

본 자료는 배포 즉시 보도에 활용 가능합니다.

문의 : IBS 한국바이러스기초연구소 최영기 소장 (042-878-8350) / 교신저자

H5N1 조류인플루엔자, 포유류에 치명적인 이유 찾았다

- IBS 바이러스기초研, 고병원성 조류인플루엔자 감염 확산·병독성 메커니즘 최초 규명 -
- 특정 아미노산 변이가 포유류 적응성병원성 강화...인수공통바이러스 대응 위한 기초 마련 -

기초과학연구원(IBS, 원장 노도영) 한국바이러스기초연구소 최영기 소장 연구팀이 북미에서 유행한 H5N1 조류인플루엔자 바이러스가 포유류에서 치명적인 병원성¹⁾(pathogenicity)을 일으키는 원인을 규명했다. H5N1 바이러스는 단순히 호흡기 감염에 그치지 않고 면역 세포를 감염시켜 전신으로 퍼지며 뇌까지 침투하는 특징을 보였다. 연구진은 특히 특정 변이가 전신 확산과 신경계 침투를 매개하는 핵심 요인임을 확인했다.

2022년 북미에서 보고된 H5N1 조류인플루엔자는 전신 확산과 높은 치명률을 특징으로 하는 새로운 유전자 조합의 고병원성 조류인플루엔자다. 특히 2024년 3월 이후 미국 10여 개 주의 낙농 농가에서 젖소 집단 감염이 확인됐고, 감염된 젖소의 젖에서 바이러스 유전 물질이 검출되면서 모유 전파 가능성까지 제기됐다. 같은 시기 고양이 등 다른 포유류뿐 아니라 사람까지 감염시키는 사례가 잇따라 보고되며 국제 사회의 우려를 키웠다. 하지만 H5N1 바이러스가 포유류에 잘 적응하고 치명적인 이유는 알려지지 않았다.

연구진은 북미형 H5N1 바이러스(GA/W22-145E/22)와 한국에서 확보한 유라시아 계통의 동일 아형 바이러스(KR/W811/21)를 비교해 병원성 차이를 분석했다. 북미형은 페럿²⁾(ferret) 감염 모델 실험에서 7일 이내 100% 치사율을 보였으며, 뇌와 림프절을 포함한 전신 감염을 일으켰다. 또한 젖을 분비하는 유선까지 감염이 확산돼 모유 매개 전파 가능성도 확인됐다. 반면 유라시아형은 호흡기 감염에 국한되고 병원성이 낮았다.

연구진은 단일세포 수준에서 어떤 유전자가 발현되는지를 추적하는 분석을 통해, 북미형 바이러스가 T세포, B세포, 대식세포 등 다양한 면역세포에서 검출됨을 확인했다. 이어 북미형에서 발견된 두 아미노산 변이(PB2-478I, NP-450N)를 유라시아형 아미노산

1) 병원성(pathogenicity): 바이러스나 세균 같은 병원체가 숙주에 감염돼 병을 일으키는 성질이나 능력

2) 페럿(ferret): 족제비과 포유류로, 사람과 호흡기 구조가 비슷해 인플루엔자 감염 연구에 활용되는 대표 동물 모델

으로 바꿔 제작한 바이러스의 감염 실험 결과, 병원성이 크게 약화되고 감염이 호흡기로 제한됐다. 또한 바이러스 복제 효율 측정 실험에서 두 변이가 바이러스의 유전체 복제 효율을 높여 포유류 세포 내에서 복제력이 강화됨을 확인했다. 이는 두 변이가 H5N1 바이러스의 포유류 적응성과 병원성 강화를 이끄는 핵심 요인임을 보여준다.

나아가 연구진은 북미에서 보고된 젖소 젖에서의 바이러스 검출 사례를 뒷받침하기 위해 소에서 유래한 유선 오가노이드³⁾(organoid)에 북미형 H5N1을 감염시켜 증식 양상을 분석했다. 그 결과 북미형은 유선 오가노이드 조직에서 활발히 증식했으나, 유라시아형이나 변이를 유라시아형으로 바꾼 바이러스는 증식이 제한적이었다.

