

조류인플루엔자대응을 위한 과학기술의 역할

서상희교수
충남대학교 독감바이러스
연구소장,
국가과학기술심의회 생명의료위원회
전문위원

Contents

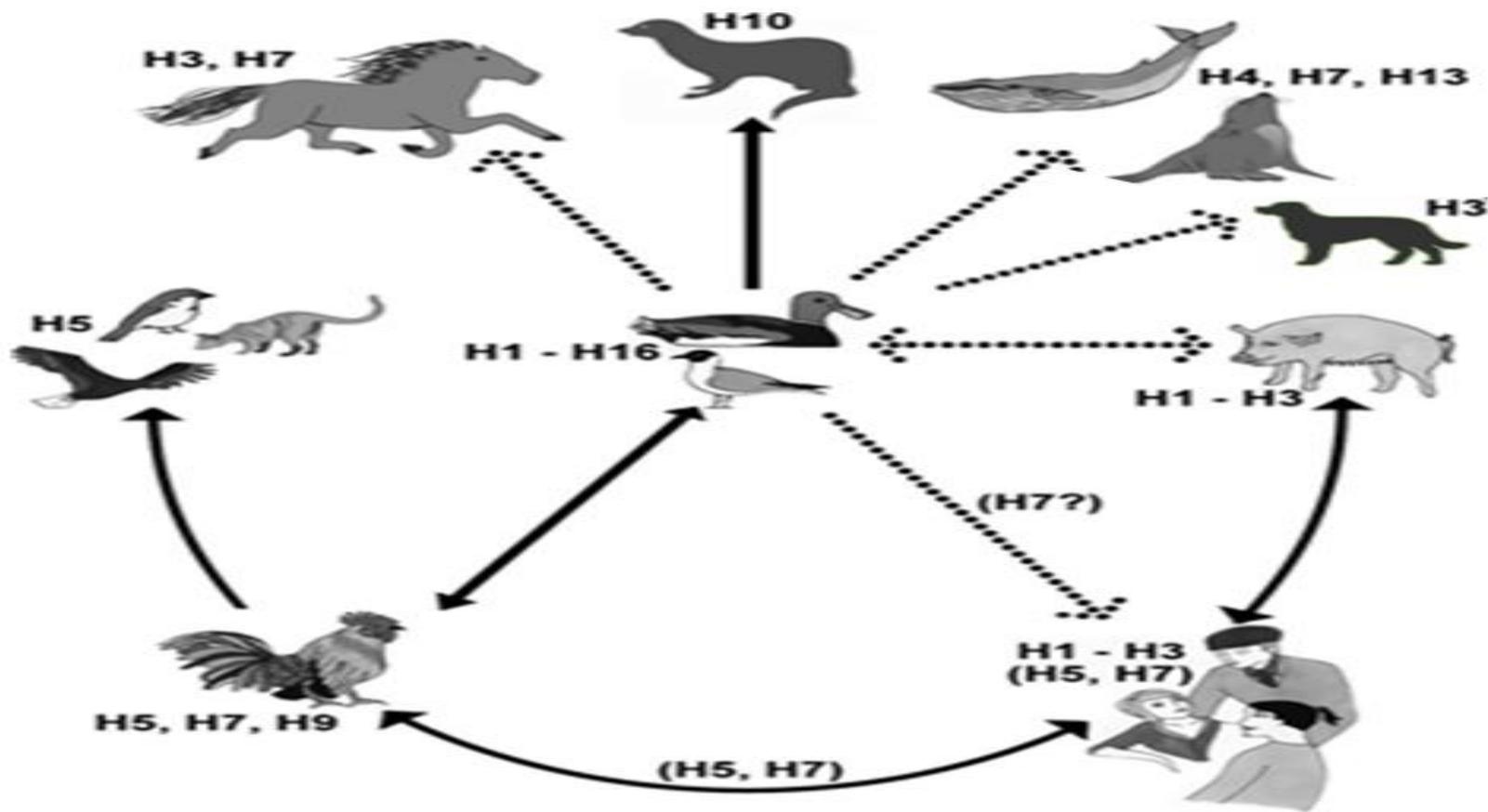
1. 조류인플루엔자 (Avian Influenza)?
- 2.가금에 대한 조류인플루엔자 백신 효능?
3. 조류인플루엔자 예방, 방역, 살처분 및 현장관리, 정책 및 거버넌스
- 4.조류인플루엔자 대응을 위한 과학자의 주요 역할

1. 조류인플루엔자 (Avian Influenza)?

- 인수공통전염병임.
- 모든 조류인플루엔자는 백만 개 이상 사람 호흡기에 노출되면 사람에게 감염할 수 있음.
- 사람의 계절인플루엔자 (A형, H1N1, H3N2)는 원래 조류인플루엔자였음.
- 조류인플루엔자에 의한 대유행이 발생함

