

2 0 0 9 0 4

BWC

생물무기금지협약 정보지

NEWS

**BWC NEWS**  
Biological Weapons Convention News



**koreaBio**  
한국바이오협회

주 소 : 서울시 강남구 역삼동 706-13 윤익빌딩 9층  
전 화 : 070-8610-3530~1  
팩 스 : (02) 552-4840  
생물무기금지협약 홈페이지 : [www.bwckorea.or.kr](http://www.bwckorea.or.kr)

[통권 제 13호]  
**BWC NEWS**

생물무기금지협약(BWC)의 최근 논의 동향과 전망

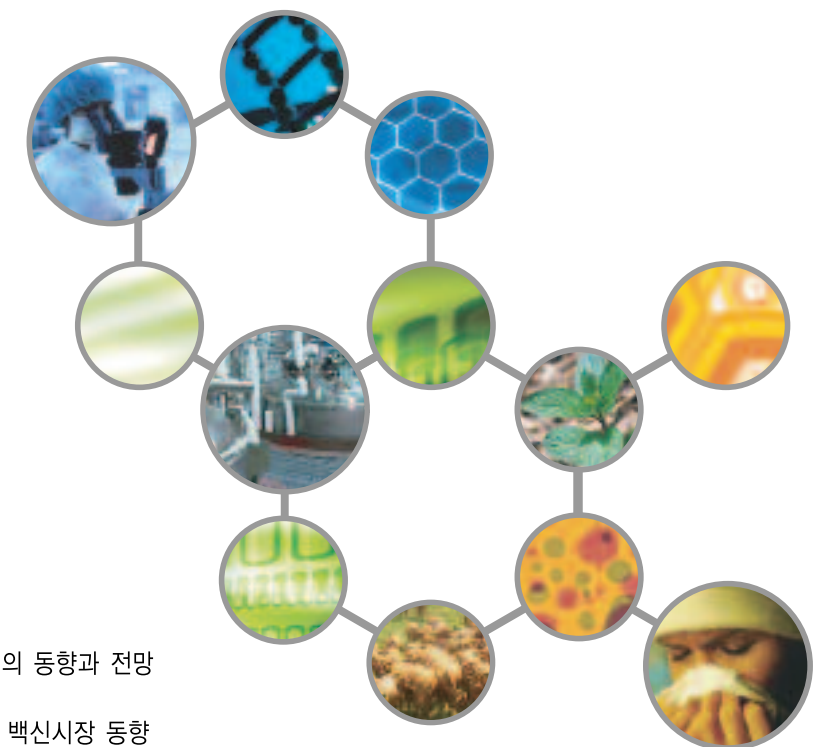
생물테러 제어를 위한 감염성 질환 백신시장 동향

생물무기로의 사용가능성이 높은 탄저균과 백신의 개발

코노독소의 독성 기작과 산업화 가능성

생물무기관련 정보

BWC 일지



**koreaBio**  
한국바이오협회

2 0 0 9 0 4

BWC

생물무기금지협약 정보지

NEWS

[통권 제 13호]

BWC NEWS

생물무기금지협약(BWC)의 최근 논의 동향과 전망 ... 2

- 2008년도 회기간 작업을 중심으로

/ 외교통상부 장세영

생물테러 제어를 위한 감염성 질환 백신시장 동향 ... 14

/ 연세대학교 생명공학과 성백린

생물무기로의 사용가능성이 높은 탄저균과 백신의 개발 ... 22

/ 녹십자 종합연구소 안동호

코노독소의 독성 기작과 산업화 가능성 ... 38

/ 부경대학교 자원생물학과 김현우

생물무기관련 정보 ... 51

BWC 일지 ... 54

# 생물무기금지협약(BWC)의 최근 논의 동향과 전망

## - 2008년도 회기간 작업을 중심으로

張世英

외교통상부 군축비확산과 3등서기관

### 1. BWC 체제의 발전

생물무기금지협약(Biological Weapons Convention : BWC)<sup>1)</sup>은 생물무기의 개발, 생산, 비축, 획득, 보유 등을 포괄적으로 금지한 국제 규범으로서 대량파괴무기(Weapons of Mass Destruction : WMD)의 전면적 금지를 규정한 최초의 협약이다<sup>2)</sup>. 1975년 3월 발효된 이래 현재까지 협약 가입국이 총 163개국<sup>3)</sup>으로 확대되었으며, 2006년 제6차 평가회의의 결정으로 임시사무국(Implementation Supporting Unit : ISU)이 설립되어 협약 이행 및 연례회의 개최 관련 각국 간 조정자 역할을 수행하는 등 지난 30여 년간 협약의 외연적 성장은 지속되어 왔다.

1) 협약의 정식 명칭은 「세균(생물) 및 독소무기의 개발, 생산 및 비축의 금지와 그 폐기에 관한 협약」(Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological(Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction)으로 BWC 또는 BTWC로 약칭되며, 생물무기는 생물작용제와 그 운반을 위한 탄약, 장비 또는 수단으로 구성된다.

2) 협약 문안에서는 생물무기의 '사용(use)'을 명시적으로 금지하지 않으나, 제4차 평가회의시 '사용' 금지를 명시적으로 금지하는 협약 개정 문제가 주요 논점이 되면서, 논란 끝에 BWC의 포괄적인 성격에 비추어 생물무기의 '사용'도 금지한다는 점을 동 평가회의 최종선언문(final declaration)에 명기함(류광철 외, 「군축과 비확산의 세계」, 평민사, 2005, p.150).

3) 2008년 잠비아, 마다가스카르, UAE, 룩 아일랜드의 신규 가입으로 협약 가입국이 총 163개국으로 확대되었으며, 미가입국은 현재 19개국. 참고로 우리나라는 1987년 6월, 북한은 1987년 3월 가입함.

## 2. BWC 검증체제의 부재

이와 같은 외연적 성장에도 불구하고, BWC는 효율적인 검증체제의 부재로 당사국의 협약 이행 여부 감시가 불가능하기 때문에 군축협약으로서 근본적인 한계를 지니고 있다. BWC의 이러한 한계는 화학무기의 완전한 금지와 폐기를 목표로 검증체제를 강화함으로써 성공적인 군축협약으로 자리 잡은 화학무기금지협약(Cheical Weapons Convention : CWC)<sup>4)</sup>과 확연히 대비된다.

CWC는 검증 및 사찰에 있어 현행 군축·비확산 분야 조약 중 가장 발달된 체제를 갖추고 있으며, CWC의 이행기구인 화학무기금지기구(Organization for the Prohibition of Chemical Weapons : OPCW)는 통상사찰(routine inspection), 강제사찰(challenge inspection), 사용의혹 조사(investigation of alleged use) 등을 통해 검증체도를 운영해 나가고 있다<sup>5)</sup>.

생물무기는 세균 배양의 상대적 용이함과 자기복제 특성상 화학무기에 비해 은닉 및 운반이 쉽고 대량저장이 불필요하므로 우려국 또는 테러집단에게는 효과적인 무기가 될 수 있다. 또한, 1980년대 이후 생명공학의 급속한 발전 및 생물무기 생산에 필요한 이중용도 기술·장비의 범세계적 유통으로 인해 생물무기 확산 위험성이 크게 증가, 동 무기에 대한 강력한 검증체제 필요성이 증대되어 왔다<sup>6)</sup>. 그러나 이와 같은 필요성에도 불구하고 BWC는 현재까지 검증체제를 구축하지 못하고 있다.

## 3. 검증의정서 협상의 좌절

그렇다면, 왜 BWC는 CWC와는 다른 경로를 걷게 되었는가? 이러한 의문은 2001년 BWC 제5차 평가회의가 실패한 전후 맥락을 파악하면 쉽게 그 해답을 구할 수 있다. 1994년 9월 개최된 BWC 특별총회에서 2001년 제5차 평가회의 전까지 검증의정서를 채택하기로 합의한 후, 동 의정서 협상을 위한 임시그룹(Ad Hoc

4) CWC의 정식 명칭은 「화학무기의 개발, 생산, 비축 및 사용 금지와 그 폐기에 관한 협약」(Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling, and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction)으로, 기타 CWC 관련 사항은 OPCW 홈페이지 <http://www.opcw.org> 참조

5) 외교통상부, 「군축·비확산 편람」, 2007, pp.29-31 참조

6) 외교통상부, p.41



Group : AHG) 회의가 1995년부터 2001년 7월까지 총 24차례 개최되었으며, 바로 이 AHG에서 검증의정서 초안<sup>7)</sup>이 마련되었다.

그러나 6년 이상 진행된 검증의정서 제정 노력은 제24차 AHG에서 의장이 제시한 검증의정서 최종 수정안에 대해 미국이 수용 거부 의사를 밝히면서 수포로 돌아가고 말았다. 이후 개최된 제5차 평가회의(2001. 11. 19~12. 7, 제네바)에서 미국은 최종선언문(Final Declaration)에 “AHG의 권한(mandate)은 종료되었다(terminated)”는 문안을 삽입할 것을 주장, 회의는 중단(suspend)되기에 이르렀으며(간단한 절차 보고서만 채택), 2002년 개최된 제5차 평가회의 속개회의에서도 결국 최종선언문 협상이 좌절, 대신 후속회의 개최를 주요 내용으로 하는 타협안이 컨센서스로 채택되었다<sup>8)</sup>.

2008년도 회기간 작업성과를 본격 논의하기에 앞서 BWC 검증의정서 협상 좌절의 역사를 살펴보았다. 현재의 2007~2010년 회기간 작업(Intersessional Process) 체제는 2001년 제5차 평가회의의 결과 탄생하게 된 2003~2005년 회기의 후속 체제로, 검증의정서 협상 중단이 낳은 결과물이라고 할 수 있다. 즉, 2006년 제6차 평가회의에서는 일체의 검증의정서 협상이 진행되지 않은 대신 협약의 실질적 강화를 위해 회기간 작업을 조직화하는 데 주력했으며, 매년 논의 의제를 달리하여 당사국 회의 및 전문가 회의를 개최기로 결정한 것이다<표 1>.

따라서, BWC가 현재와 같은 느슨한 국제 규범의 형태로 고착되어 정보 교류의 장 이상의 역할을 하지 못하게 된 배경에는 미국의 강력한 반대에 부딪혀 검증의정서 협상이 실패하게 된 뼈아픈 역사가 자리 잡고 있다는 사실을 토대로 현재의 회기간 작업 체제를 분석할 필요가 있다.

7) 동 의정서 초안은 협약 이행을 확보하고 협약 불이행을 탐지하기 위한 검증장치로서 신고(Declarations), 방문(Visits) 및 사찰(Investigations) 제도를 규정

8) 외교통상부, pp.37-42; 류광철 외, pp.135-146 참고

〈표 1〉 2007년~2010년간 작업 계획<sup>9)</sup>

연도	작업 의제
2007	○ 국내 입법 등 국내이행 강화 방안 ○ 협약 이행을 위한 지역적·소지역적 협력
2008	○ 병원체·독소 보안, 실험실 안전을 포함한 국내·지역·국제적 생물안전 및 생물보안 강화 방안 ○ 생명과학 오용 방지를 위한 감독·교육·인식 제고 및 행동강령(Code of Conduct) 채택
2009 <sup>10)</sup>	○ 전염병 감시(surveillance), 탐지(detection), 진단(diagnosis), 억제(containment) 분야에서의 공동의 이해와 역량 강화 촉진 - 지원이 필요한 국가를 대상으로 역량 강화를 위한 필요조건 및 요청사항 발굴 - 지원이 가능한 국가, 국제기구로부터의 지원 기회 제공
2010	○ 유관 국제기구와의 협력을 통한 생물무기 피해국 지원 - 질병 감시, 탐지, 진단 및 공중 보건 시스템 역량 강화 포함

## 4. 2008년도 회기간 작업성과

### (1) 회기간 주요 작업

2008년도 회기는 2006년 제6차 평가회의에서 결정된 2007~2010년 회기간 작업계획 일정의 두 번째 단계로서, 스위스 제네바에 위치한 유엔 유럽본부에서 8월 18일~22일 전문가회의, 12월 1일~5일 당사국회의가 각각 개최되었다. 동 회의에서는 2008년도 작업의제인 △ 병원체·독소 보안, 실험실 안전을 포함한 국내·지역·국제적 생물안전 및 생물보안 강화 방안 △ 생명과학 오용 방지를 위한 감독·교육·인식 제고 및 행동강령(Code of Conduct) 채택 관련, 각 당사국 및

9) BWC 웹사이트 참고하여 표로 재구성(<http://www.unog.ch/bwc> → Meetings and Documents → 2007–2010 Intercessional Process)

10) 독자의 이해를 돕기 위해 2009년도 영문 작업의제를 함께 소개한다. "... As decided by the Sixth Review Conference these(2009) meetings will, with a view to enhancing international cooperation, assistance and exchange in biological sciences and technology for peaceful purposes, discuss, and promote common understanding and effective action on promoting capacity building in the fields of disease surveillance, detection, diagnosis, and containment of infectious diseases: (i) For States Parties in need of assistance, identifying requirements and requests for capacity enhancement; and (ii) From States Parties in a position to do so, and international organizations, opportunities for providing assistance related to these fields." (2009. 2. 6차, BWC 의장 명의 서한에서 발췌)

학계, 국제기구, NGO, 민간 업계 등 다양한 이해 당사자들이 의견 및 정보를 공유하고 협력 방안을 논의하였다.

2008년도 전문가회의는 각 세션별로 진행된 주제 발표 및 토론 외에도 별도의 포스터 세션을 마련하여 회의에 참가한 전 세계 전문가들의 교류 및 소통의 장을 확대했다는 점에서 주목할 만한 성과를 거두었다. 2008년도의 작업의제 각각에 대해 8월 19일과 21일 양일간 회의장 밖에서 개최된 포스터 세션에는 미국·일본·중국·캐나다 등 주요국을 비롯해 세계보건기구(WHO) 등의 국제기구, 유관 학회 및 대학 연구소, 주요 NGO 등이 참여하여 다양한 시각 자료를 통해 각국의 생물보안 및 생물안전 강화 프로그램, 과학자 행동강령, 교육 커리큘럼 등을 소개하였다<sup>11)</sup>.

우리 대표단은 ‘한국의 생물안전 및 생물보안 국내이행조치’ 및 ‘한국에서의 생명과학 연구 감독’을 주제로 포스터를 전시하였으며, 우리측 전시 내용에 관심을 표명한 전문가들에게 국내 현황을 설명하였다. 특히, 우리 대표단은 동 포스터 세션 참가국 중 유일하게 LCD TV를 이용하여 우리나라에서 제작한 바이러스 관련 다큐멘터리를 상영함으로써<sup>12)</sup>, 전시 방식 및 내용에서 여타 대표단을 앞서는 홍보 효과를 거두었다.

12월에 개최된 당사국회의에서는 2008년도 작업의제에 대한 전문가회의 논의 사항을 정리하여 종합한 의장 명의의 최종 보고서<sup>13)</sup>를 채택하였다. 동 최종 보고서는 당사국에 대해 특별히 구속력을 지니지는 않으나, 기존 BWC 당사국회의의 결과 보고서가 행정적인 사항의 열거 수준에 머물렀던 것과 비교하면 BWC 회기간 작업 체제의 진일보로 평가할 수 있다.

그 밖에도 2011년 제7차 평가회의에 대비하여 △ 법적 구속력 있는 검증체계 구축 △ 신뢰구축보고서(CBMs) 제출방식 개선 △ 임시사무국(ISU) 역할 강화 문제가 부각되었다. 한편, 우리 대표단은 8월 전문가회의의 참가계기에 접한 주요국 생물안전협회의 전문적 활동을 참고, 논의 수준에 머물렀던 한국생물안전협회(KOBISA) 설립을 본격적으로 추진하고 있는 경험을 소개하였다. 이러한 우리나라의 협회설

11) 동 회의시 전시된 포스터는 BWC 웹사이트에 파일 형태로 게재되어 있으니 참고  
(<http://www.unog.ch/bwc> → Meetings and Document → 2008 Meeting of Experts → Poster Session)

12) KBS 다큐멘터리 <바이러스 : 끝없는 전쟁> (2006) 상영(영어자막)

13) 문서 번호 BWC/MSP/2008/5

립 추진노력은 BWC 회기간 작업이 국내이행 촉진에 실제로 기여할 수 있는 사례로써 각국 대표단의 주목을 끌었고, 주요국 협회로부터 교류 협력 제의를 받는 등 의미 있는 성과로 이어졌다.