연구진은 출산한 폐렴 감염 모델을 이용해 모유 전파 가능성도 검증했다. 감염된 어미의 뇌에서도 바이러스가 검출돼 전신 확산이 확인됐으며, 유선에서 증식한 바이러스가 실제로 모유를 통해 새끼로 전파되는 양상까지 관찰됐다. 반면 변이를 제거한 바이러스에서는 이러한 확산이 관찰되지 않았다. 이 결과는 북미에서 보고된 젖소 집단 감염과 모유 매개 전파 우려를 과학적으로 설명하며, 향후 인체와 가축 간 교차 감염 위험을 이해하는 데 중요한 단서가 될 것으로 기대된다.

연구를 주도한 김영일 연구위원은 “H5N1 바이러스가 면역세포를 감염시켜 전신으로 퍼지고 신경계까지 침투할 수 있음을 확인했다” 라며, “이는 바이러스가 인체의 방어 체계를 오히려 확산의 경로로 삼는 새로운 병리 메커니즘을 보여준다” 라고 설명했다. 이어 “이번 결과는 바이러스의 전신 확산 경로를 겨냥한 치료 전략 개발과 인수공통바이러스 대비 전략 마련에 중요한 토대가 될 것” 이라고 덧붙였다.

최영기 소장은 “이번 연구는 특정 변이가 바이러스의 적응성과 병원성을 어떻게 높이는지를 분자 수준에서 규명한 성과” 라며, “고병원성 조류인플루엔자가 새로운 팬데믹의 잠재적 위협인 만큼, 지속적인 바이러스 기초연구를 통해 인류가 직면할 감염병 위기에 선제적으로 대비할 수 있는 지식 기반을 구축해 나가겠다” 라고 밝혔다.

이번 연구결과는 세계적 권위의 미국과학진흥협회(AAAS) 발간 다학제 분야 대표 저널 ‘사이언스 어드밴시스(Science Advances, IF 12.5)’ 에 9월 27일 게재됐다.

[붙임] 1. 연구 추가설명 2. 그림설명 3. 연구진 이력사항

3) 오가노이드(organoid): 성체 및 배아 줄기세포를 실험실 환경에서 분화하여, 장기의 세포 구성 및 기능을 모방한 3차원의 장기유사체

연구추가설명

논문/저널/저자	PB2 and NP of North American H5N1 virus Drive Immune Cell Replication and Systemic infections / Science Advances(2025) 김영일(IBS), 장승규(IBS/충북대), 권우현(IBS/충북대), 김재무(IBS), 박동빈(IBS), 최이삭(IBS), 최정호(충북대), 길주련(IBS/충북대), 유민아(IBS/충북대), 정보영(IBS), 김은하(IBS), 김세미(IBS), 김현준(IBS), 안재우(IBS), 황수희(IBS/성균관대), 허서영(IBS/성균관대), Mark Anthony B. Casel(IBS/충북대), Rare Rollon(IBS/충북대), Thomas Fabrizio(St. Jude Children's Research Hospital), Richard J. Webby(St. Jude Children's Research Hospital), 최영기(IBS/성균관대/충북대)
연구내용 보충설명	이번 연구의 핵심은 북미 계통 고병원성 H5N1 바이러스가 포유류에서 감염성과 병독성을 어떻게 강화하는지를 분자 수준에서 규명한 데 있다. 연구진은 2022년 북미에서 최초로 보고된 H5N1 바이러스 (GA/W22-145E/22)와 한국에서 분리된 유라시아 계통 H5N1 바이러스 (KR/W811/21)를 이용해 병원성을 비교 분석했다. 페렛(ferret) 감염 실험에서 유라시아 계통은 호흡기에서만 제한적으로 증식했으나, 북미 계통은 감염 초기에 전신으로 퍼져 뇌와 유선까지 침투하며 100% 치사율을 보였다. 단일세포 전사체 분석(scRNA-seq)을 통해 북미 계통 바이러스가 폐와 림프절에서 T세포, B세포, 단핵구, 대식세포 등 다양한 면역세포를 직접 감염시킨다는 사실도 확인됐다. 이는 바이러스가 면역세포를 ‘운반체’로 삼아 전신 장기에 확산되는 새로운 기전을 보여준다. 연구진은 이러한 차이가 바이러스 내부 단백질인 PB2와 NP의 특정 아미노산 변이에 의해 결정된다는 사실을 규명했다. 역유전학(reverse genetics) 기법으로 북미형 변이(PB2-478I, NP-450N)를 유라시아형 아미노산 (PB2-478V, NP-450S)으로 치환한 돌연변이 바이러스를 제작해 감염 실험을 수행한 결과, 변이가 없는 바이러스는 치명성을 보이지 않았고 감염은 호흡기에 국한됐다. 반면 북미형 변이를 가진 바이러스만이 면역 세포 감염과 전신 확산을 유도했다. 즉, 두 변이가 포유류 적응성과 병독성 강화를 매개하는 핵심 요인임을 입증한 것이다. 또한 소 유래 유전 오가노이드와 페렛 감염 모델을 활용해, 북미 계통 바이러스가 유선 조직에서도 높은 증식 능력을 보이며 젖을 통한 수직 전파 가능성이 있음을 확인했다. 이는 최근 북미에서 보고된 젖소 집단

