

싸울 것인가, 도망갈 것인가?: 면역학의 진화의학적 구조, 그 철학적 의미

최 종 덕[†]

이 논문의 목적은 면역학과 진화의학을 결합한 생물학적 논거와 철학적 논증을 통해 감염성 미생물의 생태를 재조명하는 데 있다. 면역학적 사유는 숙주와 기생체의 상관성을 공격, 거부, 회피, 포획, 공존의 메타포를 사용하여 설명하려는 범주이다. 기생체의 입장에서 숙주의 반응에 대처하는 방식은 기생체의 생존과 생식에 직결된다. 항바이러스를 포함한 숙주의 면역공격에 대해 기생체 대처방식의 핵심이 돌연변이에 있으며, 이러한 진화변이를 통해 면역계 저항성을 갖는다는 것이 이 논문의 주요 논지이다. 논증순서는 다음과 같다. 첫째 진화의학으로 본 질병원인론을 개략적으로 설명한다. 둘째 그런 질병 범주 중에서 면역계 질병의 현상들을 제압과 회피 그리고 중화라는 은유적 표현으로 기술한다. 셋째 이러한 면역학적 현상들이 진화의학의 적응기제로 설명될 수 있다고 논증하며, 이를 위해 항생제나 AZT와 같은 에이즈 치료약제 등 다수의 사례 중심 논거를 제시한다. 넷째 구체적으로 면역학의 숙주방어와 방어도우미 기능을 하는 항생제나 항바이러스제와 같은 약제의 공격력은 결코 미생물의 공격력을 이길 수 없는데, 그 이유는 미생물의 돌연변이 속도가 인간의 면역계 세포군의 진화속도보다 훨씬 빠르기 때문임을 논증한다. 결론적으로 진화의학 기반 존재론의 관점에서 외부 기생체를 완전히 제거하는 것은 불가능하기 때문에 역설적으로 기생체와 숙주의 생태적 공존관계의 인식이 더 중요하다는 결론에 도달한다. 이 결론의 철학적 의미는 진화론적 생태주의와 면역학적 공존성(coalescence)에 있다.

【주요어】 면역학, 진화의학, 질병취약성, 돌연변이, 숙주와 기생체의 공존성

1. 논문의 목적과 방법론, 그리고 추론 절차

침팬지와 인간은 MHC 유전자를 공유한다. 이 사실은 인간과 침팬지가 분기되기 이전의 공통조상이 있음을 의미한다. DNA 분석으로 침팬지와 인간이 공통조상에서 갈라진 시점은 5백-7백만 년 전으로 추측된다.¹⁾ 이러한 방식으로 새로운 종(species)이 생성되는 것은 진화론적 분화의 한 양상이다. 종의 분화는 세포 차원에서 유전적 돌연변이에 기반한다. 유전형질 돌연변이는 세포 차원의 표현형질 돌연변이를 만들 수 있다. 박테리아 수준에서도 이런 돌연변이의 지속적 자기 증식을 통해 새로운 종 탄생이 설명될 수 있다. 한편 바이러스는 그 자체로 독립된 유기체로 볼 수 없기 때문에 바이러스의 돌연변이체를 새로운 종이라고 말할 수 없고 단지 새로운 변형체(strains)라고 말할 수 있다. 병원성 바이러스의 경우 이러한 새로운 변형체는 감염성 질병을 확산시키는 진화의학적 원인이다.

미생물의 새로운 변형체 탄생은 면역학에서 가장 다루기 어려운 과제였다. 면역학이란 외부 기생체에 대한 숙주의 방어체계를 설명하는 범주이다. 인식론적으로 볼 때 면역학은 자기(self)와 비자기(non-self) 사이의 상호관계를 거부, 회피, 포획, 공존 등의 메타포로 세포 차원의 상관성을 분석하는 학문이다.²⁾ 기생체와 숙주 사이의 제압, 회피, 중화 작용은 기생체의 돌연변이 진화 메커니즘을 통해 확장된다. 이 점에서 면역학과 진화의학 사이의 병리-인식론적 접점을 찾는 것이 본 논문의 중심 주제다.

이 논문은 진화의학에서 위생가설 아이디어와 면역학적 충돌을 종합하려는 시도이며, 그에 필요한 진화생물학적 논거와 철학적 논증을 도입한다. 이를 위하여 먼저 진화의학 일반을 개략적으로 소개하려 한다. 특히 진화의학의 위생가설을 면역학적 사유와 연관시킬 것이다. 그 논증 절차는 아래와 같다.

1) Klein, Takahata & Ayala (1993), pp. 78-83.

2) 최종덕 (2014), 6장.

- ① 질병 발현의 진화론적 원인들을 분석하기 위하여 진화의학 일반을 설명한다.
- ② 면역학의 면역작용은 기본적으로 자기와 비자기 간의 갈등과 충돌 혹은 조화의 관계를 설명한다. 기생체가 숙주 안으로 침입했을 때 이들을 방어하는 작용을 할 수 있게 진화되었다. 기생체와 숙주 사이에서 진화된 작용관계는 i) 상대 제압, ii) 상대 회피, iii) 상대와 공존이라는 세 가지 유형으로 나뉘질 수 있음을 보인다.
- ③ ①번과 ②번의 논거를 통해서 진화학과 면역학의 연결고리인 위생가설이라는 진화인류학적 이론을 도입한다. 기생체와 숙주 사이에 정착된 진화학적 관계가 현대인의 위생환경으로 인해 혼란스러워졌다. 즉 전염성 질병이 줄어든 반면 기생체와 숙주 사이의 면역관계의 혼란이 야기되었음을 서술한다.

기생체와 숙주 사이의 면역학적 관계가 진화의학에 어떻게 접목가능한지를 보여주기 위하여 아래와 같은 사례중심적 추론을 전개한다.

- ① 기생체와 숙주 양자가 모두 각자의 생존과 증식을 위하여 환경에 적응하였다는 것은 숙주와 기생체가 서로 공진화 관계임을 뜻한다. 기생체와 숙주 사이의 공진화는 공생 개념과 달리 서로 싸우거나 도망가는 제압과 회피의 관계 그리고 공존하는 관계로 드러날 수 있다.
- ② 제압과 회피의 면역학적 관계가 곧 질병으로 발현된다. 이것은 진화의학의 기초이며 동시에 면역학의 사유구조이다. 이 구조를 논증하기 위하여 항생제나 AZT와 같은 에이즈 치료약제 등 다수의 사례 중심 논거를 제시한다.
- ③ 그 결과로서 면역학의 숙주방어와 방어도우미 기능을 하는 항생제나 항바이러스제와 같은 약제의 공격력은 결코 돌연변이 진화속도가 빠른 미생물의 공격력을 이길 수 없음을 기술한다. 즉 진화의학 기반 존재론의 관점에서 외부 기생체를 완전히 제거하는 것이 불가능함을 보여준다.

- ④ 결론적으로 기생체와 숙주 사이의 진화적 관계는 자기와 비자기 사이의 면역학적 관계와 등질적임을 보여준다.

마지막으로 본고의 철학적 의미는 아래처럼 해명될 것이다. 철학적으로 말해서 숙주와 기생체 사이의 관계는 독립된 두 존재의 충돌이 아니라 공존 존재임을 제시한다. 이 논문은 이런 두 존재를 하나의 공존성(coalescent)으로 설명한다. 면역계 진화이학을 통해서 공존관계인 기생체와 숙주가 상호 생태적 공존관계를 구현할 수 있으며, 이에 대한 철학적 인식은 실질적 임상치료에서도 유의미함을 강조한다.

2. 진화이학의 개략

포유류 탄생의 2억 5천만 년, 영장류로 살아온 5백만 년 그리고 호모 사피엔스의 20만 년이라는 장구한 진화 시간에 비하여 정착기에 들어선 농경시대의 일만 년이라는 시간은 아주 짧은 최근의 시기에 지나지 않는다. 특히 산업화 시대 이후의 짧은 변화기 동안 섭생 습관과 사회 관계 및 문명환경의 변화 속도는 급격했다. 장구한 진화의 시간에 적응된 우리의 신체는 만 년 전 이래 소위 최근 들어 지수함수적으로 변화하는 환경에 비슷한 속도로 맞추거나 혹은 적절하게 적응진화를 할 수 없었다. 그 예로 (i) 갑자기 초과되거나 불균형으로 변한 섭생습관, (ii) 사회 및 가족관계의 변화, (iii) 산업화 이후 신체활동 양상의 변화, (iv) 갑자기 깨끗해진 위생환경의 변화로 인간의 신체는 구석기 시대의 적응환경과 급격히 변한 신석기 시대의 새로운 환경 사이에서 불일치의 혼란을 겪고 있다.³⁾ 신체 내부에서 일어난 이러한 불일치의 혼란은 진화론적 자연과 급속한 문화변동 사이의 충돌에서 야기된 것으로 볼 수 있다. 이러한 신체의 불일치의 혼란이 바로 질병으로 발현되며, 이

3) 편의적으로 20만년의 기간을 구석기시대라고 하고 빙하기가 끝나면서 농경시대가 시작된 지난 만년의 최근을 신석기 시대로 구분한다. (B.C. 11,000년 이후)

런 관점에서 질병을 이해하고 치료하려는 범주를 진화의학이라고 부른다(최종덕 2016b).

호모 사피엔스의 신체를 형성해온 자연선택 과정은 오로지 인류 자신의 생존과 후손의 재생산 성공 정도에 있는 것이지, 질병이 없거나 노화를 늦추는 개인의 건강유지에 맞춰져있는 것이 아니다. 신체는 처음부터 개인의 건강과 장수를 목표로 한 설계도면에 의해 형성된 완전체가 아니기에,⁴⁾ 인간은 생식활동을 마친 이후에는 질병에 취약할 수밖에 없다.⁵⁾ 이러한 취약성 분석은 진화의학을 이해하는 데 매우 중요하다. 진화론적 취약성과 신체적 질병 사이의 관계를 집중적으로 분석한 잠피에리는 진화의학을 다음처럼 정의했다. 잠피에리에 따르면 진화의학이란 “우리의 신체가 자연선택이라는 적응의 소산물임에도 불구하고 인간이 왜 질병에 취약한지를 묻는 질문이며, 진화론을 통해 질병을 이해함으로써 더 개선된 치료에 도달하려는 지식체계”이다.⁶⁾ 결국 “진화과정을 이해하여 건강과 질병 그리고 현상적 증후군에 대한 본질적 측면을 인식하고 임상적으로 도움을 얻는” 지식-실천적 행위를 진화의학이라고 글루크만은 말한다.⁷⁾⁸⁾

진화의학에서 말하는 질병의 원인은 i) 자연선택에도 불구하고 원천적으로 취약할 수밖에 없는 신체적 약점과 ii) 적응된 진화적 환경과 신석기시대 이후 급격히 변한 사회 환경이 어긋나는 불일치(mismatch)에 있다는 것이다(Ewald 1993; Trevathan et al. 1999). 진화의학의 질병 원인론으로 가장 중요한 이론이 바로 불일치 이론이다. 즉 급격한 환경변화를 따라가지 못하는 신체 형질의 부적응(적응불일치)이 질병을 낳는다는 것이다. 불일치이론은 현대인에 만연한 대사성 질병을 설명할 수 있지만 전염성 질병이나 유전성 질병을 설명하지는 못한다. 전염성 질병은 주로 숙주와 기생체와 숙주 사이의 면역과 내성 혹은

4) Nesse & Stearns (2008), p. 28.