## (2) 작업의제별 논의 사항

2008년도 전문가회의 및 당사국회의 참가국들은 생물안전 및 생물보안 분야에서의 국내적, 지역적, 국제적 이행 조치 개선의 필요성에 대해 공감하고 각국의 이행 경험을 공유하였다. 또한, 개도국의 생물안전 및 생물보안 역량강화 사업 지원 필요성에 대해서도 인식을 함께 하였다. 한편, 신과학기술의 오용 방지를 위한 교육, 감독, 인식 제고 및 과학자 행동강령 개발의 중요성에 대해서도 많은 회원국들의 동의를 이끌어내었으나 구체적인 내용 및 추진방식에 있어서는 국가 간 이견이 존재한 바, 향후 국가별 상황을 반영한 점진적인 논의가 진행될 것으로 전망된다 (작업의제별 전문가회의의 주요 논의 내용을 요약, 아래 소개함).

### 가. 작업의제 1 : 생물안전 및 생물보안 강화

- 캐나다는 체계적 생물안전 및 생물보안 관리체계를 구축하는데 있어 현 인체 병원체 수입 규정에 한계점을 인식, 이를 보완하고 강화하기 위한 “인체 병원체 및 독소법”(Bill C-54, 2008년 4월)을 제출하게 된 경위와 법안의 세부 내용을 설명하고, 이 법안에 근거하여 병원체의 위험성 수준에 따른 5단계 대응 스케줄 및 조치사항 제시
- OECD(Biotechnology Division)는 2007년에 발간한 「OECD Best Practice Guidelines on Biosecurity For Biological Resources Centres」에서 위해 등급을 3단계로 나누고 위해관리요소(elements of risk management)인 사람, 물질, 정보의 중요성 강조
- 노르웨이는 인도네시아의 생물안전 분야 역량강화(capacity building) 프로젝트의 일환으로 BSL3 시설인 Eijkman Institute의 건립 및 운영을 지원하고 있으며 이를 통해 개도국 밀폐실험실(containment laboratories)의 생물안전 향상 추진

- 동 프로젝트를 계기로 노르웨이 정부는 인도네시아 정부 및 BWC ISU와 공동으로 2008년 6월 4일~5일, 자카르타에서 생물안전 및 생물보안 동남아시아 지역 세미나 개최

- 민간분야 토론세션에서는 Gary Burns(AstraZeneca) John Keddle(Glaxo-SmithKline), Robert Friedman(J. Craig Venter Institute), Shrikumar Suryanarayan(Association of Biotechnology Led Enterprises of India)을 초청, 민간업계의 입장을 청취하고 의장 및 회의 참가자들과 토론
  - 업계 관계자들은 제약업계가 GMP, GLP 및 높은 수준의 업계 자체적인 규제를 통하여 BWC가 요구하는 조건을 이미 충족하고 있다고 주장한 반면, 회의 참가자들은 제약 업계의 GMP, GLP 규정 등에 BWC가 언급되지 않았음을 지적
- 위해 관리(risk management) 분야 토론 세션에는 May Chu(WHO), Iain Gillespie(OECD), Keith Hamilton(OIE), Paul Huntly(Det Norske Veritas), Brooke Rogers(King's College London), Cathy Roth(WHO)가 참가, 위해 커뮤니케이션(risk communication), 위해관리의 양적 및 질적 방식의 차이 등에 대해 논의
  - 위해 커뮤니케이션은 위해 관리의 모든 단계에서 함께 진행되어야 하므로 독자적인 활동으로 보는 것은 부적절

## 나. 작업의제 2 : 생명과학기술 남용 방지를 위한 교육 · 감독 · 인식 제고 및 과학자 행동강령

- BWC와 관련된 여러 생물안전 Association 또는 Union의 소개가 이루어졌으며, 각각의 대표적인 활동에 대한 요약 발표 진행
  - EBSA(유럽), ABSA(미국), ABSA Canada, JBSA(일본), Anbio(남미), A-PSA(싱가폴), TASA(대만) 등의 주요 활동에 기준(standards) 설정과 그에 따른 허가(certification) 업무 포함
  - 독일 등은 각 협회의 활동이 지역 내의 법규와 조화될 필요성을 강조

- 미국 에너지부(Department of Energy)와 National Nuclear Security Administration은 국가실험실에 대한 인식 강화 교육의 일환으로 약 3만 명에게 BWC 관련 교육을 실시, 이를 통해 연구자 개개인의 생물안전 및 생물보안에 대한 인식 및 책임의식 고취
- 생물안전 및 생물보안 분야 교육 프로그램의 필요성에 대한 국제적 인식 제고에 기반, 현재 여러 연구기관이 동 분야 교육 프로그램 개발에 참여하고 있으며, 그 중 특히 University of Bradford(영국), George Mason University(미국), Texas Tech University(미국) 등이 적극적인 홍보 활동 전개
  - 특히 영국의 University of Bradford는 일본의 National Defense Medical College와 공동으로 교육프로그램 개발 작업을 진행 중
- 독일은 독일연구기금(German Research Foundation)의 지원을 받아 bottom up 방식으로 과학자들이 중심이 되어 고병원체 미생물 및 독소 등에 대한 행동강령을 채택, 2008년 4월에 발표
  - 정부 재원인 독일연구기금의 지원을 받아 마련된 동 행동강령은 산업 분야에는 직접 적용되지 않지만, 현재 동 분야에서 정부 및 학계, 산업계의 협력 모색 중
  - 그 밖에, 프랑스, 영국, 인도 등 많은 회원국이 자국의 과학자 행동강령에 대한 입장 및 국내 논의 · 개발 현황을 소개
- 네덜란드는 과학자 행동강령이 기존의 규범이나 법규를 대체하는 것이 아니라 인식 제고 노력에 기여할 수 있는 소프트웨어로서, 다양한 이해 관계자들과의 협력을 통한 개발 필요성 강조
  - 네덜란드측이 제시한 행동강령은 △ raising awareness △ research and publication policy △ accountability and oversight △ internal and external communication △ accessibility △ shipment and transport 등에 초점
- 미국(NSABB)은 생명과학 분야의 생물보안 강화를 목적으로 한 행동강령을 제안, 이 행동강령이 기존 법률을 대체하지는 않더라도 법적 함의를 지니는 보편적인 기준(universal professional standard)으로 기능 가능함을 주장





- NSABB의 행동강령(안)은 생명과학 연구자 및 학회, 연구소, 산업계, 학생, 저널 등을 대상으로 하며, 개발 과정에서 학계의 참여와 행동 강령 자체의 교육적 기능을 중시
  - 우리 대표단은 행동강령의 순기능에도 불구하고 기존의 법률과 강령(code) 사이에 격차(gap)가 존재할 수밖에 없는 바, 이 격차를 줄이기 위한 방안이 있는지를 문의하였고, 이에 대해 NSABB측은 행동강령이 국가 차원의 기존 규정을 보완하는 역할을 수행할 수 있으며 NSABB 행동강령은 다양한 생명과학 분야에 확대 적용될 수 있다고 답변
- 우리 대표단은 한국의 과학자 윤리강령에 대해 발표, 윤리강령을 기반으로 과학기술의 오용에 대한 한국 사회의 인식이 제고되면 과학자 행동 강령 개발 논의가 본격화될 수 있을 것으로 전망하였으며, 전 세계적인 보편적 행동강령의 개발보다는 강령의 개별 요소에 대한 당사국간 공동의 이해를 증진시켜 나가는 것이 더욱 효과적인 방안이라는 점을 지적
- 한국 분자·세포 생물학회는 생명의 존엄성을 침해하지 않고 인류의 복지향상을 위하여 과학기술 연구에 정진한다는 내용의 “생명과학 연구자 윤리헌장”을 2005년에 제정하여 자율적으로 시행 중
- 교육 및 인식제고 토론 세션에는 Robin Coupland(ICRC), John Crowley(UNESCO), Decio Ripandelli(International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology), Terence Taylor(International Council of the Life Sciences & Global Health and Security Initiative) 등이 참가, 과학기술의 남용을 방지하기 위한 연구자 대상 교육 및 인식 제고 프로그램의 중요성에 의견을 같이 하고, 각국 정부 및 유관 기구, 단체들의 협력 네트워크 구축 방안 등 논의

### (3) 신뢰구축보고서 및 국가활동보고서 제출

협약 당사국들은 평가회의 결정에 따라 전년도 자국의 활동에 관해 신뢰구축보고서(Confidence Building Measures : CBMs)를 작성, 매년 4월 15일까지 자발적으로 제출하고 있다<sup>14)</sup>. 신뢰구축보고서에는 유관 연구소 및 관련 프로그램 현황 등 총 8개 항목을 신고토록 되어있으며, 우리나라는 매년 성실히 동 보고서를 제출함으로써 협약 이행의 투명성 강화를 위한 우리 정부의 노력을 당사국들에게 공개하고 있다<sup>15)</sup>.

또한, 당사국들은 2008년도 회기간 작업의제에 대한 국가별 활동보고서를 작성, 전문가회의 전에 ISU에 제출하였다. 동 활동보고서는 작업의제에 대한 국가별 이행 현황 등을 회의 전에 소개함으로써 전문가회의나 당사국회의 시 각국의 불필요한 이행 현황 소개를 줄이고, 작업의제에 대한 보다 깊이 있고 효율적인 논의를 진행하기 위한 목적으로 도입되었다. 그러나 보고서를 작성하여 ISU에 제출한 국가가 우리나라를 포함, 각 주제별로 20개국, 14개국에 머물렀으며, 회의장에서도 예년처럼 각국 이행 현황 소개가 지루하게 반복되는 등 국가별 활동보고서 제출을 통해 회의를 효율적으로 진행하고자 했던 ISU측의 의도는 큰 성과를 거두지 못한 것으로 평가된다<sup>16)</sup>.

## 5. 평가 및 전망

2008년도 BWC 회의는 2006년 제6차 평가회의에서 결정된 2007~2010년 회기간 작업계획 일정의 두 번째 단계로서, 동 회의에서는 2008년도 작업의제와 관련한 논의가 활발하게 진행되었다. 회의에 참가한 당사국들은 협약의 효율적 이행을 위한 △ 생물안전 및 생물보안 분야에서의 국내이행 조치 강화와 국제적 협력 증진 △ 교육 · 감독 · 인식제고 · 과학자 행동강령 분야에서의 국내외적 논의 확대 필요

14) 제3차 평가회의에서 기존의 신뢰구축조치를 보완 및 확대하여 신뢰구축보고서를 매년 4월 15일까지 UN 군축국에 제출하도록 합의한 이래, 제6차 평가회의에서 동 보고서를 매년 상기 기한까지 BWC 임시사무국(ISU)으로 제출토록 결정

15) 2008년 4월, 2007년도 신뢰구축보고서를 제출하였으며, 올해 역시 2008년도 보고서 제출을 위해 관계부처와 협의 중 (4.15까지 제출 예정)

16) ISU에 제출된 국가별 활동보고서는 BWC 웹사이트에서 확인 가능(<http://www.unog.ch/bwc> → Meetings and Documents → 2008 Meeting of Experts → Compendiums of National Approaches)



성에 대해 그 중요성을 인정하고 함께 노력해 나가기로 했으며, 특히 회기간 작업 의제에 대한 다양한 논의를 정리 및 종합하여 최종 보고서에 반영하는 성과를 거둬으로써 2011년 제7차 평가회의를 대비, 논의의 진전을 이룬 것으로 평가된다.

그러나 개도국에 대한 지원 규모와 방식과 관련, 서방그룹과 비동맹그룹간 여전히 의견의 일치를 보지 못했으며, 두 번째 작업의제에 대해서도 구체적인 내용 및 추진 방식에 있어서 각국 간 이견이 존재한 바, 각국별 상황을 반영한 점진적인 논의를 통해 이견을 좁혀나가려는 당사국간 노력이 필요한 시점이다.

한편, 2007~2010년 회기간 작업 일정의 반을 소화한 시점에서 각국은 2009년부터는 2011년 제7차 평가회의의 성공적 개최를 염두에 두고 논의를 진행시켜야 한다는 인식을 강하게 표출하였다. 특히, BWC 검증체제 구축과 관련, 비동맹그룹 국가 및 러시아 등이 예년보다 강한 어조로 검증체제에 대한 논의 필요성을 주장한 점을 주목해야 한다. 현재 핵테러와 함께 생물테러 발생 가능성에 대한 우려가 증대되고 있는 상황에서 향후 러시아 등이 BWC 검증의정서 재협상 관련 의제를 보다 적극적으로 제기할 것으로 전망된다. 따라서 BWC 검증의정서가 채택될 경우 우리 산업 및 연구 등에 미치는 영향을 고려, 우리 정부는 관계 부처간 충분한 협의 및 입장 마련 등 사전 준비를 철저히 해나갈 필요가 있다.

아울러, 2008년 4월 파리에서 개최된 호주그룹(Australia Group : AG) 총회에 이어 2008년 BWC 당사국회의에서도 합성생물학(Synthetic Biology) 기술의 오용 가능성에 대한 우려가 지속 제기되고 주요국이 합성생물학을 본격적으로 이슈화하려는 움직임을 보이고 있는 바, 국내 관련 부처 및 업계, 학계 등에서는 국내 합성생물학 연구 현황 및 산업 규모를 파악하여 추후 국제적인 논의에 동참할 수 있도록 대비해야 한다. 또한, 2009년도 회기간 작업주제로 '전염병 감시, 탐지, 진단, 억제 분야에서의 공동의 이해와 역량 강화 촉진과 관련한 국제협력'이 예정되어 있는 바, 이에 대한 우리정부 입장 정립 및 2009년도 회의 시 여타 회원국들에게 소개할 수 있는 우리 측 사례 발굴이 긴요하며, 특히, 동 분야에서 개도국 지원 방안 확대에 대한 범정부 차원의 고려가 요구된다.

이상에서, BWC의 개요 및 검증의정서 협상의 역사, 회기간 작업계획의 의미, 2008년도 작업 성과 등을 분석·평가하고 남은 회기간 작업 및 2011년 제7차 평가회의에 대비한 정부 차원의 사전 준비 필요성을 제기하였다. 현재의 회기간 작업 체제 하에서 우선 각국은 각 연도별 작업주제와 관련한 전문가간 정보교류, 국내이행 현황, 국제협력 소개 등을 통해 BWC 당사국들의 자발적인 협약이행 노력을 촉구 및 지원하는 현상유지 수준에서 동 협약의 모멘텀을 유지해 나가고 있다.

그러나, 생물테러의 위험성 및 대응 방안에 대해 미국 실행정부가 관심을 기울이고 있고, 2011년 제7차 평가회의를 앞두고 러시아 및 주요 비동맹그룹 국가들이 검증의정서 논의를 부활시키려는 움직임을 보이는 등 2006년 제6차 평가회의 때와는 여러 면에서 상황이 달라지고 있다. 따라서 우리 정부도 이러한 국제적 흐름을 민첩하게 파악하여 대비하고 BWC 체제 발전을 위한 우리의 기여 방안을 확대함으로써, 생물무기 군축 및 비확산을 위한 국제사회의 노력에 적극 동참해 나가야 한다.

# 생물테러 제어를 위한 감염성 질환 백신시장 동향

成百麟

연세대학교 생명공학과 교수  
생물무기금지협약 전문가그룹 위원

다양한 치료제 시장과는 달리 백신시장의 경우 세계 5대 생산업체가 전 세계시장의 93%를 점유하는 과점시장을 보이고 있다. 전 세계 의약시장의 1~2% 정도이며 치료제 시장의 2% 정도의 규모로서 백신시장은 치료제 시장에 비해 규모가 매우 작다. 그럼에도 불구하고 자연적인 감염성 질환의 발생으로 인하여 매우 가파른 성장세를 보이고 있으며(연평균 12.5%), 이는 다양한 제약산업 내에서 가장 빠른 증가세에 해당된다. 2007년 세계 백신 시장은 약 200억 달러(약 26조 원)이었으나 2023년도에는 1,000억 달러(약 130조 원)에 이르는 것으로 추정되고 있다(The Global Vaccine Market 2008~2013, Visiongain).

