

인플루엔자바이러스 감염억제 전략



박만성

한림대학교 의과대학 미생물학교실
E-mail: manseong.park@gmail.com



이일섭

한림대학교 의과대학 미생물학교실
E-mail: ilseob21@gmail.com

서론

인플루엔자바이러스(*influenza virus*)는 *Orthomyxoviridae* 과(Family)에 속하며 유전자는 10~13 종류의 단백질을 발현하는 8개의 분절(segment)된 단일 음성가닥(single-stranded, negative-sense) RNA로 구성되어 있다(1-5). 인플루엔자바이러스는 A, B, C의 세 가지 형(type)으로 구분되는데, 주로 A형과 B형이 사람 집단에서 유행하고 있다(1). A형 인플루엔자바이러스의 경우 표면 당단백질인 hemagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)의 항원성에 따라 다시 아형(subtype)으로 나뉘지며, 최근 박쥐로부터 H17N10 과 H18N11 아형이 보고되어 현재는 총 18개의 HA 아형과 11개의 NA 아형이 있는 것으로 알려져 있다(6, 7). 그리고 B형 인플루엔자바이러스는 B/Victoria/2/1987 바이러스로 대표되는 Victoria 계통(lineage)과 B/Yamagata/16/198 바이러스로 대표되는 Yamagata의 두 계통으로 구분된다(8).

이러한 인플루엔자바이러스는 매년 겨울철마다 발생하는 계절성 인플루엔자(seasonal influenza)의 주요 원인으로, 전세계적으로 한 해에만 약 25만~50만 명의 사망자를 발생시켜 겨울철 공중보건학적 문제를 초래하는 주요 바이러스 중의 하나로 알려져 있다(9). 이와 더불어, 예상치 못한 시기에 갑작스럽게 발생하는 인플루엔자 대유행(*influenza*

pandemic)은 인류에게 막대한 피해를 초래하였다. 지난 20 세기에 발생한 세 번의 인플루엔자바이러스 대유행 중, 1918 년에 H1N1 아형의 인플루엔자바이러스에 의해 발생한 스페인 독감(Spanish Flu)은 약 5천만명의 사망자를 발생시킨 것으로 분석되었다(10). 또한 1957년 H2N2 아형에 의한 대유행인 아시아 독감(Asian Flu)과 1968년 H3N2 아형에 의한 대유행인 홍콩 독감(Hong Kong Flu)시에도 약 백만 명의 사망자가 발생하였다(11, 12). 그리고 지난 2009년, 돼지 유래 H1N1 아형에 의한 21세기 최초의 인플루엔자 대유행이 발생하였다(13). 전세계에서 급속한 바이러스 전파에도 불구하고 이전의 인플루엔자 대유행보다는 사망자가 적게 발생하였으나(약 15만~57만 명), 심각한 사회적 혼란과 경제적 피해를 초래하였다(14).

이뿐만 아니라 조류 인플루엔자바이러스(*avian influenza virus*)의 인체 감염사례도 현재 많은 우려를 낳고 있다. 1997년 홍콩에서 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자바이러스(H5N1 highly pathogenic avian influenza virus, H5N1 HPAI)에 의한 첫 사람 감염사례가 발생한 이래 현재까지 지속적으로 발생하여 2013년 10월 기준 약 59%의 높은 치사율을 나타내는 것으로 보고되고 있다(15, 16). 그리고 2013년 2월 중국에서 H7N9 조류 인플루엔자바이러스에 의한 사람 감염사례가 최초로 발생하여 현재까지 약 32%의 높은 치사율을 나타내고 있어 이 바이러스에 대한 경각심도 매우 높



아지고 있는 상황이다(17, 18). 이 외에도 2003년 네덜란드에서는 H7N7 조류 인플루엔자바이러스에 의한 사람 감염 사례가 발생하여 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome)으로 1명의 사람이 사망하였고(19) 홍콩에서는 H9N2 조류 인플루엔자바이러스에 의한 사람 감염 사례가 보고되었으며(20), H7N2, H7N3, H10N7 아형의 조류 인플루엔자바이러스에 의해서도 사람이 감염된 사례가 보고되었다(21-23). 이런 조류 인플루엔자바이러스의 사람 감염 사례를 통해 더욱 우려되는 점은 대부분의 사람은 과거에 조류 인플루엔자바이러스에 대해 감염된 적이 없어 면역성을 갖고 있지 않다는 것이다. 그러므로 전파력이 뛰어난 고병원성의 조류 인플루엔자바이러스가 발생할 시 이에 의한 대유행 가능성이 대두되고 있다.

현재 인플루엔자 감염을 억제하는 방법으로는 주로 백신과 항바이러스제가 사용되고 있다. 백신은 인플루엔자 감염을 예방할 수 있는 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다(9, 24). 현재 인플루엔자 백신은 A형 인플루엔자바이러스 중 H1N1과 H3N2 아형의 항원과 B형 인플루엔자바이러스 항원으로 구성된 3가 백신(trivalent vaccine)이 널리 사용되고 있다. 최근에는 B형 인플루엔자바이러스의 두 계통이 동시에 유행하는 경향이 있어 이 두 계통의 항원을 모두 포함하는 4가 백신(quadrivalent vaccine) 개발에 대한 필요성이 대두되고 있다(25, 26). 인플루엔자바이러스는 항원소변이(antigenic drift) 또는 항원대변이(antigenic shift)에 의해 항원성이 다른 새로운 변이주 바이러스의 출현이 상대적으로 빈번하다고 알려져 있다. 따라서 백신 바이러스와 실제 유행하는 바이러스가 서로 일치하지 않는(vaccine mismatch) 시기나 새로운 바이러스의 갑작스러운 출현으로 대유행이 발생한 초기에 바이러스 전파를 억제하고 감염된 사람을 치료하는데 항바이러스제가 매우 효과적으로 이용될 수 있다(27, 28). 하지만 항바이러스제의 장기적인 사용은 내성바이러스의 출현을 야기시킬 수 있는 단점을 갖고 있다(29).

이에 따라 본 논문에서는 인플루엔자 감염에 신속하고 효과적으로 대응할 수 있는 백신 및 항바이러스제의 개발에 관한 최신 동향을 소개하고자 한다.