5) Greaves (2007), p. 215.

6) Zampieri (2009), p. 13.

7) Gluckman, Beedle & Hanson (2009), p. 257.

8) 진화의학이 공중보건에 미치는 영향력에 대한 연구도 많다(Poiani 2012, p. 107).

공격과 방어, 혹은 충돌과 공존이라는 관계의 부조화에서 오는 것으로 설명된다. 이 점에서 진화의학은 면역학과의 상보적 접점을 찾을 수 있다.

3. ‘면역학적 충돌’로 본 진화의학 재해석

앞서 언급한 불일치 이론과 더불어 숙주와 기생체 간의 군비경쟁식 경쟁모델도 중요한 질병원인의 하나이다. 군비경쟁 모델도 자연의 적응 환경과 변화된 문명환경 사이에서 유발된 생태학적 차이에 기반한 질병원인 모델이다. 필자는 이 생태학적 차이를 ‘진화-기반 면역학적 충돌’이라고 부른다. 진화-기반 면역학적 충돌모델은 인간에서 감염성 질병을 설명하는 데 유효하다.

면역학적 충돌은 외부 조건과 내부 조건이 서로 달라서 생기는 인식론적 관계이다. 그 관계는 i) 서로 맞서거나 ii) 한쪽이 도망가거나 아니면 iii) 함께 이익을 나누는 관계로 요약된다. 이 3가지 인식론적 관계는 충돌, 회피 아니면 공존이라는 진화론적 행동전략의 기초임을 필자는 논증할 것이다. 회피전략을 먼저 분석한다.

3.1 회피전략의 위생가설과 공존의 붕괴

면역학적 충돌관계 중에서 먼저 회피전략이란 상대를 피하거나 처음부터 제거하여 충돌의 소지를 남겨놓지 않는 진화론적 전략이다. 이런 전략의 대표적인 것이 진화의학에서 말하는 ‘위생가설’이다. 위생가설은 숙주와 기생체 사이의 관계 중 하나이다. 기생체란 숙주의 에너지를 이용하여 자신의 생존과 생식을 유지하는 유기체이다. 숙주의 일차적 입장에서 볼 때 기생체는 숙주 자신의 생존을 위협하는 존재로 인식된다. 기생체가 숙주를 침해하면 숙주의 정상 상태가 손상되기 때문에 이를 방지하기 위하여 숙주는 기생체를 제거하려고 할 것이다. 그 때야만 숙주의 개체생존과 후손생식이 가능하기 때문이다.

이런 사유구조는 질병에서 벗어나기 위해 외부 침입자인 기생체를 제거해야 한다는 기존의 의학적 태도를 낳았다. 기생체의 서식은 더러운 주변 환경이고, 지저분하고 더러운 환경을 깨끗하게 바꾸면 기생충의 서식환경을 없앨 수 있고 결국 숙주 안으로 들어올 수 있는 기생충도 없어질 것이라는 생각의 연장선이었다. 병원균을 포함한 기생체들이 없어지면 궁극적으로 질병으로부터 벗어날 수 있다는 것이 바로 위생가설(hygiene hypothesis)이다.

실제로 깨끗한 물과 환경 등 현대 위생과 보건 그리고 개선된 의료 덕분에 일상의 세균들(박테리아균류)이나 벼룩과 같은 생활벌레들도 급격히 감소했다. 열악한 비위생적 환경에서 발생한 질병들이 없어지거나 크게 줄었다는 뜻이다. 그러나 위생적으로 바뀐 현대 환경에서 다른 유형의 질병이 증가하게 되었다. 다른 유형의 질병이란 면역학적 유형의 질병을 말한다. 면역학적 질병의 특징은 다음과 같다.

첫째, 위생가설에서 말하는 위생환경과 비위생환경을 나누는 기준이 적절하지 않으며, 정확히 말해서 고대인의 환경과 현대인의 환경이라고 말해야 한다. 우리의 신체는 고대인의⁹⁾ 환경에 맞추어 적응되어온 진화의 소산물이다. 이러한 적응의 첫째 조건은 우리의 몸이 숙주로서 장내 박테리아나 생활벌레 같은 기생체와 적절히 공존하도록 공진화되었다는 것이다. 20만 년이라는 호모 사피엔스의 기간 동안 혹은 7백만 년이라는 영장류 기간 동안 우리는 수많은 기생체와 싸우거나 혹은 회피하는 적응방식을 진화적으로 형성해 왔다. 외부 기생체에 대하여 우리 신체가 i) 승리한 것은 승리한 대로 ii) 피할 것은 피하고 난 결과가 오늘날 숙주와 기생체 간의 공존적 적응상태이다. 그리고 이런 적응상태의 소산물이 바로 우리 신체의 면역계이다.

둘째, 이러한 면역계는 숙주와 기생체 사이의 공존을 허용한다. 스텐즈 같은 진화의학자는 면역계의 이런 공존 관계의 진화를 일종의 공진화로 표현했다. 스텐즈는 숙주와 기생체 간의 공진화를 다음처럼 기술한다. i) 숙주가 생활벌레들을 죽이는 면역반응을 차단하여 공존하도

9) 여기서 말하는 고대인이란 신석기시대를 알린 B. C. 11,000년 농경시대 시작점 이전까지의 구석기인을 말한다.

록 진화되었다. ii) 원래 모든 숙주는 외부 생물체에 감염되면 강한 염증반응으로 대항한다. iii) 그런 강한 염증반응 자체가 숙주 자신에게 해로운 병증으로 나타난다. iv) 숙주는 스스로 생활벌레나 장내 박테리아와 같은 기생자에 감염되어도 강한 염증반응을 갖지 않도록 진화했다. v) 기생체에 대하여 숙주가 강한 염증반응을 일으키지 않는 현상은 숙주와 기생체간의 공존을 의미한다. vi) 이렇게 면역거부를 일으키지 않는 공존성은 숙주와 기생체 사이의 공진화에 근원이 있다.¹⁰⁾

맞서는 전략, 회피 전략, 혹은 같이 하는 전략을 이해하기 위하여 먼저 공생의 의미를 재분석하는 것이 중요하다.

3.2 공생의 생물학적/철학적 의미

공진화(coevolution)와 공생(symbiosis)의 개념은 다르다. 서로 다른 두 생물종의 공생은 하나의 진화방식으로 서로에게 의존적으로 적응된 하나의 소산물이다. 반면 두 생물종의 공진화는 서로 다른 진화전략을 취하면서 서로 독립적으로 적응된 두 개의 소산물이다. 공생은 진화의 소산물이지만 반드시 공진화의 개념과 일치하지 않는다. 특정 서식환경에서 공생관계에 놓인 개체 중의 하나가 다른 서식환경에 처해지거나 다른 개체로 대체된다면 그 나머지 개체 역시 생존이 어려워진다. 반면 공진화된 숙주와 기생체에서는 기생체가 다른 개체 혹은 다른 생물종으로 대체될 경우에도 기존의 숙주는 기적응된 면역메커니즘으로 반응하고 대처한다. 면역시스템은 적응진화의 소산물이기 때문이다.

물론 공생과 공진화의 기준을 엄밀히 적용하기 어려운 조직/기관/유기체의 경우들이 많다. 예를 들어 장내 박테리아의 경우 대부분의 포유류와 친화적으로 공진화된 것이며 동시에 공생의 관계에 있다. 특정 박테리아와 공진화된 것이 아니라 무한으로 변이가능한 박테리아들의 잠재태와 공진화된 것이다. 그래서 포유류와 해당 포유류마다 특수화된 현존 박테리아군은 서로 공생하는 관계로 드러난다. 현존 박테리아와 다른 어떤 박테리아라도 면역학적 신호가 같다면 숙주와 공존가능

¹⁰⁾ Stearns (2012), p. 4306.

하다. 예를 들어 무균 토끼 실험에서 증명되었듯이 포유류에서 장내 박테리아는 친화적으로 적응되었다. 장내 박테리아는 면역적 방어기능을 유도하는 신호를 보내고 이것은 숙주 생존에 필수적인 상호이익으로 적응된 진화의 소산물이다.¹¹⁾

이 차이를 정확히 이해하려면 진화생태를 이해해야 한다. 진화생태학은 적응진화가 개체에 적용되면서 동시에 공동의 서식환경을 갖는 서로 다른 생물종 사이에도 적용되는 진화시스템 이론이다. 그런 공동 서식환경을 우리는 니치(niche)라고 정의한다. 진화생태 안에서 공생 개념에 접근할 수 있다. 공생은 동일한 니치 안에서 서로 다른 2종 이상의 생물종이 서로 영향을 주고받는 관계로 정의된다. 영향을 주고받는 의미는 서로에게 이익을 주는 관계도 있지만 일방적으로 타종에게 피해를 주고 자신의 이익만을 취하는 경우도 공생의 한 측면이다. 이런 점에서 생태관계는 상리공생(mutualism), 편리공생(commensalism), 기생(parasitism)의 측면을 포괄한다.

상리공생은 진화의 가장 중요한 특징으로 알려진 종간경쟁의 측면과 전적으로 대비된다. 흰개미와 흰개미 내장에 기생하는 원생동물 사이의 관계는 일방적 경쟁관계에 놓인 기생관계가 아니라 철저히 상호이익을 공유하는 상생관계이고, 이를 상리공생이라고 말한다. 식물 뿌리 균근균(Mycorrhizae)과 식물의 상호 공생 관계 때문에 지구의 산소 농도가 오늘과 같은 적정선에 이르게 되었다는 사실은 익히 알려진 점이다. 이런 사례가 바로 상리공생의 경우로서 진화는 경쟁만이 아니라 상리성을 보여주고 있다.

편리공생은 상대의 존재로부터 위협을 받거나 위협하지 않으면서 공생하는 관계를 말한다. 이 관계는 직접적이고 가시적인 이익을 공유하는 상리공생은 아니지만 상대방을 일방적으로 위협하는 기생관계도 아니다. 예를 들어 고래피부에 붙어사는 따개비는 고래피부에 편승(phoresy)하지만 고래에 피해를 주지는 않는다. 인간을 포함한 포유류 내장에 사는 박테리아들은 숙주와 공생한다. 그러나 공생의 행태는 상리공생과 기생공생도 있지만 대부분 편리공생인 경우가 많다. 기생관

¹¹⁾ Hanson & Lanning (2008), pp. 980-91.

계는 여기서 굳이 설명하지 않지만, 숙주 입장에서는 기생체를 회피하려는 자연적인 생존전략을 발현하게 된다. 이것이 바로 면역관계의 기초이다.