Sanofi-Pasteur(구 Aventis-Pasteur), GSK, Wyeth-Ayerst, Merck, Chiron 등 5개 대형 회사가 전체 시장의 90% 이상을 차지하고 있는 과점시장 체제에서 신규회사들이 백신시장으로 진출하는 것은 매우 진입장벽이 높다 할 수 있다. 높은 투자비용과 최소 개발 기간이 10년 정도라는 백신개발의 특성상, 산업 내 진입장벽이 매우 높으며 투자대비 리스크 또한 높아 산업의 매력도가 다른 제약 시장에 비해 낮은 상황이기때문에 비자연적 독과점 시장이 형성되었다. 그럼에도 불구하고 전 세계적인 신종 감염성질환의 증가는 새로운 백신의 개발을 요구하고 있다. 아울러 비자연적 요인(예를 들어 생물테러 또는 살상무기 등)을 목적으로 하는 인위적 요인에 의한 질병의 발생에 대한 우려가 높아지고 있는 가운데, 이를 사전에 대처하는 예방백신의 개발과 비축을 목적으로 하는 신규시장이 확대되고 있다.

이는 신기술기반 중심의 백신회사들에게 새로운 시장진출의 기회를 제공한다고 볼 수 있다. 일단 시장에 진입 시 안정된 수익원을 확보할 수 있다는 장점이 있다. 백신 개발은 투자대비 리스크가 높지만 개발 성공을 통해 백신 수요의 발생 및 안정화된 Market이 형성되는 경우 장기적으로 높은 수익을 보장 받을 수도 있다. 즉, WHO(세계보건기구), UNICEF(유엔아동기금), GAVI(Global Alliance for Vaccine & Immunization) 등 국제적 백신프로그램을 통한 장기적인 수주확보가 가능하다.

고전적 개념의 백신은 주로 외부로부터 우리를 감염하는 감염성 질환을 주요 대상으로 해왔다. 그러나 전 세계적으로 수명연장과 복지의 발달로 인한 고령화 사회와 연계된 삶의 질을 제고한 신규백신 시장이 새로운 형성되고 있다. 여기에는 고혈압, 비만, 치매질환, 만성염증질환이 포함되며 이러한 질환은 우리 몸의 조절기능의 문제로 인하여 과다분비 또는 고유기능의 소실 등에 의해 야기된다. 이러한 경우 백신의 대상은 외부감염체가 아니라 우리 몸의 내부에 존재하는 물질이 대상이 된다. 현재 세계시장에서 미국이 차지하는 비중은 40% 가량을 차지하고 있으며 그 뒤를 유럽, 일본 등이 잇고 있다. 기존의 예방을 목적으로 하는 백신에 비해 이러한 치료용 백신의 시장은 전체백신 시장 중 1%에 불과하다. 그러나 이는 오히려 가파른 시장확대의 기회를 제공하는 것이며, 이 경우 면역기작조절 기반기술을 바탕으로 하는 기술중심의 신규백신 회사의 성장을 예고하는 것이다.

백신 산업의 높은 투자비용은 실제로 개발비뿐만 아니라 백신개발 상품화 실패 가능성, 미래의 질병발생 수요 예측의 어려움 등의 다양한 위험 요소가 존재한다. Mckinsey 보고서에 따르면 불확실한 수요로 인하여 발생하는 비용이 상품화된 백신 가격의 16%를 차지할 뿐만 아니라 백신의 연구개발 및 제조와 관련한 규정이 매우 까다롭다. ICH(International Conference on Harmonization)를 통해 세계적으로도 의약품의 품질을 상호인증하여야 하며 생산 및 제조와 관련하여서도 GMP(Good Manufacturing Practices)를 준수하여야 한다. 이는 바로 예방백신에 특별히 강조되는 안전성(safety) 요구에 기인한다. 바로 이러한 요구사항이 백신산업에는 커다란 위험요소로 작용한다.

사망의 시초를 다투는 항암제 치료제의 경우 수명연장에 도움이 된다면 일반적인 독성문제는 인허가 절차에서 어느 정도 용인되고 있다. 이에 비해 예방제로서의 백신의 효능은 증명하기가 어렵다. 내가 독감에 걸리지 않은 것이 백신주사를 접종하였기 때문인지 아니면 애초부터 바이러스에 노출이 안 되어서인지 구별이 어렵기 때문이다. 그러나 백만 명에 한명이라도 백신접종 후 부작용이 있을 경우 이는 커다란 사회문제로 비화되는 것이 일반적이다. 따라서, 예방효능이외에 훨씬 안전성이 요구되는 것이 백신이라 볼 수 있다.

이러한 위험요소를 줄이는 방법으로는 정부 및 국제기구가 대량 구매 또는 일괄 장기 구매 등의 계약을 함으로써 안정된 시장을 확보하는 것이며 이를 통해 기업에서는 수요 위험이 줄어 백신의 공급가격을 낮출 수 있다. 즉, 이미 환자가 존재하는 치료제 시장과는 달리 백신은 아직 환자가 발생하지 않은 경우에 미리 개발, 생산 비축이 필요하다. 이러한 불확실한 시장에 대한 진출을 독려하기 위해서는 국가의 연구개발 지원 및 구매약속 등이 전제되어야 하는 것이다.

앞서 살펴본 사항들을 고려할 때 산업적 측면에서 생물테러 예방시장은 특별한 매력을 지니고 있다. 어느 정도 예측이 가능한 자연적 발생감염성 질환에 비해 테러용 인위적 질환의 발생은 예측이 불가하며 따라서 자연적 질환에 비해 더욱 큰 사회적 불안요소를 제공한다. 천연두, 탄저병과 같은 경우 전염병이 한번 발생하면 확산속도가 너무 빨라 국경에 관계없이 그 피해가 대량으로 발생할 수 있다는 점에서 이에 대한 대책은 필수적이다.

이를 사전에 방지하고 국가 간의 새로운 분쟁으로의 발발을 막기 위해 개별국가와 초국가적 조직(UN 등)을 통하여 생물무기 또는 생물테러형태의 전염병을 예방하는 백신개발이 요구되고 있다. 이는 산업체의 주도가 넘어서서 국가가 자국민을 보호하기 위한 국가주도형 개발프로그램으로 진행되며 따라서 국가가 거의 모든 연구개발비를 부담한다는 점에서 산업체의 개발 리스크를 줄일 수 있을 뿐 아니라 인허가과정에서 신속허가 조치 등 개발비를 최소화할 수 있다는 장점이 있다.

미국의 예를 들자면, 2004년 회계연도 기준으로 미국 국토안보부는 생화학테러나 바이러스성 생물무기를 제어할 수 있는 기술개발로 이후 10년간 약 7조 원(5.6

billion \$)에 상당하는 연구개발비를 사용할 것을 규정하고 있고 이 중 약 4.5조 원 (3.4 billion \$)을 2009년 이내에 연구개발비로 투입할 것을 명시하고 있다. 아울러 생물테러 대응책을 연구하고 개발하는 제약업계에 장려금을 지급하고 있다.

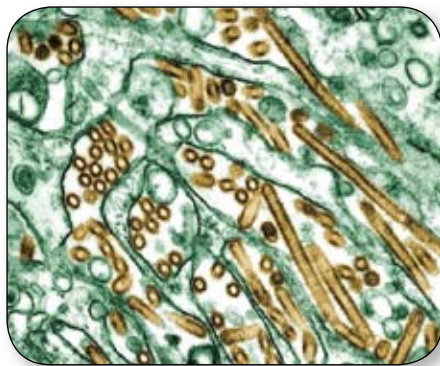
테러 위험균 제어기술 및 신규제어제의 인가절차를 가속화하며 비상시에는 FDA(Food and Drug Administration)의 인가를 받기 전이라도 정부가 어떤 치료법을 시행할 수 있도록 규정하였다. 테러 등 인위적 질병의 발생에 대한 백신개발은 아직 질병이 발생되기 이전 시점에 미리 백신을 개발한다는 점에서 임상실험을 진행할 환자군이 부재하고 따라서 백신효능의 입증에 원천적으로 어렵다는 이유에서였다. 이러한 특성을 고려하여 생물무기제어 백신의 경우 임상시험을 면제/대체하거나 최소화하며 인허가 절차를 간소화하는 ‘fast-track’ approval(신속허가) 절차를 사용한다. 이는 산업체의 입장에서는 막대한 임상실험 연구개발비의 투입 없이도 신약을 개발할 수 있다는 점에서 큰 인센티브를 제공하고 있으며, 이러한 기회를 활용하여 Biodefense 관련 새로운 백신회사들이 성장하고 있다.

Biodefense 관련 주요 목록물질인 세균과 바이러스 중에서 대표적인 탄저균, 페스트균 및 천연두를 대상으로 하는 백신개발의 예를 몇 가지 들어보고자 한다. PharmAthene社は 탄저감염을 예방하는 유전자 재조합 아형백신을 개발하고 있으며 현재 2~3회의 추가접종으로 충분한 효력을 나타낸다. 아직 1회 접종으로는 효력이 없으나 이는 기존 8개월이라는 장기간에 걸쳐 6회 접종이 요구되는 백신에 비해 큰 기술적 진보로 평가받고 있다. 기존 Computer Science 社の 자회사에 불과하던 DynPort Vaccine社は 유전자 재조합 페스트백신을 개발하여 현재 임상 2/3상 연구가 진행 중이다. 이는 페스트 감염 원인균인 *Yersinia pestis*를 예방하는 비강후사형 백신이다. 또한, Bavarian Nordic社は 미국정부의 개발비를 이용하여 천연두백신을 개발 중이다. 이는 500 Million US\$(약 6,500억 원)에 해당되는 개발비를 지원받아 2,000만 dose를 생산하는 용역계약 이외에 1.1 Billion US\$(약 1.4조 원)의 추가개발비를 지원받아 6,000만 dose를 추가 생산하는 계약에 의거한 것이다. 이를 통하여 1회 접종으로 사용하는 천연두백신인 Imvamune을 개발하였다. 이는 이 회사가 독자적으로 보유하고 있는 백신주인 변형 Ankara vaccinia 바이러스를 사용한 것으로서 HIV에 감염된 환자에게도 사용할 수 있다는 특징을 지니고 있으며 임상 3상 연구가 2009년도에 진행될 것으로 예상된다.



이러한 인위적 요인에 의한 질병예방 백신의 개발은 자연적인 감염성 질환백신 개발에도 큰 개발효과를 제공한다. 대표적인 예가 H5N1형으로 대표되는 조류인플루엔자 백신이다. 이미 인플루엔자 백신은 다양한 감염성 질환 중에서도 단일질환군으로서는 전 세계적으로 가장 큰 시장을 형성하고 있다. 우리나라 현재 백신수입량 중에서도 가장 큰 시장을 점유하고 있다. 인플루엔자는 이미 다양한 아형(H1N1형, H3N2형 및 B형 바이러스)이 존재하며 이러한 3종의 아형을 포함한 3가백신이 사용되고 있다. 주목할 점은 최근에 조류로부터 사람으로의 감염이 시작된 H5N1형 바이러스가 생물무기용 목록물질로 지정되어 있다는 것이다.

〈그림 1〉 염색 후 전자현미경으로 관찰한 H5N1형 바이러스



인플루엔자는 이미 1918년도에 스페인독감에 의해 전 세계적으로 4,000만 명이 사망한 사례가 알려져 있으며 이는 감염성 질환으로의 사망 중 가장 큰 사망률로 인류역사에 기록되고 있다. 전문가의 견해에 의하면 이 바이러스도 원래는 조류바이러스였는데 지속적인 사람과의 접촉을 통하여 인체바이러스로 변환된 것으로 보고 있다. 이러한 역사가 반복될 경우 현재 조류로부터의 감염만 보고되어 있는 H5N1형 바이러스가 향후 인체 대 인체감염으로 확산되어 pandemic으로 발전될 수 있다. 이러한 자연적 질환발생 이외에도 전문가들은 H5N1형에 의한 생물테러 또는 무기화 가능성도 조심스럽게 예견하고 있다.

최근 들어 유전공학기술을 이용하여 과학자들은 1918년도 스페인 독감바이러스의 부활에 성공하였다. 물론 이러한 기술은 향후 우수한 항바이러스제나 예방백신

개발에 좋은 기반자료로 사용될 것임에 틀림없다. 그러나 실수에 의한 자연계에 유출 가능 등의 생물보안 문제 또는 극단적인 경우 인위적 목적으로의 살포가 가능한 기술개발의 현실을 감안할 때 고병원성 H5N1 조류인플루엔자 바이러스가 생물무기 목록물질로 지정되어 있음은 합리적 조치로 여겨진다.

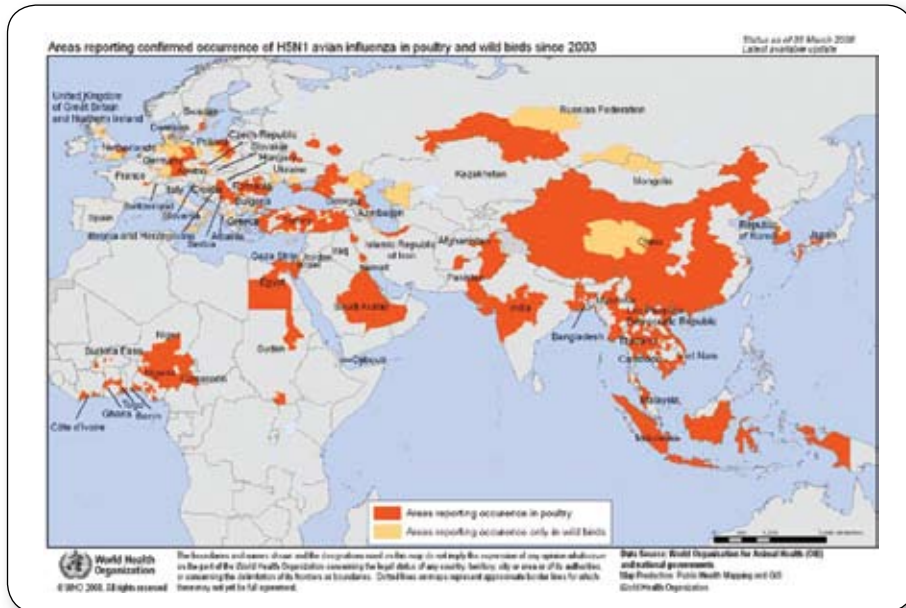
조류인플루엔자(AI)의 확산에 의해 예상되는 전 세계 경제적 피해발생, 국가 간 교역, 통상문제 발생에 의한 국제경제 마비에 의한 경제적 피해는 막대하다. 이는 세계은행의 추산으로 250조 원, 아시아개발은행(Asian Development Bank) 추산으로 약 400조 원의 경제적 피해가 예상된다. 양계장을 중심으로 한 경제폐해는 국내의 경우 2004년 1,200억 원에 이르며 베트남의 경우 2004년 5,000억 원의 경제적 손실을 보았다. 또한, 인체감염 사례가 보고된 사스의 경우 중국, 싱가포르, 홍콩 3개국에서 호텔 및 항공 등 공황상태에 의한 사회적 비용은 최소 50조 원을 상회하였고 이를 감안 시 AI가 인체 대 인체 감염으로 확산될 경우 엄청난 경제적 피해가 예상된다.

특히, WHO는 H5N1 조류인플루엔자에 의한 인체감염확산 가능성을 지속적으로 경고하고 있으며 2005년 5월에 발표된 Global Influenza Preparedness Plan에 의하면 pandemic 발생 시 전 세계적으로 5억 명의 인구가 감염되고 200~740만 명이 사망할 것으로 예측하고 있다. 1918년도 스페인 독감도 현재 유행하는 H5N1형 조류인플루엔자와 유전적으로 유사함이 밝혀짐에 따라서 일단 인체감염 확산 시 이의 피해는 매우 클 것으로 예상된다.

