마렉병 바이러스 감염과 병원성 발현 기전

장형관[†] · 박영명 · 차세연 · 박중범

전북대학교 수의과대학 전염병학 · 조류질병학연구실

Infection and Pathogenesis Mechanisms of Marek's Disease Virus

H. K. Jang[†], Y. M. Park, S. Y. Cha and J. B. Park

Department of Infectious Diseases and Avian Diseases, College of Veterinary Medicine,
Chonbuk National University, 664-14 Duckjin-Dong, Duckjin-Ku, Jeonju 561-756, Korea

ABSTRACT Like the other herpesviruses, the virion of MDV consists of an envelope, which surrounds an amorphous tegument. Within the tegument, and icosahedral capsid encloses a linear double-stranded DNA core. Although the genome structure of MDV indicates that it is an α -herpesvirus like herpes simplex and varicella-zoster viruses, biological properties indicate MDV is more akin to the γ -herpesvirus group, which includes Epstein-Barr and Kaposi's sarcoma herpesviruses. These herpesviruses replicate lytically in lymphocytes, epithelial and fibroblastic cells, and persist in lymphoblastoid cells. MDV has a complex life cycle and uses two means of replication, productive and non-productive, to exist and propagate. The method of reproduction changes according to a defined pattern depending on changes in virus-cell interactions at different stages of the disease, and in different tissues. Productive (lytic) interactions involve active invasion and take-over of the host cell, resulting in the production of infectious progeny virions. However, some herpesviruses, including MDV, can also establish a non-productive (abortive) infection in certain cell types, resulting in production of cell-associated progeny virus. Non-productive interactions represent persistent infection, in which the viral genome is present but gene expression is limited, there is no structural or regulatory gene translation, no replication, no release of progeny virions and no cell death. Reactivation of the virus is rare, and usually the infectious virus can be re-isolated only after cultivation *in vitro*. MDV establishes latency in lymphoid cells, some of which are subsequently transformed. In this review article, recent knowledges of the pathogenesis mechanisms followed by MDV infection to sensitive cells and chickens are discussed precisely.

(Key words : Marek's disease, Marek's disease virus, MDV, herpesvirus, pathogenesis, virus-cell interaction)

서 론

마렉병 바이러스(Marek's disease virus; MDV)는 잠재적으로 종양을 유발할 수 있는 herpesvirus로서 감염성 바이러스 입자는 core, capsid, tegument 및 envelope의 구조로 이루어져 있다. 타 herpesvirus와 같이 tegument를 둘러싸고 있는 무정형의 외피막(envelope)은 바이러스의 당단백이 발현되어 있으며, 인지질의 성분으로 구성되어 있다. Tegument 내에는 선형의 유전체가 정이십방형 피막(capsid)에 의해 둘러싸여 있으며(Fig. 1), 바이러스 초기 복제에 필수적인 바이러스 유전자 조절인자 및 숙주 세포의 유전자 발현을 억제하는 단백질 등을 포함하고 있다. MDV는 유전자 염기 서열의 상동성 및 유전체의 구조적 특성에 따라 varicella-zoster virus가 속해 있

는 α -herpesvirus로 분류되지만(Buckmaster et al., 1988; Lee et al., 2000; Tulman et al., 2000), 림프종을 유발하는 MDV의 생물학적인 특성은 종양원성의 γ -herpesvirus에 속해 있는 Epstein-Barr virus(EBV), herpesvirus saimiri(HVS), Kaposi's sarcoma herpesvirus(KSHV)로 알려진 human herpesvirus 8(HHV-8)과 매우 유사하다(Fig. 2). EBV, HVS 및 HHV-8은 인체에 감염하여 직접적인 피해를 유발하는 병원체로서 이들의 병원성 발현 과정의 이해 기반을 통한 제어 대책 연구가 지속적으로 수행되어 왔다. 이와 같은 연구 결과로부터 종양원성 herpesvirus 감염에 의한 종양 유발 과정 등의 병원성 기전이 많은 부분에서 밝혀졌다(Damania and Jung, 2001). 이는 유사한 생물학적인 특성을 지니고 있는 MDV의 병원성 발현 과정에 대한 이해의 폭을 한층 심화시켰다.

[†] To whom correspondence should be addressed : hkjang@chonbuk.ac.kr

Fig. 1. The negative stain electron micrography of MDV particle.

MDV 감염에 의한 림프종은 바이러스의 림프구 감염에 따른 숙주의 면역 반응 회피를 위한 잠복 감염 형성 이후, 잠복 감염 바이러스의 재활성화 과정을 통한 일부 $CD4^+$ T 세포의 형질 전환으로 유발된다. 잠복 감염의 형성은 주로 감염된 세포가 혈액 순환을 통해 숙주의 말초 조직으로 이동하여 활성화 되었거나 활성화 과정에 있는 T 세포와 상호 작용을 통해 감염이 전이되어 이루어진다. 잠복 감염이 형성되면 숙주세포와 바이러스 요인이 연관된 복합적인 상호 작용을 통해 바이러스가 재활성화 되어 2차적인 세포 용해성 감염이 다양한 표피세포 및 2차 림프 조직에서 발생하게 된다(Calnek et al., 1984a,b). MDV에 의해 유발되는 림프종은 림프구와 단핵구가 혼합되어 구성되어 있지만, 주로 $CD4^+$ T 세포로 구

성되어 있다(Nazerian and Sharma, 1975). 또한, 바이러스 감염에 의해 유발된 림프종에서 유래한 세포주의 경우도 주로 $CD4^+$ T 세포로 구성되어 있다(Nazerian and Sharma, 1975; Schat et al., 1982, 1991; Parcells et al., 1999). 이러한 연구 결과로 비추어 볼 때, 병원성 발현에 따른 림프종 형성 과정에는 잠복 감염과 재활성화를 통한 $CD4^+$ T 세포의 형질 전환이 밀접하게 연관되어 있다는 것을 알 수 있다.

MDV에 의해 유발되는 림프종은 바이러스 감염 후 3주 이내 정도의 빠른 시기에 나타나는 경우도 있다. 이러한 종양 형성 과정의 특성은 reovirus의 경우와 같이 유전체에 포함된 바이러스 자체의 종양 유발 유전자가 직접적으로 관여하여 급성적으로 종양을 유발하는 병원성 발현 과정과 매우 유사하다. 따라서 MDV 또한 림프종 형성에 직접적으로 관여하는 바이러스 자체의 종양 유발 유전자가 존재하고 있을 것으로 추정되어 왔다. 이러한 판단에 따라 지난 10여 년 동안 MDV 유전체로부터 잠재적으로 종양 형성에 관여하는 유전자를 동정하고 병원성 발현 과정을 규명하기 위한 수많은 연구들이 수행되었다.

병원성 발현에 관여하는 유전자를 동정하기 위한 연구는 주로 비병원성인 혈청형 2형과 3형의 유전 정보를 병원성인 1형의 유전 정보와 상호 비교하여 비병원성 바이러스의 유전체에는 존재하지 않으며, 병원성의 바이러스 유전체에만 존재하는 특이적인 유전자를 동정하는 비교유전학적인 방법을 통해 이루어졌다. 비교유전학을 활용한 방대한 유전자 염기서열의 비교분석이 가능했던 것은 서로 다른 3종의 MDV 혈청형에 대한 유전체의 전체 염기서열이 선행 연구를 통해 완전히 분석되었기 때문이다(Lee et al., 2000; Tulman et al., 2000; Afonso et al., 2001; Izumiya et al., 2001). 더불어 이리

Fig. 2. Tumor induced by γ -herpesvirus. A, Burkitt's lymphoma induced by Epstein-Barr virus infection, sporadic, with classical morphology, involving the tonsil of a child; B, Kaposi's sarcoma induced by Kaposi sarcoma virus infection.