3.3 회피 전략의 면역학적 상황과 철학적 이해

위생가설에 따르면 기생체의 숙주 감염이 급격히 줄어든 현대 문명환경에서 이미 기생체의 존재에 공진화된 숙주의 입장에서 숙주는 기생체가 없어진 상황을 거꾸로 위기조건으로 오인식한다. 다시 말해서 숙주의 면역시스템은 기생체의 존재를 통해서 활성화되는데, 기생체 자체를 제거하거나 강제적인 방식으로 회피할 경우 숙주의 면역시스템은 혼란에 빠진다. 그래서 숙주는 자신을 공격대상으로 취하여 위기대처 반응을 한다. 즉 기생체가 숙주 안에 없는데도 불구하고 숙주는 자기 자신을 기생체로 여기고 염증반응 등의 저항반응을 보인다. 이런 병증적 반응을 우리는 자가면역질환이라고 부른다(최종덕 2013).

기생체가 숙주로부터 제거될 때 공생적 생태관계도 깨진다. 면역시스템이 병리적으로 작동되기 시작한다는 뜻이다. 이것이 자가면역 질환에서 나타나는 병리적 증상의 진화론적 원인 혹은 궁극원인이다.¹²⁾ 우리 면역계는 진화의 장구한 시간을 거치면서 이미 외부 기생체에 대하여 면역학적 신호를 안정적으로 방출하도록 적응되어 있다. 그런데 갑자기 외부 기생체가 사라지면 면역세포와 외부세포 수용기 표지 사이를 오가는 인터루킨 분자와 같은 신호물질이 다른 방식으로 혼란스럽게 작동된다. 이것이 바로 자가면역질환의 근원원인(proximate cause)이다.¹³⁾ 공진화된 공생의 관계가 붕괴되면 질병에 노출된다. 이처럼 자가면역질환의 사례는 위생환경의 변화에 따른 트레이드오프(trade-off)의 한 단면이다. 트레이드오프는 양면적 요소가 상반적으로 나타나는 현상으로 정의되는데, 진화의학에서 트레이드오프 개념은 어떤 형질이 자손증식을 위해 긍정효과를 가지지만, 바로 그 형질이 성

¹²⁾ Stearns (2012), p. 4306.

¹³⁾ Ibid., p. 4307.

장노화에서에서는 거꾸로 부정효과를 가져오는 경우를 설명하는 데 사용되는 용어이다. 자가면역질환은 진화의학으로부터 면역의학으로 확장된 트레이드오프 현상이라는 것이다. 깨끗한 위생환경에서는 기생충이나 수인성 질병과 같이 세균 감염에 의한 질병 노출도가 현저히 줄어드는 반면 신체의 자연면역 기능이 감소될 수 있는 사례들이 다수 존재한다. 이런 의미에서 트레이드오프란 ‘상반적 양면성’을 의미한다. 이러한 상반적 양면성이 시차를 두고 상쇄효과를 보일 경우, 즉 생식 능력과 노화의 두 양면처럼 시차에서 오는 양면성의 관계도 트레이드오프라고 말할 수 있다.

자가면역질환의 진화론적 원인과 물리화학적 원인 혹은 궁극원인과 근원원인 사이의 관계를 이해하는 기생충 기반 면역요법의 사례를 들어보자. 트레이드오프의 특징을 역이용한 치료법으로서 위생가설을 지지하는 중요한 사례이다. 어떤 기생충과 세균들은 기존의 현대의학으로 치료하기 어려운 자가면역질환의 증상을 감소시키는 데 이용된다. 외부 기생체를 우리 몸에 의도적으로 투입하여 기생체와 우리 몸의 면역계가 상호소통하게 함으로써 긍정적 치료결과를 유도하는 치료법이다.

그 치료법들 중의 하나로 크론병 치료법을 들 수 있다. 7년간의 실험결과를 통해서 개발된 다발성 경화증 환자(multiple sclerosis)에 대한 트레이드오프 기반 치료법이다. 크론병과 다발성 경화증은 증상이 비슷하고 역학적 형질(epidemiological traits)도 비슷하다. 이 두 질병의 원인은 아직 제대로 밝혀지지 않았지만 자가면역 기능의 붕괴에서 온 것으로 추론된다(Purmann et al. 1992). 다시 말해서 장내에서 공존하고 공진화된 모종의 비병원성 세균이 사라짐에 따라 기적응된 회피전략에 차질이 생겼고 이는 면역기능의 오류가 되어 곧 병증으로 발전되었다는 위생가설 기반 추론이다.

이러한 위생가설을 기반으로 한 치료기법은 다음과 같다. 다발성 경화증 환자에게 비병원성 돼지 편충알을 투여했다. 돼지 편충알은 크론병 환자에게 외부 기생체 역할을 했고, 따라서 편충알이 투여된 환자의 몸에서 면역계가 재생되면서 환자의 증상이 완화되었다.¹⁴⁾ 이런 면

역 메커니즘을 이용하여 거부 염증반응을 일으키지 않도록 인위적으로 선택된 돼지 편충알을 투여하여 치료하는 방법이 사용되고 있다. 소규모 집단이지만 그렇게 치료받은 환자들은 증상이 개선되거나 최소한 나빠지지 않았다.¹⁵⁾ 이 치료법은 여러 단계를 거치면서 미국에서 FDA 승인을 얻게 되었다.¹⁶⁾ 다발성 경화증은 인간의 모든 근육기능을 서서히 망가뜨리는 심각한 질병인데, 최근까지 치료방법이 전무했었다. 진화론적 통찰을 통해서 전에는 치료 불가능했던 질병들을 임상적으로 치료가능하게 되었음을 보여주었다.¹⁷⁾

인간문명의 환경이 위생적으로 바뀌면서 많은 감염성 질병에서 해방되었지만 한편 자가면역성 질병이 증가한 것은 분명한 사실이다. 앞서 말했듯이 문명발전과 자가면역질환은 서로 트레이드오프 관계에 있다는 것이 위생가설이 보여준 진화론적 발견이다.¹⁸⁾ 위생환경으로 인해 감염성 기생체를 회피하게 되면 숙주의 면역학적 능동성이 오히려 자기 자신을 목표물로 삼아 공격한다는 점을 역이용한 사유구조에서 우리는 진화론과 면역학이 만나는 철학적 지점을 엿볼 수 있다.

회피전략의 위생가설은 이 논문 앞의 2.6절에서 말한 대로 질병의 진화론적 원인 중에서 불일치모델(mismatch model)로 다시 설명될 수 있다. 위생환경의 급격한 변화속도를 인간이 신체적 적응메커니즘이 따라가지 못하여 생긴다고 하는 질병해석이다. 즉 과거 적응상황과 현

14) 편충알 투여를 하지 않은 대조군 환자는 증상이 악화되었다. 기생충 투여군에서 증상이 완화되었지만, 5년이 지나서 기생충 퇴치치료(anti-helminthics)를 받자마자 기생충 투여 환자군 역시 빠른 속도로 기생충 미투여 환자군의 증상과 같아졌다(Ibid., p. 4307).

15) Ibid., p. 4314.

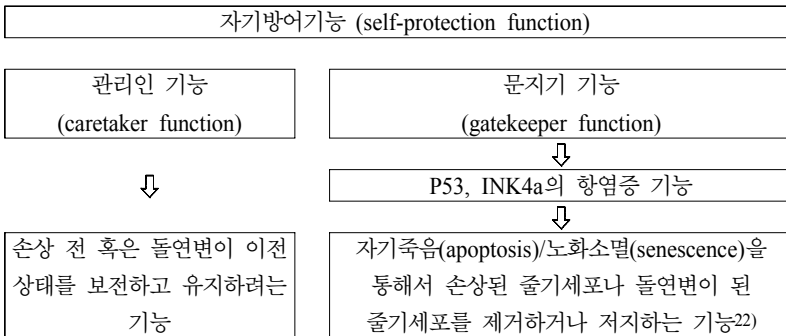
16) 편충알 치료법은 이미 한국에서도 승인되고 2014년 이후 일부 병원에서 시행되고 있다.

17) 같은 원리로 신약개발회사 세레스테라퓨틱스(Seres Therapeutics)는 장내 염증관련 질병환자에게 타인의 배설물에 있는 비병원성 세균을 투입하여 염증을 치료하는 약제를 개발했다. 이는 오도된 회피전략을 거꾸로 이용하는 치료하려는 시도로서, 진화의 위생가설에 기반한다.

18) Strachan (2000), pp. 2-10.

대 변화상태 사이의 존재론적 불일치로 위생가설을 다시 설명할 수 있다.¹⁹⁾

형이상학적이고 선협적 존재와 달리 생물학적 존재는 개체의 보전을 중시하며, 기계적 존재와 달리 생물학적 존재는 종의 보전을 향해 있다. 유기체의 존재론적 지위는 장구한 진화적 시간에 걸쳐 자연적으로 적응하여 형성된 결과이다. 이런 자연적 존재는 개체의 항상성을 유지하려는 속성이 있다. 자연적 존재의 항상성은 자기를 보전하려는 수동적 양태와 외부 영향력에 대해 적극적으로 대처하는 방식의 능동적 양태로 드러난다.²⁰⁾ 개체로서 자신을 스스로 방어하고 대응하는 세포 차원의 면역학적 작용이다. 그리브즈는 자기 유지의 면역기능을 크게 두 가지 양태로 구분했다. 하나는 타자의 이입물이 자기의 개체 안으로 침입하는 것을 막는 문지기 기능이다. 다른 하나는 자기의 개체를 오래 보전하도록 하는 자체적인 관리인 기능이다.²¹⁾



관리인 기능은 외부 이물질을 회피하여 자신을 수동적으로 보호하는 것이며, 관리인은 이런 기능을 수행하는데 대부분의 에너지를 쓴다.

19) Yazdanbakhsh, Kremsner & Van Ree (2002), pp. 490-94.

20) 여기서 말하는 자연존재의 항상성은 영구적인 항상성이 아니다. 자연존재의 항상성은 절대적이거나 영원한 형이상학적 항상성과 다르다는 뜻이다.

21) Greaves (2007), pp. 219.

22) Campisi (2003), pp. 339-49.

반면 문지기 기능은 외부 침입자에 대하여 능동적으로 대응한다. 능동적 작용을 하는 문지기 기능의 현상은 타자에 대한 충돌반응으로 드러난다. 충돌과정에서 숙주는 자기 강화의 면역력을 향상시키려 할 것이고 기생체는 돌연변이를 통해 백신이나 항생제와 같은 숙주의 공격에 새롭게 대응할 것이다. 자기변형을 통한 기생체의 대응 전략을 구체적으로 분석한다.