Avian Influenza virus

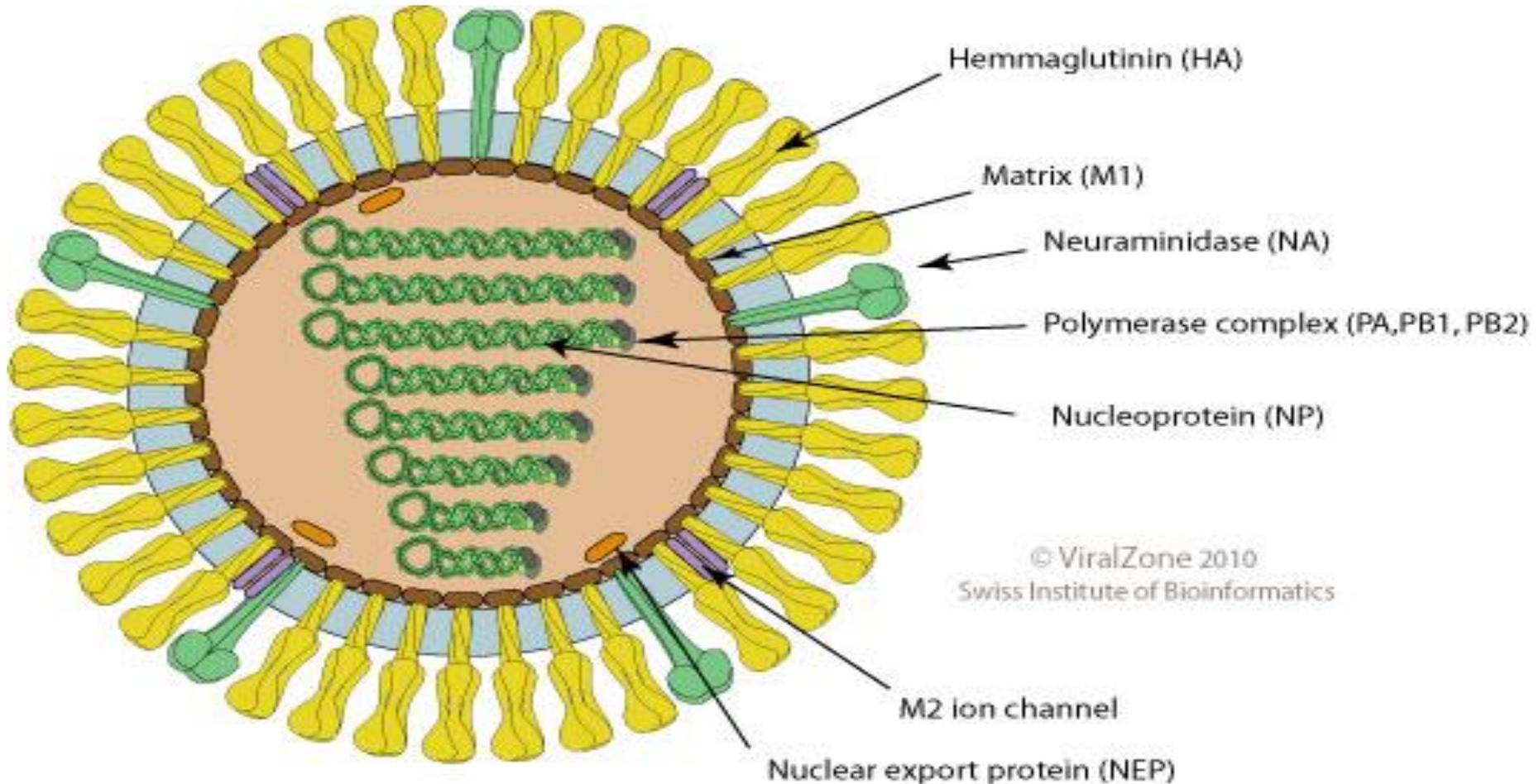
:인수공통전염병



. HA 혈청형: H1-----H16

. NA 혈청형: N1.....N9

Avian Influenza virus: 구조



HA:

- AI 감염 시 세포 표면에 부착 관여
- 백신 개발 시 사용되는 주요 단백질: 사독백신 접종 시 바이러스 표면 HA에 HA 특이 항체가 부착하여 바이러스 감염을 차단함.

고 병원성 avian influenza virus ?

HA amino acids of H5N6

1-
MEKIVLLLAVVSLVKSDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTTHAQQDILEKTHNGRL
CDLNGVKPLILKDCSVAGWLLGN
PMCDEFIRVPEWSYIVERANPANDLCYPGNLNDYEELKHLLSRINHFECTLIIPKSSW
PNHETSGVSSACPYQGVPSFFR
NVVWLTKKNDAYPTIKMSYNNTNGEDLLILWGIHHSNNAEQTNLYKNPTTYVSV
GTSTLNQRLVPKIATRSQVNGQQGR
MDFFWTILKPNDAIHFESNGNFIAPEYAYKIVKKGDSTIMKSEMEYGH CNTKCQTPI
GAINSSMPFHNIHPLTIGECPKY
VKS NKLVLATGLRNSPLRE **RRRK** **R/G** LFGAIAGFIEGGWQGMVDGWYGYHHSNEQ
GSGYAADRESTQRAIDGVTNKVNSII
DKMNTQFEAVGREFNNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFH
DSNVKNLYDKVRLQLRDN AKELGNG
CFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLESIGTYQILSIYSTVAS
SLALAIIVAGLSLWMCSNGSLQCRICI-567

HA: 344-**R/G**-345 (저병원성 조류인플루엔자:가금: 호흡기 및 내장 증식)

HA: **RRRK** **R/G** (고병원성 조류인플루엔자: 가금: 전신감염)

* R: Arginine; K: Lysine; G: Glycine

Highly pathogenic H5 avian influenza virus overflow from the poultry to migratory birds in 2005

- Migratory birds typically have low pathogenic avian influenza virus.
- In poultry, several hundred cases of highly pathogenic avian influenza viruses occurred since 1959 when the first outbreak of highly pathogenic H5N1 influenza viruses occurred in chickens in Scotland.
- In 2005, highly pathogenic avian influenza virus first ever overflow from domestic poultry to migratory birds in 2005 in China
- Since 2005, highly pathogenic Asian H5 avian influenza viruses spread to around the world via migratory birds.
- AI transmission between farms can be mostly done by people (contaminated shoes and clothing) and vehicles (feed trucks).

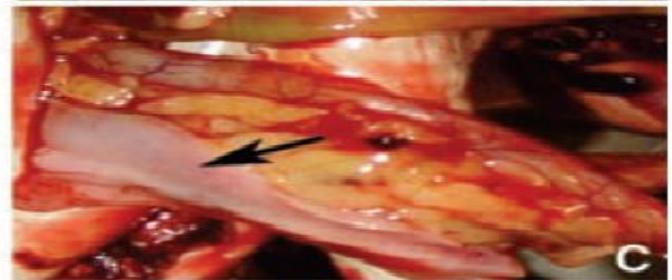
Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds

J. Liu, H. Xiao, F. Lei, Q. Zhu, K. Qin, X.-w. Zhang, X.-l. Zhang, D. Zhao, G. Wang, Y. Feng, J. Ma, W. Liu, J. Wang and G. F. Gao
(July 6, 2005)

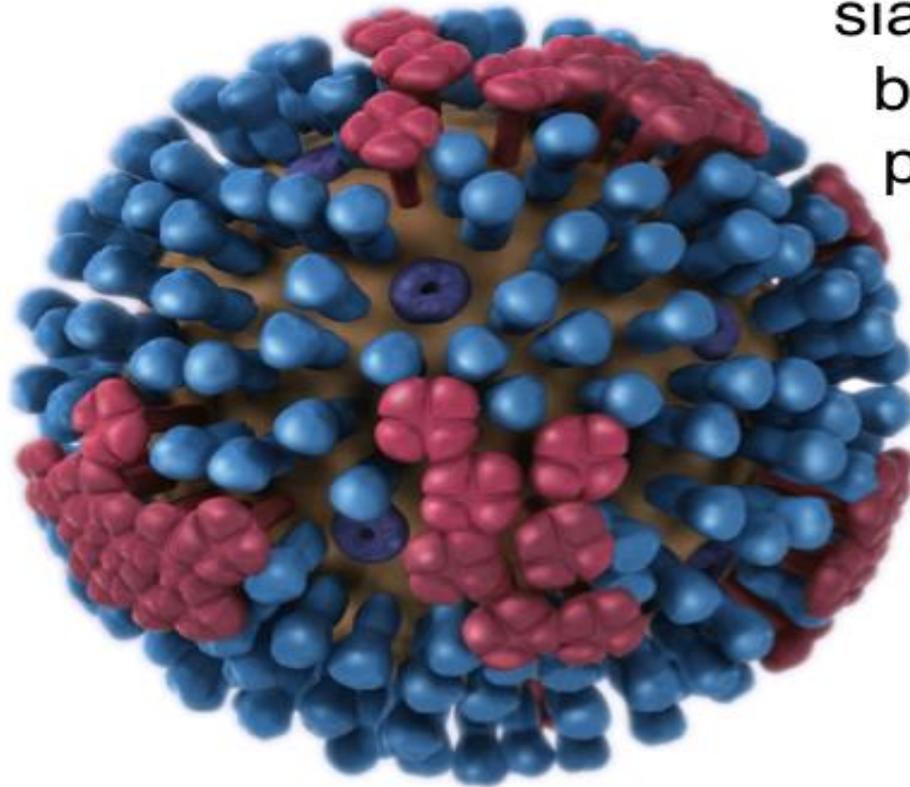
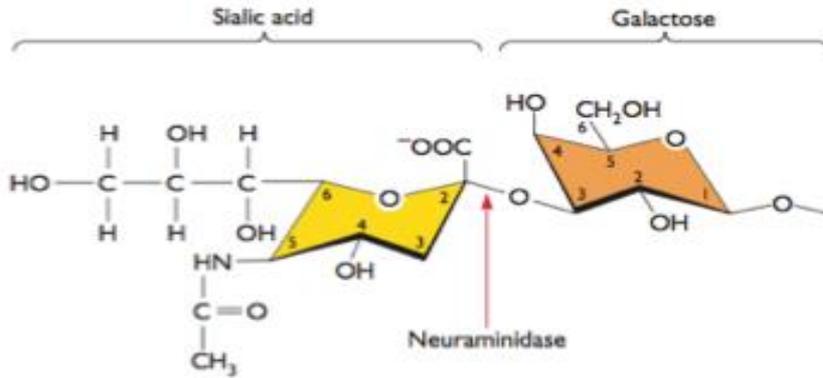
Science **309** (5738), 1206. [doi: 10.1126/science.1115273] originally published online July 6, 2005

Here we describe an outbreak of highly pathogenic H5N1 infection among waterfowl in Lake Qinghaihu, Gangcha County, Qinghai Province, in western China (Fig. 1).