본론

1. 인플루엔자 백신개발

1-1. 세포배양 기반 인플루엔자 백신의 필요성

인플루엔자 백신이 최초로 허가를 받은 1945년부터 현재까지 인플루엔자 백신은 유정란을 통하여 생산되어 왔다(30). 이러한 유정란 기반(egg-based) 인플루엔자 백신생산 시스템은 수십 년 동안 사용되어 상당히 안정화된 방법으로 여겨지고 있다. 하지만 유정란 기반 인플루엔자 백신생산 체계에는 극복해야 할 몇 가지 문제점을 갖고 있다. 가장 큰 문제점으로는 연중 청정한 고품질의 유정란이 안정적으로 공급되어야 한다는 것이다. 하지만 조류 인플루엔자바이러스의 유행 등과 같이 유정란 공급에 차질이 생길 가능성은 항상 존재하며(31), 유정란의 불안정한 공급은 백신생산량에 큰 영향을 줄 수 밖에 없다. 또 다른 문제점은 신속한 백신생산이 어렵다는 것이다. 현재의 생산체계는 유정란을 준비하는 단계부터 최종 백신생산 단계까지 약 6개월 정도의 시간이 필요한 것으로 알려져 있다(32). 그러므로 2009년에 경험한 바와 같이, 만약 새로운 항원성을 가진 바이러스에 의한 대유행이 갑작스럽게 발생한다면 현재의 백신생산 시스템으로는 신속한 백신생산이 어려워 효과적으로 감염을 막지 못하는 상황이 발생할 수 있다. 지난 2009년 발생한 대유행은 바이러스 감염이 확인된 지 불과 2개월 만에 발생하였고(33) 이런 대유행 발생 시 백신수요는 평상시보다 약 5~10배 정도 증가한다는(30) 사실은 현 시스템이 갖고 있는 문제점을 보완한 새로운 인플루엔자 백신생산 시스템을 개발할 필요성이 있음을 의미한다. 한편 백신균주의 항원성 변이에 대한 문제점도 있다. 일반적으로 백신균주(high growth reassortants, HGR)는 유정란에서의 적응(adaptation)과정을 통해 높은 성장특성을 나타내는 바이러스가 선택되는데, 이러한 과정 중 백신균주의 유전자에 돌연변이가 발생 항원성에 변이가 발생할 수 있다. B형 인플루엔자바이러스를 이용한 이전 연구에서, 유정란과 세포주에 적응시킨 바이러스의 항원성을 분석 한 결과 유정란에 적응시킨 바이러스에서만 196-198번째 아미노산의 돌연변이로 HA 단백질의 당쇄

화(glycosylation)에 변이가 발생하여 항원성 변이가 초래되었다(34, 35). H1N1 아형의 바이러스를 이용한 실험에서도 유정란에서만 항원성 변이가 유발되는 것으로 확인되었으며(36), 임상시료를 이용한 결과에서도 유정란에서 배양된 바이러스가 원래의 임상시료와는 다른 유전자 염기서열을 갖는 것으로 분석되었다(37, 38). 이 외에도 유정란 기반 인플루엔자 백신생산 시스템은 멸균공정이 어려우며, 유정란 유래 단백질로 인한 과민반응의 발생을 일으킬 수 있는 문제점을 갖고 있다(39).

세포배양 기반 인플루엔자 백신생산 시스템은 위와 같은 유정란 기반 인플루엔자 백신생산 체계의 문제점을 해결할 수 있는 새로운 대안으로 여겨지고 있다. 백신생산에 세포주를 이용하기 때문에 유정란과는 달리 필요한 시기에 신속하게 대량의 세포주를 안정적으로 확보하는 것이 가능하여 백신생산에 소요되는 기간이 약 3개월 정도 단축될 수 있는 것으로 분석되었다(30). 또한 세포주에서는 인플루엔자바이러스의 항원성 변이가 유정란에 비해 상대적으로 낮게 발생한다는 장점이 있으며 폐쇄된(closed) 공정 내에서 백신생산이 이루어져 무균화 공정이 가능하다는 장점도 있다. 이 외에도 동일한 조성의 세포배양 배지를 사용하여 균질한 효능을 갖는 백신을 생산할 수 있는 장점도 있다. 따라서 이러한 세포배양 기반 인플루엔자 백신생산은 조류 인플루엔자바이러스와 같은 새로운 항원성을 가진 바이러스의 갑작스러운 대유행 시 신속하고 효과적으로 사람을 감염으로부터 보호할 수 있는 장점을 갖고 있다. 이로 인해 세포배양 기반 인플루

엔자 백신개발에 대한 필요성이 점점 고조되어 지난 2006년 미국 보건복지부는 약 10억달러를 세포배양 기반 인플루엔자 백신개발에 지원하였으며(40), 지난 2009년에는 약 4억 8,700만달러를 지원하여 세포배양 기반 인플루엔자 백신생산 시설을 구축하기 시작하였다(41). 이런 세포배양 기반 인플루엔자 백신개발 및 생산 인프라에 대한 정부의 적극적인 지원은 언젠가 인플루엔자바이러스에 의한 대유행이 발생하여도 이를 초기에 차단하여 바이러스 감염으로부터 자국민을 보호하는 강력한 자구책을 마련하는데 많은 기여를 할 수 있을 것으로 사료된다.

1-2. 세포배양 기반 인플루엔자 백신: 세포주와 백신주

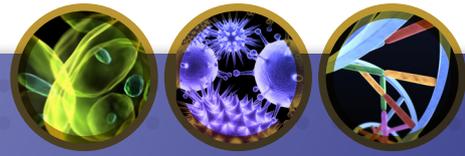
세포배양 기반 인플루엔자 백신에 사용되는 세포주는 백신균주가 높은 역가로 성장할 수 있어야 하고, 종양원성(tumorigenic)에 대한 안전성이 확보되어 있어야 하며 세포주가 우태아혈청(fetal bovine serum)이 존재하지 않는 배지에서도 자랄 수 있는 특성을 갖고 있어야 한다. 인플루엔자 백신생산에 사용할 수 있도록 WHO로부터 허가를 받은 세포주는 Vero(African green monkey kidney cell), MDCK(Madin-Darby canine kidney cell), PER, C6(Embryonic human retinal cell derived)의 세 가지 세포주가 있으며, 현재 세포배양 기반 인플루엔자 백신은 위의 세 가지 세포주를 이용하여 개발되고 있다.