	감염 사례를 과학적으로 설명해주는 중요한 단서를 제공한다. 분자 수준에서의 기전 연구도 병행됐다. 세포 기반 미니유전체(minigenome) 분석 결과, PB2-478I와 NP-450N 변이가 바이러스 중합효소 활성을 크게 높여 포유류 세포 내 복제력이 강화되는 것으로 나타났다. 이 현상은 사람, 영장류, 개 등 다양한 포유류 세포주에서 일관되게 관찰됐다. 또한 인간 말초혈 단핵세포(PBMC), 페럿 T·B세포 등 면역세포에서도 북미 계통 바이러스가 유라시아 계통보다 훨씬 높은 복제 능력을 보였다. 이는 두 변이가 숙주 범위 확장과 병원성 강화에 결정적 역할을 한다는 점을 뒷받침한다. 결국 이번 연구는 고병원성 H5N1 바이러스의 전신 확산 및 신경계 침투가 어떻게 촉발되는지를 최초로 규명한 것으로, 포유류 감염성 강화의 분자적 원인을 밝힘으로써 향후 인수공통감염병 위험 평가와 팬데믹 대비 전략 수립에 핵심 자료를 제공한다.
연구 이야기	[연구 과정] 연구진은 2022년 북미에서 확인된 H5N1 바이러스(GA/W22-145E/22)를 확보해, 한국에서 분리된 유라시아 계통 바이러스(KR/W811/21)와 병원성을 비교 분석했다. 페럿 감염 모델로 두 계통 간 치명성 차이를 확인하고, 단일세포 전사체 분석을 통해 면역세포 수준에서의 감염 양상을 정밀히 규명했다. 이어 역유전학 기법으로 PB2-478I와 NP-450N 변이를 유라시아형 아미노산으로 치환한 돌연변이 바이러스를 제작해 병독성과 전신 확산 능력을 검증했다. 또한 소 유래 유선 오가노이드와 페럿 유선 조직 감염 모델을 병행해, 유선 내 증식과 젖을 통한 전파 가능성을 확인했다. [어려웠던 점] 고병원성 H5N1 바이러스는 생물안전 3등급(BSL-3) 이상의 고위험 병원체 시설에서만 취급할 수 있어, 모든 동물실험과 유전체 분석 과정에서 철저한 안전 관리가 필요했다. 특히 단일세포 전사체 분석을 위해 감염 조직에서 살아있는 세포를 분리·정제하는 과정은 기술적으로 까다로웠고, 면역세포와 비면역세포를 동시에 안정적으로 확보하기 위해 많은 최적화가 필요했다. 또한 PB2·NP 변이의 기능을 입증하기 위해 역유전학으로 제작한 돌연변이 바이러스를 대상으로 반복 검증해야 했다. 더불어, 이번 연구의 주력 모델인 페럿은 사람과 유사한 호흡기 감염 특성 덕분에 인플루엔자 연구에 널리 활용되지만, 마우스나 사람에 비해 항체(antibody) 자원이 제한적이라는 한계가 있다. 이 때문에 면역세포

아형을 정밀하게 구분하고 기능을 분석하는 데 제약이 있었으며, 이를 보완하기 위해 단일세포 전사체 분석과 다중면역염색법을 병행해 데이터를 확보했다.