따라서 인플루엔자는 기존에 이미 확립된 시장 이외에도 새로운 신종인플루엔자의 인체감염 확산저지 대책의 일환으로 가파른 신장세를 보이고 있으며 2007~2013년 간 예측자료에 의하면 감염성 질환백신 중에서 가장 큰 신장세(CAGR 15%)가 예견된다. 대표적인 개발추세로는 1) 생산시설의 확대, 2) 기존 수정란을 대체하는 세포배양기술의 확대, 3) 신종인플루엔자백신 요구의 증가 및 4) 아시아(특히 중국) 및 라틴아메리카 등의 신규시장 확대가 예상된다. 이를 통하여 2013년에 단일질환으로 10조 원의 시장을 돌파하는 최초의 백신이 될 것으로 예상된다. 이후에도 기존 시장이외의 신규시장을 대상으로 하는 수요증가로 인하여 지속적으로 성장하고 2018년도 12조 원, 2023년도 15조 원으로 시장이 성숙될 것으로 예상된다.



〈그림 2〉 2003년 이후의 H5N1형 바이러스 발생국 현황



출처 : <http://gamapserver.who.int>

자연적으로 발생하는 emerging/re-emerging 감염성 질환이외에도 테러/무기 개발 목적의 인위적 질병발생은 백신산업에 새로운 도전일 뿐 아니라 도약의 기회를 제공하고 있다. 바이오테러에 의한 사회에 미치는 혼란 등의 영향을 최소화하기 위하여 가능한 한 단시간에 효과적인 백신을 개발할 목적으로 백신생산 산업체와 학계의 협력이 점점 중요시 되고 있다. 산업체의 주도적 참여는 일차적인 시장 확보를 전제로 하고 있다.

그러나 생물테러/생물무기제어기술 시장의 특성상 아직 발생되지 않은 질병에 대해 대책을 강구한다는 측면과 아직 확보되지 아니한 시장에 진입한다는 측면에서 산업계의 주도적 역할을 기대하기 어려운 특성을 지니고 있다. 이는 국가가 자국민을 보호하고 자국의 경제 사회를 안정화한다는 측면에서 국가주도적 투자가 진행되어야 함을 전제로 한다. 이를 통하여 그 동안 높은 진입장벽으로 인하여 투자를 할 수 없었던 비교적 낙후된 국내 백신산업계의 연구개발을 독려할 수 있다. 궁

극적으로 이러한 백신기반기술은 인위적 질병발생의 예방이외에도 더 나아가 현재 자연적으로 발생하고 있고 아울러 향후 발생될 수 있는 신종질환의 예방에 확대 사용되는 국가기반으로 사용될 수 있다.

# 생물무기로의 사용가능성이 높은 탄저균과 백신의 개발

安東浩

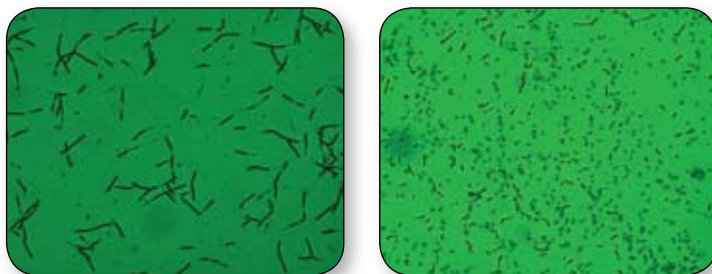
녹십자 종합연구소 이사

## 1. 탄저균

탄저균(*Bacillus anthracis*)은 그람 양성 간균으로 폭은  $1\sim 1.5\mu\text{m}$ , 길이는  $3\sim 10\mu\text{m}$ 인 호기성 세균이지만 비호기성 환경에서도 생존한다. 환경이 나빠지면 곧 체 내에 포자를 형성하게 되는데 이런 탄저포자는 토양과 같은 자연환경에 널리 분포한다.

탄저포자는 열, pH, 건조한 환경, 감마선, 자외선, 살균제 등에 대해 내성이 상당히 강하여 토양 내에서 그리고 감염 동물의 가죽 등에서 수년 내지 수십 년간 생존한다. 포자는  $1\sim 2\mu\text{m}$ 의 크기로 영양세포보다 훨씬 작으며 주로 모양은 <그림 1>과 같이 영양세포 탄저균과 구별된다.

<그림 1> *Bacillus anthracis*균의 영양세포주(좌)와 포자(우)



## 2. 탄저병의 종류

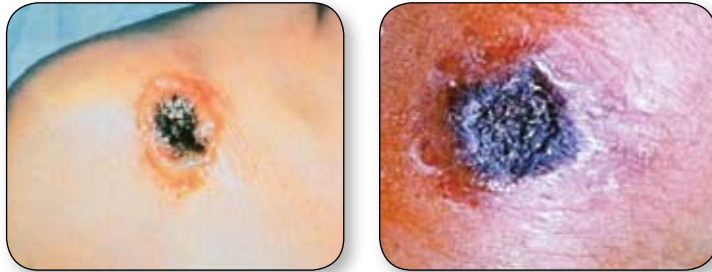
탄저는 주로 소, 말, 양 등과 같은 초식동물에게서 자연적으로 발생하며 사람은 주로 탄저에 감염된 동물과의 접촉이나 동물제품을 섭취함으로써 2차 감염되는 경우가 대부분이며 사람 간의 감염은 일어나지 않는 것으로 알려져 있다. 따라서 목축업자, 의사, 동물제품 제조업에 종사하는 사람들에게서 감염이 보고되고 있다. 감염 경로에 따라 피부탄저, 호흡기 탄저, 장탄저로 구분된다(1, 2).

피부탄저는 감염된 동물이나 동물제품을 통해 피부의 상처를 통해서 감염되며 자연발생하는 탄저의 95%정도가 피부탄저이다. 잠복기는 0.5~12일이며 작은 물집이 생기고 이것이 커져 수포로 둘러싸인 궤양으로 발전한다(그림 2). 특징적인 검은색의 가피를 형성한다. 항생제 투여가 없으면 기도 폐쇄, 쇼크, 패혈증으로 사망하는데 그 비율은 5~20%이고 항생제 등으로 치료 시에는 1% 미만이다.

호흡기탄저는 호흡기를 통해 8,000~50,000cfu 포자를 흡입하여 발생한다. 1~7일 정도의 잠복기를 거친 후 폐의 macrophage를 통해 림프절로 전달된 다음에 영양세포로 발아하고 증식하여 독소를 생성하기 시작한다. 초기 증상은 감기와 같아 피로감, 근육통, 기침 등의 증상을 보이다가 호흡곤란, 저산소증 및 전신 패혈증으로 인하여 1~2일 후 사망한다. 자연 발생하는 탄저의 5% 정도에서 흔하지 않게 발생하지만 적절한 치료를 하여도 사망률이 95% 이상으로 치명적이다. 생물무기로서의 높은 가능성도 이에 기인한다.

장탄저는 오염된 고기를 섭취함으로써 발병하게 되며 잠복기는 1~7일이고 심한 복통, 토혈, 전신장기의 출혈, 복수, 설사 등의 증상을 보이며 적절한 치료를 하여도 25~60% 사망률을 보인다.

〈그림 2〉 피부탄저의 병변 사진



### 3. 탄저병에 대한 역사적 사실

탄저에 대한 가장 오래된 기록은 BC 5,000년경 이집트와 메소포테미아 시대의 기록물에 소의 탄저 감염에 대한 언급이 있고 구약성경의 출애굽기편에서 BC 1491년 탄저병이 소와 사람에게서 발병한 기록을 찾아볼 수 있고, BC 300년 경 히포크라테스도 이 질병에 대한 기록을 남기고 있는 것으로 보아 탄저는 인류 역사에 매우 오래된 전염병임을 알 수 있다. 1613년 남부 유럽에서는 탄저로 인해 약 60,000명의 사망자를 낸 기록도 있으며, 1876년 Robert Koch는 탄저로 죽은 동물의 혈액에서 최초로 탄저균을 분리하였고, 1877년 Louis Pasteur는 탄저균을 순수 분리하여 배양 후 동물에 다시 주사하여 탄저병의 원인균임을 밝혔다.

### 4. 탄저병의 발병 사례

미국의 경우를 살펴보면 1955부터 2000년까지 총 235건의 감염 사례가 보고되었으나 1976년 이후에는 1건의 발생도 일어나지 않았다. 한국의 경우를 살펴보면 1905년 처음으로 발생기록이 있었고 1952년 경기도 평택군에서 소 14마리와 3명의 사람감염 예가 있으며, 1962년에는 경남 함안에서 소 20마리의 감염과 2명의 환자 사망 예가 있다. 1964년 경북 대구에서 37마리의 소가 감염되었고 이를 먹은 사람 중에서 59명의 환자가 발생하였으며 이중 3명이 사망하였다. 1968년 경북 달성군에서 2명이 사망하였고 가장 최근인 1994년에는 경북 경주에서 한우를 섭식한 주민 중 28명의 환자가 발생하여 이중 3명이 사망하였다(3).


자연 발생이 아닌 경우도 있었는데 1979년 구소련의 Sverdlovsk시의 군 연구소에서 탄저포자의 유출로 인하여 집단적인 발병이 있어 총 96명이 발병하였고 17명의 피부탄저와 79명의 장탄저 환자 중에서 장탄저 환자 64명이 사망한 것으로 보고되었지만 미국의 정보기관은 총 사망자 수가 1,000명 가까이 되는 것으로 추정하고 있다(4). 2001년에는 우편을 통한 탄저테러가 있어 우편으로 배달된 탄저포자의 접촉, 흡입으로 인해서 12명의 피부탄저 환자와 10명의 호흡기 탄저 환자가 발생하였고 적절한 항생제 등의 치료에도 불구하고 5명이 사망하였다.

## 5. 생물무기로서의 탄저균

생물테러의 역사적 기원을 찾아 올라가 보면, 수세기 전 한 도시의 점령을 위하여 페스트로 죽은 사람의 시체를 도시 성벽 안으로 던져 넣어 그 도시 안에 있는 사람들을 감염시키고자 했던 예에서부터 영국이 미국 원주민과의 전쟁 중 천연두 바이러스로 오염된 담요를 원주민들에게 주었던 예, 그리고 제 2차 세계대전 중 일본이 만주 주민들을 대상으로 수많은 생물무기용 병원체를 시험한 일들을 생각해 볼 수 있다. 이렇듯 생물무기는 21세기형 무기로 각광받고 있지만, 이미 수세기 이전 혹은 더 오래 전에 이미 전쟁이나 살상을 위하여 개발 사용되어 왔다.

탄저균은 인수 공통 질병의 원인체로서 생물학적 테러나 실제 전투 상황에서 생물무기로 악용될 가능성이 가장 높은 병원균 중의 하나이다. 그 이유로서는 어느 토양에서나 포자로 존재하기 때문에 미생물에 대한 지식이 있는 사람이면 누구나 탄저균을 분리, 배양하여 포자를 얻을 수 있고 공기 중으로 살포하면 흡입탄저를 유도할 수 있어 높은 살상력의 심각한 타격을 줄 수 있다. 2001년 9.11테러 이후 미국 전역에 우편물을 통한 탄저테러가 발생하여 22명이 감염되고 5명이 사망하였다. 우편으로 배달된 2g의 탄저포자에는  $2.0 \times 10^{11} \sim 2.0 \times 10^{12}$ cfu의 포자가 함유되어 있는데 사람의  $LD_{50}$  균주에 따라 다르지만  $2.5 \times 10^3 \sim 5.5 \times 10^4$ cfu이므로 충분한 살상 능력을 가지고 있었음을 확인 할 수 있다. 탄저 포자는 배양액 1L에서  $1.0 \times 10^{11} \sim 1.0 \times 10^{14}$ cfu의 포자를 만들 수 있으므로 얼마나 쉽게 살상력이 매우 높은 생물무기를 만들 수 있는지 상상이 가능하다(4).





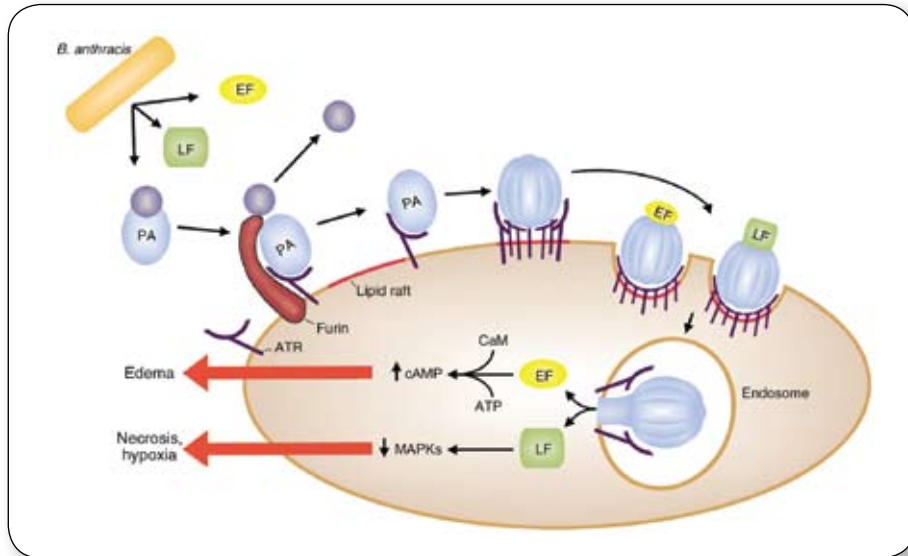
탄저균의 생물무기로 사용 예를 보면 1930년경에 일본은 탄저균을 이용한 생물 무기를 제작하였고(5), 1940년대에는 영국과 미국에서도 탄저 생물무기가 제조되었다(6). 실제로 탄저 생물무기가 사용된 것에 대한 예는 확실하지 않지만 일본이 2차 세계대전 당시에 중국에서 사용하였고(5), 1978년 Rhodesian Civil War에서 흑인이 소유한 가축에 대해 생물무기로 사용되었으며, 1차 세계대전시에도 독일이 동물에 대해 사용한 예는 널리 알려져 있다.

## 6. 탄저균의 독소

탄저균의 병원성은 탄저균이 갖고 있는 pXO1(174 kbp)과 pXO2(95 kbp)라는 두 개의 large plasmid에 의하여 발현된다. pXO1에는 두 종류의 독소인 LT(lethal toxin)과 ET(edema toxin)를 구성하고 있는 세 종류의 단백질의 유전암호가 있다 (7, 8). 이들 세 종류의 단백질은 LF(lethal factor, 87 kDa), PA(protective antigen, 83 kDa), EF(edema factor, 89 kDa)로 이루어지며 탄저균의 대수 증식기 동안에 생산된다. 독소를 구성하고 있는 세 종류의 단백질인 PA, LF, EF는 독립적으로는 독성을 나타내지 못하나 LF와 PA가 결합하여 LT로 작용하여 rat 등의 동물을 치사시키며 EF와 PA가 결합하여 ET로서의 활성을 나타내어 감염동물에 부종과 같은 탄저 특유의 증상과 징후를 나타내게 된다<그림 3>.

독소의 작용에서 EF는 adenylate cyclase로서 cyclic AMP(cAMP)의 비정상적인 생산을 촉매 함으로서 수분과 이온의 이동이 변화하게 되어 탄저 특유의 부종 증세를 나타내게 된다(9). 세포 내의 cAMP 농도가 너무 높으면 숙주세포에 치명적이지는 않지만 세포 증식이 억제된다. EF는 중성구(neutrophil)의 기능에 손상을 주는 것으로 알려지며 이로 인해 탄저 감염에 있어 염증작용의 활성화를 방해하는 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.