Vero 세포주는 이미 사람에게 사용되고 있는 백신을 생산하는 기질로 널리 이용되고 있다. 불활화 poliovirus 사백신

표1-허가받은 세포배양 기반 인플루엔자 백신

상품명	표적 바이러스	세포주	허가 현황	제조사
Influvax	Seasonal	Vero	2002 ; The Netherlands	Baxter
Optaflu	Seasonal	MDCK	2007 ; EU	Novartis
Celvapan	Pandemic	Vero	2009 ; EU	Baxter
Celtura	Pandemic	MDCK	2009 ; Germany	Novartis
PreFluCel	Seasonal	Vero	2010 ; Austria	Baxter
FlucelVax ¹⁾	Seasonal	MDCK	2012 ; U.S.	Novartis

1). 미국에서 최초로 허가된 세포배양 기반 유행성 인플루엔자 백신



(42), 광견병백신, poliovirus 생백신 등이 Vero 세포주에서 생산되었으며(31, 32), 최근에는 일본뇌염백신 및 로타바이러스 백신생산에도 Vero 세포주가 이용되고 있다(33-36, 43). 이와 같이 Vero 세포주는 약 30여 년 이상 인체용 백신 생산에 사용되어 인체에 대한 안전성이 확보된 세포주로 여겨지고 있다. 현재 Baxter사에서 Vero 세포주를 이용한 계절성 인플루엔자 백신과 2009년 대유행을 일으킨 H1N1 바이러스 백신, H5N1 HPAI에 대한 백신이 개발되어 임상시험 중에 있다(37, 44). MDCK 세포주는 인플루엔자바이러스에 대한 감수성이 매우 높고 온도나 pH 변화에 대한 저항성이 높아 세포배양 기반 인플루엔자 백신의 생산효율 측면에서는 가장 적합한 세포주로 여겨지고 있다(39, 45-47). 하지만 실제 인체용 백신생산에 이용된 적이 없어 인체에 대한 안전성 분석이 이루어지지 않았다는 문제점을 갖고 있다. 최근 Liu 등은 MDCK 세포주의 종양원성이 큰 문제가 되지 않을 것이라는 연구결과를 보고하였다(48). 이러한 결과들로 미루어 볼 때, MDCK 세포주도 유정란을 대체할 수 있는 효과적인 백신생산 세포주가 될 수 있을 것으로 판단된다. 현재 Novartis, Solvay, GlaxoSmithKline, 및 MedImmune사가 MDCK 세포주를 이용하여 인플루엔자 백신을 개발하고 있으며, 지난 2012년 11월, Novartis사에서 개발한 MDCK 세포주를 이용한 세포배양 기반 인플루엔자 백신인 FlucelVax® 가 세계 최초로 미국 식품의약품안전청의 허가를 받았다(49)(Table 1). PER.C6 세포주는 비교적 최근에 활용되기 시작한 세포주로, 2001년에 Pau 등은 최초로 PER.C6 세포주를 인플루엔자 백신생산에 이용할 수 있음을 보고하였다(50). Crucell사에서 PER.C6 세포주를 이용한 백신을 개발하고 있으나 허가를 받은 백신은 아직 없으며, 누드마우스와 햄스터를 이용한 종양원성에 대한 연구결과 종양원성은 낮은 것으로 분석되었다(51).

한편, 세포배양 인플루엔자 백신생산에 있어 높은 성장특성을 갖는 고효율 백신균주의 개발은 매우 중요한 일로 여겨지고 있다. 백신생산성은 충분한 양의 항원생산과 직결되는바, 세포주에서 높은 성장특성을 갖는 백신균주를 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. Zhang 등은 NA 유전자 stalk 부위에 H5N1 HPAI로부터 유래한 38개의 아미노

산을 삽입하여 고효율 유전자재조합 H5N1 백신균주를 개발하였다(52). Tseng 등은 현재 H5N1 HPAI 백신균주로 개발되어 있는 NIBRG-14을 Vero 세포에서 적응시켜 성장특성을 향상시킨 연구결과를 보고하였으며(53), Murakami 등은 H1N1 아형의 A/Puerto Rico/8/34 바이러스를 Vero 세포주에서 계대배양하여 높은 성장특성을 나타내는 PR8 바이러스를 얻은 뒤, 성장특성에 영향을 미치는 결정인자를 발굴하고 이를 다양한 백신균주에 적용하여 고효율 백신주 개발에 대한 연구결과를 제시하였다(54).

1-3. 범용(universal) 인플루엔자 백신개발 가능성

현재 사용되고 있는 인플루엔자 백신은 H1N1과 H3N2 아형의 A형 인플루엔자바이러스에 대한 항원과 Yamagata 계통 또는 Victoria 계통의 B형 인플루엔자바이러스에 대한 항원으로 구성된 3가 백신이다. 하지만 최근 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 B형 바이러스의 두 계통에 대한 항원을 모두포함하도록 권고하였으며, 이에 따라 4가 백신도 개발되고 있다(26). 인플루엔자 바이러스에 대한 백신은 다가을 겨울에 유행할 바이러스를 예측한 뒤 해당 바이러스에 대한 항원을 이용하여 생산하는 체계이며, 이러한 이유로 백신생산에 사용된 바이러스에만 예방효과가 나타나는 바이러스 특이적(strain-specific)인 특징을 갖는다. 즉, 백신에 사용된 백신주와 항원성이 다른 바이러스에 대해서는 적절한 면역성을 제공해주지 못한다는 것을 의미한다(55, 56). 따라서 광범위한 인플루엔자 바이러스에 효과를 보이는 범용 인플루엔자 백신개발에 전 세계적인 관심이 증대되고 있는 상황이다(57). 범용 인플루엔자 백신개발은 인플루엔자바이러스 사이에 공통적으로 존재하는 염기서열을 표적으로 삼아 개발되고 있다(58). Ekiert 등은 A형 인플루엔자바이러스의 HA 단백질에 존재하는 fusion domain을 표적으로 하는 CR6261이라는 단클론항체(monoclonal antibody, mAb)를 제시하였으며, A형 인플루엔자바이러스 중 그룹 1(H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13, H16)에 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(59). 이후 그룹 2(H3, H4, H7, H10, H14, H15)에 효과가 있는 CR8020 mAb가 제시되었으며(60), 이러한 단클론항체의 개

발은 범용 인플루엔자 백신을 개발하는데 새로운 방향을 제시하였다. 또한 Dreyfus 등은 B형 인플루엔자바이러스에 효과적인 CR8033, CR8701, CR9114 mAb를 보고하였다(61). CR8033과 CR8701 mAb는 두 계통의 바이러스로부터 마우스를 보호하는 특성을 보였다. 특히, CR9114 mAb는 마우스 실험에서 A형 인플루엔자바이러스와 B형 인플루엔자바이러스를 모두 방어할 수 있는 범용항체 효과를 나타내었다. 그러므로 CR9114 mAb 같은 범용항체의 존재 규명은 A형과 B형 인플루엔자바이러스를 아우르는 범용 인플루엔자 백신개발에 대한 가능성을 제시하였다.