한 연구 결과를 통해 MDV와 herpes simplex virus(HSV)의 U_L (unique long)과 U_S (unique short) 영역에 존재하는 상호 유전자의 유전적인 구성이 매우 유사하다는 것도 밝혀졌다. 그러나 MDV의 반복 배열 영역(repeat region)은 혈청형에 따라 특이적일 뿐만 아니라 HSV와도 유사성이 떨어지는 것으로 확인되어 분리주간에 나타나는 병원성 발현 양상의 차이를 유발하는데 관여하는 유전자를 포함하고 있을 것으로 추정하고, 이에 대한 연구가 거듭되었다. 또한, MDV 순화 과정 동안 변이가 발생하는 유전자 영역과 형질 전환된 세포에서 특이적으로 발현하고 있는 유전자의 특성 연구 등을 통해서도 병원성 발현 과정에 관여하는 요인을 구명하기 위한 연구가 수행되어 왔다.

병원성 기전 구명과 관련한 최근의 연구 동향은 병원성과 밀접한 관련이 있을 것으로 예상되는 MDV 특이적인 유전자가 존재하는 반복 배열 영역, 특히 IR_L (long inverted repeats) 영역에 대한 연구가 집중적으로 수행되고 있다. IR_L 영역에 보존되어 있는 유전자 중, MDV에 특이적이며 병원성 발현 과정에 잠재적인 영향을 미치고 있을 것으로 추정되는 유전자로는 Meq(Jones et al., 1992; Peng et al., 1995), vIL-8(Parcells et al., 2001), pp38(Cui et al., 1990) 및 2개의 ORF(open reading frame)에 의해 발현되는 pp14와 p7(Hong and Cousens, 1994) 등이 있다(Fig. 3). 실제로 이들 MDV 특이 유전자는 세포성 인자와 복잡한 상호 작용을 통해 병원성 발현 과정에 결정적인 영향을 미치고 있음이 밝혀졌다. 이러한 숙주와의 상호 작용은 바이러스 감염 형성부터 면역 억제를 동반한 림프종 발현까지 바이러스 생활 주기(life cycle) 전반에

걸쳐 영향을 미치는 요인이라 할 수 있다.

MDV의 생활 주기

바이러스 감염 이후 감염 주기의 변화는 질병의 진행에 따른 바이러스와 세포의 상호 관계 및 감염 조직의 차이에 따라 발생한다. 바이러스 증식을 통한 감염 확산 과정과 바이러스 재활성화 과정을 통해 림프종 형성과 밀접한 연관을 맺고 있는 것으로 보이는 세포 용해성 감염은 세포 침입 활성을 지닌 바이러스 입자에 의해 감염이 형성되고, 복제를 통해 감염성 바이러스 입자를 생산하는 과정을 의미한다. MDV의 복제 주기는 18~20시간으로 매우 빠르게 이루어지며, 바이러스가 숙주의 수용체를 인식하여 결합하는 과정에 당단백 gB, gC 및 gD 등이 관여한다. 이러한 과정을 통해 바이러스가 표적 세포막에 흡착하게 되면 감염을 형성하게 된다. 바이러스가 숙주 세포막에 흡착하게 되면 세포막과 바이러스 외피막의 융합이 이루어지면서 유전체를 포함하고 있는 capsid가 세포내로 유입된다. 외피막이 제거된 바이러스 입자는 숙주세포의 세포질에 존재하는 효소에 의해 capsid가 분해되며, 바이러스 유전체가 세포질내로 방출되고 방출된 유전체는 환형 구조(circular form)를 형성한 뒤 핵내로 유입된다. 핵내에서 바이러스 유전체를 주형으로 하여 mRNA가 합성되고, 합성된 mRNA는 세포질로 이동하여 바이러스 단백을 합성한다.

바이러스의 숙주세포 감염 후 발생하는 유전자 발현 과정은 순차적으로 진행되도록 자체적으로 조절되며, ICP4/10과 같은 즉시 초기(immediate early ; IE) 유전자 산물인 전사 조절 단백질이 초기(early) 및 후기(late) 유전자 발현을 조절하게 된다. 초기 세포 용해성 감염 과정에서는 약 50%의 바이러스 유전체가 발현되고, 약 50개의 바이러스 단백질이 합성된다. 유전체의 복제는 초기 및 후기 유전자가 발현되는 단계에서 이루어진다. 복제 과정을 통해 DNA가 합성되면, capsid 형성에 필요한 단백질이 핵내로 운반되어 유전체를 내부에 포함하게(encapsidation) 된다(Fig. 4). 바이러스 입자는 감염 형성 이후 약 18시간이 경과되면서 합성된 nucleocapsid가 핵의 내막을 통해 출아하며(budding), 형성되는 외피막(envelope)을 통해 tegument 구조를 이루게 된다. 바이러스 입자는 골지 복합체에서 바이러스 당단백 등의 수식을 거쳐 성숙하며, 골지 운반체의 세포 외부 배출 과정을 통해 세포 밖으로 방출된다. 감염성 바이러스 입자의 방출은 세포의 물질 대사 변화와 세포 변성 및 표적 세포의 사멸 등을 동반하게 된다.

Fig. 3. Genomic structure of MDV. MDV consists of long and short unique sequences (U_L and U_S , respectively), flanked by long and short internal repeats (IR_L and IR_S , respectively), and long and short inverted terminal repeats (TR_L and TR_S , respectively). Location of the BamHI fragments is indicated as D, H, I_2 , Q_2 , L, and A, respectively. A detailed restriction map is indicated (E, EcoRI; B, BamHI; P, PvuII). Location and direction of the pp24, pp38, meq, and ICP4 homologue genes are indicated as arrows, respectively (modified from Le Rouzic et al., 2002).

Fig. 4. Electron micrographs showing different stages in the envelopment of MDV virions in a chicken embryo fibroblast cell that had been infected with MDV using BAC20. This BAC clone was constructed from vv+MDV (584 strain) that had been attenuated by 80 passages *in vitro* (Schumacher et al., 2001). A, Assembled MDV nucleocapsids can be seen in the nucleus of an infected fibroblast cell; B, MDV particles can be seen budding through the nuclear membrane; C, MDV virions can be seen in the cytoplasm near the Golgi region. Some virions (V) appear to be wrapped or being wrapped in a transGolgi vesicle; D, A close-up of a mature MDV virion being wrapped in a double membrane (Baigent and Davison, 2004).

MDV의 감염 주기에서 확인되는 비생산적인 감염(non-productive infection)은 바이러스 유전체는 존재하나, 유전자 발현이 제한되어 구조 단백 혹은 조절 단백질의 발현이 이루어지지 않으며, 이로 인해 복제가 이루어지지 않아 감염성 바이러스 입자 형성 및 방출로 인한 세포 사멸도 나타나지 않기 때문에 숙주의 면역 반응으로부터 회피하여 지속 감염이 형성되는 과정을 의미한다. 재활성화 과정은 드물게 나타나지만 보통 감염성 바이러스는 실험실 내에서 세포 배양 후 재분리하는 과정을 통해 확인할 수 있다. 바이러스에서 비생산적인 감염은 바이러스 전파 과정에서 숙주의 면역 체계로부터 회피하여 생존성을 확보하는데 있어서 매우 경제적인 방법으로 면역 반응의 위협으로부터 안전성을 확보하고 외부 환경으로부터 보호받을 수 있게 하여 지속 감염을 형성할 수

있게 한다. 비생산적인 감염은 바이러스 감염 주기에서 잠복 감염과 형질 전환 두 단계를 포함한다.

Calnek(2001)은 감수성이 있는 닭에서 MDV 병원성 발현 과정을 4단계로 분류해 보였다. 요약하면, 첫 번째 단계는 감염 후 2~7일까지 나타나는 초기 세포 용해성 단계(early cytolytic phase)이며, 두 번째 단계는 감염 후 7~10일에 나타나는 잠복 감염 단계(latent phase), 세 번째 단계는 감염 후 18일까지 나타나는 후기 세포 용해성 및 면역 억제 단계(late cytolytic and immunosuppressive phase) 및 네 번째 단계는 감염 후 28일까지 나타나는 과잉 증식 단계(proliferative phase)로 나누고 있다. 이와 같은 MDV 병원성 발현 과정의 변화를 설명하기 위해 제안한 모델을 ‘Cornell Model’이라 하며, 병원성 발현 관련 시험을 통해 얻어진 연구 결과들을 잘 설명해주고 있기 때문에 널리 인정되고 있다(Fig. 5). 그러나 이러한 모델에 의해 병원성 발현 과정이 모두 정형화되어 설명될 수 있는 것은 아니며, 각 단계의 지속 시간 및 정도는 숙주의 유전적 저항성 혹은 면역 상태, 감염 바이러스의 병원성, 감염 수준 및 숙주가 받는 스트레스 정도 등의 요인에 의해 영향을 받는다(Islam et al., 2007). 따라서 MDV 감염에 의한 병원성 발현은 수많은 바이러스 요인과 숙주 세포 요인이 연관된 복잡한 상호 작용에 의해 결정된다는 사실을 염두에 두어야 한다.