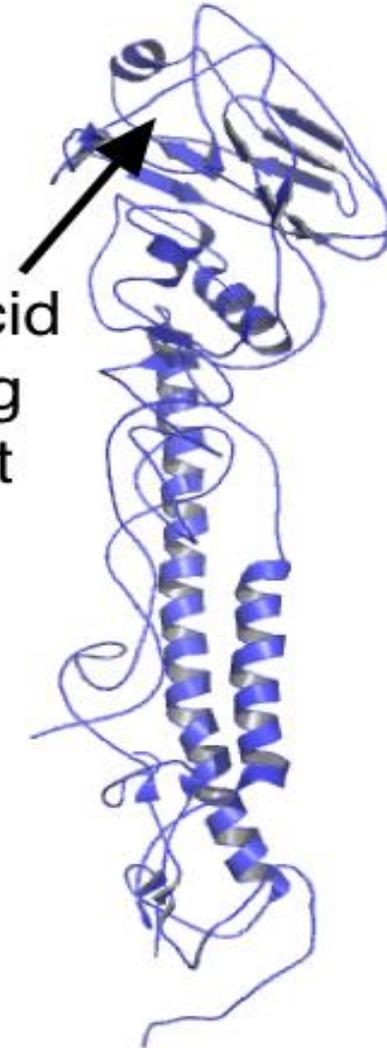
On 4 May 2005, a few birds were found dead on



