

Interferon 에 대하여

연세의대 내과

이 상 용

The Story of Interferon

Sang Yong Lee M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine.

1959년 Schlesinger에 의하면 Virus의 증식이 어떤 기전에 의하여 저해되는것을 알았고, 1957년에는 Isaacs와 Lindermann이 Virus 감염을 이르킨 세포에 의하여 적은 기초적인 단백질 생성되는 것과 아울러 이것이 타종류의 Virus가 증식하는것을 방어한다는것을 발견하기까지는 Virus의 방어현상에 대하여 아는바가 별로 없었다. 1958년 Burke와 Isaacs, 1959년 Tyrrell 등이 Interferon은 생존한 Virus의 반응에 의하여도 생성되지만 근처에 와서는 Virus가 아닌 물질 역시 Interferon을 생성할 수 있다는 사실을 밝혀냈다. 즉 1963년 Isaacs 및 공동연구자들에 의하여 세포 RNA에서 Nitrous acid로 처리된 세포에 의하여 Interferon을 생성할 수 있다하였다. 1964년 Younger 및 Steinberg 등은 Interferon양작용이 있는것을 발견했다. 1961년에는 Wheelock와 Tamm 등은 Interferon은 모든경과에 있어 Virus의 방에 영향을 받는것은 아니나 동시에 다른 종류의 Virus 간에서는 방어력을 발휘하기 힘든 경우가 있다.

1. Virus에 의한 Interferon 생성과 Virus의 방어에 대한 감수성 :

현재까지 밝혀진 Interferon의 성상은 Virus Specificity에 결여되어 있다는 점이다. 많은 다른 종류의 Virus가 Interferon을 생성할 수 있다는 것이며, 또 Interferon에 대하여 감수성이 강하다는 것이다. 그리고 Virus 간에는 양적인 면에서 Interferon의 생산능력과 Interferon에 대한 감수성과의 사이에는 현저한 차이가 있다는 점도 강조되었다. 1963년 Wagner에 의하면 병원성이 없는 Virus가 병원성이 있는 Virus보다 도리어 세포를 자극하여 더 많은 량의 Interferon을 생

성하는 경우도 있다는 것이다.

Interferon에 대한 감수성도 Virus의 종류에 따라 어떤 것은 강하고 어떤 것은 약하다는 것을 알수 있다. 또 환경의 상태에 따라 즉 온도 pH, O₂ tension 등이 Interferon 생성에 많은 영향을 미친다는 것을 1962년 Isaacs에 의하여 밝혀졌다.

2. Interferon의 세포특이성 :

Interferon은 비교적 세포적인 특이성을 보인다. 예컨대 1959년 Tyrrell; 1959년 Isaacs 및 Westwood 등에 의하면 영계세포에 대하여 만들어진 Interferon은 자우(仔牛)나 가토세포에 대하여 보다 영계세포내에서 더 능동적인 것을 알수있다. 어떤 Interferon은 그것이 만들어진 것과 같은 동물의 세포내에서만 능동적이라는 것을 1961년 Wagner에 의하여 밝혀졌다. 그러나 1961년 Sutton 및 Tyrrell은 꼭 종속적인 특이성만을 고수하는것은 아니라고 발표하였다. 즉 원숭이의 신장조직 배양에서 생성된 Interferon이 자우(송아지) 신장이나 성인감상선 또는 성인의 임부의 양수세포 배양내에서도 능동적인 것을 알수 있다.

3. Interferon의 생성기전 및 방어의 성립

1963년 Wagner에 의하면 Virus의 성장과 Interferon의 생성과는 병행된다하였으며 Virus의 성장이 절정에 도달했을 때 비로소 Interferon의 축적이 가능하였다고 주장하였다. Interferon에 대한 유전적정보가 Virus의 유전인자 아닌 세포 DNA에 존재한다는 사실에 대하여 보고된 것은 많다. 단백질이나 Lipoprotein이 아마도 자극물질(Inducing agent)이라 생각할 수 있을 것이다. 1965년 Klein Schmidt와 Murphy에 의하

면 *Penicillium Stoloniform*에서 얻은 *Aminopolysaccharide*가 Interferon 생성에 효과적이라는 것을 발견하였다. 이는 즉 실험을 통하여 Interferon 생성에 박차를 가하는 것으로 생각된다.