Fig. 5. Cornell model for explanation of MD pathogenesis. Calnek (2001), working at Cornell University, postulated that there are four phases of MD pathogenesis in susceptible birds; early cytolytic phase (2~7 days post-infection; DPI), a latent phase (7~10 DPI onwards), a late cytolytic and immunosuppressive phase (18 DPI onwards) and a proliferative phase (28 DPI onwards).

MDV 감염에 의한 병원성 발현에 영향을 미치는 요인

병원성 발현에 영향을 미치는 주된 요인으로 첫 번째는 바이러스의 혈청형(serotype)과 병원형(pathotype)을 들 수 있다. 혈청형 2형의 비병원성 MDV는 감염을 통해 감염성 바이러스 입자가 형성은 되지만 병원성을 발현하지 않는다. 반면 칠면조에 특이적으로 감염하는 HVT(herpesvirus of turkey)를 포함하고 있는 혈청형 3형은 닭에 감염이 형성되기는 하나 병원성을 나타내지 않는다. 이와 반대로 혈청형 1형의 MDV는 감염성이 높고 림프구에 세포 용해성 감염을 형성시킬 수 있을 뿐만 아니라 내장 기관의 림프종과 신경 증상을 동반한다. 병원성을 나타내는 혈청형 1형은 바이러스 감염을 통제하기 위해 백신을 사용한 이래 지속적으로 병원성 증가가 확인되었기 때문에 백신에 의해 제공되는 방어력을 극복하는 능력에 기초한 통일된 분류 기준 마련의 필요성이 제기되었다. Witter(1997)는 혈청형 1형에 포함되는 바이러스를 병원성에 따라 4종의 병원형으로 세분하는 체계를 도입하였다. 이러한 체계는 미국의 야외로부터 바이러스가 백신에 의해 제공된 방어능을 극복한 사례를 통해 분리된 바이러스주를 이용하여 분류 체계를 제안하였다. Witter(1997)는 20세기 초부터 약 50년 동안 전형적인 MD(classical MD)가 빈발하며 병원성이 변화된 병원형이 출현하게 된 원인에 대한 설명을 통해서 병원성 증가 기전에 대한 새로운 지견을 제시하였다. 병원성이 변화한 병원형의 출현은 양계 산업의 형태가 변화되면서 대량 생산이 가능하게 되었고, 감염에 대한 감수성이

있는 개체의 밀집 사육에 의해 바이러스 전파 및 증식에 호 조건이 형성되면서 이루어졌다고 판단하였다. 최초 병원성 증가 이후에 지속적인 병원성 증가가 확인되었고, 새롭게 출현한 변이주는 기존 바이러스주를 통제하는데 효과적인 방법으로 활용된 백신에 의한 방어능을 극복하는 특징을 보이게 되었다(Witter et al., 2005). 백신을 실시한 닭에서 vvMDV와 vv+MDV의 병원성 발현 정도를 vMDV와 비교하였을 때, vvMDV는 HVT 백신에 의해 제공되는 면역능을 극복할 수 있으며, vv+MDV의 경우는 2가 백신을 접종한 닭에서 높은 수준으로 질병을 유발하는 것으로 밝혀져(Witter, 1997) 병원성의 차이가 크게 다른 것으로 확인되었다. 병원성의 증가는 중추신경계의 병원성 발현, 내장 기관의 림프종 유발 증가, F낭 및 흉선 위축(Fig. 6)을 동반한 초기 폐사 및 안구 증상 유발 등과 같은 특이적인 임상 증상을 동반한다(Witter, 1983).

두 번째로 바이러스가 감염하는 대상이 되는 숙주의 유전형을 들 수 있다. 비록 모든 종류의 닭이 일령에 상관없이 MDV에 감염될 수 있으나, MD 임상 증상으로 발전되거나 임상 증상을 유발하고 폐사가 나타나는 등의 병원성 발현의 차이는 유전형에 따라 다르다. 유전적 저항성에 영향을 미치는 요인으로는 주요 조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex; MHC)와 이와 관련하는 유전자를 들 수 있다.

세 번째는 모체에 백신을 실시함으로써 형성된 모체 이행 항체이다. 모체에서 유래한 항체의 존재는 초기 MDV가 숙주 세포에 흡착하는데, 필수적인 외피막의 당단백에 결합하여 바이러스 감염을 중화시킴으로써 감염에 의한 병원성 발현을 억제할 수 있는 능력을 지니고 있다(Baaten et al., 2004).

Fig. 6. MD pathogenesis induced by infection of virulent MDV. A, Nerve lesion, 5 weeks after infection of a 1-day-old chick with vMDV. Note the severe lymphomatous infiltration; B, Acute cytolytic infection by vMDV in a lymphoid follicle of the bursa of Fabricius, 7 days after infection of a 1-day-old chick. An intranuclear inclusion body (arrow) is present (Payne, 2004).

네 번째는 바이러스 감염에 의한 병원성 발현으로 양계 산업 피해가 증가하면서 피해 감소 대책으로 도입된 후 효과적인 바이러스 통제 대책으로 현재까지 활용되고 있는 백신이 있다. *In ovo* 또는 1일령 닭에 HVT, 혈청형 2형 바이러스와 HVT로 구성된 2가 백신 및 혈청형 1형의 CVI988(Rispens) 백신의 실시는 각각 vMDV, vvMDV 및 vv+MDV에 효과적인 방어력을 제공한다.

다섯 번째 요인으로는 숙주의 감염 주령을 들 수 있다. 닭은 생활 주기 동안 전반에 걸쳐 바이러스 감염에 대한 감수성이 나타나기는 하지만 감염 주령에 따라 바이러스 감염과 밀접한 연관성이 있는 면역 장기의 성숙 정도에 차이가 있기 때문이다. 1일령 병아리의 경우 MD에 높은 감수성을 나타내지만, 일령이 증가하면서 기능적인 면역 체계의 발달이 이루어져 감염에 대한 감수성이 감소하게 된다. 또한, 주령에 따른 성적인 성숙 정도도 바이러스 감염에 대한 감수성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

여섯 번째는 대량 사육 과정에서 불가항력적으로 가해지고 있는 스트레스와 다른 면역 억제성 바이러스 질병과의 혼합 감염으로 면역 억제에 의한 감수성 증가를 들 수 있다. 특징적으로 어린 일령의 닭은 사육을 위한 운반, 급이 제한, 부리 절단, 열, 추위 및 탈수와 같은 스트레스에 매우 민감하다. 따라서 면역이 성숙하지 않은 시기의 환경 스트레스는 MDV 감염에 대한 감수성을 증가시키는 주된 요인으로 작용할 수 있다. 추가적으로 면역을 억제하는 병원체인 닭 전염성 빈혈 바이러스(chicken infectious anemia virus), 레오바이러스(reovirus) 및 전염성 F낭병 바이러스(infectious bursal disease virus) 등과 혼합 감염 될 경우 특징적으로 MD에 대한 감수성이 증가할 수 있다.