3.4 백신과 항생제 사례로 본 충돌과 자기변형

스턴즈는 백신에 대해 두 가지 관점을 강조했다. 첫째, 기생체로서 병원체는 숙주의 백신접종에 대하여 저항하는 힘을 더 키운다는 관점이다. 병원체는 백신접종으로 강화된 면역작용에 맞서기 위해 자신의 독성을 더 강화하는 방향으로 직접 작용한다는 것이다. 둘째, 백신접종을 함으로써 병원체의 강한 독성이 백신의 약한 독성에 상호조절되는 간접 효과를 낼 수 있다는 관점이다. 스텐즈는 둘째의 간접 효과를 기대하는 관점도 중요하지만 첫째의 직접 작용의 관점을 중시한다. 백신과 함께 병원체의 독성도 같이 증대된다는 진화의 측면을 고려하는 것이 매우 중요하다고 스텐즈는 말한다.²³⁾

백신에 대한 둘째 관점은 항생제에도 그대로 적용된다고 스텐즈는 말한다. 즉 충돌관계에서 자기강화로 진화하는 박테리아성 병원체의 항생제 내성의 문제를 제기한다.²⁴⁾ 그 충돌관계의 변화는 다음과 같다.

관계변화1: 병원체와 항생제 사이는 서로 충돌하는 군비경쟁 관계이다.

관계변화2: 이러한 군비경쟁의 관계는 결국에 가서 항생제가 병원체에 이길 수 없는 결과로 귀착된다.

이와 관련하여 버그스트럼의 임상실험 결과가 주목된다. 그 실험결과

²³⁾ Stearns (2012), p. 4311. 특히 적응변이 폭이 큰 말라리아 병원체에 대해 당분간은 안정적 백신이 나올 가능성이 적다고 스텐즈는 판단한다. 그렇다고 백신접종의 의미와 효과를 부정하는 것이 아니다.

²⁴⁾ Ibid., pp. 4311-13.

는 다음과 같다. 영국에서 새로 개발한 항생제가 사용되기 시작하면 영국 내 병원에서는 6개월 이내에 해당 항생제 내성이 생기고, 먼 거리에 있는 홍콩에서조차도 2년 안에 해당 항생제에 대한 내성이 생겼다는 보고이다.²⁵⁾ 이 보고는 병원체와 항생제 사이의 상호충돌과 군비경쟁에서 항생제가 패배하고 병원체가 승리하는 속도가 생각보다 빠르다는 것을 보여준다.²⁶⁾

최근들어 항생제가 광범위하게 사용되고 있으며, 박테리아(세균)와 무관한 바이러스성 질병에도 항생제가 무차별하게 오용되고 있으며, 외과 수술 시에도 과다한 용량으로 사용되고 남용되는 만큼 그 이상으로 병원체의 항생제 내성도 비례하여 더 커지고 있다(Read, Day & Hujiben 2011).²⁷⁾ 우리가 진화의학적 충돌에 대한 스텐즈의 두 가지 관점을 이해한다면 백신의 효과는 정상적인 항생제 투여량과 반비례한다. 그 추론 순서는 아래와 같다.

- i. 항생제 사용이 증가할수록 병원체의 돌연변이 비율도 높아진다.
- ii. 돌연변이가 많아질수록 병원체의 염기서열 유전정보는 더 많이 달라진다.
- iii. 최초 병원체의 유전정보가 달라질수록 최초의 백신 효과도 그만큼 줄어든다.

백신의 효과는 중요하며 조금이라도 무시되어서는 안 된다. 그러나 백신 유전자의 DNA 서열변화의 폭이 향후 발생할 모종의 병원체의 DNA 돌연변이가능성의 폭을 쫓아가기 쉽지 않다는 점을 주목해야 한다. 항생제나 백신과 같은 인공적인 대항력은 궁극적으로 진화해가는 병원체를 이겨내기 쉽지 않다는 결론에 이른다. 돌연변이라는 진화의

²⁵⁾ Bergstrom & Feldgarden (2008), pp. 123-37.

²⁶⁾ 2004년 미국의사협회 공개자료에 의하면 미국 병원에서 발생한 내성 세균에 의해 9만 명이 사망했고 그 치료비용으로 800억 달러였다.

²⁷⁾ 그래서 진화의학적으로 볼 때 항생제 적정량이라고 하는 투여량보다 항상 적게 투여할 것을 권장한다.

과정은 번역학에서 가장 중요한 변수이기 때문에, 돌연변이 개념을 좀 더 구체적으로 분석해 본다.

4. 숙주에 대항하는 방법: 기생체의 돌연변이

돌연변이는 외부 환경의 영향으로 일어날 수도 있지만 유전자 복제과정에서 자연적으로 생기는 복제오류로 인한 결과이기도 하다. 유전자 복제는 DNA로부터 RNA로 폴리면서 복제가 되고, 복제된 RNA가 다시 DNA로 환원되는 과정을 거친다. 이 과정에서 RNA 염기서열의 자체적인 취약성으로 인해 복제오류가 생길 수 있다. 자체적인 취약성은 외부환경이 거칠거나 순조롭지 않을 경우 더 증폭된다. 즉 자외선, 방사능, 독성물질 등의 과잉환경에서 취약성이 더 증폭되어 돌연변이율(mutation rate)도 더 높아질 수 있다는 뜻이다.²⁸⁾

복제 횟수가 많으면 많을수록 돌연변이율도 따라서 높아진다. 거꾸로 말해서 돌연변이를 줄이기 위해서는 복제 횟수를 줄이는 방법도 있다. 한 유기체 내부에서 복제 횟수를 줄인다는 것은 신진대사를 줄인다는 뜻이다. 해로운 돌연변이가 크게 일어나는 데 드는 비용과 돌연변이를 최소화하기 위한 안정구조를 유지하는 데 드는 비용 사이에 상호 트레이드오프 관계가 이뤄진다. 유전형 차원의 돌연변이율이 높아질수록 표현형 차원에서 해로운 돌연변이 개체가 증가할 수 있지만 이로써 돌연변이 개체가 증가할 수도 있다. 이런 돌연변이의 특징을 우연성 혹은 중립 진화라고 말한다. 진화의 방향이 목적성을 가지지 않듯이 돌연변이도 마찬가지로 특정한 방향으로 진화하는 것이 아니라는 뜻이다. 이는 유전자 차원에서 말할 때 유전자 변이가 특별한 방향이나 목적을 갖지 않는다는 점에서 ‘중립적 표류’라고도 한다. 돌연변이된 새로운 형질은 안정적인 적응형질(adaptive variation)로 정착되기도 하지만, 바이러스 자체의 형태학적 제한에 걸리거나 아니면 유전적 결

28) 돌연변이는 유전형 차원의 돌연변이와 표현형 차원의 돌연변이 두 개념 모두 가능하다.

함으로 드러나 결국 사라지거나 약화되기도 한다. 이런 후자의 경우를 퇴행돌연변이체(deleterious mutants)라고 말한다.²⁹⁾

숙주에 대하여 외부 기생체는 끊임없이 돌연변이를 일으켜 기생체 자신의 생존을 추구할 것이다. 이때 앞서도 이야기했듯이 기생체의 돌연변이가 기생체 자신에게 이익이 될 수 있지만 손해일 수도 있다. 손해인 돌연변이는 점차 사라지며, 이익인 돌연변이는 더 번성할 것이다. 기생체의 돌연변이를 숙주의 입장에서 본다면 기생체와 숙주 사이의 관계를 재조명할 수 있다. 기생체가 숙주에 해로울 경우 둘 사이에는 투쟁적 경향의 제압이나 회피의 관계가 이뤄질 것이다. 반면 변이된 기생체가 숙주에 피해를 주지 않거나 이익이 된다면 기생체와 숙주는 공존과 중화의 관계가 이뤄질 것이다.

바이러스의 경우에도 마찬가지로 바이러스의 돌연변이는 손해와 이익이 모두 존재하는 진화 현상의 하나이다. 일종의 트레이드오프 관계이다. 숙주의 면역반응을 피할 수 있는 항원 변이능력은 바이러스 입장에서 큰 이득이다. 반면 대부분의 돌연변이는 유전자의 결손이나 변형을 수반하여 자기 자신에게 해로우며 이러한 돌연변이가 많아질수록 결국 바이러스 자체의 생존능력은 약화된다. 이렇게 돌연변이체들의 대부분은 감염성이 없거나 치명적인 자기결함을 갖고 있어서 그들의 개체군은 급격히 감소한다. 이 메커니즘은 바이러스 진화에서 중요한 진화압력으로 작용한다.³⁰⁾ 많은 외부 기생체가 숙주 안에 침입할 수 있지만, 침입된 바이러스 중에서 스스로 생존하여 제압전략과 회피전략 혹은 중화나 공존 전략을 행사하는 것은 많지 않다. 거꾸로 말해서 숙주 안에서 생존한 바이러스는 숙주에게 공격, 회피, 중화의 상관도가 높음을 간접적으로 의미한다. 그 상관도는 다음 절에서 논의한다.

²⁹⁾ Greaves (2007), p. 215.

³⁰⁾ 캔 (2008), p. 65.

5. 제압, 회피, 중화 전략

신체에 침입하는 외부 병원체 혹은 일반적으로 말해서 숙주에 침투하려는 기생체에 대하여 숙주는 강력한 면역반응으로 대처한다. 한편 외부 기생체 역시 숙주의 면역반응에 대하여 새로운 대응전략으로 기생체의 생존을 모색한다. 숙주와 기생체가 서로 대응하는 상호관계는 세 가지로 분류된다. 회피(evade), 제압(suppress), 중화(neutralize)이다. 외부 병원체에 기인한 치명적 결과를 중화시키고 피하거나 억누르는 모든 형태의 변이를 강하게 선택한 척추동물의 면역시스템은 장구한 생명역사의 가장 분명한 진화 소산물 중의 하나이다. 마찬가지로 세포 단위의 박테리아나 RNA 단백질 차원의 바이러스의 돌연변이 적응도 유기체의 가장 중요한 진화 양상이다.³¹⁾

5.1 회피 전략

어떤 병원성 바이러스는 자신의 세포 표면분자를 지속적으로 변형시켜 숙주 면역세포의 공격을 회피한다. 숙주의 면역세포는 외부 병원체가 침입했을 때 후천성 적응면역기능을 활성화한다. 근연인과의 측면에서 면역 흥선세포는 항병원체 면역글로블린을 형성하여 병원체의 표면분자에 결합하여 면역기능을 작용시킨다. 외부 기생체로서 병원체는 지속적으로 자연 돌연변이를 일으킨다. 돌연변이 된 것 중에서 면역글로블린에 결합되지 않은 변이단백질이 살아남는데, 이것이 바로 숙주의 면역체를 회피하여 병원체 자신의 생존을 가능하게 하는 요인이 된다. 예를 들어 바이러스 표면분자는 적응면역 작용으로 형성된 항바이러스 면역글로블린에 대한 반응 변이체에 상호작용하고, 그 횟수가 증가되면서 이에 적절히 작용하는 돌연변이 비율도 증가된다. 숙주의 면역공격에 반응하도록 유도시스템을 작동하여 반복서열을 갖는 유전자 자리를 확보한다. 그런 변이를 상변이(phase variants)라고 한다.³²⁾

³¹⁾ Lachmann, Lachmann & Oldstone (2005), p. 292.

³²⁾ Moxon, Bayliss & Hood (2005), pp. 307-33.