2. 신규 항인플루엔자 제제의 개발

2-1. 항인플루엔자 제제

인플루엔자 감염에 사용되는 항바이러스제는 크게 M2 이온통로억제제(M2 ion channel inhibitor, M2I)와 NA 억제제(NA inhibitor, NAI)로 나뉜다(62). Amantadine(Symmetrel®)과 rimantadine(Flumadine®) 등이 포함된 M2I는 A형 인플루엔자바이러스의 M2 단백질의 기능을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 엔도솜(endosome)에서 바이러스 내로 유입되는 수소이온(H⁺) 통로를 차단하여 바이러스의 외피(envelope)가 탈피(uncoating)되는 것을 방해하는 기전으로 바이러스의 유전자가 세포질 내로 방출되는 것을 막아 바이러스의 증식을 억제한다(63)(그림 1B). 하지만, 최근 유행하는 대부분의 A형 인플루엔자바이러스들은 M2I에 대한 내성을 보이고 있으며, B형 인플루엔자바이러스에는 효과가 없어 일차적 약제로 선택되지 않고 있다(64). 현재 임상에서 가장 많이 사용되고 있는 NAI는 인플루엔자바이러스의 표면 당단백질인 NA에 작용하여 NA의 효소 기능을 억제하여 인플루엔자바이러스의 감염을 막는 항바이러스제로, oseltamivir(Tamiflu®)와 zanamivir(Relenza®) 등이 포함되어 있다(65)(그림 1E). 이러한 NAI는 감염 초기에 사용할 경우 효과적인 치료효과를 나타내며, 예방적 처방으로도 사용될 수 있다(66, 67). 이와 같이 항바이러스제는 백신과 더불어 인플루엔자 감염을 억제하는 효과적인 수단으로 사용될 수 있다(그림 1).

2-2. 신규 항인플루엔자 제제 개발의 필요성

항바이러스제는 인플루엔자바이러스 감염을 치료하는 효과적인 수단이지만, 장기사용 시 내성바이러스가 출현할 수 있다는 잠재적 문제점을 갖고 있다(68). NAI 처방이 시작된 이후 초기 약 3년 간의 분석에 의하면, NA 유전자에 NAI에 대한 내성을 획득하도록 하는 N275Y 아미노산 돌연변이를 가진 내성바이러스의 분리율이 0.33%(8/2,287)였으나(69), 약 9년 뒤인 2008년에는 노르웨이를 비롯한 유럽 각국에서 NAI 내성주의 분리율이 약 20%에 이르게 되었다(70). 특히 2009년 신종 인플루엔자바이러스에 의한 대유행 발생직전에는 NAI 내성주가 전체 H1N1 바이러스의 약 95%를 차지한 것으로 확인되었다(71). 그러나 항바이러스제 내성바이러스의 출현은 NAI의 사용건수에 비례하여 나타나는 것은 아닌 것으로 분석되었다(72, 73). 그러므로 내성바이러스는 항바이러스제의 사용과 관계없이 발생할 가능성도 존재하므로 이에 대한 방어책을 미리 마련하는 것은 공중보건학적으로 매우 중요한 일이 아닐 수 없다. 그러므로 새로운 항바이러스제의 개발은 현재 유행하는 인플루엔자바이러스 뿐만 아니라 향후 발생할 수 있는 내성바이러스에 모두 억제효과를 갖는 방향으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

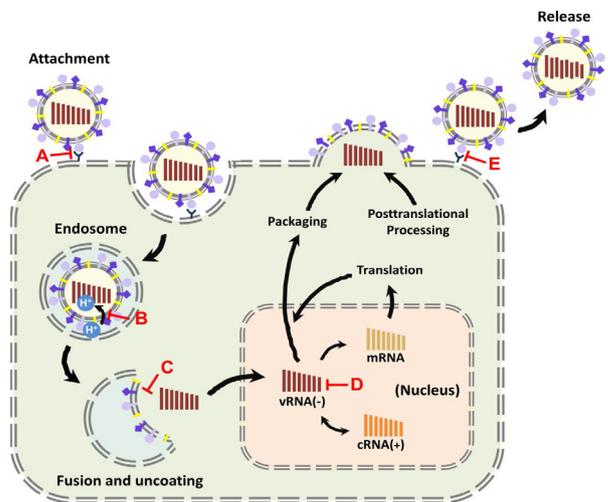
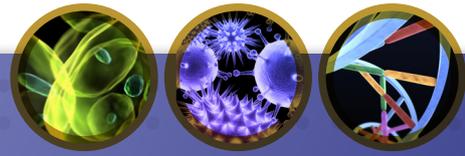


그림 1. 인플루엔자바이러스의 생활사와 항바이러스제의 작용부위. (A) 바이러스 부착 억제제(B) M2 이온통로억제제(C) 바이러스 융합 억제제 (D) 바이러스 복제중합효소 억제제(E) NA 억제제.



2-3. 신규 항인플루엔자 제제

2-3-1. 바이러스 부착(attachment)과 융합(fusion)을 억제하는 항바이러스제

인플루엔자바이러스가 세포에 부착되어 세포내이입(endocytosis)에 의해 세포내로 도입된 뒤, 엔도솜(endosome) 막과 바이러스의 외피가 융합되어 바이러스의 유전자가 세포내로 방출되는 과정은 인플루엔자바이러스가 감염되는데 있어 가장 중요한 단계중의 하나이다(그림 1A and C). 이러한 과정에는 인플루엔자바이러스의 표면 당단백질인 HA가 가장 중요한 역할을 수행한다. HA 단백질은 수용체 인식부위(receptor binding site)가 존재하는 HA1과 융합에 관여하는 fusion domain이 존재하는 HA2로 구성되며, 이러한 HA 단백질을 표적으로 인플루엔자 감염을 억제하는 항바이러스제 개발 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히 다양한 인플루엔자바이러스에 효과적인 범용(broad-spectrum) 항바이러스제의 개발을 위하여, fusion domain이 위치하며 인플루엔자바이러스간에 유전자 상동성이 높은 HA 단백질의 줄기부위(stem region)인 HA2 단백질을 표적으로 하는 항바이러스제의 개발에 많은 관심이 집중되고 있다.

앞서 설명한 CR6261은 HA2 단백질의 fusion domain에 결합하여 HA 단백질의 융합을 위한 구조적 변화(conformational change)가 일어나는 것을 방해하여 다양한 인플루엔자바이러스를 효과적으로 억제하는 단클론항체이다(59). CR6261은 A형 인플루엔자바이러스 중 그룹 1에 효과적인 것으로 분석되었으며, 이와 같은 연구결과를 토대로 HA2 단백질의 융합기능을 억제하는 항체를 범용 항바이러스제로 개발하려는 연구가 활발히 이루어지고 있다(61, 74-77). 이러한 항체와 더불어 HA2 단백질을 표적으로 하는 화합물을 개발하려는 시도들이 많이 이루어지고 있다. Arbidol®(Pharmstandard JSC, Russia)은 러시아와 중국에서 허가되어 사용되고 있는 항바이러스제로, indole 구조를 바탕으로 합성된 유도체이다. Arbidol®은 인플루엔자바이러스의 융합기능을 억제하는 작용을 통해 항바이러스 효능을 나타내는데, A형 인플루엔자바이러스 및 B형 인플루엔자바이러스에 광범위한 효능을 나타내는 것으로 알려져 있다(78-80). 이 외에도 HA 단백질 monomer 사이의 틈

(interface)에 형성된 소수성 부위에 결합하여 막 융합을 억제함으로써 그룹 2에 속하는 바이러스들에 광범위한 항바이러스 효능을 나타내는 tert-butyl hydroquinone(TBHQ)(81), 다양한 H1N1 아형의 인플루엔자바이러스에 효능을 나타내는 benzenesulfonamide 유도체인 RO5464466 및 RO5487624(82), H5N1 조류 인플루엔자바이러스에 효능을 나타내는 CL-385319(83) 등에 대한 연구결과가 보고되었다.