MDV의 자연 감염 형성 과정

MDV에 감염된 닭에서 배출된 감염성 바이러스 입자는 야외 환경 조건에서 수 주 동안 감염력을 유지할 수 있기 때문에 간접적인 접촉을 통해서 기회적으로 전파될 수 있다. 감염 전파의 주된 원인체로 작용하는 감염성의 세포 비의존성 바이러스(cell-free virus)는 우포상피에서만 나타나며(Fig. 7), 케라틴에 의해 둘러싸인 비듬 형태로 배출된 바이러스는 감염 후 감염성 바이러스 입자를 생산할 수 있는 생산적인 감염(productive infection)이 이루어진다. 바이러스는 죽은 상피세포에 포함되어 전파될 수 있으며, 감염된 세포가 포함된 빠진 깃털에 의해서도 전파가 이루어질 수 있다(Carrozza et

Fig. 7. Infection of feather follicle epithelium, 4 weeks after infection of a 1-day-old chick with vMDV, showing intranuclear inclusion bodies (arrow) in cells of the transitional layer. D, dermis; F, feather; FC, follicular cavity (Payne, 2004).

al., 1973; Handberg et al., 2001; Davidson and Borenshtain, 2003; Baigent et al., 2005). 그러나 주로 바이러스에 감염된 가금류에 의해 형성된 감염성 바이러스를 포함하고 있는 비듬과 먼지가 호흡을 통해 숙주의 체내로 침입하여 감염이 형성된다(Beasley et al., 1970; Addinger and Calnek, 1973). 선행 연구를 통해서 MDV에 감염된 개체에서 바이러스 항원이 감염 조류의 피부에서 확인이 되는 감염 후 14일에 농장에서 채취한 먼지를 통해서 실험적으로 SPF 닭에 감염이 형성될 수 있다는 것이 이미 확인되었다. 감염 전파가 감염 조류를 사육하는 농장의 먼지 혹은 깃털 끝에 존재하고 있는 우포상피세포를 원심분리하여 획득한 바이러스에 의해서도 전파될 수 있다는 연구 결과(Carrozza et al., 1973)로 비추어 볼 때, MDV는 죽은 우포상피세포에 포함된 바이러스와 케라틴에 둘러싸인 비듬형태의 바이러스 등 2가지 형태가 존재한다는 것을 알 수 있다. 이러한 연구 결과로 볼 때, 죽은 우포상피에 포함된 세포 비의존성 바이러스 입자는 높은 전염성을 가지나 불안정하다는 것을 알 수 있으며, 케라틴에 둘러싸인 바이러스 입자는 보다 낮은 감염성을 보이나 케라틴 성분에 의해 외부 환경으로부터 보호되기 때문에 좀 더 환경에 안정하다고 할 수 있다.

이러한 과정을 통해 형성된 자연 감염 이후 이루어지는 순차적인 감염 단계에 대해 밝혀진 부분은 매우 제한적이다. 그 이유는 먼지에 자연적인 형태로 포함되어 있는 적절한 수준의 감염성 MDV의 감염량을 호흡을 통해 실험 동물 내로 전달하는 방법상의 문제 때문이다. 따라서 최근에 수행된 대부분의 연구와 현재 수행되고 있는 연구들은 세포 배양을 통

해 취해지거나 바이러스에 감염된 닭의 말초 혈액 단핵구(PBMC)에서 얻어진 세포 의존성 바이러스(cell-associated virus)를 실험 동물에 접종하는 방법을 활용하고 있다. 그러나 자연적인 감염 형성 과정에 대한 연구를 위해서 바이러스에 오염된 먼지를 희석하여 자연 감염을 재현하고자 하는 많은 시도들이 수행되었지만, 바이러스 감염이 자연적으로 형성되는 시간과 수치화 할 수 있는 접종량을 전달하는 과정의 객관성 결여라는 문제 때문에 의미 있는 연구 성과를 도출하지 못하고 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 Davidson과 Borenshtain(2003)은 바이러스에 감염된 개체의 깃털 끝을 파쇄하여 얻어진 세포 비의존성 바이러스를 감염원으로 활용한 연구를 수행하여, 실험 닭의 부리에 감염원을 접종함으로써 초기 점막을 통한 바이러스 감염과 종양 형성을 유도하였다. 최근에는 바이러스에 오염된 먼지를 호흡기에 실험적으로 불어넣음으로써 좀 더 자연적인 감염 조건을 조성하고자 하는 연구도 수행되고 있다(Baigent and Davison, 2004). 그러나 아직까지 기관지를 통해 바이러스 감염이 이루어지는 조직과 숙주세포의 감염기전이 명확히 구명되지 않고 있기 때문에 지속적인 연구가 필요하다.

일반적으로 MDV 감염이 이루어지는 경로인 폐는 외부 환경과 직접적으로 접촉이 이루어지기 때문에 숙주에 감염을 형성하여 병원성을 발현하는 대부분의 병원체가 들어오는 관문으로 작용하고 있다. 그러나 조류의 폐는 9개의 얇은 막으로 형성된 혈관이 없는 기낭이 개방체계(open system)로 연결되어 폐를 통해 공기를 움직이게 하는 큰 송풍기와 같은 역할을 하기 때문에 포유류의 폐와는 구조적으로 큰 차이점을 지니고 있다. 비록 조류의 폐에는 포유류의 폐에 존재하는 파리구조가 없지만, 기관지를 둘러싸고 있는 모세혈관에 의해 가스 교환이 이루어진다. 폐 표피를 가로질러 바이러스를 운반하는 것이 외부 대식세포인지 폐에 유주하는 대식세포인지 알려져 있지 않지만, 모세혈관이 매우 작기 때문에 기관지에 머무를 수 있는 대식세포의 수는 상대적으로 매우 적다고 할 수 있다. 대식세포(macrophage)는 혈액 순환 과정에 폐를 경유하여 림프관을 통해 림프 조직으로 특정 물질을 전달할 수 있는 기능을 수행하기 때문에 바이러스 감염전파에 중요한 역할을 수행하는 것으로 보인다.

MDV에 감염된 가금류에 의해 형성된 먼지에는 바이러스에 오염된 서로 다른 크기의 먼지 입자가 포함되어 있기 때문에 먼지에 포함되어 있는 바이러스 입자는 폐의 깊은 곳까지 호흡을 통해 전달될 수 있다(Baigent and Davison, 2004). 그리고 여기에는 케라틴에 둘러싸인 세포 비의존성 바이러스와 감염 우포상피세포에 포함되어 있는 세포 의존성 바이

러스가 감염하는 다른 기전이 존재하고 있을 것으로 보인다. 세포 비의존성 바이러스는 수용체에 결합하여 폐 상피세포를 통과할 수 있으나, 케라틴에 둘러싸인 바이러스는 대식세포에 의한 식세포 작용에 의해 다른 기전을 활용하여 이동할 것으로 보인다. 그러나 아직까지 어떠한 과정을 통해 바이러스가 이동하는지에 대해서는 명확하게 설명해 줄 수 있는 연구 결과가 없다.

초기 세포 용해성 감염

숙주에 감염된 바이러스의 일부는 대식세포에 의한 식세포작용(phagocytosis)에 의해 폐로부터 혈액내로 운반되어 2차 림프조직으로 들어가게 된다. 이는 바이러스 감염 초기 대량 발현되는 IE 단백질 pp38과 바이러스의 유전체가 대부분의 2차 림프조직인 비장, 장과 연관된 림프조직, 맹장편도, 하드리안선 및 결막 연관 림프 조직에서 감염 후 2~7일에(감염 후 4일째에 최고 수준 도달) 확인되며, 세포 용해성 감염에 의한 염증세포의 침윤과 세포 사멸 및 림프구 용해 등을 동반한다는 사실에서 알 수 있다. 전술한 모든 조직은 순환계를 통해 바이러스를 운반하는 세포에 의해 동시에 감염이 이루어지며, 특히 비장과 맹장편도의 경우는 바이러스 감염으로 인한 항원 발현이 빈발한 조직으로 알려져 있다. 비장은 순환계를 통해 이동하는 바이러스 감염세포에 의해 감염이 쉽게 이루어질 수 있는 EARC(ellipsoid-associated reticular cells)로 둘러싸인 개방형 모세혈관을 지니고 있다. 이러한 사실은 바이러스 항원이 초기 감염이 이루어지는 시기에 비장의 EARC와 대식세포(Barrow et al., 2003)에서 확인되었다는 연구 결과를 통해 알 수 있다(Jeurissen et al., 1989 a,b).

최근 연구에서는 대식세포가 식세포 작용을 통한 바이러스의 운반체로서의 역할뿐만 아니라 특정 바이러스주(예를 들면 hypervirulent C12/130)의 감염 과정에서는 바이러스 감염의 표적세포로 작용하여 감염 형성, 바이러스 복제 및 세포 용해성 감염이 나타나는 것으로 확인되었다(Barrow et al., 2003). 바이러스 항원인 ICP4, pp38 및 gD를 발현하는 비장의 대식세포에서 나타나는 높은 수준의 세포 사멸은 이러한 사실을 뒷받침하고 있다. 이러한 과정을 통한 EARC 및 대식세포에 바이러스 감염은 바이러스를 운반하여 주된 표적세포인 림프구로 감염을 전파하는데 선행되는 과정으로 보인다.