〈그림 3〉 독소의 세포 내 침투 과정

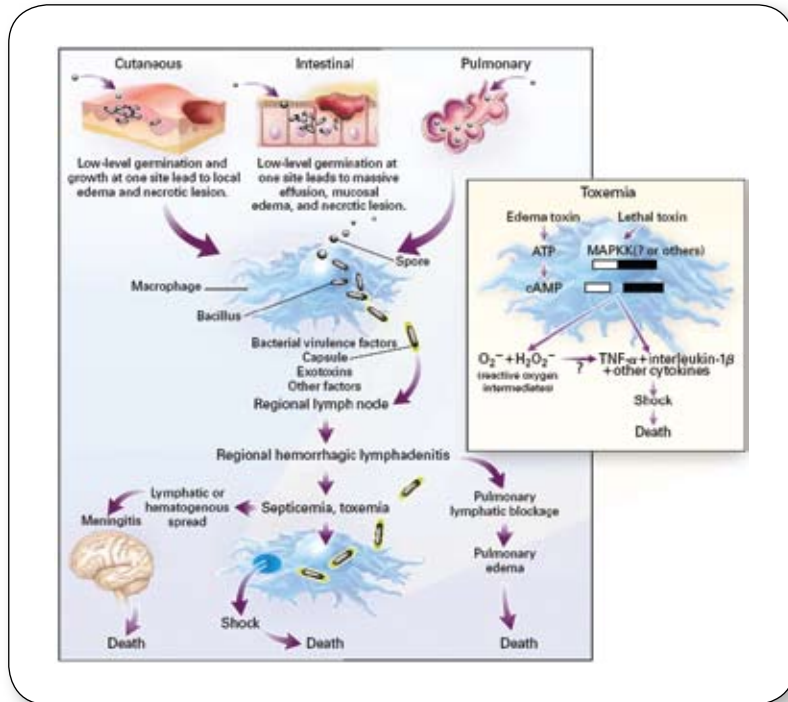


LF는 calcium 의존형 혹은 zinc 의존형 metalloenzyme endopeptidase로 알려지고 있다(10). 최근 Duesbery 등에 의하면 LF가 mitogen-activated protein kinase kinase(MAPKK) 1과 2의 두 아미노기를 절단하고 인산기를 결합시켜 다른 분자의 활성을 조절하는 일련의 과정들을 방해하게 된다. 이러한 신호전달과정은 세포의 증식, 성숙과 관련이 있는 것으로 알려진다. 하지만, 아직까지 LF의 정확한 작용기전은 알려지지 않고 있다.

마우스나 세포배양 모델을 기초로 하면 macrophage가 LT의 주된 목표이다. LT에 민감한 macro phage의 초기 반응은 tumor necrosis factor와 인터루킨-I의 과도한 합성이 일어나고 이것은 아마도 패혈증으로 인한 쇼크로 사망하게 되는 단계에 의한 죽음의 원인이 이러한 cytokine의 방출에 기인하는 것으로 알려져 있다 〈그림 4〉(11, 12).



〈그림 4〉 탄저의 병리생리학



## 7. 동물 탄저백신

1881년에 Pasteur, Toussaint, Greenfield는 약독화된 탄저 생균을 이용한 동물용 탄저 백신을 실용화하였다. 1935년 Stern박사는 현재 전 세계에서 사용되고 있는 백신의 모태인 stern주를 이용한 동물백신을 개발하였다. Stern주는 pXO2 플라스미드가 없는 변이주로서 약독화한 균주이기는 하지만 virulence가 남아 있기 때문에 종종 접종한 동물이 죽는 부작용을 가지고 있다.

## 8. 인간 탄저백신의 개발

최초의 사람에 대한 탄저백신은 소련에서 1940년에, 1950년대에 미국과 영국에서 개발되었고, 이후 중국과 이스라엘에서도 백신이 개발되었다. 러시아에서는 George Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology라는 기관에서 개발되었는데 중국에서 개발된 백신과 같이 약독화한 포자를 이용하는 생백신의 형태로 항원 성분만을 이용하는 성분백신보다 유효성이 높은 것으로 알려져 있지만 매우 높은 부작용이 보고되고 있다. 영국과 미국에서 개발된 백신은 pXO2 플라스미드가 결여된 변이주에서 방어항원(PA)만을 정제해 사용한 성분백신인데, 다른 독소 성분인 EF와 LF가 미량 섞여 있어 비교적 높은 비율의 부작용을 보이고 있다.

언급된 모든 인간을 대상으로 사용되는 탄저 백신의 경우 탄저균인 *Bacillus anthracis* 균을 직접 이용하여 배양하고 배양액으로 분비되는 항원을 분리·정제하거나 또는 세포 멸균과정을 거쳐 백신을 제조하고 있거나 포자를 회수하여 만들기 때문에 이와 같은 경우 배양이 매우 제한적이고 수율과 효능에 많은 문제점이 야기되고 있으며 배양액을 불활화 하는 경우에도 탄저 독소에 의한 감염의 가능성을 배제할 수가 없다. 아울러 병원성이 매우 높은 탄저균을 안전한 배양시설에서 배양하기 위하여 막대한 시설설비에 대한 투자는 필수적이다. 배양에 따르는 높은 위험성 때문에 국제적인 전문기관으로부터 생물무기협약에 따른 준수사항이나 이를 증명하기 위한 사찰 등이 이루어져야 하기 때문에 많은 어려움이 따른다(13, 14).

### (1) Anthrax Vaccine Absorbed(AVA) 백신

1970년 미국에서 승인을 받았으며 현재는 Emergent Biosolution사에서 생산하여 BioTrax®라는 상품명으로 판매되고 있다. Gulf전에 참전한 병사들에게 접종되었고 주한미군의 경우에도 접종이 된 백신이다. BioTrax®는 pXO2 플라스미드가 없어 독소는 분비하나 헤파는 생산하지 않는 비병원성 탄저균인 *B. anthracis* V770-NP-R의 배양액을 aluminum hydroxide 등으로 흡착하여 제조하고 있으며 이는 PA를 주성분으로 하며 제조조건에 따라 LF, EF 등 기타 기능이 알려지지 않은 성분이 미량 포함되는 것으로 알려져 있다(15).

비록 이 백신은 충분한 효능을 지닌 것으로 보고되고 있지만 몇 가지 제한점을 지니고 있다. 즉, 이 백신 생산용 균주는 spore를 생성할 수 있고 3가지 독소를 모두 생산할 수 있는 균주이며 생산 lot에 따라 PA 생산수준이 달라질 수 있다. 그리고 활성이 불분명한 PA의 단백효소 분획 성분들이 섞여 있을 수 있고, LF, EF 등 기타 세균의 생성물들이 포함되는 등의 제한점이 있다.

처음 접종한 뒤 2, 4주째에 추가접종을 2회 실시하고 그 후에도 6, 12, 18개월마다 면역을 실시하여야 하는데, 종합적으로 18개월 동안 6차례 연속 면역을 피하로 실시한다. 그리고 지속적으로 면역력을 유지하기 위해서는 매년 재접종이 필요하다(16). 이외에도 종종 통증이나 부종을 수반하는 국부적인 부작용의 우려가 있다. 또한, 동물실험 결과 모든 병원성 탄저균에 대해서 동일하게 방어력을 가지지는 못하였으며 live spore 백신보다 효능이 떨어지는 것으로 보고되기도 하였다(17, 18).

## (2) Anthrax Vaccine Precipitated(AVP) 백신

영국의 Health Protection Agency에서 개발되어 1979년에 승인을 받았다. pXO2 플라스미드가 없어 독소는 분비하나 협막은 생산하지 않는 비병원성 탄저균인 *B. anthracis* 34F2 배양액을 aluminum hydroxide 등으로 흡착하여 제조된 백신이다. 6개월 간격으로 총 3회 근육내 접종하고 매년 1회 추가 접종을 한다.

## (3) 새로운 탄저백신의 개발방향

최근 러시아, 이스라엘 등지에서는 독성이 제거된 생백신을 개발하여 사용하기 시작했으나 사람에 대한 생백신의 이용에는 아직까지 안전성 등에 대한 제약이 문제점으로 알려져 있고, AVA와 AVP의 경우에도 미량 포함되어 있는 LF와 EF에 의한 부작용이 알려져 있기 때문에 기존의 탄저 백신의 개선 필요성이나 새로운 탄저 백신 개발의 필요성을 강력하게 뒷받침해 준다. 새로운 탄저 백신은 안정성과 효능이 뛰어나고 부작용이 없어야 하며 주사 횟수는 최소한으로 하되 오랜 기간 면역효과를 지속할 수 있는 것이어야 한다.

유전자 재조합을 통해 PA만을 발현, 정제하여 항원으로 이용한 백신이 새로운 상  
기 기준을 충족하는 대안으로 판단되는데, 이러한 백신이 현재 미국의 Emergent  
Biosolution사와 PharmAthene사에서 개발 중이고<표 1>, 우리나라에서는 질병  
관리본부와 녹십자가 공동 연구를 통해 개발하고 있다.

〈표 1〉 미국의 백신 개발 현황

회사	백신	생산세포	명칭	현황
Emergent Biosolution	유전자 재조합 성분백신	<i>Bacillus</i>	rPA102	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaxgen사에서 L/하여 문제가 되었던 stability를 formulation을 바꿔 해결</li> <li>- 임상 2상 완료</li> </ul>
PharmAthene	유전자 재조합 성분백신	<i>E. coli</i>	Sparvax	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 투여경로 : Intramuscular absorbed into alhydrogel</li> <li>- 임상 2상 완료</li> </ul>

## 9. 녹십자의 탄저백신 개발 현황

질병관리본부는 1997년 탄저백신의 비축에 대한 필요성을 확인하고 연구를 시작해 1998년 백신 후보물질 및 생산균주를 자체 개발하였다. 이후 녹십자와 공동 연구를 추진하여 생산 공정 개발 및 비임상 시험을 마치고 2008년 10월에 임상 1상에 대한 IND를 받았다.

### (1) 개발전략

당사도 Emergent Biosolution사와 PharmAthene사와 같이 중요한 방어항원인 PA를 안정적으로 생산할 수 있는 재조합 균주의 개발 및 이로부터 정제한 재조합 PA를 이용한 백신 개발을 개발하고 있는데, 재조합 PA를 백신후보물질로 사용할 때의 장점은 1) 비병원성 균주를 숙주로 사용함에 따라 생산설비 투자를 최소화할 수 있으며, 2) 불필요한 LF, EF 등 독소성분이 오염되지 않고 PA만을 순수 생산·정제가 가능하고, 3) 생산량을 극대화하여 경제성을 높일 수 있다는 것이다.

## (2) 숙주세포 및 발현 벡터의 개발

당사의 탄저백신에서 숙주로 사용된 *B. brevis* 47-5Q는 47-5에서 유래된 uracil 요구 돌연변이주로서 야생주(wild type)인 47-5에 비해 형질 전환율이 높고 plasmid를 보다 안정되게 유지되는 것으로 보고되고 있다. 또 배양여액에서 단백질을 분해효소(protease)의 활성이 거의 없으며 일반 배지 상에서 자랄 때는 포자 상태로 되지 않는다. 벡터로 사용되는 pNU212는 5개의 promotor와 2개의 ribosome binding site로 인하여 강력한 발현시스템을 가지게 되어 생산량이 작은 다른 단백질의 발현에 유용하게 이용되기 때문에 선택하였다(19). 방어항원을 발현하는 플라스미드의 구조는 다음 그림과 같다(그림 5).

〈그림 5〉 PA발현 벡터의 유전자 모식도

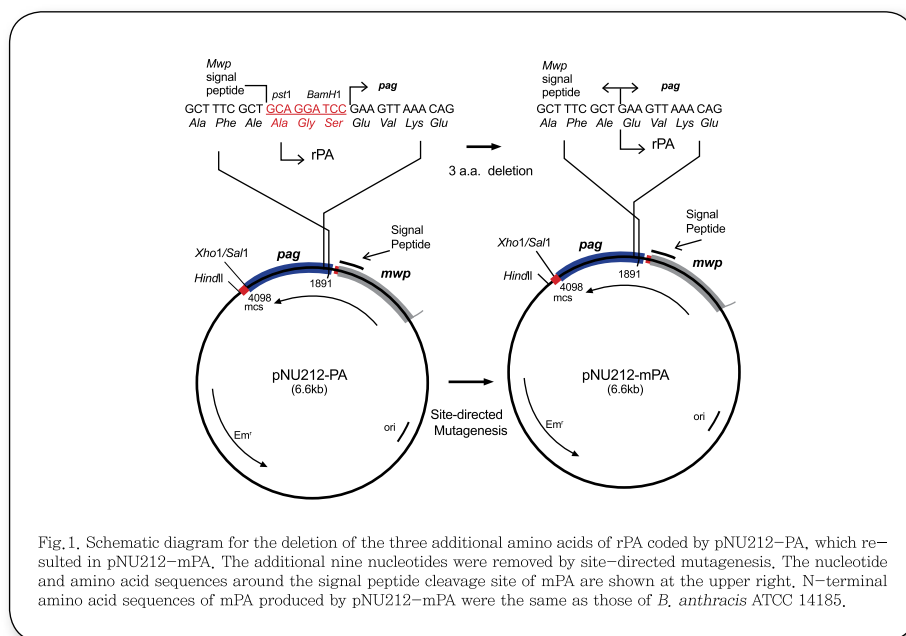
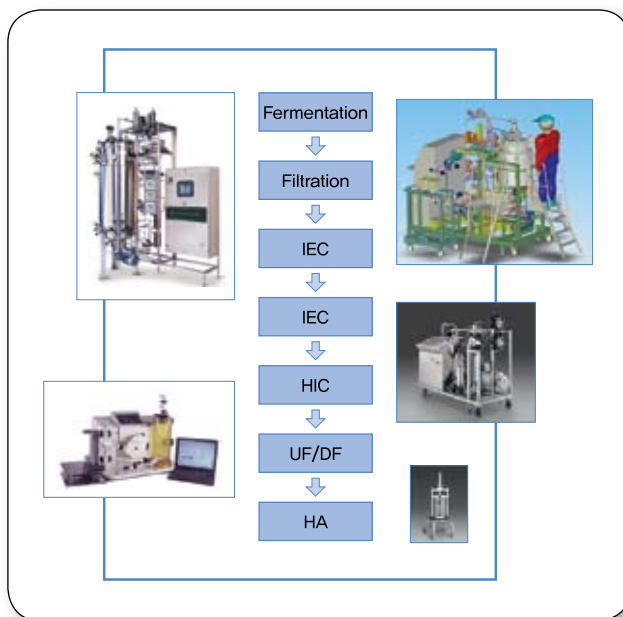


Fig. 1. Schematic diagram for the deletion of the three additional amino acids of rPA coded by pNU212-PA, which resulted in pNU212-mPA. The additional nine nucleotides were removed by site-directed mutagenesis. The nucleotide and amino acid sequences around the signal peptide cleavage site of mPA are shown at the upper right. N-terminal amino acid sequences of mPA produced by pNU212-mPA were the same as those of *B. anthracis* ATCC 14185.

### (3) 제조공정

제조공정은 그림과 같은 배양, 정제 공정을 개발하였다<그림 6>. 종 배양, 본 배양을 거쳐 얻은 발효액을 제균 여과 과정을 거치고 PA항원을 두 번의 Ion-exchange chromatography, Hydrophobic Interaction Chromatography 및 Hydroxy Apatite Chromatography를 거쳐 방어항원만 순수분리 정제한 후 면역증강제인 Alum hydroxide에 흡착하여 최종 완제품을 제조하였다<그림 7>.