Influenza Receptors

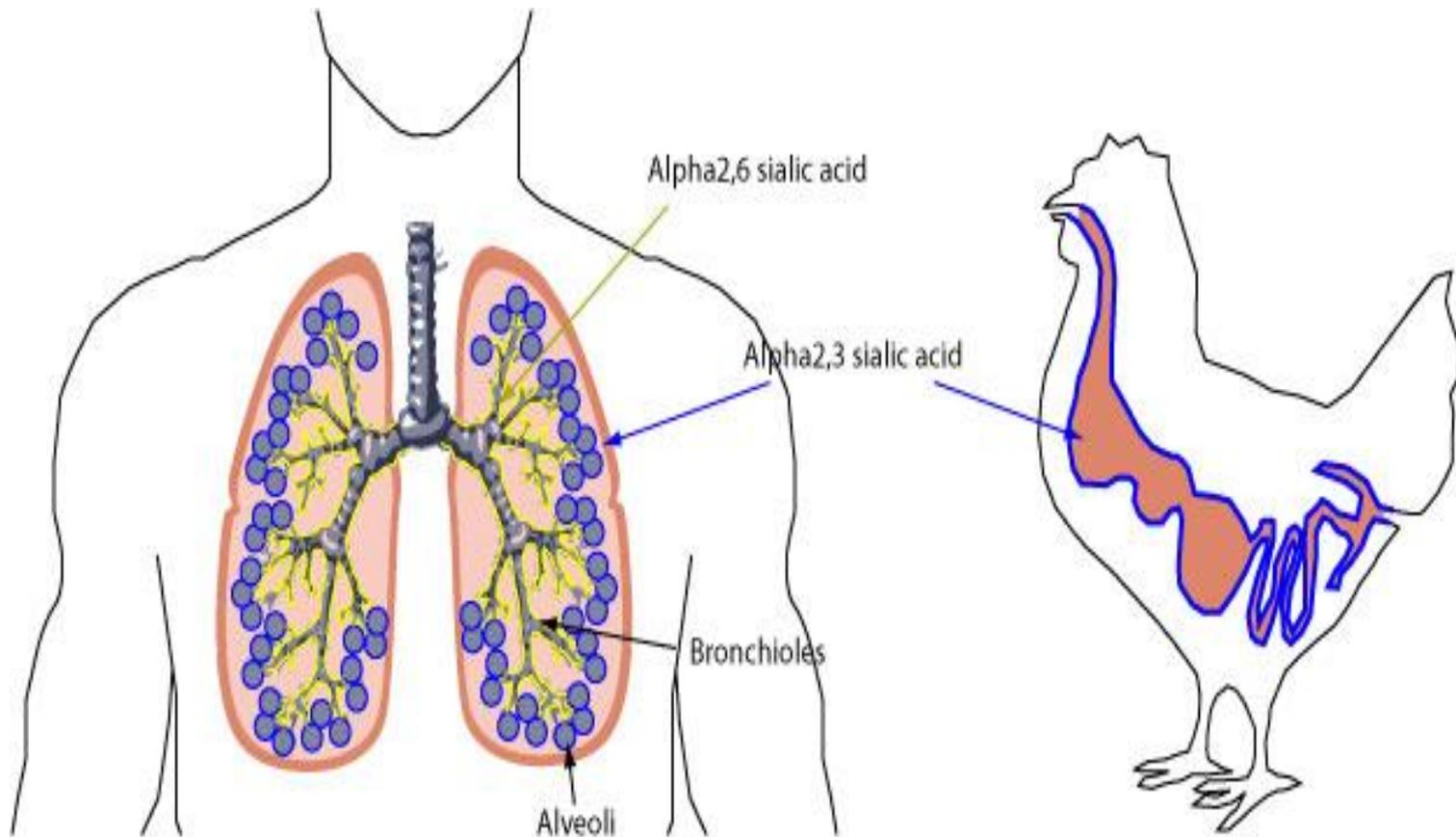


sialic acid
binding
pocket



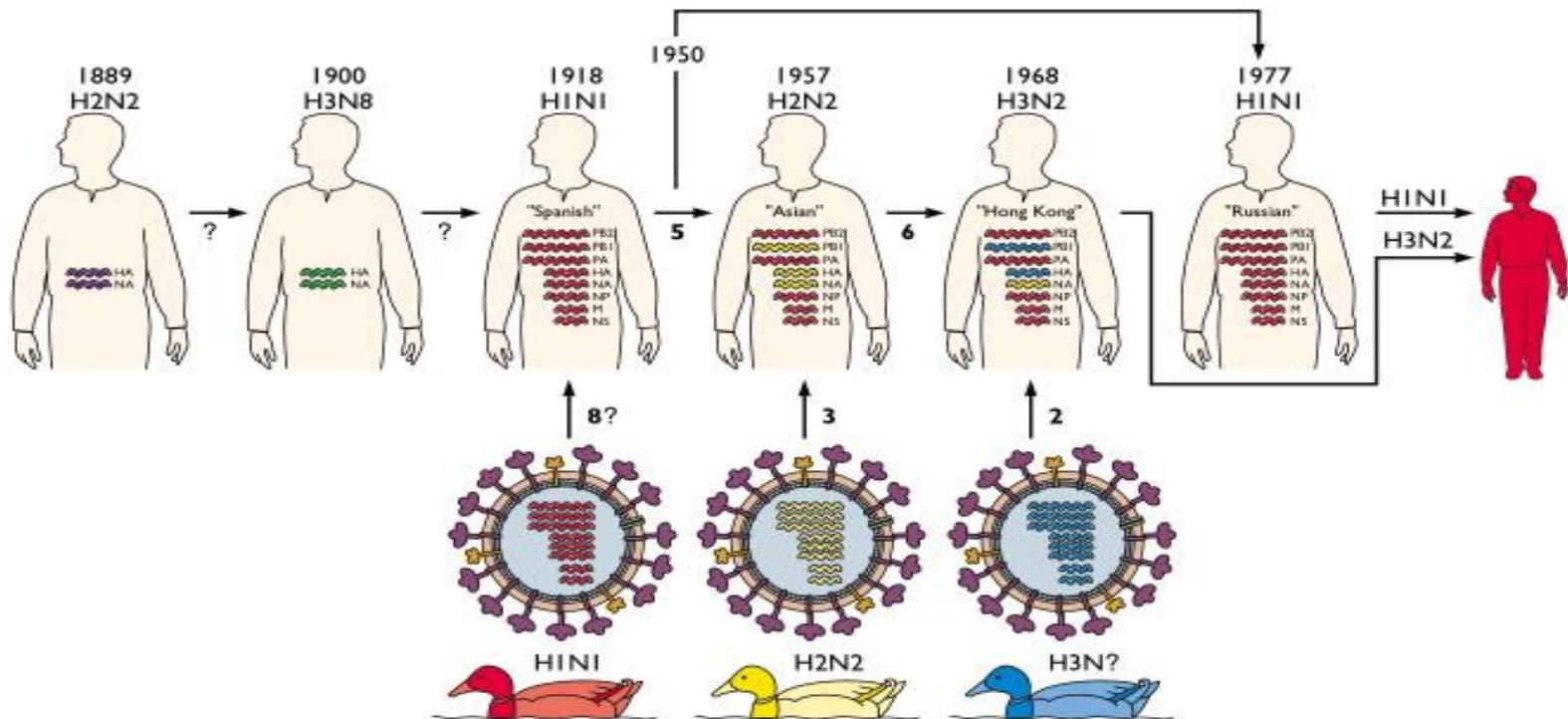
HA

Influenza Receptors



- All avian influenza viruses can infect humans when humans were exposed to the high amount of avian influenza viruses
- Reducing viral load in poultry is critical for preventing humans from being infected with highly pathogenic avian influenza virus

Influenza Pandemic: 20th and 21st Century



* 2009: H1N1 (1918 avian influenza virus, H1N1 into pigs, then 92 years late, into humans): 1950년생 59세: 치사율 낮았음

* 인체 계절인플루엔자: H1N1, H3N2: 조류인플루엔자

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997 Dec 19;46(50):1204-7.

Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Abstract

A strain of influenza virus that previously was known to infect only birds has been associated with infection and illness in humans in Hong Kong. The first known human case of influenza type A(H5N1) occurred in a 3-year-old child who died from respiratory failure in May 1997. In Hong Kong, the virus initially was identified as influenza type A, but the subtype could not be determined using standard reagents. By August, CDC; the National Influenza Center, Rotterdam, the Netherlands; and the National Institute for Medical Research, London, United Kingdom, had independently identified the virus as influenza A(H5N1). An investigation conducted during August-September by the Hong Kong Department of Health and CDC excluded the possibility of laboratory contamination. Since this initial case was identified, six additional persons in Hong Kong have been confirmed to have influenza A(H5N1) infection, and two possible cases have been identified. This report summarizes the nine cases identified thus far and describes preliminary findings from the ongoing investigation, which indicate that multiple influenza A(H5N1) infections have occurred and that both the source and mode of transmission are uncertain at this time.

H5N1 Human Infections

Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2016

Country	2003-2009*		2010-2014**		2015		2016		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	8	5	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	1	0	6	1	1	0	0	0	8	1
Cambodia	9	7	47	30	0	0	0	0	56	37
Canada	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
China	38	25	9	5	6	1	0	0	53	31
Djibouti	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	90	27	120	50	136	39	10	3	356	119
Indonesia	162	134	35	31	2	2	0	0	199	167
Iraq	3	2	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	3	1	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	25	17	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	12	4	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	112	57	15	7	0	0	0	0	127	64
Total	468	282	233	125	145	42	10	3	856	452

* 2003-2009 total figures. Breakdowns by year available on subsequent tables.

** 2010-2014 total figures. Breakdowns by year available on subsequent tables.

Total number of cases includes number of deaths.

WHO reports only laboratory cases.

All dates refer to onset of illness.

Source: WHO/GIP, data in HQ as of 19 December 2016



* 52.8% mortality rate in the infected humans

History of Korean HP AI

시기	살처분	피해 보상 및 지원금
2003년 10월~04년 3월	529만 마리	874억원
2006년 11월~07년 3월	280만 마리	339억원
2008년 4월~08년 5월	1020만 마리	1817억원
2010년 12월~11년 5월	647만 마리	807억원
2014년 1월~15년11월	1937만 마리	2381억원
2016년 3~4월, 11월~	1043만 마리	354억원

* 2016 년 11월---현재: H5N6 및 H5N8 : >3000 만 마리

변종 고병원성 Avian influenza virus 출현?

- 사람의 호흡기도에 잘 감염하는 변종 AI는 HA 단백질의 Amino acids 중 아래 3개 변형이 중요함.
- 지금까지 알려진 모든 H5형 조류인플루엔자는 변형된 것이 없음:
E, Q, G 임.
- E190D (E, Glutamic acid, D, Aspartic acid)
- Q226L (Q, Glutamine, L, Leucine)
- G228S (G, Glycine, S, Serine)