비장이 급성 세포 용해성 감염의 주된 표적 기관이 되는 이유는 EARC 주변을 B 림프구가 둘러싸고 있기 때문이다

(Jeurissen et al., 1989a,b). 비장에 존재하는 B 세포는 바이러스의 초기 감염에 의한 복제와 증식이 이루어지는 주된 세포이지만 병원성 발현을 통한 림프종 형성 과정에서 주된 표적세포는 아니기 때문에 질병 발현에 결정적인 영향을 미치지 않는다는 사실은 비장을 바이러스 감염 이전에 제거하면 세포 용해성 감염에 의한 감염성 바이러스 입자의 생산이 억제되어 다른 림프 조직으로 감염 전파가 약 2~3일 정도 늦춰지나 잠복 감염된 림프구의 혈액 내 출현은 정상적으로 이루어질 뿐만 아니라 내장 기관의 림프종 형성도 저해되지 않는다는 사실에서 알 수 있다(Schat, 1981b). 이것은 비장이 초기 병원성 바이러스 감염 전파에 중요한 역할을 수행하지만, 최종적인 병원성 발현에 결정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

F낭 및 흉선과 같은 1차 림프기관의 감염과 병원성 발현은 비장에 비해 약 1일 정도 늦게 이루어지며, 바이러스 유전체의 수도 비장보다 낮은 수준으로 존재한다(Baigent and Davison, 2004). 이는 1차 림프기관의 바이러스 감염 형성은 비장과 맹장편도에 존재하고 있는 B 세포에 세포 용해성 감염을 통해 형성된 감염성 바이러스 입자가 순환계로 침입한 뒤 이루어진다는 것을 의미한다. 그러나 흉선, F낭 및 다른 림프조직의 감염이 바이러스 증식과 병원성 발현에 결정적인 과정인지 혹은 이러한 조직의 감염이 병원성 발현 과정의 최종 단계인지는 알 수 없다.

림프 조직에서 세포 용해성 감염이 이루어지는 세포는 90% 정도가 B 림프구이다. 그러나 3% 정도는 CD4⁺, CD8⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ T 림프구에서 나타나며, 감염 후 7일이 되면 6%까지 증가하기도 한다(Shek et al., 1983; Calnek et al., 1984b; Baigent et al., 1998). 바이러스 감염 형성 이후 항원은 감염 후 3~4일에 최초로 확인되나, 바이러스 유전체는 B 림프구 및 T 림프구에서 감염 후 2일 정도의 빠른 시기에도 확인되며, 이때 바이러스 유전체의 수는 T 세포보다 B 세포에서 특이적으로 높게 나타난다.

통상 미성숙 T 세포의 경우는 MDV 감염이 이루어지지 않지만 B 세포의 세포 용해성 감염에 의한 항원제시로 활성화되면 감염에 대해 감수성을 갖게 된다(Calnek et al., 1984a). 이것은 T 세포가 활성화되는 과정에서 바이러스 감염에 수용체로 작용할 수 있는 단백질이 발현되기 때문이다. 활성화된 T 세포의 표현형은 바이러스에 감염된 닭의 신장세포에서 나타나는 국소적 증상 모델에 의해(Calnek et al., 1984a) 판단해 보면 감염 조직으로 침윤된 T 세포의 형태 및 종류에 영향을 받는 것으로 보인다. 면역 반응에서 B 세포와 T 세포 사이의 밀접한 연관 관계는 바이러스 감염이 T 세포로 전이

될 수 있는 호조건을 형성하기에 충분하다고 할 수 있다. 그러나 바이러스에 감염된 대식세포에 의해 T 림프구에 직접 감염도 가능하다. 이러한 사실은 계태아에서 얻어진 비장세포를 배양하여 바이러스를 실험적으로 감염시키면, 주로 바이러스 항원 양성세포는 T 세포라는 것에서 알 수 있다(Calnek et al., 1984a). 그러나 MD에 저항성을 보이는 유전형을 지닌 닭에 vMDV를 실험적으로 감염시키면, 각 림프기관에서 세포 용해성 감염이 이루어지는 림프구의 비율이 2% 이하로 낮아지게 된다. 이것은 바이러스가 세포 의존성인 특성을 지니고 있다는 사실을 보여주는 것이다(Baigent et al., 1998; Baigent and Davison, 1999).

세포 용해성 감염을 통해 생산된 바이러스 입자가 감염된 B 세포 및 T 세포에서 특정 바이러스 구조 요소를 만드는 능력이 상실하거나, 성숙한 바이러스가 세포막으로 이동하는 동안에 숙주 세포질 내에서 분해되는 과정을 거쳐 비생산적인 감염 형태가 나타난다. 비록 바이러스 복제에 의해 감염성 입자의 생산은 이루어지지 않지만, 세포막 구조가 없는 핵내의 바이러스 입자는 지속적으로 존재하게 된다. 비생산적인 감염이 형성된 세포로부터 감염이 이루어지지 않은 다른 세포로 바이러스가 어떠한 기전을 통해 전파되는지는 정확하게 알려져 있지 않다. 그러나 배양된 조류세포에서 세포 간 전파 과정에 바이러스 간 높은 수준으로 보존되어 있는 당단백인 gH, gL, gE, gI 및 gM이 중요한 역할을 수행하는 것으로 보인다. 당단백 gH/gL은 gE/gI와 같이 복합체를 형성하며, gM은 HSV UL49.5와 상동성을 보이는 단백질로 잠재적으로 복합체를 형성한다. 당단백 gH/gL의 상호 작용은 소포체의 관내(lumen) 혹은 세포질 내에서 일어나는 것으로 보이며, 이는 gH/gL의 세포내 위치 결정과 세포막 발현 과정에 필수적인 것으로 보인다. gH/gL 복합체의 세포 표면에 발현은 감염되지 않은 세포로 바이러스 감염이 전파되는데 매우 중요한 역할을 수행한다(Wu et al., 2001). MDV 1형의 감염성 BAC(bacteria artificial chromosome)으로부터 복제된 바이러스 유전체를 이용한 유전자 변이 연구를 통해서 gE 혹은 gI(Schumacher et al., 2001), gM 혹은 UL49.5(Tischer et al., 2002)의 결손은 바이러스의 세포 간 전파가 이루어지지 않는 것으로 확인되었다. 이는 초기 감염된 특정 세포에서만 바이러스의 감염이 확인될 뿐 감염 확산에 의한 바이러스 플라크는 형성되지 않았다는 것을 의미한다. 또한, MDV 1형의 주된 tegument 단백질로 UL49 유전자 산물인 VP22 단백질은 미세관에 결합하는 능력에 기초한 기능으로 볼 때 세포 간 전파에 필수적인 역할을 하는 것으로 보인다(Dorange et al., 2002).

잠복 감염

바이러스에 감염된 후 6~7일이 경과한 림프 조직에서 바이러스 항원의 발현은 세포 용해성 감염에서 잠복 감염으로 전환이 이루어져 확인되지 않는다. 잠복 감염이 이루어지는 동안에 바이러스 유전체는 숙주세포 내에서 지속적으로 존재하지만, 바이러스 혹은 종양 형성 과정에 관여하는 항원은 발현하지 않는 상태로 숙주의 면역 반응을 회피한다. 이러한 과정은 재활성화를 통해 감염성 바이러스를 생산하기 전까지 유지된다. 잠복 감염은 숙주의 면역 반응과 밀접한 연관을 맺고 있으며, 재활성화를 통해 림프종을 유발하는데 매우 중요한 요인으로 작용하고 있다. 이와 같은 중요성을 지니고 있는 바이러스의 잠복기에 대한 연구는 실험적으로 그 체계가 확립되지 않아 연구 결과의 도출 및 평가가 매우 어렵다. 실험 동물에서 채취한 시료는 비생산적인 감염의 형태를 나타내는 잠복 감염 세포뿐만 아니라 비생산적인 감염의 특성을 지니고 있는 형질 전환된 세포도 포함하고 있다. 따라서 잠복 감염된 세포만을 특이적으로 구분하여 연구에 활용하는 것은 매우 어렵다고 할 수 있다. 잠복 감염이 형성되는 시기에 숙주와의 상호 작용에 대한 연구는 대부분 세포주와 MD 림프종 세포를 이용하여 수행되고 있지만, 더욱 정확한 잠복 감염에 대한 연구를 수행하기 위해서는 형질 전환이 이루어지기 이전인 감염 후 10~12일에 바이러스 항원이 음성을 나타내는 비장세포를 활용하는 것이 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있는 방법이 될 수 있다. 잠복기는 잠복기의 성립, 유지 및 재활성화라는 세 단계로 나눌 수 있지만, 바이러스와 숙주의 관계가 매우 다양할 뿐만 아니라 각 단계 사이에 전이가 발생할 수 있기 때문에 정확한 구분에는 어려움이 따른다.