상변이 결과 병원체는 면역세포 공격을 회피하여 생존하는 길을 찾는다. 예를 들어 이미 백신이 개발되어 유아에게 접종되고 있는 헤모필루스 인플루엔자 백신의 경우에조차 병원체 세포의 상변이가 확인되었다. 상변이 바이러스는 면역세포의 항바이러스 단백질을 자신의 표지에 달라붙지 못하게 하는 반면역 기능을 작동시켜 숙주인 인간에게 독감을 발병시킨다. 바이러스의 회피전략이 자기생존에 그치지 않고 결국 면역세포 기능을 억제하고 제압하도록 발전할 수 있다는 뜻이다. 상대공격을 피하는 회피전략의 성공은 상대를 역공격하는 제압 전략으로 이어진다.

5.2 제압 전략

면역계의 공격을 회피하고 공존하는 것으로 그치지 않고 면역계를 역습하여 제압하는 강한 대항전략을 사용하는 병원체도 가능하다.³³⁾ 숙주의 면역시스템 자체를 무력화시키거나 숙주가 피아(적군과 아군, 면역세포의 단백질과 바이러스 단백질 사이) 판별을 못하도록 하여 상대를 포획하는 제압전략을 사용한다. 예를 들어 어떤 박테리아는 숙주 면역세포를 포자 방식으로 포획하여 공격하는 대식세포(macrophage)의 액포 내에서도 살아남도록 진화된 것이 있다. 제압 전략에는 면역반응 자체를 능동적으로 붕괴하게 하는 세 가지 제압 방식이 있다. 첫째, 면역세포간 신호를 간섭하여 면역세포가 외부 박테리아를 인식하지 못하게 한다. 둘째, 숙주의 방어를 일선에서 담당하는 면역세포의 분자 수용체를 공유함으로써 수용체 기능을 무력화시킨다. 셋째, 숙주의 분자를 모방하여 숙주 기능을 혼란스럽게 한다(Hajishengallis & Lambris 2011).

결핵균, 리스테리아 식중독증(listeriosis), 큐열(Q-fever) 등을 일으키는 박테리아는 이물질 포획기능을 하는 숙주의 선천성 면역작용을 조절하고 바꾸어서(modulating) 무력화하여 숙주 면역작용 자체를 제압하는 전략을 사용한다(“Bacterial manipulation of innate immunity to

³³⁾ Stearns (2012), p. 4311.

promote infection”). 이렇게 하여 병원성 박테리아는 숙주를 역공격하여 숙주 안에 스스로를 정착하도록 진화했다.³⁴⁾

5.3 중화 전략 : 숙주 관용에 대한 기생체의 중화

기생체와 숙주 사이의 관계에서 회피와 제압이라는 배제 관계 외에 병존관계도 있다. 공존하려면 i) 기생체는 숙주를 향한 강력한 공격이나 기만성 회피를 줄이거나 없애야 하고 ii) 숙주는 외부 기생체를 향한 강한 저항성 공격을 줄여야 한다. 기생체와 숙주 사이의 공존관계는 기생체의 입장에서 중화작용으로 볼 수 있으며, 숙주 입장에서는 관용 작용으로 볼 수 있다. 즉 기생체의 중화기능은 숙주의 관용이 동반되어야 한다.

숙주의 관용(host tolerance)은 다음 성질이 있다. 숙주가 외부 침입자를 저항적으로 공격하기보다 관용으로 대응하는 상황은 다음의 두 가지다. 첫째, 방어적 공격을 하여 얻는 이익보다 방어 비용이 더 들기 때문이다. 둘째, 병존의 관용을 하는 이익이 공격의 이익보다 더 크기 때문이다.³⁵⁾ 숙주가 병원체를 공격할 때 생리적으로 염증반응이 수반된다. 이런 생리 반응은 숙주에게 치명적인 병리증상으로 드러날 수 있다. 그래서 기생체에 대하여 심한 거부반응 즉 치명적 염증반응을 일으키지 않고 외부 침입자와 숙주가 공존하는 관계로 정착될 수 있도록 진화된 양상이 있다. 숙주와 기생체 간의 이런 진화 양상을 숙주의 관용이라고 정의한다(최종덕 2013).

사람의 경우 숙주의 관용은 개인의 건강상태를 반영한다. 관용은 병원체에 대해 반응하는 숙주의 생존상태에 비례하는 지표일 수 있다는 뜻이다. 숙주의 관용은 이미 동물실험에서 충분히 증명되었다. 쥐에서 추정되는 저항인자를 인위적으로 제거하면 외부물질(여기서는 말라리아균)에 대해 저항을 하지 않고 관용 현상을 보인다(Raberg, Graham & Read 2009). 숙주에게서 무차별하고 과도한 염증증상을 방지하고

³⁴⁾ Diacovich & Gorvel (2010), p. 117.

³⁵⁾ Stearns (2012), p. 4311.

기생체의 중화작용을 안착시키기 위한 숙주 관용은 숙주만의 특수한 진화적 전략이며, 이를 이해하는 것은 향후 임상방법론에서 획기적인 대안이 될 수 있다.

중화와 관용의 철학적 함의는 아래와 같다. 위생적 환경으로 야기된 타자 기생체 혹은 자기 자신에 대한 지나친 공격성이 곧 병증으로 발현되기 때문에 중화와 관용 전략을 병증치료의 이론적 방법론으로 간주할 수 있다. 필자는 슈나이더의 관용 연구를 아래처럼 하나의 표로 만들어 보았다.

숙주(tolerant hosts)의 관용성	숙주(resistant hosts)의 저항성
<ul style="list-style-type: none"> ● 기생체의 중화작용에 친화적으로 대응 ● 공존의 관계 ● 항상성 유지를 위한 수준의 염증 ● 숙주의 항상성과 안정 상태 유지 ● 주고받는 상호교환이론으로 표현됨 	<ul style="list-style-type: none"> ● 기생체의 회피 전략과 제압 전략에 대응 ● 배제의 관계 ● 과도하고 무차별한 염증반응 ● 숙주의 병리적 상태를 유도 ● 숙주에 대한 기생체의 내성 강화³⁶⁾

(Schneider 2008)

6. 사례: HIV와 그 치료제를 통해서 본 숙주와 기생체 관계

6.1 HIV균이 숙주에 대항하는 분자 차원의 면역학적 전략

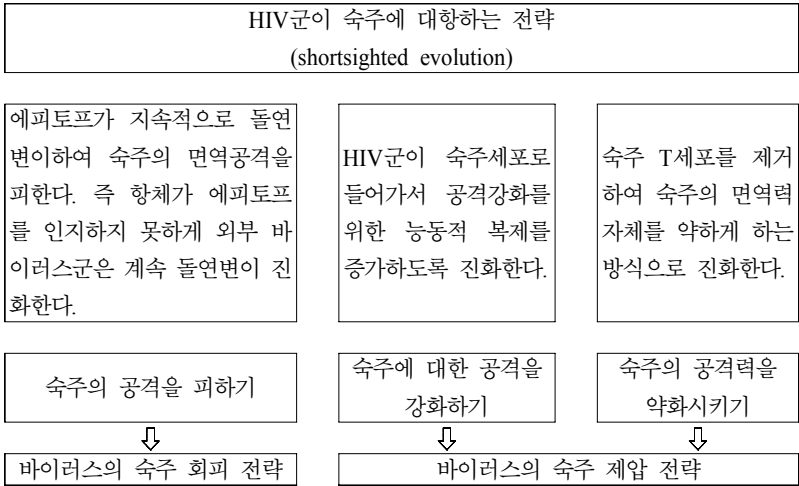
감염자 세포 안에서 항체와 킬러 T세포는 항원결정부(에피토프, epitopes)에 결합하여 외부의 HIV와 HIV 감염세포를 인지한다. 에피토프는 바이러스군에서 감염 세포 표면에 있는 미소의 바이러스 단백질

³⁶⁾ 내성이 키워진 상태에서 더 강한 항생제로 바꾸거나 기존 항생제 유전자 서열과 다른 별도의 항생제를 투약하더라도 병원체는 강한 내성으로 돌연변이 진화한다. 다종의 항생제 공격에 변신하여 대처하는 병원체의 내성을 다중내성이라고 말한다. 병원체는 항생제 종류를 주기적으로 바꾸는 방법에도 불구하고 항생제 다중내성을 갖는다(Bergstrom et al. 2004).

질 조각을 말한다. 예를 들어 사람 세포 표면에는 테더린(tetherin)이라는 단백질이 붙어있다. 테더린 단백질은 외부 바이러스균이 세포 표면에 붙었을 때 더 이상 확장하지 못하도록 숙주 세포막에 바이러스균을 묶어두어 바이러스균을 방출하지 않도록 하는 숙주 면역기능의 단백질이다(Perez-Caballero et al. 2009). 그런데 HIV균은 Vpu 단백질을 생성하는데, Vpu 단백질은 숙주세포 표면의 테더린 단백질 작용을 방해하거나 저지하도록 기능한다(Sauter et al. 2009).³⁷⁾ Vpu 단백질은 숙주 면역기능을 파괴하는 근연적 요인이다.

37) 테더린(tetherin)과 비슷한 기능을 하는 TRIM5 α 라는 숙주세포 단백질도 마찬가지로 바이러스균의 방출과 복제를 막는 기능을 한다. 원숭이에게서는 TRIM5 α 라는 숙주세포 단백질 기능이 활성화되어 있는 반면 인간에게는 그 기능이 비활성화 상태이다. 그래서 원숭이에서는 HIV균이 에이즈로 발현되지 않지만, 인간에서는 에이즈로 질병화가 된다. 이와 관련된 논쟁은 지속되고 있다. 인간의 TRIM5 α 유전자가 레서스 원숭이의 SPR Y 부위 대신 교체되면서 정보화된 단백질이 HIV 복제를 차단하는 능력을 갖는 것이 확인되었다. 이를 이용하여 인간의 비활성 TRIM5 α 유전자를 기술적으로 변형하여 HIV균에 대한 저항성 단백질로 만들 수도 있다는 실험이 Sawyer 팀에 의해 수행되었다. 이 실험은 인간의 TRIM5 α 의 유전자를 조금만 변형시켜서 HIV균 복제를 차단하는 기능을 활성화시킬 수 있다는 가능성을 타진한 것이다. 실제로 Melryn Yap 팀(2005)은 TRIM5 α 유전자 332위치에 있는 아르기닌을 글루타민으로 치환하면 인간 TRIM5 α 의 HIV 복제억제기능이 부분적으로 활성화되는 것을 발견했다. 그러나 인간의 TRIM5 α 도 유전자 332 위치에 글루타민을 이미 갖고 있다는 것이 나중에 확인되면서 Melryn Yap 팀(2005)의 실험결과 의미가 퇴색됐다(Shari Kaiser et al. 2007). 현재로서 이를 설명할 수 있는 적절한 가설은 다음과 같다. i) 인간 TRIM5 α 는 최근 등장한 HIV균에 대항하도록 진화된 것이 아니다. ii) 오히려 한때 우리 선조에게 많은 전염질병 피해를 주다가 멸종된 모종의 레트로 바이러스에 대항하도록 적응된 진화적 소산물이다. iii) 멸종된 모종의 바이러스는 PtER V1으로 추측된다. iv) PtER V1 바이러스는 이후 돌연변이를 일으켜 유전체 사본의 변형이 일어났고 그에 따라 감염성 기능을 상실했다고 추정된다. 인간에게는 없지만 현재에도 PtER V1은 침팬지와 고릴라 염색체에 존재한다(헤론, 프리먼, 2016).