**2. 가금 (닭, 오리)에 대한
고병원성 조류인플루엔자 백신
(Oil adjuvant) 효능?**

H5N8 Vaccine Strain

A Waterfowl Korea 2014 H5N8 HA gene.seq : SEQUENCE

Selection: 1052 -> 1093 = 12

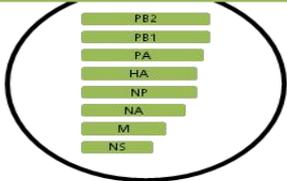
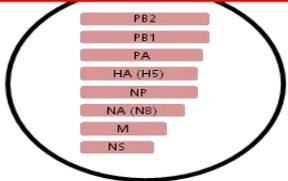
```

100 AGCAAAAGCAGGGGTTCAATCTGTCAAAATGGABAAAAATAGTGCTTCTTCTTGCAGTGGTTAGCCTTGTAAAAGTGTATCAGATTGCGATTGCGTACCAT
200 GCAAAACACTCAACAAAGCAGGTTGACACGATAATGGAAAAAACGTCACCTGTTACACATGCCCAAGACACACTGCTGAAAAGACACACAGGGAAAGCTCT
300 GCGATCTTAATGGAGTGAAGCCCTGATTCCTAAAGGATTGTAGCGTAGCTGGGTGGCTCCTTGGAAATCCAAATGTGCGACAGATTTCACAGGGTGCAGAA
400 ATGGCTTACATCGTGGAGAGGGGCTAACCCAGCCACGACCTGTATTACCAGGGACCTCAATGACTATGAGAACTGAAACACCTATTGAGCAAGAAATA
500 AATCATTTTGGAAAACTCTGATATCCCCAAGAGTCTTGGCCCAATCATGAAACATCATTAAGGGTGGAGCGCAGATGTCCATACAGGGAGCATCTCT
600 CATTTTTCAGAAATGTGGTATGGCTCATCAAAAAGAACGATGCATACCCGACAATAAAGATAAASCTACAAATAATACCAATCGGAAAGCTTTTTGATACT
700 GTGGGGATTTCATCATCCAAACAATGACAGCAGCAGCAGCAATCTCTATAAAAACCCAGACACTTATGTTCCGTTGGGACATCAACATTAACACAGABA
800 TTGGTCCAAAAATAGCTACTAGATCCCAAGTAACCGGGCACTGGAAGAAATGGATTCTCTGCGACAAATTTAAAACCGAATATGCAATCCACTTTG
900 AGATTAATGGAAATTTCAATTGCTCCAGAAATAGCTCAAAAATTTGCAAGAAAGGGGACTCAACAATTAAGAAAAGTGAAGTGGAGTATGGCCACTGCAA
1000 CACCAAAATGTCAAACTCCAAATAGGGGCGATAAAGCTAGCATGCCATTCACAATATACATCTCTCACCATCGGGAAATGCCCAAAATCGTGAAGTCA
1100 AACAAATAGTCCCTTGGGACTGGGGCTCAGAAATAGTCCCTCAAGAGAAAGAAAGAAAGAAAAAGTGGACTATTGGAGCTATAGCAGGGTTATAGAGGGAG
1200 GATGGCAGGGAATGGTAGACGGTGGTATGGGTACCACCATAGCAATAGCAGAGGGGTTGGGTACGCTGCAGCAGAAAGTCCACCCAAAAGGCAATAGA
1300 TGGAGTTACCAATAGGTTCAACTCAATCATTGACAAAAATGAACACTCAATTTGAGGCTGTGGAGAGGAAATTAATAACTTGAAGGAGAAATAGAGAAT
1400 TTAACAAGAAAAATGGAAAGACGGATTCATGATGCTGGACTATAATGCTGAACCTTTAGTTCTCATGAAAATGAGAGAACTAGATTTCCATGACT
1500 CAAATGTCAGAAACCTTTACGACAAAGTGGGACTACGCTTAGGGATAATGCAAAAGAGCTGGGTAAATGGTTGTTTCGAGTCTATCACAATGTGATAA
1600 CGAATGTATGAAAAGCCTAAGAAATGGGACGATGACTACCCCAAGTATTCAGAAAGAGCAAGATTAAAAGAGAGAAATAAGCGGAGTGAATTAAGAA
1700 TCAATAGGAACCTTACCAAACTGTCAAATTTATCAACAGTGGCAGTTCCCTAGCTGGCAATCATAGTGGCTAGTCTATCTTTATGGATGTGCTCTA
1776 ATGGGTCGCTACAATGCAGAAATTTGCATCTAAATTTGTGAGCTCAGATTGTAATTAACACCCCTGTTTCTACT
    
```

RRRK 제거

신종 고병원성 H5N8
A/Waterfowl/Korea/2014

H1N1
A/PR/8/34



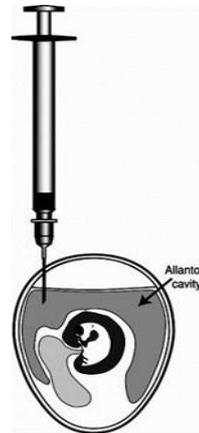
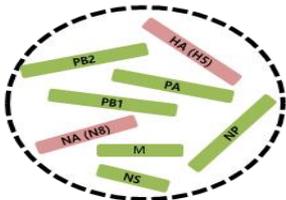
HA (H5)
NA (N8)

PB2
PB1
PA
NP
NA
M
NS

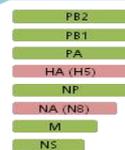


Transfection

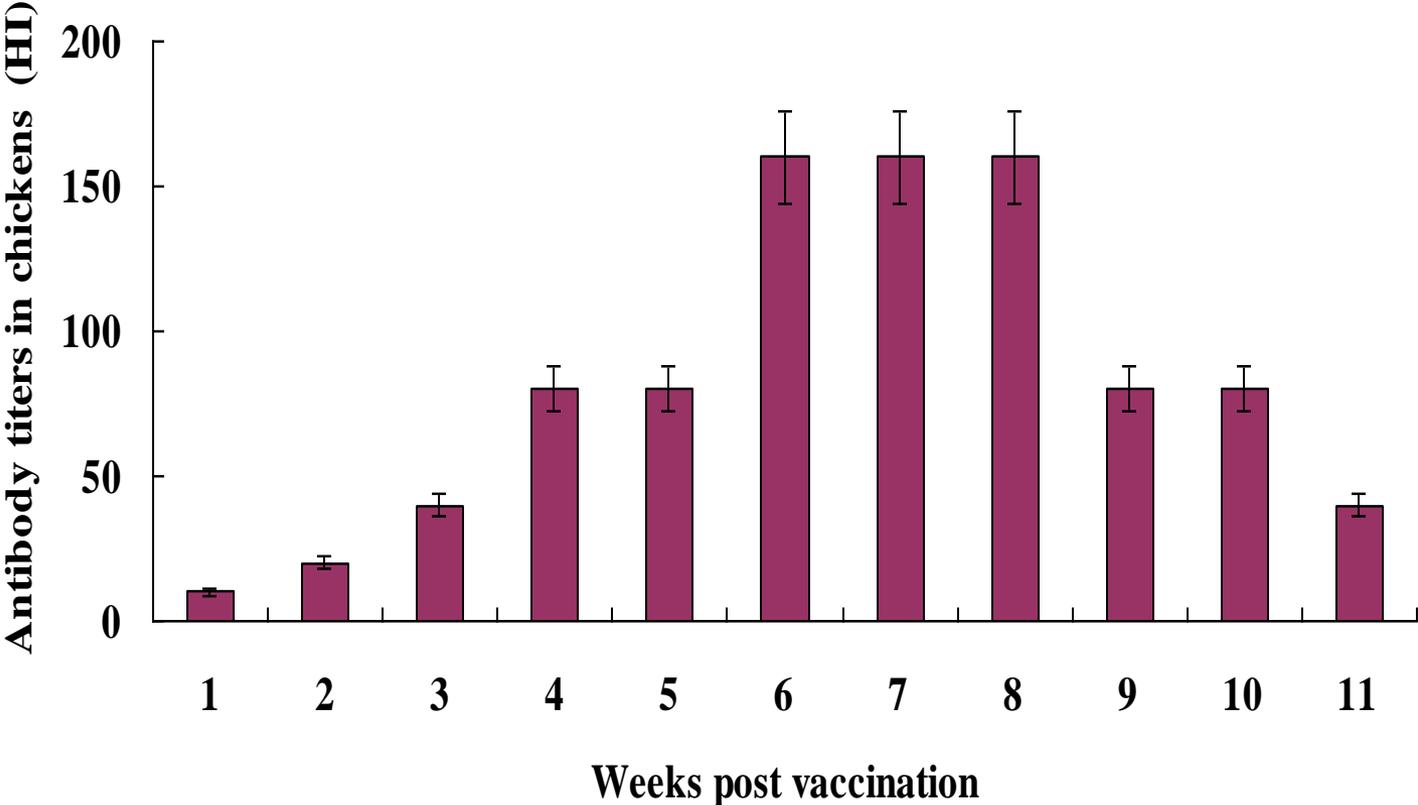
WHO Vero cell 에 접종
(세계보건기구 원숭이 세포)