세포 용해성 감염에서 잠복기로의 전환 과정과 이에 관여하는 인자들에 대해서는 선행 연구를 통해 많은 부분이 밝혀져 있다. 일반적으로 잠복 감염은 바이러스 감염에 대한 면역 반응이 시작되는 감염 후 6~7일에 나타난다. 잠복 감염에서 재활성화 과정으로의 전환은 바이러스가 숙주의 면역 체계로부터 벗어난 뒤 12~30시간 후에 T 세포와 B 세포에서 나타나게 된다. 재활성화 된 바이러스의 세포 용해성 감염에 의해 면역 억제가 유발되면, 림프 기관과 표피세포에서 바이러스 감염이 광범위하게 나타나게 되는 원인이 된다. 이러한 과정에서 숙주의 면역 반응이 잠복기의 형성과 유지에 매우 중요한 역할을 수행하고 있다는 것은 감염 숙주의 면역능에 대한 연구의 결과를 통해 알 수 있다(Buscaglia et al., 1988a). 바이러스 감염 이전에 화학적으로 유도된 인위적

인 면역 억제는 초기 세포 용해성 감염이 광범위하고 장기간 지속되는 결과를 유도하게 된다. 면역 억제 효과는 잠복기 이후 림프조직에서 세포 용해성 감염이 재활성화 되면서 더욱 진행된다. 그리고 F낭 절제술이 아닌 흉선 절제술의 잠복기 성립에 미치는 영향에 대한 연구 결과는 MDV 감염에 대한 숙주의 면역 반응에서 세포 매개성 면역 반응이 체액성 면역 반응에 비해 더 중요하다는 것을 보여준다.

이러한 잠복기의 형성과 유지 과정에 관여하는 인자들에 대한 연구는 지속적으로 수행되었으며, 이러한 과정을 통해 실험적으로 배지 성분을 조정하여 바이러스에 감염된 비장 세포에서 잠복기를 유도함으로써 이에 관여하는 인자들이 확인되었다(Buscaglia and Calnek, 1988b). 또한, 최근 연구를 통해서 잠복기 형성과 유지에 관여할 것으로 보이는 NO(nitric oxide)와 IL-6, IL-18, IFN- γ 등과 같은 숙주 유래의 사이토카인이 확인되었다(Secombe and Kaiser, 2003). NO는 바이러스 복제 과정을 조절하는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 보이며, 이러한 사실은 닭의 재조합 IFN- γ 와 리포다당질(lipopolysaccharide)을 이용해 NO를 유도하면 계태아섬유아세포(CEF) 배양과정에서 바이러스 복제가 억제된다는 사실을 통해 확인할 수 있다. 그리고 MD에 저항성이 있는 닭에서 유래한 CEF 세포와 비장세포는 감수성이 있는 닭의 배양세포보다 NO의 생산이 좀 더 빠르고 높은 수준으로 이루어지는 것으로 확인되었다(Xing and Schat, 2000). 실험 동물에서 NO를 합성하는 NO 합성 효소(iNOS)의 인위적인 유도는 바이러스에 감염된 닭에서 감염 후 6~15일에 바이러스 복제를 억제시킴으로써 감염 억제 효과가 있는 것으로 확인되었으며, iNOS 억제 인자로 처리하여 NO 합성을 억제하면 바이러스 복제 및 이로 인한 감염 전파 효율이 증가되었다.

바이러스 항원이 확인되지 않아 잠복 감염이 형성된 것으로 판단되는 림프구에서 바이러스의 재활성은 약 90% 정도 T 세포에서 이루어지며, 단지 3% 정도만이 B 세포에서 나타나게 된다(Shek et al., 1983; Calnek et al., 1984b). T 세포 중에서 주로 잠복 감염이 이루어지는 림프구의 표현형은 CD4⁺ TCR $\alpha \beta$ ⁺이다. Cornell Model(Calnek, 1986)에 의하면 잠복 감염으로 전환은 세포 용해성 감염이 이루어진 T 세포와 B 세포에서 감염 후 6~7일 정도에 발생하게 된다. 그러나 감염된 B 세포에 의한 T 세포의 활성화도 없이 대식세포를 통해 직접적으로 CD4⁺ 세포에 감염될 경우 잠복기의 형성은 감염 후 3일 정도로 매우 빠르게 나타나기도 한다(Baigent and Davison, 2004). 이러한 사실은 국소 병변 모델을 통해서 형질 전환된 T 세포가 감염 후 4일 정도에서 확인된다는 관찰결과와 맥락을 같이 하고 있다(Calnek et al., 1989). 반면, B 세

포에 세포 용해성 감염이 형성되면 감염 후 6~7일에 대부분의 감염세포가 사멸할 뿐만 아니라 이를 통해 유도된 T 세포의 활성화는 바이러스에 대한 감수성을 증가시키는 요인이 된다. 이와 같은 요인들이 복합적으로 작용하여 잠복기가 형성되는 세포 중 대부분이 $CD4^+$ T 세포로 구성되게 된다.

잠복 감염 동안 바이러스 유전자의 발현은 잠복 감염과 세포 용해성 감염 사이의 균형 유지에 중요한 역할을 수행하는 것으로 보이는 LAT(latency-associated transcripts)만이 제한적으로 존재한다. 바이러스 감염 후 6일이 경과된 CEF 세포 배양에서 확인되는 LAT로는 2종의 MDV small RNA(MSR)와 10 kb에 달하는 MDV long RNA가 있다. LAT는 Splice된 RNA로 구성되어 있으며, 주로 핵내에 위치하고 있다. 잠복 감염된 세포에서는 다량 발현되고, 바이러스의 재활성화 과정에서는 상대적으로 감소하는 특성을 보이고 있다(Cantello et al., 1994, 1997). MSR는 잠복 감염 동안 발현되는 유전자의 조절 부위에 결합하는 단백질 암호화되어 있는 유전자를 인식할 수 있는 염기서열과 잠재적으로 ICP4를 인식할 수 있는 2가지 염기서열을 가지고 있다. 잠복 감염 시 발현되는 LAT는 ICP4 유전자에 상보적인 염기서열을 포함하고 있기 때문에 주된 IE 유전자 조절단백인 ICP4의 발현을 억제하는 것으로 보이며, 이를 통해 세포 용해성 감염을 억제하는 것으로 보인다(Cantello et al., 1994, 1997). 정량적인 역전사 실시간 중합 효소 연쇄 반응(quantitative reverse transcription real-time PCR)을 이용하여 바이러스를 닭에 실험 감염 후 5일이 지난 뒤 비장세포에서 바이러스 유전자의 발현 양상을 확인한 결과, LAT와 Meq의 전사산물 발현이 $CD4^+$ T 세포에서 높은 수준으로 나타났으며, $CD8^+$ T 세포와 B 세포에서는 상대적으로 낮은 수준으로 나타났다. 잠복기가 형성된 이후에

도 $CD8^+$ 및 B 세포의 바이러스 유전자 발현은 일정한 수준을 유지하는 반면 $CD4^+$ T 세포는 지속적으로 증가하는 것으로 확인되었다. 이러한 사실로 비추어 볼 때 $CD4^+$ T 세포가 바이러스 감염에 의한 잠복기 형성 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 판단할 수 있다. Meq는 잠복 감염된 $CD4^+$ T 세포의 세포 사멸을 억제하고 잠복기 유전자 발현을 활성화하여 잠복기를 유지하는데 매우 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다(Parcells et al., 2003). 이는 잠복 감염된 세포에서 세포 용해성 감염으로의 전환이 전사 활성 부분이 결여된 Meq가 발현됨으로써 나타난다는 연구 결과에 의해 뒷받침되고 있다(Fig. 8).