[성과 차별점]

이번 연구는 북미형 H5N1 바이러스가 포유류에서 치명성을 보이는 구체적인 메커니즘을 면역세포 감염 및 전신 확산 차원에서 규명했다는 점에서 의의가 크다. 기존 연구가 주로 호흡기 상피세포 감염이나 혈뇌장벽 (Blood-Brain Barrier, BBB) 침투에 집중한 것과 달리, 이번 연구는 PB2-478I와 NP-450N 변이가 면역세포를 매개로 바이러스를 전신 장기로 확산시키는 핵심 요인임을 최초로 입증했다. 또한 소 유래 유전 오가노이드와 페럿 유전 감염 모델을 함께 활용해, 최근 북미 젖소 집단 감염의 과학적 근거를 제시한 점도 차별화된다.

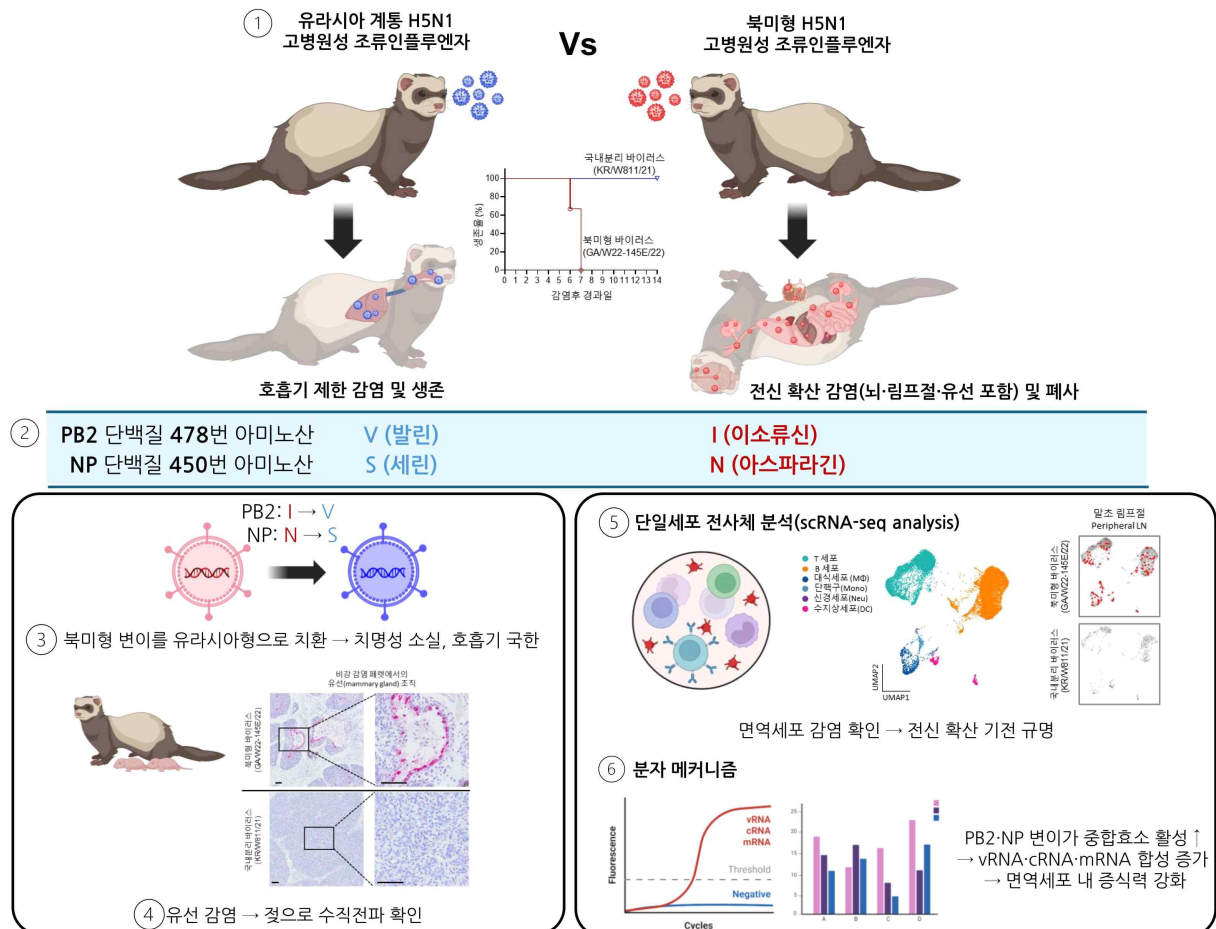
[향후 연구계획]