에피토프는 HIV 유전자에 정보화되어 있다. 즉 유전적으로 각인되어 있다는 뜻이다. 이 유전자는 다른 것과 마찬가지로 돌연변이가 확률에 노출되어 있다. 돌연변이가 일어난다는 의미는 에피토프의 유전자 정보가 바뀐다는 뜻이다. 이렇게 변화된 돌연변이 바이러스군은 항체와 킬러 T세포로 이루어진 숙주의 방어무기를 피하거나 방어막을 뚫을 수 있다. 따라서 HIV군의 복제가 거듭될수록 (즉 감염이 만성화되면서) HIV군의 유전정보의 돌연변이가 확률은 더 커진다. 나아가 숙주 T세포를 제거하여 숙주의 면역력 자체를 약하게 하는 방식으로 HIV군이 진화하는 경우도 있다(Shankarppa et al. 1999). 결국 숙주세포의 자연적인 면역계나 인공적인 약제작용을 회피하거나 혹은 넘어서도록 변이된 새로운 바이러스군이 증가하여 감염이 만연된다(Price et al. 1997).



6.2 HIV 치료제의 작용원리 : AZT에 대한 HIV의 대응방식

미시적인 측면에서 Vpu 단백질의 반-면역작용을 통해서 HIV 바이러스가 숙주를 제압했다는 것은 거시적인 측면에서 인간이 결국 HIV에

감염되었다는 뜻이다. 이미 잘 알려졌듯이 인체에 침입한 HIV는 후천성 면역결핍증의 약자로 불리는 에이즈 증상으로 발전할 경우 치명적이다. 현재까지 이를 치료하는 완전한 약제는 없지만 근접된 치료방법은 있다. 치료약제의 작용원리는 몇 가지로 나뉘 볼 수 있다. 첫째, 이미 감염된 바이러스이지만 더 이상 복제를 하지 못하도록 복제 메커니즘을 방해하는 원리로서의 치료법이다. 둘째, 에피토프의 테더린 단백질을 저지하는 바이러스의 Vpu 단백질을 제거하는 원리로서의 치료법이다. 셋째, 둘째와 비슷하지만 사람의 면역주체인 킬러 T세포 자체를 강화하는 자기강화 원리로서의 치료법이다.

HIV에 대항하는 인간의 자연적인 면역작용에 추가하여 약제를 이용한 인위적인 치료법이 사용될 것이다. 외부 바이러스가 숙주의 공격을 피하거나 숙주의 방어 전략을 깨는 방법은 진화론과 면역학이 만나는 중요한 단서이다. 이러한 단서로부터 더 개선된 치료법을 찾을 수 있을지도 모른다. 인간의 방어 전략과 바이러스의 진화 메커니즘을 잘 보여주는 HIV의 방어 혹은 공격 전략 사이의 관계를 다음 절에서 분석하려 한다. HIV 치료제 AZT에 대하여 바이러스는 어떻게 대응하는지의 사례를 논거로 사용하여 숙주와 기생체 간의 관계논증을 일반화하고자 한다.

6.3 바이러스 HIV를 속이는 약제 AZT의 기만 전략

HIV 감염이 즉각 치명적 에이즈AIDS로 발전하는 것은 아니다. 거꾸로 말해서 HIV 감염자의 경우에도 HIV에서 에이즈로 발전되는 모종의 메커니즘을 인위적으로 차단할 수 있다면 HIV에 감염되었다 하더라도 에이즈 증상이 나타나지 않을 것이다. HIV에서 에이즈로 가는 통로를 차단하는 방식은 다양하다. 그 중의 한 방식이 바이러스의 DNA 역전사를 하지 못하도록 하는 ‘속이기’ 전략이다. 속이기 전략을 이용하여 에이즈 치료제 AZT(Azidothymidine)가 개발되었다. 한편 외부 바이러스는 다시 AZT에 대항하여 거꾸로 상대를 속이는 전략을 발휘하는 돌연변이를 일으킨다. 서로 속이고 속는 상호관계는 다음과 같다.

인체에 침입한 바이러스는 자신의 RNA를 본떠서 DNA 가닥을 만든다. 이때 외부 바이러스는 DNA 복제에 필요한 효소를 자체적으로 가지고 있지 못하다. 그래서 외부 바이러스는 숙주 세포에 있는 효소 관련 염기 티미딘(thymidine)을 훔쳐내서 자기 것처럼 사용한다. 여기서 AZT는 바이러스가 훔쳐갈 효소를 바꾸어 채움으로써 바이러스의 생존방법을 무너트리는 전략을 쓴다. AZT 약리작용의 원리는 아래와 같다.³⁸⁾

- 바이러스가 강탈하려는 숙주세포 내 효소 티미딘 분자구조와 아주 비슷한 약제로서 AZT를 HIV환자에게 투여한다.
- HIV 바이러스 입장에서 AZT를 티미딘으로 오인식하게 된다.
- 역전사 효소는 티미딘 대신에 AZT를 선택하게 된다.
- AZT는 티미딘과 분자구조가 서로 비슷하지만 결정적 결함을 갖게끔 만들었다. 즉 티미딘은 하이드록시기(-OH)인 반면 AZT는 질소 포함 아지드(azide) 그룹(-N₃)이라서 역전사 효소는 DNA를 만들지 못한다. 바이러스 RNA를 DNA로 복제하는 기능을 하는 티미딘의 기능을 무산시킨다.
- 결국 HIV의 DNA 복제가 차단된다.

이렇게 AZT가 티미딘처럼 보이게 하는 작용을 ‘속이기’ 전략이라고 말할 수 있다. 결국 이 약제는 바이러스의 복제가 차단되는 결과를 낳으면서 에이즈로 발전하는 병증 발현을 차단한다.

6.4 약제 AZT의 기만 전략에 대응하는 HIV: 자기돌연변이를 통한 AZT 제거 전략

1987년 승인을 받은 치료약 AZT는 초기에 효과를 나타내지만 시간이 지나면서 약효가 상실되었다. 그 이유는 AZT의 속이기 전략에 맞서 HIV 바이러스가 스스로 진화하여 새로운 방식의 공격 전략을 사용하

³⁸⁾ 헤론, 프리먼 (2016), 1장.

기 때문이다. 시간이 흘러가면서 AZT 단일약제로는 에이즈 치료에 실패하게 된다. 실제로 신약 승인이 나고 불과 2년 후인 1989년부터 AZT의 약효는 사라지기 시작했다. 그 이유는 HIV 바이러스가 AZT 내성을 갖는 돌연변이 진화를 했기 때문이다.³⁹⁾ 다시 말하지만 바이러스 스스로 내성을 가지려고 하는 의도나 목적을 갖고 돌연변이했다는 뜻이 아니라, 무한한 가능성으로 돌연변이된 염기서열 가운데 우연히 어떤 변이체들이 항생제나 항바이러스제와 같은 외부 약제에 내성을 갖도록 (수동적으로) 선택되어 결국 살아남게 되었다는 뜻이다.

실제로 몇몇 실험결과에 의하면 AZT 약을 투여한 감염자군에서 감염자의 HIV 바이러스는 생각보다 짧은 시간 내에 돌연변이를 일으키고 약제에 대한 내성을 갖도록 진화한 것으로 확인되었다. AZT 약제에 대한 HIV 바이러스군 저항력도 따라서 진화했다는 뜻이다. 치료시간이 길면 길수록 더 높은 강도의 AZT 약제가 필요했다. 라르더의 실험에 의하면 바이러스군은 6개월 이내에 약제 AZT에 대한 저항성을 보였다. 그리고 더 높은 강도의 AZT가 있어야만 DNA로의 복제 차단이 가능했다(Larder et al. 1989). 또 다른 보고에 의하면 장기적인 AZT 투여자에서 HIV 바이러스군의 돌연변이를 확인했다(St. Clair et al. 1991).

숙주 즉 감염자의 입장이 아니라 바이러스의 입장에서 볼 때 ‘속이기 전략’을 사용하는 숙주의 공격에 대한 대응 전략은 i) 기만탐지능력을 키워서 해당 공격을 피하거나 아니면 ii) 공격방식을 바꾸어 상대자인 숙주 세포를 제압하는 것이다. AZT 약제의 공격에 대하여 HIV 바이러스군은 후자와 같은 제압 전략을 취한다. 돌연변이로부터 진화한 바이러스 변이체가 AZT의 공격기능을 무기력하게 만드는 방식이다. 여기서 돌연변이란 RNA에서 DNA로 가는 역전사 효소를 차단하는 약제에 대하여 저항하는 진화 방식으로 발전된다. 돌연변이 된 역전사 효소는 투입된 약제 AZT를 탈거하도록 진화한 결과이다. 정확히 말해서 상시적으로 돌연변이 된 다수의 바이러스군 중에서 어떤 것들은 AZT의 속이기 전략에 공격당하여 사라지고 멸절되지만, 어떤 바이러

³⁹⁾ Ibid., p. 10.

스군은 가짜 역전사 효소를 탈거할 수 있도록 변이되어서 숙주에 저항하고 생존과 증식에 성공한다는 뜻이다. 돌연변이를 통해 생존과 증식에 성공한 바이러스군은 AZT의 숙이기 전략에 넘어가지 않고 더 강한 DNA 복제 작용을 수행하게 된다(Boyer et al. 2001).

HIV 감염자의 HIV군은 수천 세대 이상 자신을 복제한다. 따라서 감염자의 세포 안에서 많은 수의 역전사 효소 돌연변이체가 증식되는 것은 확률적으로 당연하다.⁴⁰⁾ 진화적으로 볼 때 시간이 흘러감에 따라 복제 횟수가 계속 반복될수록 AZT에 내성을 갖는 바이러스 개체들은 더 증가하고 반대로 AZT에 취약한 바이러스 개체들은 감소한다. 결국 AZT 치료제는 시간이 흐름에 따라 약효를 잃는다.

7. 진화적 공존

앞 절에서 AZT 약제의 임상적 한계에 대해 논의했는데, 다행히 AZT 메커니즘과 다른 에이즈 치료제가 2014년 기준으로 24종 이상 존재한다. 이런 다수의 약제들은 몇몇 약리원리들로 나뉜다. 본 논문은 이 다양한 약제들의 메커니즘을 다 설명할 수 없지만, 어떤 단일 약제도 궁극적으로 바이러스의 내성을 피해갈 수 없다는 점을 강조한다. 현재로서 가장 좋은 치료방법은 다양한 약리작용의 약제들을 섞어 다중적으로 사용함으로써 HIV의 내성을 방지하는 방법이다.⁴¹⁾ 그러나 최근에는 다양한 약제의 혼합투약에 대한 HIV의 다중내성이 보고되었다(Hogg et al. 2006). 궁극적으로 항바이러스제나 항생제의 존재론적 의미는 제한적일 수밖에 없다.