〈그림 6〉 탄저백신 배양, 정제 공정



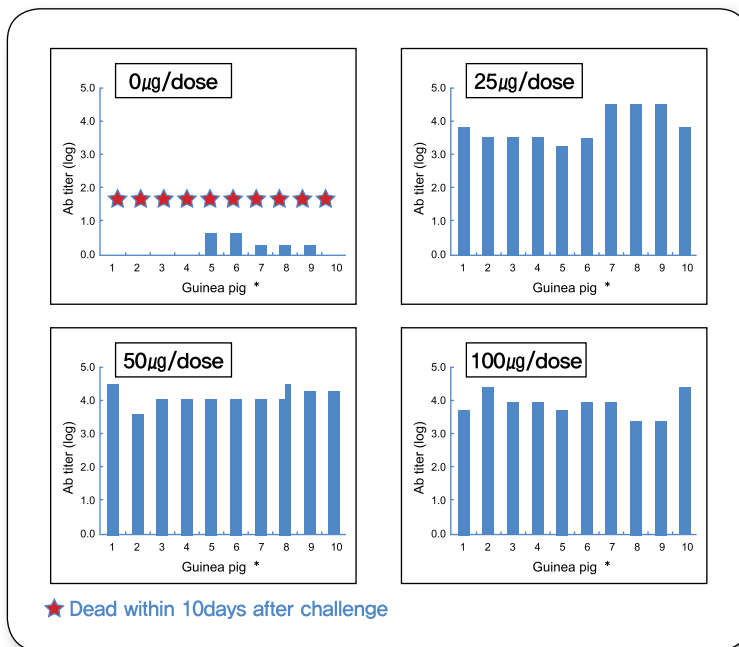
〈그림 7〉 제조된 탄저 백신



#### (4) 유효성 평가

유효성을 보기 위하여 방어항원을 25, 50, 100 $\mu$ g씩 4주 간격으로 2회 면역한 후에 치사량의 탄저포자를 공격 감염한 후 10일간의 생존 여부를 관찰한 결과, 백신을 투여하지 않은 대조군의 모든 기니픽은 3일 안에 폐사한 반면 면역한 모든 군의 기니픽은 100% 생존함을 확인하였다. 또한 면역한 후에 채혈한 혈청의 역가와 중화항체가에서 효율적인 면역반응이 유도됨을 확인하였다<그림 8>.

<그림 8> 탄저백신의 역가 및 방어효력



#### (5) 안정성의 평가

탄저백신의 물리화학적, 면역학적, 생물학적 특징의 보존성을 확인하기 위하여 안정성 시험을 비임상 3 lot를 가지고 수행하였다. 2~8 $^{\circ}$ C의 보관온도에서 12개월 동안 안정하다는 결론을 얻었다.



## (6) 임상 1상에 대한 IND 승인과 임상 1상의 진행 현황

당사는 2008년 8월에 탄저백신의 임상 1상에 대한 IND 서류를 식품의약품 안전청에 제출하였고 보완자료를 추가로 제출한 후 10월 30일에 승인을 받았다. 임상 1상은 서울대학교 병원에서 건강한 사람을 대상으로 50 $\mu$ g/dose와 100 $\mu$ g/dose로 근육 투여하여 안전성 및 면역원성을 평가하는 것을 목적으로 하며 2009년 2월에 투여되어 임상이 진행 중이다.

## 10. 맺음말

1972년 국제사회는 살상용의 미생물과 독소의 개발을 금하는 생물무기금지협약을 맺었지만 이미 세계의 강대국들인 미국, 러시아, 일본, 중국 그리고 북한은 많은 생물무기를 개발하여 실전에 사용할 수 있도록 비축한 것으로 예견된다. 그러나 이러한 현실에도 불구하고 4대 강국과 북한에 마주한 우리나라는 대량살상 생물무기에 대해 무방비로 노출되어 있다.

탄저는 어느 곳의 토양에서도 쉽게 분리되어 생물무기로 쓰일 가능성이 제일 높으며 9.11 테러에서도 보았듯이 치사율이 매우 높기 때문에 군인뿐 아니라 민간인에 대한 바이오테러 등 유사시를 대비한 백신의 비축이 필수적이다. 미국에서는 총 50,000만 dose를 비축하는 프로그램을 진행 중이며 외국에 파견되는 군인은 백신 접종이 필수이므로 국가적인 대비체계를 잘 갖추고 있다. 한국에서도 독십자가 빠른 시일 내에 탄저백신 개발을 완료하고 국가 차원에서의 백신 비축이 되기를 희망한다.



## 11. 참고문헌

- (1) Stembach G.(2003). The history of anthrax, J Emerg Med, 24(4) : 463-467.
- (2) 김호훈, 신영학, 강연호, 유천권, 박심선, 김동진(1994). 국립보건원보 제 31권 1호 : 36-47
- (3) J. Guillemin. Anthrax : the investigation of a deadly outlook. Berkeley: University of California Press ; 1999
- (4) TV Inglesby, T O' Toole, DA Handerson, JGBrtlett, MS Ascher, E Eitzen, AM Friedlander, J gerberding, J Hauer, J Hughes, et al : Anthrax as a biological weapon(2002) : updated recommendations for management. JAMA 2002, 287 : 2236-2252
- (5) Williams P, Wallace D : Japan' s Secret Biological Warfare in World War II . New York, The Press, 1989
- (6) Bernstein BJ : Churchill' s secret biological weapons. Bull Act Sci 43 : 46,1987
- (7) Mikesell, P., B. E. Ivins, J. D. Ristroph, and T. M. Dreier(1983). Evidence for plasmid-mediated toxin production in *Bacillus anthracis*. Infect. Immun. 39(1) : 371-376.
- (8) Pezard, C., P. Berche, and M. Mock(1991). Contribution of individual toxin components to virulence of *Bacillus anthracis*. Infect. Immun. 59(10) : 3472-3477.
- (9) Gordon VM, Young WW Jr, Lechler SM, Gray MC, Leppla SH, Hewlett EL(1989). Adenylate cyclase toxins from *Bacillus anthracis* and *Bordetella pertussis*. Different processes for interaction with and entry into target cells. J Biol Chem. 264(25) : 14792-14796.
- (10) Hammond, S. E., and Hanna, P. C. (1998). Lethal factor active-site mutations affect catalytic activity in vitro. Infect. Immun. 66 : 2374 - 2378.

- (11) Duesbery, N. S., Webb, C. P., and Leppla, S. H(1998). Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science*, 280 : 734-737.
- (12) Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. (1999) Anthrax. *N Engl J Med*, 341(11) : 815-826.
- (13) Baillie L, A Moir, R Manchee(1998). The expression of the protective antigen of *Bacillus anthracis* in *Bacillus subtilis*. *J Appl Microbiol* 84 : 741-746.
- (14) Chase HA(1994). Purification of proteins by adsorption chromatography in expanded bed. *Trends Biotechnol* 12 : 296-303.
- (15) Puziss, M., L. C. Manning, J. W. Lynch, E. Barclay, I. Abelow, and G. G. Wright. (1963). Large-scale production of protective antigen of *Bacillus anthracis* in anaerobic cultures. *Appl. Microbiol.* 11 : 330-334.
- (16) Brachman, P. S., H. Gold, S. A. Plotkin, F. R. Ferkety, M. Werrin, and N. R. Ingraham(1962). Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am. J. Public Health*, 52(4) : 632-645.
- (17) Little, S. F., and G. B. Knudson(1986). Comparative efficacy of *Bacillus anthracis* live spore vaccine and protective antigen vaccine against anthrax in the guinea pigs. *Infect. Immun.* 52(2) : 509-512.
- (18) Turnbull, P. C., M. G. Broster, J. A. Carman, R. J. Manchee, J. Mel-ling(1986). Development of antibodies to protective antigen and lethal factor components of anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. *Infect. Immun.* 52(2) : 356-363.
- (19) Gi-eun Rhie, Young-Mia Park, Jeong-hoon Chun, Cheon-Kwon Yoo, Won-Keun Seong, Hee-Bok Oh(2005). Expression and secretion of the protective antigen of *Bacillus anthracis* in *Bacillus brevis*. 42 : 331-339

# 코노독소의 독성 기작과 산업화 가능성

金 顯 又

부경대학교 자원생물학과 교수

## 1. 청자고동(Cone Snail, Conus)과 코노독소(Conotoxin)

### (1) 코노독소의 역사

코노독소(Conotoxin)는 청자고동으로부터 생산되는 독소이다. 청자고동은 대부분이 인도 및 태평양의 열대 및 아열대성(22~29℃) 해안에 서식하는 연체동물이다. 인간과 청자고동에 관한 이야기는 다른 연체동물과는 조금 다르다. 옛날부터 굴이나 다른 고동들은 먹기 위해서 포획을 하였지만, 청자고동은 그들이 가지고 있는 다양한 무늬 때문에 주로 장신구를 목적으로 채취가 이루어졌다<그림 1>. 청자고동에 대한 기록은 인류문명의 역사와 함께 오래전으로 거슬러 올라간다. 가장 오래된 도시 문명을 가졌다고 생각되는 메소포타미아 문명의 Uruk에서 5,000년이 넘는 청자고동으로 만들어진 목걸이가 발굴되었다. 중세에 들어와서 유럽의 상인들은 식민지에서 다양한 형태의 청자고동들을 수집하였다.

<그림 1> 다양한 무늬의 청자고동들

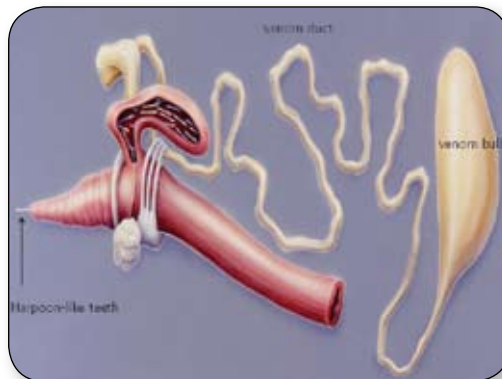


현재 가장 값비싼 청자고동은 바다의 영광(Glory of the Sea)이라는 이름이 붙은 1838년도에 필리핀에서 처음 채집된 세 개의 *Conus gloriamaris*인데 1960년도에 개당 당시 차 한대 값에 맞먹는 2000달러에 거래되기도 하였다. 최근에는 잠수기술의 발달로 더 많은 *Conus gloriamaris*가 잡히면서 100달러 이하로도 구매가 가능하게 되었다. 청자고동을 수집하는 잠수부들은 이들의 독이 얼마나 치명적인지를 잘 알고 있었다. 코노독소 중 인간을 사멸시킬 정도의 치명적인 독소를 가지고 있는 종은 생각보다 많지 않다. 가장 치명적인 청자고동 중 하나는 *Conus geographus*인데, 이들은 일명 담배고동(Cigarette snail)이라고 불린다. 일단 한번 쏘이면 담배를 한 개비 다 피기 전에 죽는다는 이야기가 알려질 정도로 이 고동이 얼마나 맹독성인지 알 수가 있다. 1935년 27세의 청년이 이 청자고동에 쏘인 뒤 60분 만에 사망한 경우를 포함하여 1980년대까지 약 10여명이 이 청자고동에 의해 사망한 것으로 알려졌다. 또 다른 위험한 종은 *Conus textile*로 몇 건의 사망 기록이 전해지고 있다.

## (2) 청자고동의 독소 생성 기관

현재까지 알려진 청자고동의 종류는 500종이 알려져 있으며 모두가 육식성 포식자이다. 대부분은 아주 잘 발달된 독소 전달 시스템을 가지고 있는데 독소를 생성하며 저장하는 독소관(venom duct), 독소를 전달하는 무기인 치설, 그리고 독소관으로부터 작살 모양의 치설(harpoonlike teeth)까지 이동시켜주는 독소낭(venom bulb)으로 나눌 수 있다<그림 2>.

〈그림 2〉 청자고동의 독소 전달 기관



### (3) 코노독소의 구조

청자고동이 생산하는 코노독소(conotoxin)는 그들이 취하는 먹이에 따라 다르다. 주로 지렁이와 같은 벌레를 먹는 종들(Verminvorous), 연체동물을 잡아먹는 종들(Molluscivorous), 그리고 어류를 잡아먹는 종들(Piscivorous)로 나눌 수 있는데 그 중 같은 척추동물인 어류를 잡아먹는 종이 생산한 독소가 일반적으로 가장 인간에게 치명적인 것으로 알려진다. 일반적으로 한 종의 청자고동은 하나의 독소를 생산하는 것이 아니라 100종이상의 다른 독소가 섞여 있는 일종의 카테일의 형태로 독소를 생산하기 때문에 전 세계에 존재하는 코노독소의 종류는 50,000종 이상이 될 것으로 생각된다(Olivera 1997, Terlau et al. 2004).

코노독소는 단백질성 독소이기 때문에 DNA에 암호화되어 있다. 다양한 청자고동으로부터 독소 유전자들이 분석되어 현재는 일반적으로 적용할 수 있는 규칙이 발견되었다. 첫째, 코노독소는 비교적 작은 분자량을 가지고 12~30개의 아미노산으로 이루어져 있다. 아래 <표 1>에서 보이듯이 다른 펩타이드성 독소는 40~80개의 아미노산으로 이루어져 있는 것과 비교하여 상대적으로 아주 작은 크기의 독소이지만 유사한 종에서의 코노독소들의 다양성과 특이성으로 인해 다양한 독성을 가질 수가 있다(Olivera et al. 1999).

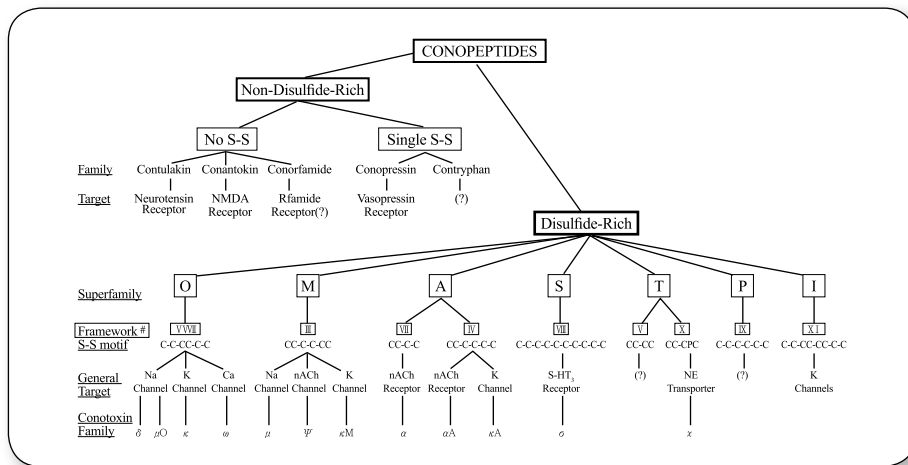
<표 1> 아세틸콜린 수용체의 종류와 이들의 기능적 subunit의 조합

Neuronal-type					Muscle-type
I	II	III			IV
$\alpha 9, \alpha 10$	$\alpha 7, \alpha 8$	1	2	3	$\alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma, \epsilon$
		$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 6$	$\beta 2, \beta 4$	$\beta 3, \alpha 5$	

둘째, 코노독소는 Hydroxyproline, 당화(O-glycosylation), 6-br-Trp,  $\gamma$ -carboxy-Glu, D-amino acid 등 다양한 형태의 변형된 아미노산을 가지고 있다(Craig et al. 1998 ; Jimenez et al. 2004). 코노독소가 목적으로 하는 수용체는(target receptor) 시스테인(cysteine)의 수와 각 시스테인 잔기사이의 거리에

따라 다른데, 이는 작은 분자량의 코노독소의 시스테인 잔기가 이황결합(disulfide bond)를 이루어 기본적인 3차 구조를 결정하는데 중요하기 때문이다. <그림 3>은 현재까지 밝혀진 코노독소의 종류와 각각의 표적 수용체를 나타낸 것이다.

〈그림 3〉 코노독소의 구성



출처 : Olivera BM et.al, Physiol Rev. 2004;84(1) : 41-68.