바이러스의 부착을 억제하는 항바이러스제도 개발되었다. Fludase®(Nexbio, Inc., San Diego, CA)라는 상품명으로 개발된 DAS181은 호흡기 상피세포의 표면에 존재하는 시알산(sialic acid)을 비활성화하여 숙주세포가 바이러스에 감염되는 것을 억제한다(84). DAS181은 2009 H1N1 대유행 바이러스, H1N1, H3N2 아형의 계절성 인플루엔자바이러스, 그리고 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자바이러스 대해 광범위한 효과를 나타내었으며(85-87), 현재 미국에서 임상 2상 시험 중에 있다.

2-3-2. 바이러스 중합효소 및 유전자 복제 관련 억제제(polymerase inhibitor, PI)

인플루엔자바이러스의 중합효소 및 유전자 복제관련 억제제는 다양한 인플루엔자바이러스에 광범위한 효과를 나타낼 수 있는 항바이러스제로 여겨지고 있다(그림 1D). Ribavirin은 Respiratory syncytial virus(RSV)에 의한 감염질환 치료제로 승인을 받았지만 다른 DNA 및 RNA 바이러스에도 효과가 있는 광범위 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)이다(88, 89). 하지만 ribavirin은 숙주세포의 자체 DNA 또는 RNA 합성에도 영향을 미쳐 현재 임상에서는 잘 사용되고 있지 않다. 같은 뉴클레오시드 유사체 계열의 항바이러스제인 Favipiravir(T-705)는 바이러스의 유전자 복제과정에 작용하는 항바이러스제로 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1 아형, B형, C형 인플루엔자바이러스, 그리고 H1N1 NAI 내성바이러스에서 효과가 확인되었다(90). 동물실험에서도 효능이 있는 것으로 확인되었으며, arenavirus, West Nile virus, 그리고 yellow fever virus에 대해서도 효능을 나타냈다. 현재 인플루엔자바이러스에 대하여 미국에서 임상 2상, 그리고 일본에서 임상 3상 시험 중에 있다.

2-3-3. 새로운 NA 억제제(neuraminidase inhibitor, NAI)

Peramivir는 일본과 우리나라에서 허가된 새로운 NAI 제제이다. 정맥주사제제로서 2009년부터 국내에서 사용되고 있으며, 당뇨병, 만성폐질환, 그리고 면역억제제로 치료 받는 인플루엔자 감염환자들에서 약물의 효과 및 안전성이 확인되었다(91). 하지만, H275Y 돌연변이를 갖는 NAI 항바이러스제 내성주들이 peramivir에도 교차내성을 보이는 것으로 확인되어 내성바이러스에 대한 사용은 제한적일 것으로 생각된다(92). CS-8958로 알려진 laninamivir는 zanamivir와 유사한 분자구조를 가지는 NAI이며, H1N1, H3N2 계절성 인플루엔자바이러스, 그리고 H5N1 고병원성 조류 인플루엔자바이러스 및 B형 인플루엔자바이러스에 광범위한 효과를 보이는 것으로 분석되었다. 특히 임상시험에서 20~40 mg의 단독투여만으로도 5일간 2회씩 투여한 oseltamivir와 비슷한 항바이러스 효능을 나타내었다. 현재 일본에서 Inavir®(Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan)라는 상품명으로 판매 중이다. 이 외에도 A-315675라는 NAI가 개발되어 마우스에서 효과가 입증되었으며, 이로부터 유래된 A-322278이라는 NAI는 H274Y 돌연변이를 갖는 oseltamivir 내성주에도 마우스에서 효과가 있는 것으로 보고되었다(93).

2-4. 인플루엔자바이러스에 대한 항바이러스제 병합요법(combination therapy)의 개발

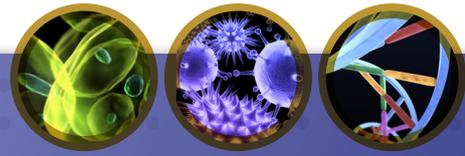
C형 간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)나 사람면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV)에서 항바이러스제 병합요법은 감염된 환자에서 효과적인 것으로 확인되었으며(94, 95), 이러한 항바이러스제 병합요법을 인플루엔자바이러스 감염치료에도 적용하려는 시도가 이루어지고 있다(96-106). 항바이러스제 병합요법은 사용되는 항바이러스제의 용량을 최소화 할 수 있고, 서로 다른 작용기전을 가진 두 약제 간의 상승(additive effect) 또는 상승(synergy effect)작용을 기대할 수 있으며, 내성바이러스의 출현을 낮출 수 있다는 장점을 갖는다(107).

인플루엔자바이러스에 의한 감염치료에 이용되는 병합

요법 개발 연구에는 주로 M2I, NAI, 그리고 PI의 세 가지 제제를 사용하고 있다. 작용 표적이 동일한 oseltamivir와 peramivir를 이용한 경우 인플루엔자바이러스를 억압하는 상승작용을 나타내는 것으로 확인 되었고(108), NAI와 M2I인 peramivir와 rimantadine를 이용한 병합요법 동물실험에서도 단일요법보다 우수한 상승작용을 나타내었다(104). 또한 PI와 NAI인 favipiravir와 oseltamivir를 이용한 병합요법 역시 각 약물의 단독요법보다는 마우스에서 더 효과적으로 바이러스를 억제하여 생존률을 상승시키는 것으로 확인되었다(97). 이와 더불어 서로 다른 단백질을 표적으로 하는 NAI, M2I 그리고 PI의 세 가지 제제 모두를 이용한 병합요법도 각 약물의 단일요법보다 더 높은 상승작용을 나타냄과 동시에 내성바이러스에 대해서도 효과가 있는 것으로 확인되었다(99). 하지만, 2009년 대유행을 일으킨 H1N1 대유행 바이러스에 감염된 중증환자를 대상으로 시행된 oseltamivir와 zanamivir를 이용한 병합요법은 단독요법보다 효용성이 낮은 것으로 확인되어(109), 임상에 효과적으로 적용할 수 있는 최적의 병합요법 확립을 위한 심도있는 연구가 계속 이루어져야 할 것으로 판단된다.