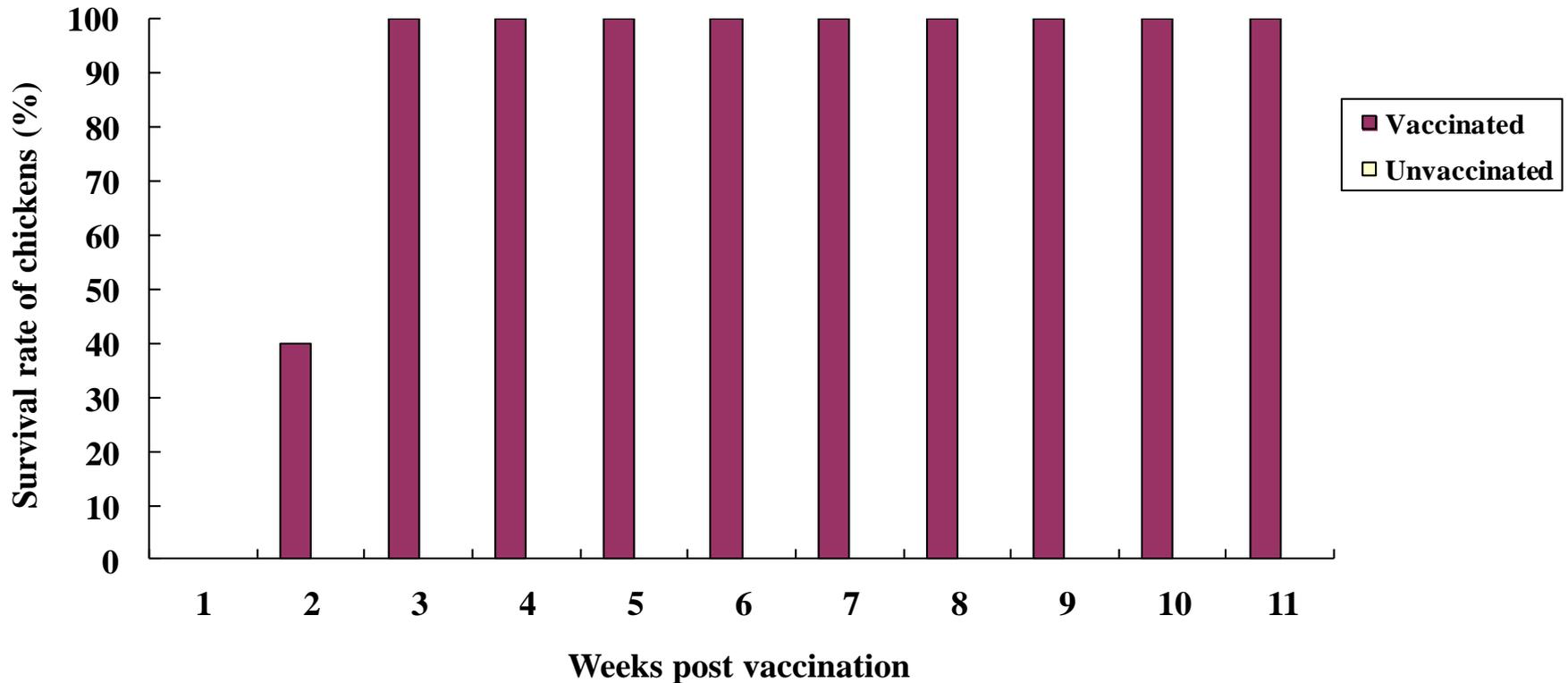
H5N8 사독 백신주
H5N8/PR/8/6



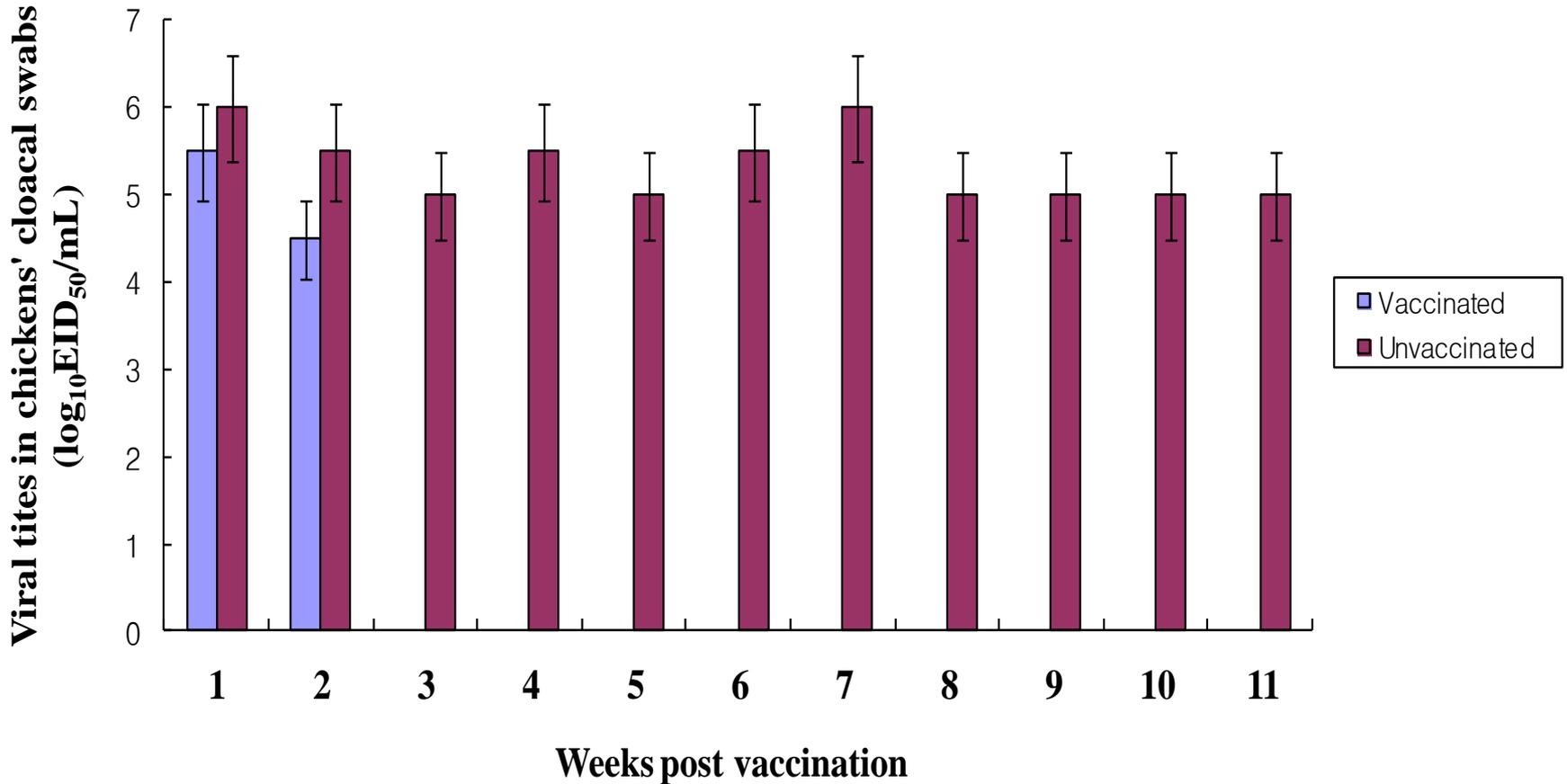
Antibody titers in one-day old vaccinated chickens (H5N8)