앞에서 기술하였듯이 하나의 청자고동은 100가지 이상의 다양한 독소를 생산한다. 이 독소는 크게 세 가지의 그룹으로 분리될 수 있는데, 하나는 속공독소군 “lightning-strike cabal” 로써 주로 칼륨채널(K channel)을 막음과 동시에 나트륨이온채널(voltage-gated Na channel)의 불활성화를 막는 기작을 통해 Na<sup>+</sup> 이온이 계속하여 세포 안으로 들어오게 하여 먹이가 움직일 수 없도록 하는 것이다 (Terlau et al, 1996). 두 번째는 동력억제군 “motor cabal” 으로 속공독소군보다 느리게 이루어지며 전체적인 신경근연접(neuromuscular junction)의 신호전달을 억제한다. 또한, 일부 청자고동은 감각기관의 전달을 교란시켜 어류들이 움직임이 둔해지고 바로 잡아먹힐 수 있도록 하는 열반독소군(nirvana cabal)을 가지고 있기도 하다(Olivera et al, 2001).



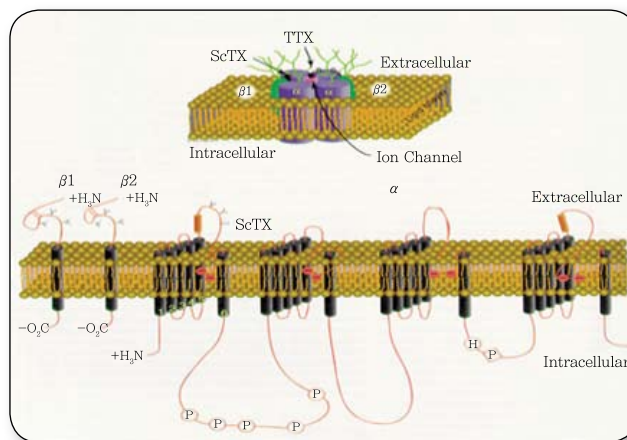
## 2. 전위의존적 이온채널(Voltage-gated ion channel)을 목적으로 하는 코노독소

### (1) 나트륨이온채널 표적 코노독소(Na Channel-Targeted Toxins)

#### ① 나트륨이온채널의 구조

나트륨이온채널은 전기적으로 활동전위(Action Potential)를 발생하여 신경을 전달한다. 최근까지 10가지의 다른 타입의 나트륨채널이 존재함이 밝혀졌고 약리학적 분류는 고전적으로 가장 잘 알려진 나트륨채널 차단제(blocker)인 복어독(tetrodotoxin, TTX)에 민감한 타입과 민감하지 않은 타입으로 나뉜다(Ogata et al, 2002). 나트륨채널은 칼슘채널과 마찬가지로 4개의 영역(domain)으로 이루어진 긴 단백질이다(그림 4).

〈그림 4〉 나트륨 이온 채널 단백질의 구조



출처 : [http://sitemaker.umich.edu/lisom.lab/research\\_overview](http://sitemaker.umich.edu/lisom.lab/research_overview)

#### ② 나트륨이온채널을 목적으로 하는 코노독소

##### 가. $\mu$ -conotoxins

$\mu$ -conotoxins은 원래 *C. geographus*로부터 분리되었고 22~25개의 아미노산과 6개의 시스테인 잔기로 이루어져 있다(그림 2). 이 독소는 나트륨채널

의 복어독이 결합하는 곳과 같은 곳인 site I과 반응하는 것으로 밝혀졌다. 대표적인 독소는  $\mu$ -conotoxinGIIIA and GIIIB인데  $\mu$ -GIIIA는 골격근의 나트륨채널(Nav1.4)을 특이적으로 방해한다.  $\mu$ -PIIA는 *C. purpurascens*로부터 분리하였는데  $\mu$ -GIIIA와 달리 나트륨채널을 비가역적으로 방해하여 약리학 적 연구에 많이 이용되고 있다.

#### 나. $\mu$ O-과 $\delta$ -conotoxins

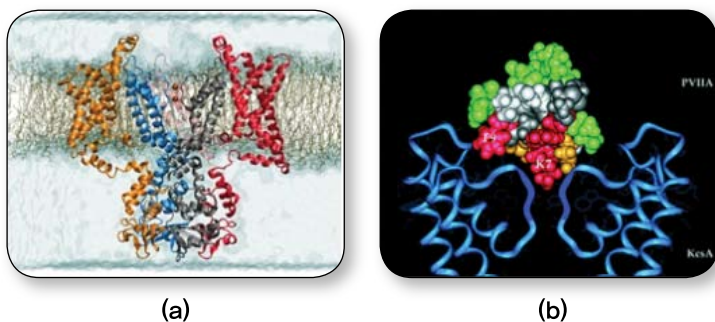
$\mu$ O-과  $\delta$ -conotoxins은 드물게 소수성(hydrophobic) 펩티드이다. 31개의 아미노산으로 이루어진  $\mu$ O-MrVIA는 *C. marmoreus*로부터 분리되었으며 saxitoxin과 경쟁적으로 붙지 않는 것과 이황결합으로 이루어진 펩티드의 3차 구조가  $\mu$ -conotoxin 보다는  $\omega$ -conotoxin에 더 비슷하다.

## (2) 칼륨채널을 표적으로 하는 코노독소(K channel-Targeted toxins)

### ① 칼륨채널의 구조

칼륨채널은 휴지상태의 막전위차를 되돌려 다시 활동전위를 일으키는데 중요한 요소이다. 현재 약 80 가지 이상의 칼륨채널이 밝혀졌으며 4개의 subunit이 동일한 종류 혹은 다른 종류와 함께 기능적으로 활성을 가진다(Armstrong 2003)〈그림 5〉.

〈그림 5〉 (a) 칼륨채널 단백질의 구조 모형, (b)  $\kappa$ -conotoxin PVIIA이 칼륨채널(KcsA K channel)의 입구에 결합하는 모델



출처 : Olivera BM et.al, Physiol Rev. 2004;84(1) : 41-68.

## ② 칼륨채널을 목적으로 하는 코노독소 : kA-와 kM-conotoxin

kA-conotoxin은 구조적으로 kM-conotoxin과는 다르다. 이항결합의 구조로 보면 kA-conotoxin은 구조적으로  $\alpha$ -conotoxin과 유사하고 kM-conotoxin은 오히려  $\mu$ -conotoxin과 유사하다(그림 2). 대표적인 kA-conotoxin은 *C. striatus*로부터 분리한 kA-SIVA이다. 전기 생리학적 실험결과로 칼륨채널의 일종인 shaker에 micromolar 수준으로 방해를 하는 것이 밝혀졌다. 하지만 아직 인간의 어떤 칼륨채널이 정확히 이 독소와 결합하는가는 밝혀지지 않고 있다. 대표적 kM-conotoxin의 일종으로 kM-RIIK가 있는데 이는 *C. radiatus*로부터 분리한 것이다. kM-RIIK는 어류의 칼륨채널인 TSha1를 20nM 수준으로 방해하며 나트륨채널에는 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다.

## (3) 칼슘채널 표적 코노독소(Ca Channel-Targeted $\omega$ -conotoxin)

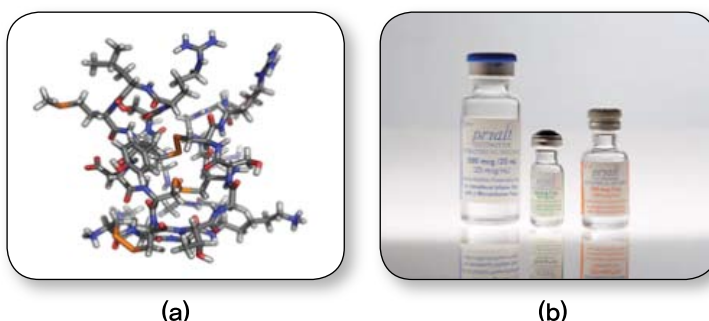
칼슘 신호전달 과정은 신경전달물질의 분비와 같은 다양한 생리학적 반응에 관련되어 있다. 전위의존성 칼슘채널(voltage-gated Ca channel)은 탈분극에 반응하여 칼슘이 유입되도록 한다. 칼슘채널은 4-5개의 subunit으로 이루어져 있으며 생리학적, 약리학적 특성에 따라 L-, N-, P-, Q-, R-, 그리고 T-type으로 나눌 수 있다(Jiang et al, 2002).

### ① 칼슘채널을 목적으로 하는 코노독소

대표적인 칼슘채널을 방해하는 코노독소는  $\omega$ -conotoxin으로 오늘날까지 가장 많이 연구되고 실용화된 코노독소이다. *C. magus*로부터 분리한  $\omega$ -MVIIA는 N-type 칼슘채널을 특이적으로 방해하는데 이를 임상적으로 연구하여 최근 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)의 승인을 받았다. 이 약의 일반명은 Ziconotide이며 상표명은 Prialt로 판매된다(그림 6). 모르핀보다 1,000배 이상 강한 진통제로서 투여되는 이 약은 시판 6개월 만에 6천만 달러의 매출을 내기도 하였다. 또한, *C. catus*로부터 분리한  $\omega$ -CVID도 현재 임상단계를 거치고 있다. 특히, 이 독소들은 기존의 모르핀에서와 같이 지속적으로 양을 늘려야 하는 문제점이 없어 지속적으로 사용할 수 있는 장점이 있다. 따라서 말기암환자나 일반적

인 진통제로 효과를 보지 못하는 환자들에게 처방할 수 있는 아주 뛰어난 약물이 라고 할 수 있다.

〈그림 6〉 (a)  $\omega$ -MVIIA의 분자구조 (b) 시판되고 있는 Ziconotide 주사제

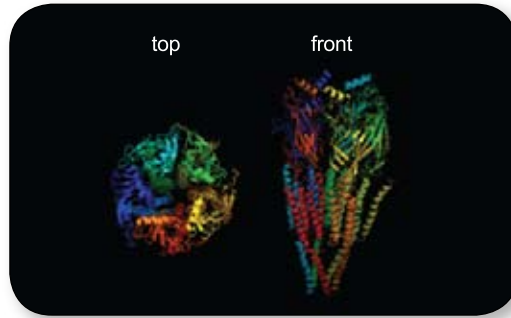


### 3. 리간드 의존성 이온채널(ligand-gated ion channel)을 목적으로 하는 코노독소

리간드 의존성 이온채널은 빠른 시냅스 전달을 조절한다. 또한, 이들은 서로 비슷한 구조를 가지고 있으면서도 각각 아세틸콜린(acetylcholine), 세로토닌(serotonin), GABA, glycine 등에 의해 활성화되어 채널이 열리게 된다. 일반적인 구조는 다섯 개의 subunit으로 이루어져 기능적인 채널을 형성하게 된다〈그림 7〉.

코노독소는 현재까지 주로 세 가지의 리간드 의존성 이온채널을 방해하는 것으로 알려져 있다. 첫째는 5-hydroxytryptamine(5-HT<sub>3</sub>) 수용체이고 둘째는 니코틴 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptor), 세 번째 일부 코노독소는 글루탐산 수용체의 일종인 NMDA수용체를 방해하는 것으로 알려졌다. 현재까지 알려진 5-hydroxytryptamine(5-HT<sub>3</sub>) 수용체와 결합하는 코노독소는  $\sigma$ -conotoxin GVIIIA가 유일하며 NMDA 수용체와 결합하는 코노독소는 conantokin으로 -G, -T, -R, -L의 네 종이 밝혀져 있다. 상대적으로 가장 많이 연구된 수용체는 아세틸콜린 수용체이다.

〈그림 7〉 5개 subunit으로 이루어진 니코틴아세틸콜린 수용체의 입체구조



출처 : Unwin, N. (2005). J.Mol.Biol, 346 : 967

가장 잘 알려진 니코틴아세틸콜린 수용체를 목적으로 하는 코노독소는  $\alpha$ -conotoxin이다. 지금까지 약 1,000가지 이상의  $\alpha$ -conotoxin이 존재함이 밝혀졌고 약리학적으로 중요한 다양한 아세틸콜린 수용체의 조합을 연구하는데 중요하게 연구가 되어 왔다(McIntosh et al. 1999). 현재까지는 아직 기능적으로 활성을 나타내는 5개의 subunit의 조합을 완전히 이해하지 못하고 있다. 지금까지 알려진 조합은 앞 쪽에 소개된 〈표 1〉과 같다. 또한, 흥미로운 사실은 각각의  $\alpha$ -conotoxin은 subunit에 특이적으로 결합한다는 것이다. 〈표 2〉는 각 subunit사이에 결합하는 특정 코노독소들을 나열한 것이다.

〈표 2〉 특정 아세틸콜린수용체에 결합하는 코노독소들

Peptide	Nicotinic Receptor Specificity	Sequence	Species
$\alpha$ - MI	$\alpha_1\delta \gg \alpha_1\gamma$	GRCCHPACGKNYSC*	<i>C. magus</i>
$\alpha$ - EI	$\alpha_1\gamma \cong \alpha_1\delta$	RDOCCYHPTCNMSNPQIC*	<i>C. ermineus</i>
$\alpha$ - AulB	$\alpha_3\beta_4$	GCCSYPPCFATNPDC*	<i>C. aulicus</i>
$\alpha$ - MII	$\alpha_3\beta_2 \cong \alpha_6\beta_2\beta_2$	GCCSNPVCHLEHSNLC*	<i>C. magus</i>
$\alpha$ - PIA	$\alpha_6\beta_2\beta_3 \gg \alpha_3\beta_2$	RDPCCSNPVCTVHNPQIC*	<i>C. purpurascens</i>
$\alpha$ - ImI	$\alpha_7$	GCCSDPRCAWRC*	<i>C. imperialis</i>
$\alpha$ - ImII	$\alpha_7$	ACCSDRRRCRWRC*	<i>C. imperialis</i>
$\alpha$ - PnIA	$\alpha_3\beta_2$	GCCSLPPCAANNPDYC*	<i>C. pennaceus</i>
$\alpha$ - PnIB	$\alpha_7$	GCCSLPPCALSNPDYC*	<i>C. pennaceus</i>

출처 : Olivera BM et.al, Physiol Rev. 2004;84(1) : 41-68.

## 4. 결 론

앞에서 설명하였듯이 다양한 코노독소의 공통된 독소 기작은 신경독소로서 다양한 신경 이온 채널을 방해하거나 촉진함으로써 마비를 일으킨다는 것이다. 이들은 또한 적절히 개발하면 좋은 의학적 기능을 할 수 있다는 것도 알려졌다. 앞에서 설명한  $\omega$ -MVIIA와  $\omega$ -CVID는 강력한 진통제로 개발되었고 conantokin-G와 contulakin-G는 각각 간질과 진통제로 개발되었다. 옛말에 ‘독도 적당히 쓰면 약이 된다’라는 말이 바로 코노독소를 두고 한 말처럼 보인다. 현재 코노독소는 생물무기금지협약에 주요 관리 대상 독소로 지정되어 있다. 비록 코노독소가 강한 독성을 가지고 있지만 이들이 펩티드성 고분자 독소이기 때문에 다른 독소와 다르게 공기를 통한 매체로는 전달되지 않고 또한 구강섭취를 통해서 크게 독성을 일으키기 위해서는 많은 양의 독소가 필요하다.

같은 단백질성 독소 중에서도 코노독소의 독성은 보툴리눔독소(Botulinum toxin)에 비해 약 5,000배 이하이다(표 3). 따라서 현재의 독성을 일으킬 수 있는 경로는 주사제와 같은 직접 투여 방법 외는 별다른 방법이 없다. 하지만 다른 종류의 매개체를 이용하여 인간에 투여할 수 있는 가능성도 배재할 수 없다. 실제로 구 소련에서 코노독소의 유전자를 천연두 바이러스로 형질전환을 하여 바이러스를 이용한 생물무기 개발을 시도했다는 정보도 있다. 물론 이 연구는 실패로 끝났지만 다양한 매개체의 개발은 언제든 가능할 수 있다. 이런 위험성이 일부 존재하지만 코노독소는 적절한 관리를 통한 연구가 이루어진다면 우수한 의약품을 개발할 수 있는 주요한 생물자원이다. 위에서 이미 설명하였듯 코노독소는 아직도 많은 의약품으로서의 가능성을 가지고 있고 아직도 일부만이 연구된 상태로 우리나라에서도 연구를 통해서 제 2의 Prialt(미국 Elan社가 개발한 진통제)를 개발할 수 있는 가능성이 있다. 정부와 많은 연구자의 관심이 지속되어야 할 것으로 생각된다.