결론

인플루엔자바이러스 감염을 예방할 수 있는 백신과 감염을 치료할 수 있는 항바이러스제는 상호보완적으로 역할을 수행하며 인류를 인플루엔자바이러스로부터 보호하여 왔다. 하지만 신종 인플루엔자바이러스의 등장이나 조류 인플루엔자 바이러스에 의한 위험은 더욱 효과적이고 효율적인 백신 및 항바이러스제 개발의 필요성을 제시하고 있다. 이에 따라, 최근 수년 동안 새로운 인플루엔자 백신생산 방법인 세포배양 기반 인플루엔자 백신생산 체계에 대한 연구가 급속히 진행되고 있다. 세포 배양 기술의 비약적인 발달에 힘입어 세포주를 이용하여 대량의 인플루엔자 백신을 신속히 생산할 수 있는 기반이 마련되었으며, 분자생물학 기술의 발달로 세포 배양 기반 인플루엔자 백신생산에 이용할 고효율 백신균주의 개발도 다양하게 이루어지고 있다. 또한 하나의 백신으로 다양한 인플루엔자바이러스에 의한 감염을 예방할 수 있

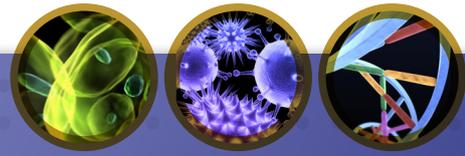


는 범용백신의 개발도 활발히 이루어지고 있다. 내성바이러스를 효과적으로 억제하고 여러 종류의 인플루엔자바이러스 감염치료에 사용될 수 있는 광범위한 효과를 가진 항바이러스제 및 병합요법 개발 역시 활발히 진행되고 있다. 이러한 기술들은 향후 인플루엔자바이러스에 의한 대유행 발생 시 조직적으로 신속하게 정부가 자국민을 보호할 수 있는 강력한 도구가 될 것으로 기대된다. 그러므로 백신 및 항바이러스제 개발에 대한 기술 주권을 자체적으로 마련하기 위한 연구 인프라를 구축하는 것은 미래를 대비한 현명한 선택이 될 수 있으리라 사료된다.

[참고문헌]

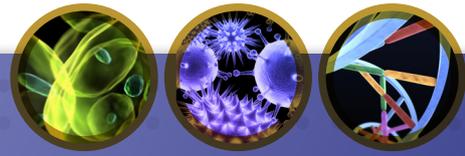
1. Nicholson KG, Webster RG, & Hay AJ(1998) *Textbook of Influenza*(Wiley-Blackwell).
2. Chen W, *et al.* (2001) A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature medicine* 7(12):1306-1312.
3. Wise HM, *et al.* (2009) A complicated message: Identification of a novel PB1-related protein translated from influenza A virus segment 2 mRNA. *Journal of virology* 83(16):8021-8031.
4. Jagger BW, *et al.* (2012) An overlapping protein-coding region in influenza A virus segment 3 modulates the host response. *Science* 337(6091):199-204.
5. Lee I, Kim JI, & Park MS(2012) A novel PA-X protein translated from influenza A virus segment 3. *Journal of Bacteriology and Virology* 42(4):368-371.
6. Tong S, *et al.* (2012) A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(11):4269-4274.
7. Tong S, *et al.* (2013) New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS pathogens* 9(10):e1003657.
8. Rota PA, *et al.* (1990) Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 175(1):59-68.
9. WHO(2013) Fact sheet on influenza.
10. Taubenberger JK, Reid AH, Janczewski TA, & Fanning TG(2001) Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological sciences* 356(1416):1829-1839.
11. Palese P(2004) Influenza: old and new threats. *Nature medicine* 10(12 Suppl):S82-87.
12. Klenk HD, Garten W, & Matrosovich M(2011) Molecular mechanisms of interspecies transmission and pathogenicity of influenza viruses: Lessons from the 2009 pandemic. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 33(3):180-188.
13. Garten RJ, *et al.* (2009) Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325(5937):197-201.
14. Dawood FS, *et al.* (2012) Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet infectious diseases* 12(9):687-695.
15. Beigel JH, *et al.* (2005) Avian influenza A(H5N1) infection in humans. *The New England journal of medicine* 353(13):1374-1385.
16. WHO(2013) Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2013.
17. Gao R, *et al.* (2013) Human infection with a novel avian-origin influenza A(H7N9) virus. *The New England journal of medicine* 368(20):1888-1897.
18. WHO(2013) Number of confirmed human cases of

- avian influenza A(H7N9) reported to WHO.
19. Fouchier RA, *et al.* (2004) Avian influenza A virus(H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(5):1356–1361.
 20. Butt KM, *et al.* (2005) Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *Journal of clinical microbiology* 43(11):5760–5767.
 21. Ostrowsky B, *et al.* (2012) Low pathogenic avian influenza A(H7N2) virus infection in immunocompromised adult, New York, USA, 2003. *Emerging infectious diseases* 18(7):1128–1131.
 22. Hirst M, *et al.* (2004) Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia. *Emerging infectious diseases* 10(12):2192–2195.
 23. Arzey GG, *et al.* (2012) Influenza virus A(H10N7) in chickens and poultry abattoir workers, Australia. *Emerging infectious diseases* 18(5):814–816.
 24. Cox NJ & Subbarao K(1999) Influenza. *Lancet* 354(9186):1277–1282.
 25. Kim JI & Park MS(2012) An universal approach to getting ahead for influenza B vaccines. *Journal of Bacteriology and Virology* 42(4):363–367.
 26. Traynor K(2012) First quadrivalent flu vaccine approved. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 69(7):538.
 27. Sugaya N, *et al.* (2008) Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 47(3):339–345.
 28. Carrat F, *et al.* (2012) Effect of oseltamivir, zanamivir or oseltamivir–zanamivir combination treatments on transmission of influenza in households. *Antiviral therapy* 17(6):1085–1090.
 29. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, & Hungnes O(2009) Oseltamivir-resistant influenza viruses A(H1N1), Norway, 2007–08. *Emerging infectious diseases* 15(2):155–162.
 30. Pandey A, Singh N, Sambhara S, & Mittal SK(2010) Egg-independent vaccine strategies for highly pathogenic H5N1 influenza viruses. *Human vaccines* 6(2):178–188.
 31. SanofiPasteur(Our vaccines: a history of innovation.
 32. Montagnon BJ(1989) Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: a reality for Vero cell line. *Developments in biological standardization* 70:27–47.
 33. Schuller E, *et al.* (2008) Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC51 Six and 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study. *Vaccine* 26(34):4382–4386.
 34. Tauber E, *et al.* (2007) Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 370(9602):1847–1853.
 35. Lyons A, *et al.* (2007) A Phase 2 study of a purified, inactivated virus vaccine to prevent Japanese encephalitis. *Vaccine* 25(17):3445–3453.
 36. Dennehy PH(2008) Rotavirus vaccines: an overview. *Clinical microbiology reviews* 21(1):198–208.
 37. Baxter(2008) Baxter receives EMEA positive opinion for CELVAPAN, the first cell culture-based pandemic flu vaccine.
 38. Katz JM, Wang M, & Webster RG(1990) Direct