앞으로 PB2·NP 변이 연구를 확장해 최근 북미 젖소 감염을 일으킨 H5N1 바이러스가 가축 집단에서 어떻게 적응·확산하는지를 규명하고, 축산업 및 인수공통감염병 위험 관리에 과학적 근거를 제공할 계획이다. 젖소 유래 H5N1 바이러스의 병원성, 조직 분포, 전파 경로를 페럿과 다양한 포유류 모델에서 체계적으로 평가하는 것이 우선 과제다. 동시에 단일세포 전사체 분석과 역유전학을 결합해, 기존에 확인된 PB2·NP 변이 외에도 포유류 적응성에 기여할 수 있는 새로운 인자를 선별하고 기능을 정밀하게 규명할 예정이다.

또한 소 유래 유전 오가노이드뿐 아니라 폐·장 등 다른 주요 장기 오가노이드 모델을 활용해 국제적으로 보고된 젖소 감염 H5N1 바이러스의 조직별 감염 특성과 면역 반응을 비교 분석할 계획이다. 이를 통해 바이러스가 면역세포를 어떻게 감염·활용해 전신 확산을 유도하는지, 젖을 통한 수직 전파 가능성이 어떤 유전적 조합에서 강화되는지를 밝히고자 한다.

궁극적으로 연구진은 이번 성과를 기반으로 “가축-야생조류-사람”을 아우르는 원헬스(One Health) 관점의 인플루엔자 연구 플랫폼을 구축하고, 국제 공동연구 네트워크와 협력해 글로벌 팬데믹 대응 체계 강화에 기여할 예정이다.

그림 설명



[그림] 북미형 H5N1 고병원성 조류인플루엔자 바이러스의 포유류 적응성과 전신 확산 기전 규명

① 유라시아형 vs 북미형 바이러스 감염 비교. 유라시아 계통 H5N1 바이러스는 감염이 호흡기에 국한되어 페럿이 생존하는 반면, 북미형 H5N1 바이러스는 폐, 뇌, 림프절, 유선 등 전신으로 확산되면서 치명적인 결과를 일으켰다.

② PB2·NP 단백질의 아미노산 차이. 국제 데이터베이스에 등록된 총 16,749건의 H5N1형 바이러스 유전자 서열 데이터를 분석했다. 그 결과, 유라시아형 바이러스는 PB2 단백질의 478번째 아미노산이 발린(V)이고 NP 단백질의 450번째 아미노산이 세린(S)으로 나타났다. 반면, 북미형 바이러스에서는 PB2-478이 이소류신(I), NP-450이 아스파라긴(N)으로 치환되어 있었다. 이러한 두 아미노산 변이가 병독성 차이를 일으키는 핵심 분자적 요인임이 확인됐다.