〈표 3〉 실험쥐를 통하여 본 독성물질의 사망률

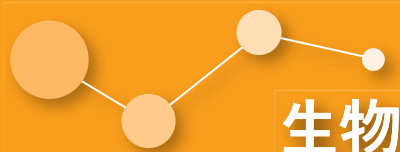
Agent	LD50(g/kg)	Molecular Weight	Source
Botulinum Toxin	0.001	150,000	Bacterium
Shiga Toxin	0.002	55,000	Bacterium
Tetanus Toxins	0.002	150,000	Bacterium
Abrin	0.04	65,000	Plant(Rosay Pea)
Diphtheria Toxin	0.1	62,000	Bacterium
Maitotoxin	0.1	3,400	Dinoflagellate
Palytoxin	0.15	2,700	Marine Soft Coral
Ciguatoxin	0.4	1,000	Fish/Marine Dinoflagellate
Textilotoxin	0.6	80,000	Elapid Snake
C. perfringens toxins	0.1–5.0	35,000–40,000	Bacterium
Batrachotoxin	2	539	Atto–Poison frog
Ricin	3	64,000	Plant(Castor–Bean)
Conotoxin	5	1,500	Cone Snail
Taipoxin	5	46,000	Elapid Snake
Tetrodotoxin	8	319	Puffer Fish
Tityustoxin	9	8,000	Scorpion
Saxitoxin	10.0(Inhal; 2.0)	299	Marine Dinoflagellate
VX	15	267	Chemical Agent
SEB(Rhesus/Aerosol)	27.0(ED50pg)	28,494	Bacterium
Anatoxin–A(s)	50	500	Blue–Green Alga
Microcystin	50	994	Blue–Green Alga
Soman(GD)	64	182	Chemical Agent
Sarin(GB)	100	140	Chemical Agent
Aconitine	100	647	Plant(Monkshood)
T–2 Toxin	1,210.00	466	Fungal Mycotoxin

출처 : <http://www.usamriid.army.mil/education/defensetox.html>

## 5. 참고문헌

- (1) Armstrong, C.M., 2003. Voltage-gated K channels. *Sci STKE* 2003, re10.
- (2) Craig, A.G., Zafaralla, G., Cruz, L.J., Santos, A.D., Hillyard, D.R., Dykert, J., Rivier, J.E., Gray, W.R., Imperial, J., DelaCruz, R.G., Sporning, A., Terlau, H., West, P.J., Yoshikami, D., Olivera, B.M., 1998. An O-glycosylated neuroexcitatory conus peptide. *Biochemistry* 37, 16019–16025.
- (3) Jiang, Y., Lee, A., Chen, J., Cadene, M., Chait, B.T., MacKinnon, R., 2002. Crystal structure and mechanism of a calcium-gated potassium channel. *Nature* 417, 515–522.
- (4) Jimenez, E.C., Watkins, M., Olivera, B.M., 2004. Multiple 6-bromotryptophan residues in a sleep-inducing peptide. *Biochemistry* 43, 12343–12348.
- (5) McIntosh, J.M., Santos, A.D., Olivera, B.M., 1999. Conus peptides targeted to specific nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Annu Rev Biochem* 68, 59–88.
- (6) Ogata, N., Ohishi, Y., 2002. Molecular diversity of structure and function of the voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. *Jpn J Pharmacol* 88, 365–377.
- (7) Olivera, B.M., 1997. E.E. Just Lecture, 1996. Conus venom peptides, receptor and ion channel targets, and drug design: 50 million years of neuropharmacology. *Mol Biol Cell* 8, 2101–2109.
- (8) Olivera, B.M., Cruz, L.J., 2001. Conotoxins, in retrospect. *Toxicon* 39, 7–14.
- (9) Olivera, B.M., Walker, C., Cartier, G.E., Hooper, D., Santos, A.D., Schoenfeld, R., Shetty, R., Watkins, M., Bandyopadhyay, P., Hillyard, D.R., 1999. Speciation of cone snails and interspecific hyperdivergence of their venom peptides. Potential evolutionary significance of introns. *Ann N Y Acad Sci* 870, 223–237.

- 
- (10) Terlau, H., Olivera, B.M., 2004. Conus venoms : a rich source of novel ion channel-targeted peptides. *Physiol Rev* 84, 41–68.
  - (11) Terlau, H., Shon, K.J., Grilley, M., Stocker, M., Stuhmer, W., Olivera, B.M., 1996. Strategy for rapid immobilization of prey by a fish-hunting marine snail. *Nature* 381, 148–151.



## 生物武器관련 情報

### ◆ 조류독감 등 각종 인플루엔자 바이러스 예방 항체 개발

2월 24일 캘리포니아 Burnham 의학연구소 연구팀이 'Nature Structural & Molecular Biology 저널'에 밝힌 연구결과에 의하면 바이러스 등 외부 침입자에 달라붙는 인체 면역단백질인 항체가 조류독감 등을 예방하는데 사용될 수 있는 것으로 나타났다.

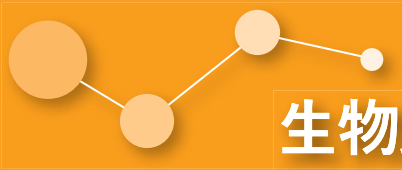
쥐를 대상으로 한 연구결과 이 같은 항체가 H5N1 조류독감 외 H1N1을 비롯한 다른 여러 종의 인플루엔자 바이러스를 중화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 또한, 이 같은 새로운 백신이 바이러스 내 변이를 덜 일으키며 여러 종의 바이러스 균종에 공통인 부분에 달라붙는 것으로 나타났다.

연구팀은 이러한 연구결과를 바탕으로 최근 새로이 출몰하고 있는 H3N2 등 균종을 포함한 6종의 바이러스 균주를 중화시킬 수 있는 다른 단가항체를 개발해 내길 희망한다고 밝혔다(메디컬투데이, 2009. 2. 24).

### ◆ 에볼라 바이러스 백신, 동물시험 성공

Southwest Foundation for Biomedical Research의 과학자들이 곤충의 세포에서 세계에서 가장 위험한 바이러스인 에볼라(Ebola)로부터 사람들을 보호하는 백신을 만들어냈다고 'Virology'에 발표했다. 논문의 주요 저자 중 한명인 Ricardo Carrion 박사는 "이번 논문의 백신은 안전하고 효과적이었을 뿐만 아니라 생산도 기존 제약산업에서 채용된 방식으로 만들어 낼 수 있다."라고 설명했다.

에볼라 바이러스는 심한 출혈을 유발시켜서 사망률이 90%에 달하지만 현재 효과적인 치료법이나 백신은 없는 형편이다. 에볼라 바이러스는 1987년에 아프리카에서 처음 발견되었으며 1,800명에게 감염되었다고 하며, 최근에도 에볼라 바이러스의 발병이 간헐적으로 보고되고 있다. 주요 감염경로는 이 바이러스에 감염된 동물을 사람들이 접촉하여 이루어지고, 이어서 사람들 사이의 교류와 접촉으로 확산된다고 한다. 에볼라 바이러스는 사람들에게서는 4~10일 정도의 짧은 기간에 급성 감염을 유발시키는데, 주요 증상으로는 두통, 오한, 근육통, 이들 증상에 수반되는 체중감소, 무의식 쇼크, 과다 출혈, 장기손상 등이 발생하며 이로 인하여 2~3주에 사망하게 된다.



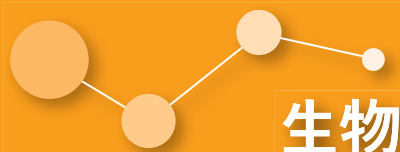
## 生物武器관련 情報

에볼라 바이러스는 사망률이 높고, 사람에게서 사람으로 전달되며, 아주 적은 양이 감염되어도 치명적이기 때문에 공공보건을 위협하는 요소로 간주되고 있다. 더하여 이들은 바이오 테러에 이용될 가능성도 있다. 현재 몇 종의 백신들이 영장류를 대상으로 한 시험에서 보호효과를 보였지만 기존에 바이러스 기반 백신에 대한 면역능이 있는 사람들도 있기 때문에 일정한 효과는 기대하기 어렵다고 한다.

이번 시험에 이용된 백신은 기존 생명공학기술로 제조된 곤충세포에서 생산된 에볼라 바이러스 유사 입자(Ebola virus-like particles : VLPs)이다. 이 VLP 백신은 바이러스와 유사하게 면역계를 활성화시키지만 질병은 유발시키지 않는다고 한다. 마우스에게 고용량( $50\mu\text{g}$ )의 VLP백신을 2회 투여하자 마우스에서 면역반응이 높아졌다고 한다. 이어서 치사량의 에볼라 바이러스에 접촉시켜도 마우스는 완전히 보호받았다고 한다.

이와 달리 백신이 투여되지 않은 마우스들은 감염되어서 죽었다고 한다. 다른 시험에서 저용량( $10\mu\text{g}$ )의 VLP 백신을 3회 투여했을 때에도 면역반응이 나타나서 에볼라 바이러스에 대한 보호효과가 확인되었다. 이 사실은 상당히 희석된 백신도 면역반응을 유발시킬 수 있음을 보여주고 있기 때문에 같은 양을 생산하더라도 더 많은 사람들에게 투여할 수 있음을 제시하고 있다.

VLP는 백신 개발의 매력적인 표적으로 여겨지고 있다. 이들 물질은 바이러스의 유전 물질이 포함되어 있지 않기 때문에 감염성이 없으며 광범위한 적용에서도 안전하고 반복투여로 면역반응을 높일 수 있다고 한다. 이번 연구는 추가 동물시험에서 효과를 재확인할 예정이라고 한다. 다음 단계로 백신은 임상시험 이전 단계의 안전성과 유효성에 대한 시험을 실시한다는 계획이다[KISTI 글로벌동향브리핑(GTB), 2009. 2. 28].



### ◆ 벼 도열병원균 독성 분비 메커니즘 규명

서울대 농생명공학부 이용환(47) 교수팀은 3월 16일 벼 도열병 병원균이 병원성을 결정하는 인자인 이펙터(effector) 단백질과 효소들을 어떤 과정을 거쳐 세포 밖으로 분비하는지 밝혀냈다고 말했다.

벼 도열병은 세계적으로 발생하는 가장 중요한 식물병의 하나로 매년 6천만명분의 식량손실을 일으킨다. 도열병 방제에는 저항성 품종 육성과 화학 합성 농약 등이 주로 사용됐으나 곰팡이 병원균의 병원성이 쉽게 변하기 때문에 저항성 품종의 수명이 오래가지 못해 병 발생 메커니즘에 근거한 새로운 방제 기술이 요구되어 왔다.

이 교수는 “식물과 식물병원성 곰팡이는 서로 공진화해 왔기 때문에 곰팡이 병원균은 식물의 방어체계를 무력화시킬 수 있는 병원성 단백질과 2차 대사 산물을 분비할 수 있다”며 “이런 분비과정에 관한 연구는 아직 초기단계”라고 말했다.

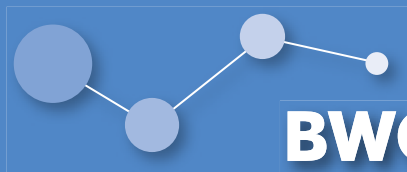
연구진은 이 연구에서 곰팡이 병원균이 벼에서 병원성을 나타낼 수 있게 하는 인자인 이펙터 단백질과 효소들이 병원균 세포 밖으로 분비되려면 ‘소포체 샤페론(Endoplasmic reticulum chaperone)’이라는 단백질(LHS1)의 유전자 기능이 필요하다는 것을 밝혀냈다.

연구진이 유전자를 조작해 LHS1 유전자가 작동하지 않는 도열병 병원균을 만들어 벼를 감염시키자 이 병원균은 이펙터 단백질의 분비가 억제돼 병원성을 나타내지 못했으며 다른 분비 효소의 활성도 떨어지는 것으로 나타났다.

이 교수는 “이 연구는 벼 도열병원균의 병원성 인자인 이펙터 단백질들이 분비되는 메커니즘을 밝혀 식물병원성 곰팡이의 새로운 병원성 메커니즘을 제시했다는 데 의미가 있다”며 “식물병원성 곰팡이의 소포체 샤페론과 이펙터 제어를 통한 신개념 식물병 방제기법 개발에 기여할 것”이라고 말했다.

교육과학기술부 21세기 프런티어 작물유전체기능연구사업 지원으로 수행된 이 연구 결과는 최근 식물학 분야 권위지 ‘플랜트 셀(Plant Cell)’ 온라인판에 해설기사와 함께 게재됐다(연합뉴스, 2009. 3. 16).





## ❶ 2009년도 생물무기금지협약 국내이행사업 협약 체결 및 2008년도 결과보고서 제출

- 본 협회는 2009년도 생물무기금지협약 국내이행사업추진을 위해 지식경제부와 2009년 1월 28일 협약을 체결하였으며 2008년도 생물무기금지협약 국내이행사업 결과보고서 및 사업비 사용실적보고서를 1월 29일 지식경제부에 제출하였다.

## ❷ 전략물자·기술수출입 통합고시 개정관련 생물작용제 등 연계 검토의견 송부

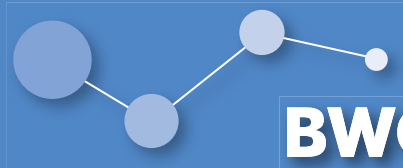
- 전략물자관리원 품목분석팀의 요청에 따라 전략물자·기술수출입통합고시-화학 생물무기금지법 연계에 대한 검토의견을 2월 4일 전략물자관리원에 제출하였다.

## ❸ 생물무기금지법상 규제대상관련 검토의견 송부

- 지식경제부의 요청에 따라 Cyindrospermopsin 및 Nodularin의 생물무기금지법상 규제대상 여부에 대한 검토의견을 2월 16일 지식경제부에 제출하였다.

## ❹ 2009년도 생물무기금지협약 국내이행사업 제 1회 전문가그룹 회의 개최

- 일 시 : 2009. 2. 23(월) 오후 4시
- 장 소 : 한국바이오협회 회의실
- 참석자 : 10명
- 내 용 : 2009년도 생물무기금지협약 국내이행사업 계획서 설명 및 세부 추진과제 검토 등



## ⑤ 생물무기금지협약 신뢰구축조치(CBM) 신고자료 제출

- 1991년 제 3차 생물무기금지협약 평가회의 결정에 따라 BWC 당사국들은 매년 당사국간 신뢰구축조치(CBM) 자료를 UN 군축센터에 제출하여야 하는데, 본 협회는 2009년도에도 산업체관련 사항(인체백신 생산업체)에 대한 자료를 3월 10일 지식경제부에 제출하였다.

## ⑥ 세부과제 용역계약 체결

- 본 협회는 2009년도 생물무기금지협약 국내이행사업의 추진을 위해 연세대학교와 3월 24일 “생물무기 개발 억제제를 위한 인체·인수병원균 및 동물병원균 제어 기술·질병감시·진단에 대한 국내외 대응체계 분석”에 대한 용역계약을 체결하였고, 중앙대학교와 3월 31일 “생물무기금지법령 개선방안 마련”에 대한 용역계약을 체결하였다.

## ⑦ 2009년도 생물무기금지협약 국내이행사업 제 1차 관계기관 실무협의회 개최

- 일 시 : 2009. 3. 27(금) 오후 4시
- 장 소 : 지식경제부 421호 소회의실
- 참석자 : 7명
- 내 용 : 2009년도 생물작용제 및 독소 제조·보유신고자 합동검사 추진계획 협의 및 정기검사 현장검사표 단일화 논의 등

---

## **BWC NEWS** [통권 제 13호]

---

**발 행 :** 2009년 4월

**발행처 :** 한국바이오협회

**주 소 :** 서울시 강남구 역삼동 706-13 윤익빌딩 9층

**전 화 :** 070-8610-3530~1

**팩 스 :** (02) 552-4840

**생물무기금지협약 홈페이지 :** [www.bwckorea.or.kr](http://www.bwckorea.or.kr)

---

※ 무단 전재를 금합니다.