숙주의 입장에서 외부 병원체가 우리 몸에 침입하면 우리의 면역계는 병원체를 싸잡아 포획하여 반격한다. 어떤 때는 이미 공격당해 죽은 세포를 치우기도 하고 병원체가 잠시 물러나면 휴식기를 갖다가 병원체가 나중에 다시 침입하면 과거의 기억을 되살려 신속한 반격력을

40) 헤론, 프리먼 (2016), p. 11.

41) 항레트로바이러스 치료법(HAART)이 그 중 하나의 방법이다.

발휘하기도 한다. 그러다가 숙주는 병원체에 피해를 입고 죽기도 한다. 기생체의 입장에서조차 마찬가지다. 병원체는 숙주의 면역공격을 이기지 못하여 절멸하는 것이 대부분이지만, 살아남은 병원체는 더 강력해진 힘으로 신체에 강한 재반격을 가할 수 있다. 숙주 공격력에 대항하여 숨기도 하고 피하기도 하다가 기회가 오면 면역세포를 교란시켜서 나중에 숙주세포에 기생하거나 숙주세포를 파괴시킨다. 어떤 경우에는 기생체가 숙주를 이겼음에도 불구하고 해당 숙주를 단번에 죽이지 않고 숙주의 신진대사를 끝까지 이용하기 위하여 천천히 말려 죽이기도 한다.

숙주의 입장에서 병원체에 대항하는 신체의 자연/획득 면역력이 역부족일 경우, 우리는 약제의 도움을 받는다. 약제를 투입하면 외부 병원체는 숨거나 도망가기도 하지만, 기회를 보고 공격을 하고 공격력이 약하면 임시로 힘을 스스로 강화하는 잠재기도 갖는다. 궁극적으로 숙주인 인간과 병원체는 끊임없는 경쟁관계이며, 숙주에 투약되는 약제 기능과 병원체의 돌연변이 사이도 끊임없는 경쟁관계이다. 이런 경쟁 관계를 숙주와 기생체 둘 사이에서 이루어지는 배제적 관계로만 파악한다면 궁극적으로 인간은 미생물을 이길 수 없을 것이다. 왜냐하면 i) 미생물의 돌연변이 진화속도가 숙주인 인간의 진화속도와는 비교가 안 될 정도로 빠르며, ii) 또한 이런 진화 현상은 논란의 여지없는 자연의 엄연한 사실이기 때문이다.

숙주가 사람일 경우 기생체 대부분은 박테리아 세균류이거나 혹은 모낭충이나 빈대처럼 작은 생활벌레들이다. 그리고 앞 3.3절에서 논의한 크론병과 같은 장내 염증을 저지하는 것으로 추정되는 항염성 장내 바이러스도 있다(Kweon et al. 2016). 이런 미생물들 대부분은 숙주인 인간과 전쟁이나 교란 없이 서로에게 공존하는 존재들이었다. 인간의 세포 수는 60조개 정도이지만 인간과 함께 살며 서로에게 공존하는 미생물 수는 최소 100조개 정도로 알려져 있다. 3.2절에서 논의했듯이 서로에게 공존하는 존재양상을 공생(symbiosis)이라고 한다.

3.2절에서 공생과 공진화 개념의 차이를 기술했다. 그 차이의 철학적 의미는 다음과 같다. 인체 내 잠입가능한 일반의 미생물체는 인간 숙주

안에서 서로에게 피해를 주지 않는 기생체의 관계로 진화했다. 이를 공진화라고 한다. 이런 공진화의 한 형태가 바로 편리공생이다. 공진화 가능한 잠재적 미생물체 중에서 어떤 것은 숙주인 인간과 공생하지만 그렇지 않은 미생물체도 있다. 공진화하지만 상리공생이나 편리공생이 아닌 미생물체는 일반적으로 인간에게 기생체 혹은 병원체로 분류된다. 질병 중에서 감염성 질병을 줄이는 궁극의 방법은 병원체를 모두 몰살 하려는 공격법이 아니라 공생하는 방법을 모색하는 데 있다. 왜냐하면 본문에서 논증했듯이 병원체로서 외부 기생체는 항상 진화하기 때문에 그들을 절멸할 수 없기 때문이다. 이 점에서 감염성 질병이 생태적 관점에서 다뤄져야 한다고 강하게 주장하는 이월드의 의견은 의미있다 (Ewald 1980; 1993). 질병의 양태는 항상 변할 수 있어서 미지의 질병이 언제라도 새롭게 출현한다는 사실이 드러났으며, 이는 진화의학에 의해 잘 설명될 수 있었다. 6절에서 논증한 HIV의 출현과 돌연변이를 통한 자기변형이 중요한 사례였다(Lederberg 1988; Ewald 1999).

8. 자연주의 인식론의 메타포, 그 철학적 의미

공격하고 반격하거나 숨고 회피하고 더불어 존재한다는 표현은 엄밀히 말해서 숙주나 기생자의 의지와 무관한 표현이며, 단지 인간의 언어를 활용한 메타포이다. 실제로 공격하고 회피하고 공존하는 양상들은 진화 시간이 흘러가면서 필연적으로 그리고 물리적으로 생길 수밖에 없는 돌연변이 이후에 발생하는 자연적 작용들이다. 적절한 인간언어를 통해서 자연의 작용을 인간의 인식범주에 유입시키는 지식확장이 메타포의 주요 기능이다. 메타포의 적절한 도입은 자연에 대한 인간의 인식범주를 확대해 준다. 이런 점에서 메타포는 자연을 이해하는 중요한 인식론적 도구이다.

인식론 범주 외에 철학은 존재론을 언급할 수 있다. 숙주의 면역작용과 기생체의 공격작용 사이의 인식론적 갈등을 일으키는 존재론적 주체가 무엇인가에 관한 철학적 언급이다. 다시 말해서 이러한 존재론

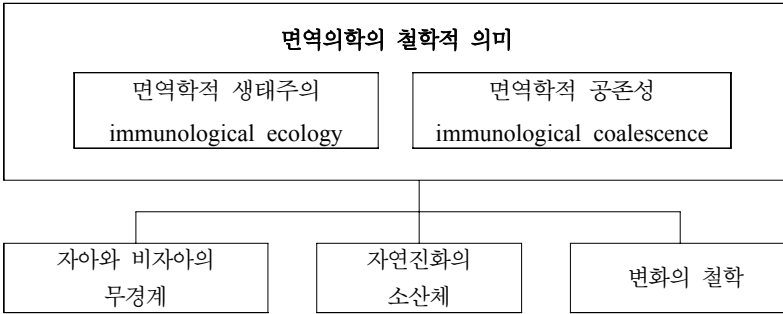
적 정체성을 묻는 것이 철학적 존재론이다. 이미 여러 차례 언급했듯이 숙주 입장에서나 기생체 입장에서나 서로 i) 공격하거나 ii) 숨고 회피하거나 iii) 공존하는 전략은 고정된 틀이 없으며, 서로 간의 관계양상은 끊임없이 변화한다. 즉 숙주와 바이러스 사이가 회피관계로 발전할지 혹은 제압관계로 발전할지에 대하여 어떤 정답이나 모종의 정해진 방향이 없다는 뜻이다. 이는 진화의 중요한 특징 중에서 가장 중요한 ‘무방향성’에 기인한다.

진화는 변이들로부터 시작되지만 수많은 변이체들 중에서 어느 것이 선택되는지에 대한 적응메커니즘은 인과적이다. 한편 피선택지로서 변이체의 변이가능성은 진화시간에 따라 무한하다. 다시 말해서 적응진화는 물리화학적으로 인과적 메커니즘을 갖지만, 그 진화의 방향은 무작위적이며 목적을 갖지 않는다는 뜻이다.⁴²⁾ 철학적으로 볼 때 이러한 선택과정의 진화인식론은 인과율에 초점이 맞춰져 있지만, (돌연)변이를 기초로 한 생명의 존재론은 목적 없는 ‘변화의 철학’이라고 말할 수 있다(다윈 1859, 서문).

면역학의 철학적 핵심은 숙주와 기생체 사이의 존재론적 이해이다. 기존의 형이상학적 존재론에 의하면 숙주와 기생체는 별도의 독립적 존재들이다. 그러나 면역학을 보는 철학적 존재론의 핵심은 숙주와 기생체가 서로 분리될 수 없고 서로가 서로에게 영향을 주는 생태적 관계라는 데 있다. 필자는 이를 면역학적 생태주의(immunological ecology)라고 부른다. 면역학적 생태주의에서 숙주와 기생체 혹은 자아와 비자아 사이의 존재관계는 공존적(coalescent)이다. 공존의 존재론은 면역학의 고유한 존재론이며, 전통적인 플라톤주의의 독립성의 존재론과 차별된다. 면역학적 생태주의는 다음처럼 정리된다. 첫째, 숙주와 기생체, 넓게는 자아와 타자 사이의 절대적 경계를 벗어나 있으며, 존재가 관계를 낳는 것이 아니라 양자 간의 관계가 존재를 규정한다. 이런 존재관계를 존재 공존성(coalescence)이라고 필자는 부른다. 둘째, 면역학적 공존성은 형이상학적 사유의 추론이 아니라 자연 진화의 소산체이다. 셋째, 공존성의 양상은 불변의 정지성과 목적적 완전성이

42) 최종덕 (2014), 2장.

아니라 변화와 과정 그 자체이다.



이 논문의 결론은 다음과 같다. i) 본문에서 사용한 ‘싸우거나 도망가기’ 등의 공격, 회피, 충돌, 기만, 속이기, 중화, 공존, 문지기와 관리인 등의 인식론적 용어는 대체로 분자 수준의 면역학적 기능과 작용을 가장 잘 설명할 수 있는 메타포로서의 표현이다. ii) 메타포를 통한 면역의학의 생태적 관계들은 돌연변이 진화론으로 설명될 수 있다. iii) 기존의 면역학은 진화학과 만날 수 있으며, 면역학적 사유를 진화학으로 해석하게 된 것은 현대의학의 중요한 인식론적 전환이다. iv) 철학적으로 볼 때 면역의학의 철학적 의미는 기존의 형이상학적 존재론에서 탈피한 자연진화의 소산물인 면역학적 생태주의와 공존성으로 설명된다. 우리는 이런 방식의 사유를 ‘변화의 철학’이라고 말할 수 있다.

진화론과 의학의 연결고리로 탄생한 진화학은 그 이론적 타당성에도 불구하고 현장 의료계에서 적용되는 범위는 매우 좁거나 거의 없다.⁴³⁾ 진화학이 면역학과 만나는 지점에서 실질적인 임상적용력이 높을 가능성은 이미 충분히 논증되었다. 진화론으로 설명 가능한 면역학적 사유는 철학적 인식론으로 그치지 않으며 면역계 질병 관련 임상과 치료에 실질적인 개선안을 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

⁴³⁾ Cournoyea (2013), p. 43. 항생제를 처방하는 일상의 임상현장은 진화학의 수용한 의료계의 현실임을 실증하는 것이라고 Cournoyea는 말한다.