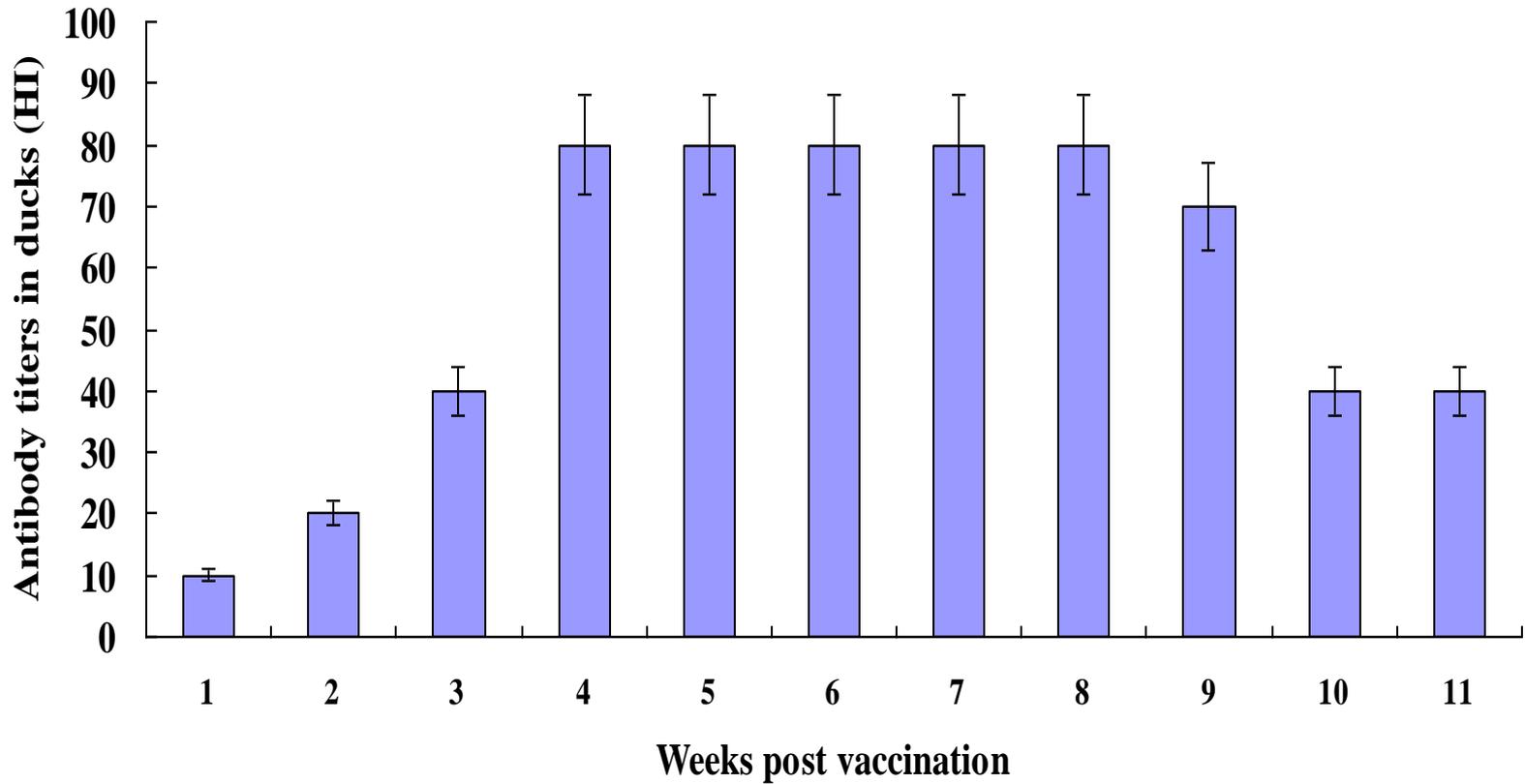
Survival rate of one-day-old vaccinated chickens (H5N8)



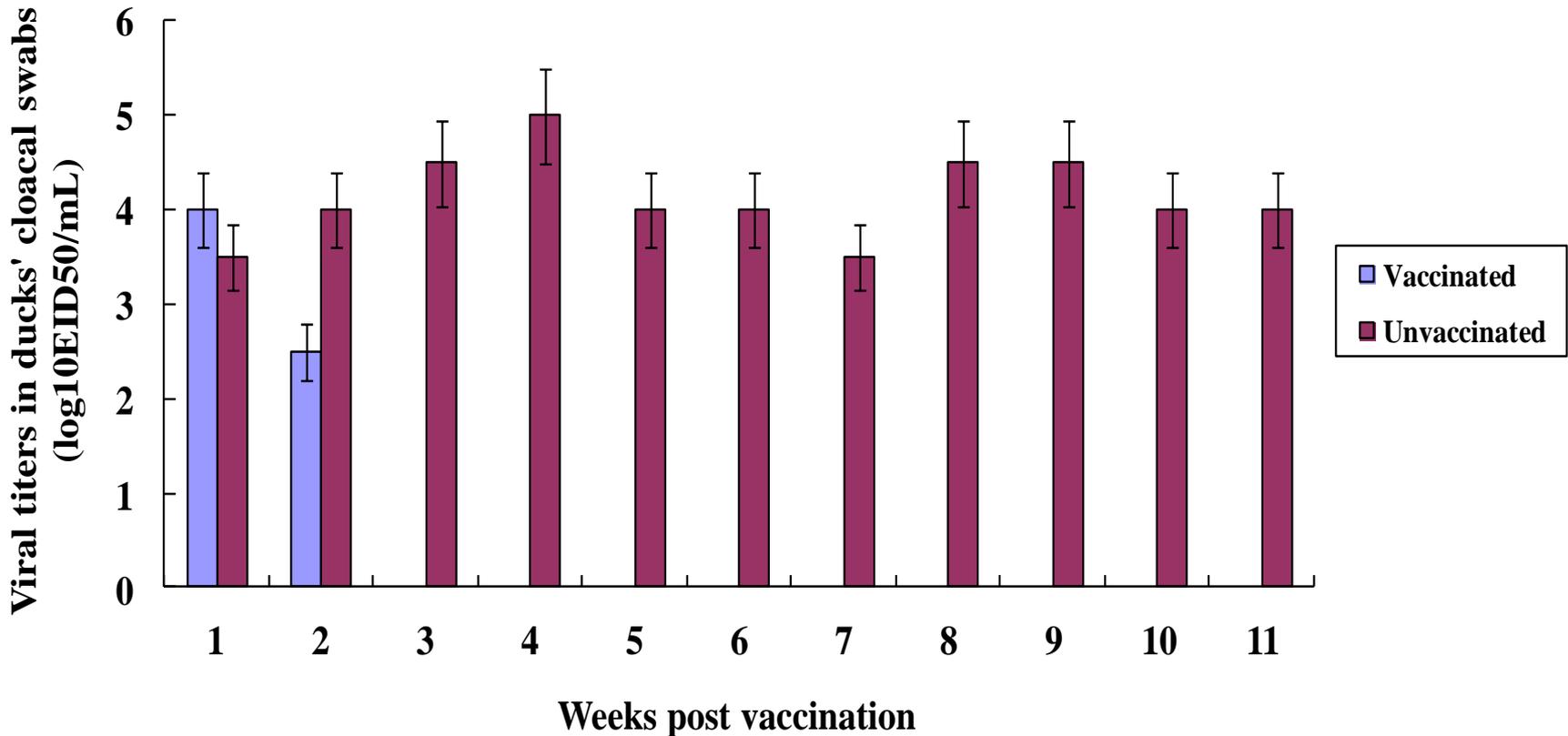
Viral titers in one-day-old vaccinated chickens (H5N8): Cloacal swabs on 4 days post challenge