- sequencing of the HA gene of influenza(H3N2) virus in original clinical samples reveals sequence identity with mammalian cell-grown virus, *Journal of virology* 64(4):1808–1811.
39. Tree JA, Richardson C, Fooks AR, Clegg JC, & Looby D(2001) Comparison of large-scale mammalian cell culture systems with egg culture for the production of influenza virus A vaccine strains, *Vaccine* 19(25–26):3444–3450.
40. USHHS(2006) HHS awards contracts totaling more than \$1 billion to develop cell-based influenza vaccine.
41. USHHS(2009) HHS awards \$487 million contract to build first U.S. manufacturing facility for cell-based influenza vaccine.
42. Montagnon BJ, Fanget B, & Nicolas AJ(1981) The large-scale cultivation of VERO cells in micro-carrier culture for virus vaccine production. Preliminary results for killed poliovirus vaccine, *Developments in biological standardization* 47:55–64.
43. Tauber E, *et al.* (2008) Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of the safety and tolerability of IC51, an inactivated Japanese encephalitis vaccine, *The Journal of infectious diseases* 198(4):493–499.
44. Baxter(2009) Baxter receives European Commission Approval for CLEVAPAN H1N1 pandemic influenza vaccine.
45. Minor PD, *et al.* (2009) Current challenges in implementing cell-derived influenza vaccines: implications for production and regulation, July 2007, NIBSC, Potters Bar, UK, *Vaccine* 27(22):2907–2913.
46. Liu J, Shi X, Schwartz R, & Kemble G(2009) Use of MDCK cells for production of live attenuated influenza vaccine, *Vaccine* 27(46):6460–6463.
47. Genzel Y & Reichl U(2009) Continuous cell lines as a production system for influenza vaccines, *Expert review of vaccines* 8(12):1681–1692.
48. Liu J, Mani S, Schwartz R, Richman L, & Tabor DE(2010) Cloning and assessment of tumorigenicity and oncogenicity of a Madin-Darby canine kidney(MDCK) cell line for influenza vaccine production, *Vaccine* 28(5):1285–1293.
49. Novartis(2012) Novartis receives FDA approval for Flucelvax, the first cell-culture vaccines in US to help protect against seasonal influenza.
50. Pau MG, *et al.* (2001) The human cell line PER.C6 provides a new manufacturing system for the production of influenza vaccines, *Vaccine* 19(17–19):2716–2721.
51. Ledwith BJ, *et al.* (2006) Tumorigenicity assessments of Per.C6 cells and of an Ad5-vectored HIV-1 vaccine produced on this continuous cell line, *Developments in biologicals* 123:251–263; discussion 265–256.
52. Zhang W, *et al.* (2011) Increase in viral yield in eggs and MDCK cells of reassortant H5N1 vaccine candidate viruses caused by insertion of 38 amino acids into the NA stalk, *Vaccine* 29(45):8032–8041.
53. Tseng YF, *et al.* (2011) Adaptation of high-growth influenza H5N1 vaccine virus in Vero cells: implications for pandemic preparedness, *PloS one* 6(10):e24057.
54. Murakami S, *et al.* (2012) Enhanced growth of influenza vaccine seed viruses in vero cells mediated by broadening the optimal pH range for virus membrane fusion, *Journal of virology* 86(3):1405–1410.
55. Adar Y, *et al.* (2009) A universal epitope-based influenza vaccine and its efficacy against H5N1,

- Vaccine* 27(15):2099–2107.
56. Pica N & Palese P(2013) Toward a universal influenza virus vaccine: prospects and challenges. *Annual review of medicine* 64:189–202.
 57. Tinder P(2013) EDUFLUVAC project receives \$6.1 million from European Commission. (Vaccine News Daily).
 58. Du L, Zhou Y, & Jiang S(2010) Research and development of universal influenza vaccines. *Microbes and infection / Institut Pasteur* 12(4):280–286.
 59. Ekiert DC, *et al.* (2009) Antibody recognition of a highly conserved influenza virus epitope. *Science* 324(5924):246–251.
 60. Ekiert DC, *et al.* (2011) A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses. *Science* 333(6044):843–850.
 61. Dreyfus C, *et al.* (2012) Highly conserved protective epitopes on influenza B viruses. *Science* 337(6100):1343–1348.
 62. Park S, Kim JI, & Park MS(2012) Antiviral agents against influenza viruses. *Journal of Bacteriology and Virology* 42(4):284–293.
 63. Wright PF, Neumann G, & Kawaoka Y(2007) Orthomyxoviruses. *Fields Virology*(Lippicott Williams & Wilkins).
 64. Jackson RJ, *et al.* (2011) Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *The Journal of infection* 62(1):14–25.
 65. Moscona A(2005) Neuraminidase inhibitors for influenza. *The New England journal of medicine* 353(13):1363–1373.
 66. He G, Massarella J, & Ward P(1999) Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64–0802. *Clinical pharmacokinetics* 37(6):471–484.
 67. Davies BE(2010) Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65 Suppl 2:ii5–ii10.
 68. Nguyen HT, Fry AM, & Gubareva LV(2012) Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antiviral therapy* 17(1 Pt B):159–173.
 69. Monto AS, *et al.* (2006) Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50(7):2395–2402.
 70. Meijer A, *et al.* (2009) Oseltamivir-resistant influenza virus A(H1N1), Europe, 2007–08 season. *Emerging infectious diseases* 15(4):552–560.
 71. WHO(2009) Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir. WHO, Geneva, Switzerland.
 72. Dharan NJ, *et al.* (2009) Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301(10):1034–1041.
 73. Kramarz P, Monnet D, Nicoll A, Yilmaz C, & Ciancio B(2009) Use of oseltamivir in 12 European countries between 2002 and 2007—lack of association with the appearance of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 14(5).
 74. Cao Z, *et al.* (2012) The epitope and neutralization mechanism of AVFluIgG01, a broad-reactive human monoclonal antibody against H5N1 influenza virus. *PloS one* 7(5):e38126.
 75. Ekiert DC & Wilson IA(2012) Broadly neutralizing