잠복기 이후 재활성화에 의한 세포 용해성 감염

감염 후 7~14일 정도에 나타나는 림프 기관의 염증 반응은 B 세포의 초기 세포 용해성 감염에 대한 직접적인 면역 반응의 일환으로 나타난다. 그리고 MD에 감수성이 있는 닭에서는 초기 세포 용해성 감염 이외에 잠복 감염 후 14~21일에 나타나는 2차적인 세포 용해성 감염이 확인된다(Calnek, 1986). 2차적인 세포 용해성 감염이 나타나는 이유는 형질 전환에 의한 림프종 형성으로 인해 유발되는 지속적인 면역 억제와 밀접한 연관이 있는 것으로 추정된다. 초기 세포 용해성 감염이 B 세포를 포함하는 조직에서 주로 나타나는데 비해, 2차적인 세포 용해성 감염에 의한 영향은 흉선, F낭, 우포상피세포, 신장, 부신 및 선위 등의 표피조직에서 주로 나타난다. 림프구와 표피세포의 괴사는 염증과 단핵세포 및 호중구 침윤, F낭과 흉선의 심각한 위축을 동반한다. 이것은

Fig. 8. Structure of the MDV Eco Q (Meq) protein. Numbers represent the positions of the amino acid residuals at the boundaries of each functional domain or motif. Meq protein consists of an N-terminal proline (Pro)-rich domain, a basic region, a leucine zipper, and a transactivation domain with two and a half proline-rich repeats. The N-terminal 25 amino acids have transrepression activity, whereas the C-terminal 33 amino acids are essential but not sufficient for transactivation. Amino acids 54-127 are required for Meq-53 interaction (Kung et al., 2001).

혈액에 포함되어 있는 잠복 감염된 세포가 순환계를 통해 다른 조직으로 바이러스가 운반되어 감염이 형성되고 숙주의 면역 억제를 통해 면역 반응에서 회피한 바이러스가 재활성화 되어 나타나게 된다(Calnek, 1986).

우포상피세포의 세포 용해성 감염

바이러스의 우포상피세포로의 운반은 감염 후 10~12일에 확인되며, 말초 혈액에 포함되어 있는 잠복 감염된 림프구에 의해 이루어지는 것으로 보인다. 바이러스 감염 이후 세포 용해성 감염으로의 전환은 감염 소낭 주위로 림프구의 침윤을 유도하게 되며, 감염 후 약 13일에 바이러스 복제에 의한 감염성 바이러스 입자 생산이 가장 효율적으로 이루어져 감염세포 괴사를 동반한 세포 비의존성 바이러스를 주변 환경으로 배출하게 된다. 외피막을 가지고 있는 감염성 바이러스 입자는 우포상피세포의 세포질뿐만 아니라 핵에서도 확인된다. 바이러스의 당단백인 gD는 비록 숙주세포에서 바이러스 복제 과정에 필수적이지는 않지만 세포 비의존성의 바이러스 생산에 중요한 역할을 수행하는 것으로 보인다(Niikura et al., 1999). 실험 동물의 우포상피에서는 당단백 gD만이 발현되며, 이는 유전자 발현이 특이적으로 조절되고 있으며, 유전자 발현이 세포 비의존성 바이러스 생산과 관련되어 있다는 사실을 단적으로 보여주고 있다. 닭의 우포상피에서 바이러스 유전체와 항원은 지속적으로 높은 수준으로 발현되며, 이는 닭의 생활사 동안 계속되기 때문에 주변 환경으로 바이러스를 배출하여 감염전파의 가능성이 상존하게 된다.

형질 전환

일반적으로 잠복 감염된 림프구부터 림프아세포까지 종양을 유발하는 MDV에 의한 형질 전환은 바이러스와 숙주 세포 요인의 복잡한 상호 작용의 결과로 나타나게 된다. 바이러스 감염 후 3주가 지나면 비장에서는 형질 전환된 세포의 전구체로 작용하는 T 세포의 과증식이 나타나며, 주변 세포로 확산하여 림프종 형성에 영향을 준다(Ichijo et al., 1981; Baigent and Davison, 1999; Le Rouzic, 2002). 2차적인 세포 용해성 감염에서 형질 전환 단계로 전환되는 시기에 MDV에 감수성이 있는 닭뿐만 아니라 유전적인 저항성을 지닌 닭 모두 최초로 혈액과 비장에서 MD 림프종 세포의 외부에 발현되는 항원인 CD30이 높은 수준으로 발현되는 것으로

확인되었다(Baigent et al., 1998; Burgess and Davison, 2002). CD30은 일반적으로 감염되지 않은 백혈구에서는 매우 낮은 수준으로 발현되며(Burgess and Davison, 2002), 활성화되지 않은 T 세포에서는 발현되지 않기 때문에 비장의 CD30⁺ T 세포는 림프종 세포의 전구체 세포인 것으로 보인다. 그러나 비장이 초기 형질 전환된 세포가 증식하는 주된 장기임이 분명하지만, 비장을 제거한 닭에서도 림프종 형성에 의한 MD 임상증상이 발생하는 것으로 보아 형질 전환이 가능한 표적 세포가 포함된 유일한 조직은 아니라고 할 수 있다(Schat et al., 1981a).

감염 형성 후 3~4주부터 비생산적 감염이 형성된 림프구가 점진적으로 내장 기관과 말초 신경으로 이동하여 아직까지 알려지지 않은 인자들의 영향에 의해 증식하여 림프종을 형성하게 된다. 감염세포의 이동은 혈액을 통하여 감염 개체의 전신을 순환하면서 림프선과 비림프조직에서 지속적으로 나타난다. 이동 과정에서 내피세포층을 통한 바이러스 감염세포의 이동은 잠복 감염된 활성화된 T 세포에서 발현이 증가하는 기질 분해 효소에 의해 가능하게 된다(Masuyama et al., 1992). 그러나 내장 기관의 림프종 형성이 잠복 감염된 세포가 이동하여 형질 전환이 이루어지는지 혹은 형질 전환 초기에 필요한 인자들이 일부 장기에서 특징적으로 생산되거나 형질 전환이 비장 혹은 다른 조직에서 이미 이루어진 상태에서 나타나는지 여부는 정확히 알려져 있지 않다.

내장 기관에 형성된 림프종에서 분리된 세포의 약 75% 정도는 T 림프구이며, 15% 정도는 B 림프구이다(Rouse et al., 1973; Payne and Rennie, 1976). 또한, 바이러스에 의해 유도된 림프종으로부터 림프아세포주가 유래되었지만, 이 세포주에서는 CD4⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ T 세포가 100%를 차지하고 있기 때문에 T 세포가 림프종을 주로 구성하고 있다는 것을 재차 확인할 수 있다. 그러나 감수성 닭에 바이러스를 실험적으로 감염시켜 유발한 림프종은 T 세포 이외의 다른 세포가 확인되기도 하는데, 이는 형질 전환된 세포의 외부에 발현된 바이러스 항원에 대응하기 위한 바이러스 감염이 이루어지지 않은 염증과 면역 반응에 관여하는 세포인 것으로 확인되었다(Payne and Rennie, 1976). 그리고 실험 동물에서 복강내 바이러스를 접종하고 15일이 지난 감염 개체의 내장 기관으로 CD4⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ T 림프구가 침윤되며, 혈관 주위에 림프종이 형성되기 시작한다는 사실을 통해(Burgess et al., 2001) 림프종을 구성하는 T 세포는 면역과 염증 반응에 관여하는 세포가 아님을 알 수 있다. 감수성이 있는 닭에서 바이러스 감염에 의한 내장 기관에서 CD4⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ T 세포가 급격하게 증식하여 형성된 성숙한 림프종은 일반적으로 감염 후 약 50

일 정도에 확인된다. 이에 비해 저항성이 있는 닭에서는 세포 매개성 면역 반응에 관여하는 주된 세포로 세포 독성 효과를 지니고 있는 $CD8^+$ T 세포의 증식이 확인되며, 활발한 세포 매개성 면역 반응에 의해 감염 세포가 제거되어 감염 후 약 30일부터는 자연적으로 회복하게 된다(Burgess et al., 2001). 이는 형질 전환된 $CD4^+$ T 세포의 이상 증식에 대응하는 숙주의 주된 면역 반응은 세포 독성 및 항종양 활성을 지닌 $CD8^+$ T 세포에 의해 이루어지고 있다는 것을 의미한다.