Interferon 생성에 대한 화학적인 특수성이 어디에 있는가에 Interferon 생성과 활력에 숙주세포의 유전인자가 활발하게 관여되어 있다는 점에 대하여는 어느정도 확실시되고있다. Interferon이 세포에 직접접촉은 하지 않는다는 손치드라도, Virus의 증식을 막을수 있는 충분한 힘을 가지고 있다는 것만은 말할수있다. 만약에 Actinomycin D를 직접 배양기에 작용시키면 Interferon의 작용은 완전히 차단되는 것을 볼수 있다. 한편 장기간에 걸쳐 Actinomycin을 가한 상태에서 Interferon 처리를 하면 Virus에 대한 억제작용을 지연시키고 Interferon의 효과를 가중시킬 수 있을 것이다. 그러나 동시에 Actinomycin이나 Paromycin이 가해진다면 Interferon의 감염세포에 대한 억제범위가 좁아질 수 있을 것이다. 이와같이 당초에 흡수된 Interferon은 세포내의 mRNA나 세포단백의 생성을 불리이르키기 위하여 효과적으로 작용할 것이라는 것을 1964년 Lockart가 보고하였다. 만약 생존 또는 사멸된 Virus를 박멸하고 세포에 작용하여 Interferon의 생성되는데 있어 Virus물길에 폭로되기전에 또는 폭로된 직후에 Actinomycin으로 처리되면 Interferon은 생성되지 않는다. 이상을 종합하여 보면 Interferon은 세포의 mRNA의 합성에 의하여 Virus 감염에 대한 세포의 저항에 관여하고 그렇지 않으면 생성이 안되며 그리하여 새로운 단백질합성에 직접 관여하고 있다.

Interferon 자체가 세포유전인자에 의한 유도생성물이라 할수 있을 것이다. Virus가 세포의 기능을 중단시키는 것이 Interferon 생성에 기인한다는 것보다는 세포내 mRNA에 작용하여 그 작용을 더 지연시키고 Interferon의 합성을 유도하는 것으로 생각된다.

4. 화학성상 :

Interferon은 적은 기초적인 단백질이며 그 분자량은 침전 또는 농도측정에 기초를 두고 있으며 20,000~34,000 사이에 있다는 것을 1963년 Lampson 등에 의하여 밝혀졌다. 그외에 최소분자량이 13,000 정도이고 20,000~25,000이 최고일 것이라는 학자도있다. 1963 Wagner에 의하면 한 Interferon이 타 Interferon과의 식별은 단지 종속적특이성(Species Specificity)의 정도에 의하여 할수있을 다름이라 하겠다. 또 Interferon은 면역학적으로 Virus 또는 숙주세포의 단백질과 관련

이 있는것이 아니며 그 기능은 Viral 항체나 항숙주세포항체에 의하여 중화되지 않는다는 것을 알수있다.

5. Interferon의 작용기전

외부에서 들어간 Interferon은 Virus가 들어가기전 수시간에 투여되면 가장 유효하다. 그러나 Virus가 침입한 후 수시간후에 투여되어도 Virus의 증식을 억제할 수 있다. 투여된 Interferon의 기능은 단순한 세척으로서는 그 작용이 감퇴되지 않으며 수일간 그 효능이 지속되며 세포가 분열될 때 각 세포의 분열된 부분에서 남아있는 세포에 Interferon이 회석된다. Interferon의 효과가 왜 연장되며 지속되는지의 여부는 알수 없다.

1959년 Isaacs, 1961년 Wagner 등에 의하면 Interferon은 감염된 Virus 미분자에 의하여 비활성화되지 않는다는것. 1961년 Ho 1962년 Grossberg 및 Holland 등은 감염된 Virus의 RNA에 의하여 비활성화되지 않는다. 또 Interferon은 Virus의 흡수, 침투 또는 蝕食 등을 예방하는 목적으로 나타나지 않으며 또 Interferon은 Virus 전체가 아닌 Viral RNA가 감염을 위하여 사용되었을 때도 유효하여 감염 RNA를 집중한 후에 투여되어도 유효한 것을 알수 있다. 1962년 De Somer 및 공동연구자, 1962·Lockhart 및 그 공동연구자등에 의하면 Viral RNA Synthesis를 억제할 수 있는 것을 보고하였다. 1963년 Ho에 의하면 감염 Virus에 대한 Interferon 생성이 감염 Viral RNA에 대한 Interferon 생성보다 우세하다 하였다.