참고문헌

- 이인희 (2003), 「생물체의 선천적 면역인식 과정에 관한 진화적 고찰」, 『BioWave』 5권 4호.
- 최종덕 (2013), 「면역학적 존재의 진화론적 능동성」, 『의철학연구』 15집, pp. 39-65.
- _____ (2014), 『생물철학』, 생각의힘.
- _____ (2016a), 『비관적 생명철학』, 당대출판사.
- _____ (2016b), 「진화의학의 역사와 의학교육에의 도입가능성」, 『의철학연구』 22집, pp. 73-115.
- 캔, 앨런 (2008), 『분자 바이러스학』(4판), 정용석 외 번역, 월드사이언스.
- 헤론, 존, 프리먼, 스콧 (2016), 『진화적 분석』(5판), 김원 번역, 바이오사이언스.
- Bergstrom, C. T. & Feldgarden, M. (2008), “The Ecology and Evolution of Antibiotic-Resistant Bacteria”, in Stearns, S. C. & Koella, J. C. (eds.) *Evolution in health and disease*, 2nd ed., Oxford, UK: Oxford University Press.
- Boyer, P., Sarafianos, S, Arnold, E. & Hughes, S. (2001), “Selective Excision of AZTMP by Drug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase”, *Journal of virology* 75(10): pp. 4832-42.
- Campisi, J. (2003), “Cancer and Ageing: Rival Demons?” *Nature Reviews Cancer* 3: pp. 339-49.
- Cournoyea, M. (2013), “Ancestral Assumptions and the Clinical Uncertainty to Evolutionary Medicine”, *Perspectives in Biology and Medicine*, 56(1): pp. 36-52.
- Cann, A. (2005), *Principles of Molecular Virology*, 4th ed, Academic Press.
- Diacovich, L. & Gorvel, J. P. (2010), “Bacterial Manipulation of

- Innate Immunity to Promote Infection”, *Nature Reviews Microbiology* 8: pp. 117-28.
- Eaton, B. & Stanley B. (2003), “An Evolutionary Perspective on Human Physical Activity: Implications for Health”, *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 136: pp. 153-59.
- Eaton, S., Cordain, L. & Lindeberg, S. (2002), “Evolutionary Health Promotion: a Consideration of Common Counter Arguments”, *Preventive Medicine: An International Journal Devoted to Practice and Theory* 34(2): pp. 119-23.
- Ewald P. W. (1980), “Evolutionary Biology and the Treatment of Signs and Symptoms of Infectious Disease”, *Journal of Theoretical Biology* 86: pp. 169-76.
- _____ (1999), “Evolutionary Control of HIV and Other Sexually Transmitted Viruses“, in Trevathan, W. et al. (eds.) *Evolutionary Medicine*, New York: Oxford University Press.
- _____ (1993), *Evolution of Infectious Disease*, New York: Oxford University Press.
- Gkuckmann, P. Beedle, A. & Hanson, M. (2009), *Principles of Evolutionary Medicine*, Oxford.
- Greaves, M. (2007), “Darwinian Medicine: a Case for Cancer”, *Nature Reviews Cancer* 7(3): pp. 213-21.
- Hajishengallis, G. & Lambris, J. D. (2011), “Microbial Manipulation of Receptor Cross Talk in Innate Immunity”, *Nature Reviews Immunology* 11(3): pp. 187-200.
- Hanson, N. & Lanning, D. (2008), “Microbial Induction of B and T Cell Areas in Rabbit Appendix”, *Developmental & Comparative Immunology* 32(8): pp. 980-91.
- Herron, J. & Freeman, S. (2014), *Evolutionary Analysis*, 5th ed, Pearson.

- Hogg, R., Montaner, J., Wood, E. et al. (2006), “The Case for Expanding Access to Highly Active Antiretroviral Therapy to Curb the Growth of the HIV Epidemic”, *The Lancet* 368(9534): pp. 531-36.
- Kato, S. et al. (2015), “Global Brain Dynamics Embed the Another Command Sequence of *Caenorhabditis Elegans*”, *Cell* 163(3): pp. 656-69.
- Kweon, M. et al. (2016), “Enteric Viruses Ameliorate Gut Inflammation Via Toll-Like Receptor 3 and Toll-Like Receptor 7-Mediated Interferon- β Production”, *Immunity* 44(4): pp. 889-900.
- Lachmann, P., Lachmann, P. J. & Oldstone, M. B. A. (2006), *Microbial Subversion of Immunity*, Norfolk, UK: Caister Academic Press.
- Larder, B. A., Darby, G. & Richman, D. D. (1989), “HIV with Reduced Sensitivity to Zidovudine (AZT) Isolated During Prolonged Therapy” *Science* 243(4899): pp. 1731-35.
- Lazano, G. A. (2010), “Evolutionary Explanations in Medicine: How Do They Differ and How to Benefit from Them”, *Medical Hypotheses* 74(4): pp. 746-49.
- Levin B. R. & Anderson R. M. (1999), “The Population Biology of Anti-Infective Chemotherapy and the Evolution of Resistance: More Questions Than Answers”, in Stearns, S. (ed.), *Evolution in Health and Disease*, New York: Oxford University Press.
- Moxon, R. R., Bayliss, C. C. & Hood, D. D. (2005), “Bacterial Contingency Loci: the Role of Simple Sequence DNA Repeats in Bacterial Adaptation”, *Annu. Rev. Genet.* 40: pp. 307-33.
- Nachman M. W. & Crowell S. L. (2000), “Estimate of the

- Mutation Rate Per Nucleotide in Humans”, *Genetics* 156(1): pp. 297-304.
- Nesse, R. M. & Williams, G. C. (1994), *Why We Get Sick: the New Science of Darwinian Medicine*, Time Books.
- Nesse, R. M. (2005), “Maladaptation and Natural Selection”, *Quarterly Review of Biology* (1): pp. 62-71.
- _____ (2012), “Evolution: a Basic Science for Medicine”, in Poiani, A. (ed.), *Pragmatic Evolution: Applications of Evolutionary Theory*, Cambridge Univ. Press.
- Perez-Caballero, D., Zang, T. et al. (2009), “Tetherin Inhibits HIV-1 Release by Directly Tethering Virions to Cells”, *Cell* 139(3): pp. 499-511.
- Price, D. A., Goulder, P. J. et al. (1997), “Positive Selection of HIV-1 Cyto-Toxic T Lymphocyte Escape Variants During Primary Infection”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 94(5): pp. 1890-95.
- Purmann, J. et al. (1992), “Association of Crohn’s Disease and Multiple Sclerosis: Is There a Common Background?”, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 14(1): pp. 43-46.
- Raberg, L., Graham, A. L. & Read, A. F. (2009), “Decomposing Health: Tolerance and Resistance to Parasites in Animals”, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 364(1513): pp. 37-49.
- Read, A. F., Day, T. & Huijben, S. (2011), “The Evolution of Drug Resistance and the Curious Oxthodoxy of Aggressive Chemotherapy”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 2): pp. 10871-10877.
- Sacks O. (2010), “Face-Blind: Why Are Some of Us Terrible at Recognizing Faces?”, *New Yorker*(Aug. 30, 2010): pp. 36-43.
- Sauter, D., Schindler, M. et al. (2009), “Tetherin-Driven Adaptation

- of Vpu and Nef Function and the Evolution of Pandemic and Non Pandemic HIV-1 Strains”, *Cell Host Microbe* 6(5): pp. 409-21.
- Schneider, D. S. & Ayres, J. S. (2008), “Two Ways to Survive Infection: What Resistance and Tolerance Can Teach Us About Treating Infectious Diseases”, *Nature Reviews Immunology* 8(11): pp. 889-895 .
- Shankarappa, R. et al. (1999), “Consistent Viral Evolutionary Changes Associated With the Progression of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection”, *Journal of Virology* 73(12): 10489-502.
- St Clair, W. H. et al. (1991), “Influence of Proliferation on DNA Repair Rates in Liver”, *Experimental Cell Research*, 197(2): pp. 323-25.
- Stearns, S. C. (2012), “Evolutionary Medicine: Its Scope, Interest and Potential”, *Proceeding of the Royal British Society* 279: pp. 4305-21.
- Strachan, D. P. (2000). “Family Size, Infection and Atopy: the First Decade of the ‘Hygiene Hypothesis’”, *Thorax* 55(1): pp. 2-10.
- Varki, A. (2012), “Nothing in Medicine Makes Sense, Except in the Light of Evolution”, *Journal of Molecular Medicine* 90(5): pp. 481-94.
- Xue, Y. et al. (2009), “Human Y Chromosome Base-Substitution Mutation Rate Measured by Direct Sequencing in a Deep-Rooting Pedigree”, *Current Biology* (17): pp. 1453-57.
- Yap, M. W., Nisole, S. & Stoye, J. P. (2005), “A Single Amino Acid Change in the SPRY Domain of Human TRIMa Leads to HIV-1 Restriction”, *Current Biology* 15(1): pp. 73-78.
- Yazdanbakhsh, M., Kremsner, P. G. & Van Ree, R. (2002),

“Allergy, Parasites and the Hygiene Hypothesis”, *Science* 296(5567): pp. 490-94.

Zampieri, F. (2009), “Origin and History of Darwinian Medicine”, *Human Mente* 9: pp. 13-38.

논문 투고일	2016. 12. 04.
심사 완료일	2017. 03. 05.
게재 확정일	2017. 03. 17.

Fight or Flight?:

Evolutionary Medical Structure of Immunology
and its Philosophical Implications

Jongduck Choi

The aim of my paper is to interpret diverse relations between host and parasite by integrating evolutionary medicine and immunology. An immunological thinking could be reconstructed by specific metaphors such as ‘fighting’, ‘killing’, ‘protection’, ‘immune evasion’, ‘seizure’, or ‘coexistence’. The response of infectious microbes against the host’s attack, where the strained relations between microbes and immune system are activating, directs toward for their own surviving and reproducing through the incessant mutations of microbes as like bacteria and virus do. I will hereby show that the very philosophical category of evolutionary immunology might be formed through my thesis. It is to be unfolded as below. Firstly, I will arrange the evolutionary etiology. Secondly, I show that infectious diseases could be explained well by using the immunological metaphors. Thirdly, the relation between an evolutionary mutation of parasite and immunological activation of host will be illuminated by the concrete cases such as antibiotic, vaccine, and AZT. Fourthly, it will be highlighted that the evolution speed of mutation’s rate for infectious virus exceeds the capacity of horotelic human’s immunity. Lastly, it will be recognized that antibiotic biomedicine or antiviral medicine ultimately do not succeed in doing their role. So I suggest the necessity of medical preparation with concept of coalescence between human and microbes. My

conclusion is that medical preparation of that kind of coalescence can be found in the integration of evolutionary medicine and cell based immunology.

Keywords: immunology, evolutionary medicine, vulnerability to diseases, mutation, AZT, symbiosis and coevolution, coalescence