Antibody titers in one-day-old vaccinated ducks (H5N8)



Viral titers in one-day-old vaccinated ducks (H5N8):cloacal swabs on 4 days post challenge



3. 조류인플루엔자 예방, 방역, 살처분 및 현장관리, 정책 및 거버넌스

3-1. 조류인플루엔자 '예방'

- H5형 고병원성 조류인플루엔자가 다발적으로 발생하고 있는 아시아국가들과 지리적, 무역 및 인적 교류가 활발하여 새로운 유형의 바이러스가 국내에 유입 할 수 있고, 국내에서 닭 및 오리를 연간 수 억마리를 생산하고 있어 새로운 고병원성 조류인플루엔자가 발생할 수 있음.
- 어떠한 요인에 의해 국내 농가에 발생하던 농장간 전파를 막아 국내 피해를 최소화 하는 것이 중요함.
- 현재, 폐사 등 임상증상이 나타나면 방역당국에 신고하여 조치를 취하는 상황이 반복되고 있는 상황임.
- 농민이 신고하면 이미 많은 바이러스가 발생농장에 만들어진 후이고 공기,차량, 및 농장 종사자 등에 의해 다른 농장으로 전파되었을 가능성이 매우 높음.
- 민.관이 협력하여 국내 가금 농장(특히,오리)에 대한 객관적 바이러스 검사를 통해 바이러스 존재를 조기 확인하면, 고병원성 조류인플루엔자 피해를 최소화 할 수 있을 것임.

3-II. 조류인플루엔자 '방역'

- 2003년 이후 계속 고병원성 조류인플루엔자가 발생하고 있어 철저한 방역은 매우 중요함.
- 방역에 사용되는 소독제는 분변내부에 있는 고병원성 조류인플루엔자를 효과적으로 불활성화할 수 있는 제품이 사용되는 것이 중요함.
- **가금에 종사하는 농민들에게 고병원성 조류인플루엔자 방역 수칙에 대한 교육 프로그램을 실시하는 것이 바람직함.**

3-III. 조류인플루엔자 '살처분 및 현장관리'

- 발생농장에 대한 살처분 시 24시간 내에 신속하게 이루어지는 것이 바람직함.
- 지역별 발생에 대비하여 살처분 인력을 미리 구성해 놓고 살처분 방법 및 안전에 대한 교육을 하는 것이 바람직함.
- **살처분 된 농장에는 많은 바이러스가 존재하기에 철저히 소독하고 바이러스 검사를 해야 하며, 방역당국은 그 결과를 농민에게 통보하여, 부족하면 소독을 더 철저히 하도록 권고하는 것이 바람직함.**

3-IV. 조류인플루엔자 '정책 및 거버넌스'

- 농림축산식품부에 가축 질병을 담당할 '수의국' 신설이 절실히 필요함: 고 병원성 조류인플루엔자 및 구제역등 국가 재난형 질병은 국가의 역할이 매우 중요하기에 이를 책임지고 담당할 전문부서신설이 필요함.
- 농림축산검역본부장의 인사 및 예산을 독립하여 책임지고 국가 재난형 동물질병을 통제하도록 하는 게 바람직함.
- 국가 재난형 질병 발병 시 신속한 방역을 위한 병력 동원을 위한 정부부처가 거버넌스(governance) 구축이 바람직함.

4. 조류인플루엔자 대유행에 대응을 위한 과학자의 역할

4-I. 대유행 (Pandemic) 인체 백신주 개발

- 조류인플루엔자 대유행은 한세기에3-4번 정도 발생하는 것으로 알려져 있음.
- 대유행 바이러스는 예측하기가 힘들기에 발생 시 바이러스를 가지고 맞춤형 백신을 생산해야 사람에게 최적의 효능을 발휘할 수 있음.
- 대유행이 발생하면 WHO 협력 센터인 미국 CDC가 주도하여 백신주 개발을 위한 seed 바이러스를 공급할 예정임.
- 대유행 초기 바이러스를 확보, 신속하게 대량생산이 가능한 백신주를 개발하여 백신생산 회사에 제공하는 것은 대유행에 대한 국민의 생명을 지키는 근본임.
- 이를 위해서는 대유행 초기 바이러스를 분양 받아 신속하게 대량생산이 가능한 백신주를 개발할 수 있는 국제적으로 권위 있는 학자를 양성하는 게 매우 중요.

4-II. 고병원성 조류인플루엔자 감염을 치료할 수 있는 획기적인 항바이러스제 개발

- 현재, 고병원성 조류인플루엔자 감염된 사람 및 가금을 효과적으로 치료할 수 있는 항바이러스제는 없음.
- 주로 계절인플루엔자와 저병원성 바이러스를 치료할 수 있는 항바이러스제, 뉴러미니다제 (Neruraminidase) 효소작용 억제제(Tamiflu등)가 있음.
- 이러한 뉴러미니다제 효소작용 억제제는 감염 후 48시간 내 투여해야 효과를 발휘할 수 있음.
- 전신감염을 야기하는 고병원성 조류인플루엔자와 같은 치명적인 바이러스를 치료할 수 있는 획기적인 항바이러스제 개발이 매우 중요함
- 고병원성 조류인플루엔자 치료가 가능한 항바이러스제가 개발되면 커다란 국부를 창출할 수 있을 것임.

4-III. 백신효능을 증가 시키는 안전한 Adjuvant (백신첨가제) 개발

- 사람에게 주로 Aluminum이 백신 효능 증강을 위해 사용되고 있고 안전하나 면역증강 효능이 뛰어나지 않음.
- 치명적인 조류인플루엔자에 의한 대유행 발생시 백신생산 항원은 부족하게 될 것임.
- 백신 항원 부족을 경감하기 위한 안전하고 획기적인 백신 adjuvant 개발이 매우 중요함.
- 대유행을 대비한 안전하고 효과적인 adjuvant 개발이 절실함

4-IV. 획기적인 진단기술 개발

- 인공지능을 접목한 획기적인 조류인플루엔자 진단 기술 개발이 필요함.
- 현재, 사용되는 조류인플루엔자 진단기술은 전문실험실의 전문가들이 진단할 수 있음.
- 비 전문가들이 사용할 수 있는 간이 키트는 감도가 낮아, 약 10,000개 이상의 조류인플루엔자가 존재해야 감지할 수 있음.
- 스마트폰 기반 일반인 및 농민들도 감지할 수 있는 획기적인 진단기술 개발이 절실함

4-V. 고병원성 조류인플루엔자 연구를 위한 젊은 과학자 양성

- 결국, 사람이다.
- 가금산업 및 인류의 생명을 위협하는 치명적인 조류인플루엔자 대응 백신·치료제 등을 개발하기 위해서는 고병원성 바이러스를 가지고 연구를 해야 함.
- 이러한 고병원성 바이러스 연구는 음압(negative pressure)이 걸리는 3등급생물안전시설 (BSL-3) 이상에서 이루어져야 함.
- 이러한 시설에서 연구를 수행하는 것은 매우 힘든 일임.
- 보호복 및 안전장치를 착용하고 장시간 치명적인 바이러스를 연구할 수 있는, 사명감 있는 젊은 과학자들을 국가적 차원에서 육성해야 함.

결론

- 거의 매년 발생하는 국내 가금의 고병원성 조류인플루엔자 발생을 해결하기 위해서는 백신 등 다양한 방법을 고려하여 국익에 도움이 되도록 해야 할 때임.