Interferon이 감염세포의 Viral Cytopathic effect를 이트킬 수 있는가의 여부에 대하여는 알수 없다. 또 Interferon에의 저항으로 말미암아 Virus가 변이되는가의 與否라든가 Interferon과 Virus 억제물과의 상승여부도 確言할 수는 없다.

REFERENCES

- 1) Isaacs, A., and Lindenmann, J.(1957): *Virus interference, I. The interferon*, *Proc. Roy. Soc. London* 147, Ser. B, 258-267.
- 2) Isaacs, A., Lindenmann, J., and Valentine, R.C. (1957): *Virus interference II. Some properties of interferon*, *Proc. Roy. Soc. London* 147, Ser. B. 268-273.
- 3) Schlesinger, R.W.(1959): *Interference between animal viruses in Burnet, F.M., and Stanley, W.Mo: The Viruse, Vol.3. pp. 157-194. New*

Acad. Acad. press.

- 4) Burke, D.C., and Isaac A. (1958): *Some factors affecting the production of interferon*. *Brit. J. Exp. Path.* 39: 452-458.
- 5) Tyrrell, D.A.J. (1959): *Interferon produced by cultures of calf kidney cells*, *Nature* 184, 452-453.
- 6) Isaacs, A., Cox, R.A., and Rotem Z. (1963): *Foreign nucleic acids as the stimulus to make interferon*, *Lancet* 2: 113-116.
- 7) Younger, J.S., and Steinebring, W.R. (1964): *Interferon production in chickens injected with Brucella abortus*, *Science* 144: 1022-1023.
- 8) Wheelock, E.F., and Tamm, I. (1961): *Effect of multiplicity of infection on Newcastle disease virus-Hela cell interaction*, *J. Exp. Med.* 113: 317-338.
- 9) Wagner, R.R. (1963): *Biological studies of interferon. II. Temporal relationships of virus and interferon production by cells infected with Eastern equine encephalomyelitis and influenza viruses*, *Virology* 19: 215-224.
- 10) Isaacs, A. (1962): *Antiviral action of interferon*, *Brit. M.J.* 353-355.
- 11) Isaacs, A. (1959): *Viral interference in virus growth and variation*, 9th. *Symposium of the Society for general Microbiology*, pp. 102-121, Cambridge Univ. Press.
- 12) Wagner, R.R. (1961): *Biological studies of interferon. I. Suppression of cellular infection with Eastern equine encephalomyelitis virus*, *Virology* 13: 323-337.
- 13) Sutton, R.N.P., and Tyrrell, D.A.J. (1961): *Some observations on interferon prepared in tissue cultures*, *Brit. J. Exp. Path.* 42: 99-105.
- 14) Ho, M. (1961): *Inhibition of the infectivity of poliovirus ribonucleic acid by an interferon*, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 107: 639-674.
- 15) Grossberg, S.E., and Holland, J.J. (1962): *Interferon and viral ribonucleic acid. Effect of virus-susceptible and insusceptible cells*, *J. Immunol.* 88: 708-714.
- 16) De Somer, P., Prinzie, A., Denp, P., Jr., and Schonke, E. (1962): *Mechanism of action of interferon. I. Relationship with viral ribonucleic acid*, *Virology* 16: 63-70.
- 17) Lockart, R.Z., Jr., Sreevalsan, T., and Horn, B. (1962): *Inhibition of viral RNA synthesis by interferon*, *Virology* 18: 493-494.
- 18) Ho, M. (1963): *Effect of an interferon on synthesis of viral ribonucleic acid and plaque formation*, *Proc. Exp. Biol. Med.* 112: 511-515.
- 19) Lockart, R.Z., Jr. (1964): *The necessity for cellular RNA and protein synthesis for viral inhibition resulting from interferon*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15: 513-518.
- 20) Kleinschmidt, W.J., and Murphy, E.B. (1965): *Investigation of interferon induced by statolon*, *Virology* 27: 484-489.
- 21) Lampson, G.P., Tytell, A. A., Nemes, M.M., and Hilleman, M.R. (1963): *Purification and characterization of chick embryo interferon*, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 112: 468-478.

