 4.92%인데 반하여 부인의 같은 기간 변이율은 4%이며 특히 부인에서 초기 두 시기를 제외한 후반부 세 시기의

평균 변이율은 1.62%로 부인의 경우 초기에 나타난 다양한 strain 중에서 일부가 major를 형성하고 있음이 관찰되었다. 이러한 분석 결과에서 부부 감염자로부터 분리된 분리주 사이의 차이가 각각의 아미노산에서 어떤 특정 위치에서 차이가 있는 것인지 혹은 무작위하게 돌연변이가 발생한 것인지를 확인하기 위하여 VESPA 프로



그램을 이용하여 signature pattern analysis를 수행하였다. 분석된 약 350개의 아미노산 각각의 위치에서 특징적으로 50% 이상 부부간에 차이가 나는 위치는 13개 아미노산으로 이중 7개는 변이가

심한 부위(variable region)에 위치하고 있었으며 나머지 6개는 예상외로 보수부위(conserved region)에 위치하고 있었다. 또한 이들 각각의 위치는 antibody 혹은 CTL epitope, positive selection site, 또는 CCR5 결합부위로 보고된 아미노산 위치였다. 이 연구에서 우리는 단 한 쌍의 감염자 부부를 대상으로 분석하였기 때문에 이 결과를 일반적인 사실로 주장하기는 어렵다. 그러나 부부간에 시간이 지나면서 초기 유입 바이러스주와는 성상이 다른 바이러스가 주류를 이루고 또한 각각의 아미노산 위치에서 50% 이상 차이가 있는 위치가 면역 반응과 관계가 깊은 antibody 혹은 CTL epitope이라는 점은 매우 주목할 만 하다고 생각한다. 또한 이러한 위치가 바이러스간에 변이가 심한 부위(variable region)에만 위치하고 있었던 것이 아니라 바이러스주간에 변이율이 극히 낮은 보수부위(conserved region)에도 위치하고 있었던 사실이 의미하는 바를 연구할 필요가 있다고 생각한다.

두 번째 발표는 7월 11일 화요일에 포스터로 발표하였다. 주제는 HIV에 감염되었으나 질병진전이 느린 사람들과 반대로 질병이 빠르게 진행되는 사람들로부터 분리된 바이러스의 차이를 살펴봄으로서 HIV와 질병진전과의 관계를 이해하고자 하였다. 질병진전에 영향을 미치는 요인은 HIV 특성뿐 만 아니라 감염자의 면역유전학적 특성과 그 사람의 경제 사회적 환경, 건강과 관련된 생활 습관 등 광범위한 요인에 영향을 받는다. 따라서 질병진전과 연관된 HIV의 특성을 이해하는 것은 매우 어려운 일이다.

본 연구는 이러한 제한 속에서 질병진전과 연관



된 HIV의 특성을 이해하기 위하여 HIV의 env 유전자 (gp120 1.2kb)와 nef 유전자 (약 0.7kb)를 대상 유전자로 선택하였다. 질병진전이 느린 그룹의 선정 기준은 감염된 지 7년 이상이고 치료 경험이 없으면서 CD4+T 세포의 수가 500 cells/mm<sup>3</sup> 이상을 유지하는 사람으로 정의하였고 질병진전이 빠른 그룹의 선정 기준은 감염된 지 5년 이내에 CD4+T 세포의 수가 200 cells/mm<sup>3</sup> 이하로 떨어진 사람으로 정의하였다. 이들로부터 5년에서 10년간 분리된 분리주의 env와 nef 유전자 총 526 clone의 염기서열을 분석한 결과 nef 유전자의 경우 두 그룹간의 뚜렷한 차이는 발견되지 않았다. 따라서 nef 유전자에 의해 질병진전과 연관된 부위를 찾을 경우에는 nef 유전자의 구조유전자 보다는 조절 유전자에 의한 nef 단백질의 생성량의 변화 등에 관심을 갖고 연구할 필요가 있다고 생각된다. 또한 env 유전자의 경우에는 비교하는 두 그룹의 V3 부위에서 의미있는 차이를 나타내는 아

미노산 위치를 발견하였다. 이 위치의 진정한 기능과 의의에 대하여는 앞으로 더 많은 연구가 필요하다. 궁극적으로 위에서 기술한 두 가지 연구는 백신 개발을 위한 기초 자료로 활용될 수 있으며 HIV에 대한 병인론적인 이해에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

AIDS대회는 앞에서 언급한 것처럼 5 Tract으로 나뉘어 진행된다. 필자는 기초 연구분야에서

발표하였는데 이 분야에서의 발표는 대부분 서방 세계 국가의 연구자들에 의해 이루어졌고 청중들도 대부분 이들이었다. 나는 여기에서 중요한 사실 하나를 재확인할 수 있었다. 그것은 사회의

Infrastructure가 제대로 이루어지지 않고서는 절대로 그 사회의 위기 상황을 제대로 단시간에 극복하기 어렵다는 점이다.

아프리카와 아시아의 일부 국가가 겪고 있는 AIDS라는 재앙을 극복하기 위해서는 서방세계의 일시적인 지원에 의해서는 결코 해결될 수 없으며 그 사회의 문화와 역사에 적합한 방법을 찾아 예방홍보프로그램을 개발하고 효과는 낮아도 저비용으로 할 수 있는 치료방법을 개발하여야 하며, 지역단위의 공중보건관련 인력의 능력을 개발하여야 한다. 이것을 이루기 위해서는 각 부분별 기초연구가 수행될 때만이 가능하다고 생각한다. 우리 사회는 최고의 연구, 첨단 연구, 돈이 되는 연구만을 가치 있는 연구라고 생각하고 내실을 위한 연구는 중요성에 비추어 인정하지 않는 분위기이다. 앞으로 연구자들이 연구과제를 계획할 때 혹은 연구지원의 정책 결정과정에서 이 부분이 좀 더 신중히 고려되기를 희망한다. A