- antibodies against influenza virus and prospects for universal therapies, *Current opinion in virology* 2(2):134–141.
76. Oh HL, *et al.* (2010) An antibody against a novel and conserved epitope in the hemagglutinin 1 subunit neutralizes numerous H5N1 influenza viruses, *Journal of virology* 84(16):8275–8286.
77. Fleishman SJ, *et al.* (2011) Computational design of proteins targeting the conserved stem region of influenza hemagglutinin, *Science* 332(6031):816–821.
78. Brancato V, *et al.* (2013) Design of inhibitors of influenza virus membrane fusion: synthesis, structure–activity relationship and in vitro antiviral activity of a novel indole series, *Antiviral research* 99(2):125–135.
79. Brooks MJ, *et al.* (2012) Antiviral activity of arbidol, a broad–spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions, *Journal of medical virology* 84(1):170–181.
80. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, & Hay AJ(2009) Characteristics of arbidol–resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti–influenza action of arbidol, *Antiviral research* 81(2):132–140.
81. Russell RJ, *et al.* (2008) Structure of influenza hemagglutinin in complex with an inhibitor of membrane fusion, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(46):17736–17741.
82. Zhu L, *et al.* (2011) Inhibition of influenza A virus(H1N1) fusion by benzenesulfonamide derivatives targeting viral hemagglutinin, *PloS one* 6(12):e29120.
83. Li R, Song D, Zhu Z, Xu H, & Liu S(2012) An induced pocket for the binding of potent fusion inhibitor CL–385319 with H5N1 influenza virus hemagglutinin, *PloS one* 7(8):e41956.
84. Malakhov MP, *et al.* (2006) Sialidase fusion protein as a novel broad–spectrum inhibitor of influenza virus infection, *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50(4):1470–1479.
85. Belser JA, *et al.* (2007) DAS181, a novel sialidase fusion protein, protects mice from lethal avian influenza H5N1 virus infection, *The Journal of infectious diseases* 196(10):1493–1499.
86. Triana–Baltzer GB, *et al.* (2009) Novel pandemic influenza A(H1N1) viruses are potently inhibited by DAS181, a sialidase fusion protein, *PloS one* 4(11):e7788.
87. Hedlund M, Aschenbrenner LM, Jensen K, Larson JL, & Fang F(2010) Sialidase–based anti–influenza virus therapy protects against secondary pneumococcal infection, *The Journal of infectious diseases* 201(7):1007–1015.
88. Balfour HH, Jr. (1996) Antiviral drug development: the road less taken, *The Annals of pharmacotherapy* 30(9):964–966.
89. Brooks MJ, Sasadeusz JJ, & Tannock GA(2004) Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline? *Current opinion in pulmonary medicine* 10(3):197–203.
90. Furuta Y, *et al.* (2009) T–705(favipiravir) and related compounds: Novel broad–spectrum inhibitors of RNA viral infections, *Antiviral research* 82(3):95–102.
91. Kohno S, *et al.* (2011) Phase III randomized, double–blind study comparing single–dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection, *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55(11):5267–5276.

92. Birnkrant D & Cox E(2009) The Emergency Use Authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *The New England journal of medicine* 361(23):2204–2207.
93. Baz M, Abed Y, Nehme B, & Boivin G(2009) Activity of the oral neuraminidase inhibitor A-322278 against the oseltamivir-resistant H274Y(A/H1N1) influenza virus mutant in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53(2):791–793.
94. Gelman MA & Glenn JS(2010) Mixing the right hepatitis C inhibitor cocktail. *Trends in molecular medicine*.
95. Evering TH, *et al.* (2012) Absence of HIV-1 evolution in the gut-associated lymphoid tissue from patients on combination antiviral therapy initiated during primary infection. *PLoS pathogens* 8(2):e1002506.
96. Nguyen JT, *et al.* (2010) Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro. *PloS one* 5(2):e9332.
97. Smee DF, *et al.* (2010) Effects of the combination of favipiravir(T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54(1):126–133.
98. Smee DF, Bailey KW, Morrison AC, & Sidwell RW(2002) Combination treatment of influenza A virus infections in cell culture and in mice with the cyclopentane neuraminidase inhibitor RWJ-270201 and ribavirin. *Chemotherapy* 48(2):88–93.
99. Nguyen JT, *et al.* (2009) Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53(10):4115–4126.
100. Smee DF, Wong MH, Bailey KW, & Sidwell RW(2006) Activities of oseltamivir and ribavirin used alone and in combination against infections in mice with recent isolates of influenza A(H1N1) and B viruses. *Antiviral chemistry & chemotherapy* 17(4):185–192.
101. Masihi KN, Schweiger B, Finsterbusch T, & Hengel H(2007) Low dose oral combination chemoprophylaxis with oseltamivir and amantadine for influenza A virus infections in mice. *Journal of chemotherapy* 19(3):295–303.
102. Tabet EB, *et al.* (2012) Combinations of favipiravir and peramivir for the treatment of pandemic influenza A/California/04/2009(H1N1) virus infections in mice. *Antiviral research* 94(1):103–110.
103. Galabov AS, Simeonova L, & Gegova G(2006) Rimantadine and oseltamivir demonstrate synergistic combination effect in an experimental infection with type A(H3N2) influenza virus in mice. *Antiviral chemistry & chemotherapy* 17(5):251–258.
104. Bantia S, Kellogg D, Parker CD, & Babu YS(2010) Combination of peramivir and rimantadine demonstrate synergistic antiviral effects in sub-lethal influenza A(H3N2) virus mouse model. *Antiviral research* 88(3):276–280.
105. Ilyushina NA, Hoffmann E, Salomon R, Webster RG, & Govorkova EA(2007) Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antiviral therapy* 12(3):363–370.
106. Ilyushina NA, *et al.* (2008) Oseltamivir-ribavirin combination therapy for highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52(11):3889–3897.
107. Beigel J & Bray M(2008) Current and future



antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza, *Antiviral research* 78(1):91-102.

108. Smee DF, *et al.* (2010) Combinations of oseltamivir and peramivir for the treatment of influenza A(H1N1) virus infections in cell culture and in mice, *Antiviral research* 88(1):38-44.
109. Petersen E, *et al.* (2011) Failure of combination oral oseltamivir and inhaled zanamivir antiviral treatment in ventilator- and ECMO-treated critically ill patients with pandemic influenza A(H1N1)v, *Scandinavian journal of infectious diseases* 43(6-7):495-503.

저 | 자 | 약 | 력

박만성

1994	고려대학교 이과대학 생물학과, 학사
1996	고려대학교 이과대학 미생물학전공, 석사
1999	고려대학교 이과대학 미생물학전공, 박사
1999 - 2004	미국 Mount Sinai School of Medicine, Post-doctoral fellow
2005 - 2007	미국 Mount Sinai School of Medicine, Instructor
2007 - 2012	한림대학교 의과대학 미생물학교실, 조교수
2012 - 현재	한림대학교 의과대학 미생물학교실, 부교수

저 | 자 | 약 | 력

이일섭

2000 - 2009	충남대학교 수의과대학 수의학과, 학사
2009 - 2011	한림대학교 의과대학 의학과, 석사
2011 - 현재	한림대학교 의과대학 의학과, 박사과정