- ③ **역유전학(Reverse Genetics) 실험.** 북미형 변이를 유라시아형 아미노산으로 치환한 돌연변이 바이러스를 제작하여 감염시킨 결과, 치명성이 사라지고 감염이 호흡기에 국한됨을 확인하였다.
- ④ **젖을 통한 전파(Milk Transmission).** 감염된 모체의 유선에서 바이러스가 증식하고 젖을 통해 새끼로 전파되는 현상을 조직학적으로 확인했다. 그러나 북미형 변이를 유라시아 계열 아미노산으로 치환한 바이러스에서는 유선 증식과 젖을 통한 전파가 관찰되지 않았다.
- ⑤ **단일세포 전사체 분석(scRNA-seq).** 단일세포 전사체 분석을 통해 단핵구, T세포, B세포, 대식세포 등 다양한 면역세포가 감염됨을 확인하였으며, 이를 통해 면역세포가 전신 확산을 매개하는 기전임을 규명하였다.
- ⑥ **분자 메커니즘(Polymerase activity & RNA 합성).** 북미형 바이러스의 PB2와 NP 변이가 바이러스 중합효소 활성을 강화했고, qPCR 분석 결과 vRNA, cRNA, mRNA의 축적 수준이 보다 빠르게 증가함을 확인했다. 이는 바이러스 RNA 합성 효율이 향상되고 면역세포 내에서 복제력이 강화되었음을 입증하였다.

연구진 이력사항

〈최영기 IBS 한국바이러스기초연구소 소장, 교신저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소
신변종 바이러스 연구센터
- 전 화 : 042-878-8350
- e-mail : choiki55@ibs.re.kr



2. 학력

- 1996. 학사, 충남대학교 수의학
- 1999. 석사, 충남대학교 수의학
- 2002. 박사, University of Minnesota, 바이러스학

3. 경력사항

- 2003.02 University of Minnesota, Post-doctoral fellow
- 2003 - 2004.08 St. Jude Children's Research Hospital, Post-doctoral fellow
- 2004.09 - 2023 충북대학교 의과대학 교수
- 2021.07 - 현재 IBS 한국바이러스기초연구소 소장, 신변종 바이러스 연구센터 센터장

4. 전문 분야 및 수상 정보

- 2010. 교육과학기술부장관 기초연구 우수성과 인증
(마우스 모델을 통한 인플루엔자 A바이러스 PA 유전자의
병원성 조절기전 연구의 우수성인증)
- 2016. - 2017. 충북대학교 우수연구자
(연구내용 평가에 의한 연구의 우수성 인증에 의한 최우수연구자상)
- 2021. 한국미생물학회 고현학술상

〈김영일 IBS 신변종 바이러스 연구센터 연구위원, 제1저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소
신변종 바이러스 연구센터
- 전 화 : 042-878-8366
- e-mail : kyibb@ibs.re.kr / young-il.kim@stjude.org



2. 학력

- 2012 학사, 충북대학교 자연과학대학 생물학
- 2014 석사, 충북대학교 의과대학 미생물학
- 2018 박사, 충북대학교 의과대학 미생물학

3. 경력사항

- 2018 - 2021 충북대학교 의학연구소, 박사 후 연구원
- 2021 - 현재 IBS 한국바이러스기초연구소, 신변종 바이러스 연구센터 연구위원
- 2025 - 현재 St. jude children's research hospital, 방문연구원

〈장승규 IBS 바이러스연구자원센터 연구원, 제1저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소
바이러스연구자원센터
충북대학교 의과대학
- 전 화 : 042-878-8390
- e-mail : sgjang@ibs.re.kr



2. 학력

- 2018 학사, 중원대학교 의생명과학
- 2020 - 현재 충북대학교 의과대학 석·박사통합과정

3. 경력사항

- 2024 - 현재 IBS 한국바이러스기초연구소,
바이러스연구자원센터 위촉연구원

〈권우현 IBS 신변종 바이러스 연구센터 학생연구원, 제1저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 한국바이러스기초연구소
신변종 바이러스 연구센터
충북대학교 의과대학
- e-mail : rnjs1885@ibs.re.kr



2. 학력

- 2021 학사, 경북대학교 생명공학
- 2021 - 현재 충북대학교 의과대학 석·박사통합과정