이러한 형질 전환에 의한 임상 증상 유발 연구에서 활용되고 있는 MD 세포주가 바이러스와 세포와의 상호관계 및 림프종의 세포 구성과 발생에 중요한 정보를 제공하였지만, 세포 배양을 통해 계대하는 과정에서 유전적인 변이에 의한 연구 결과에 간섭이 발생할 수 있다는 문제점을 내포하고 있다. 현재에는 이러한 제한 사항을 극복하며 실질적인 연구 결과를 확보하는데 좀 더 합리적인 림프종 세포의 이식을 통한 연구가 주로 진행되고 있다. Burgess와 Davison(2002)은 모든 MD 림프종에서 CD30 발현이 과도하게 이루어지거나 혹은 적게 이루어지는 세포가 모두 포함되어 있다는 사실을 연구 결과를 통해 확인하였다. CD30을 높게 발현하는 세포는 과증식에도 불구하고 세포 사멸로부터 보호되나, 바이러스의 생산적인 감염을 유도하는 능력이 없기 때문에 종양을 형성하는 세포의 특성을 보이며, 표현형은 $CD4^+$, $TCR\alpha\beta^+$, $MHC\ I^{hi}$, $MHC\ II^{hi}$, $IL-2R\alpha^+$, $CD28^{lo}$, $pp38^-$, gB^- 로 표시된다. 그리고 CD30가 다량 발현된 림프종 세포는 CD30가 적게 발현된 림프종 세포에 비해 좀 더 높은 수준으로 바이러스 감염이 나타나며(Burgess and Davison, 1999, 2002), 림프세포의 형질 전환 요소인 Meq가 다량 발현된다(Ross et al., 1997).

일반적인 환경 속에서 MD 병원성 발현 과정 중 $CD4^+$ T 세포에서만 형질 전환이 나타나는 것은 세포 용해성 감염 말기에 B 세포와 T 세포 모두는 자발적으로 잠복 감염으로 전이되지만 잠복 감염된 B 세포는 형질 전환에 적절한 환경을 제공하지 못하기 때문이다. 그러나 비정상적인 감염 환경의 바이러스는 다른 형태의 림프구 혹은 세포에서 형질 전환할 수 있는 능력을 지니고 있다. 림프종 형성에 주된 표적 세포가 되는 T 세포를 제거한 뒤 바이러스를 감염시킨 연구 결과에서 $CD4^+$ T 세포가 제거된 4마리 닭 중 3마리에서는 종양 형성이 억제되었으나, 1마리의 닭에서는 T 세포가 아닌 다른 세포 유래의 림프종이 나타났다는 사실이 이를 뒷받침해준다(Morimura, 1993). 이러한 결과들은 형질 전환에 일반적으로 표적이 되는 세포는 $CD4^+$ T 세포라는 것을 보여줄 뿐만 아니라 바이러스의 주된 표적세포가 제거되었을 경우에는 다른 종류의 세포에 감염하여 림프종을 형성할 수

있는 능력을 지니고 있다는 사실을 보여준다.

이처럼 형질 전환 세포에 의한 림프종 형성의 기원에 대해서 Payne과 Rennie(1976)는 종양을 형성하는 것은 형질 전환된 하나의 세포가 특정자리에서 증식하여 림프종이 발생하는 것이지 인접한 지역에서 다수의 형질 전환된 세포에 의해 형성되지 않는다고 주장하였다. 이러한 사실은 바이러스에 감염된 한 개체의 다양한 조직에 형성된 림프종은 동일한 바이러스 유전체의 수를 지니고 있으며, 동일한 패턴을 나타낸다는 실험 결과가 보고되면서 지지를 받게 되었다(Delecluse et al., 1993b). 그러나 최근 TCR- $\nu\beta$ 유전자의 발현 양상의 분석을 통해서 MD 림프종이 여러 형질 전환된 세포에 의해 나타나는 것으로 확인되면서는 설득력을 잃게 되었다(Burgess and Davison, 2002).

바이러스에 의해 잠복 감염이 형성되었거나 형질 전환된 세포는 숙주의 면역 체계를 회피함으로써 바이러스 유전체가 지속적으로 존재할 수 있게 된다. MDV에 의해 유도된 림프종에서 유래한 생산적 감염이 이루어지는 세포주에서는 일부 환형의 바이러스 유전체를 포함하고 있는 잠복 감염된 세포만이 세포 용해성 주기를 가능하게 하여 감염성 있는 바이러스 입자를 생산할 수 있게 되기 때문에 이러한 특성을 나타낸다(Kaschka-Dierich et al., 1979; Delecluse and Hammerschmidt, 1993a). 그러나 초기 MD 림프종 세포와 같이 비생산적인 감염이 나타나는 세포주는 세포에 단지 내부로 침입한 바이러스 유전체를 지니고 있을 뿐 세포 용해성 주기는 나타나지 않는다(Kaschka-Dierich et al., 1979; Delecluse and Hammerschmidt, 1993a; Delecluse et al., 1993b).

특정 세포주에서 바이러스 유전체가 숙주 유전체로 삽입되거나 유전자 부체로써 존재한다는 사실은 바이러스 감염이 림프종 형성에 선행되어야 한다는 것을 보여준다. 따라서 잠복 감염된 세포에서 유전체가 유전자 부체로 존재하며, 이의 삽입이 형질 전환에 선행적으로 이루어져야 할 것이라는 것은 자명한 사실이다. 일반적으로 숙주세포의 유전체에 바이러스 유전체가 삽입되는 위치는 무작위적이지만, 결국 형질 전환은 삽입되는 유전자위 주변의 telomerase와 관련하여 나타나게 된다(Delecluse and Hammerschmidt, 1993a; Moore et al., 1993). 삽입된 바이러스의 DNA는 일반적인 세포 환경 하에서는 세포의 DNA와 같이 취급되며, 세포주기의 복제 단계 초기에 숙주의 유전체가 복제되면서 바이러스 유전체가 복제된다. 복제된 바이러스 유전체는 숙주의 유전체로 삽입되어 세포 분열로 형성된 자매세포로 전달된다. 바이러스 유전체의 삽입은 세포 용해성 감염과 관련된 유전자의 발현을 억제하고 잠복기와 관련된 LAT와 형질 전환에 관련된 Meq

Fig. 9. Schematic diagram of the shared promoter-enhancer region of the divergent transcripts of pp38 and the 1.8 kb BamHI-H gene (Cui et al., 1991).

와 같은 유전자의 발현을 증가시킨다.

잠복기 및 형질 전환 등과 같은 바이러스 병원성 발현 단계는 바이러스 유전체의 메틸화에 의해 큰 영향을 받는다. 림프종에서 유래한 세포주의 바이러스 유전체는 상당수가 메틸화 되어 있는데, 5-azacytidine으로 메틸화를 억제하면 바이러스 복제 및 항원 발현이 증가하게 된다(Fynan et al., 1993). 또한 다양한 형태의 전사산물과 유전체의 기본 구조에 변화가 나타난다(Hayashi et al., 1995). 바이러스에 의해 형성된 림프종 세포와 비생산적인 감염이 나타나는 세포주에서 mRNA의 발현 과정에서 나타나는 공통된 양상은 바이러스 유전체의 반복 서열 근처 혹은 내에서 제한적으로 유전자 발현이 이루어진다(Sugaya et al., 1990; Ohashi et al., 1994). 비생산적인 감염이 이루어지는 시기에는 바이러스 유전체 중 20% 이하의 유전자만이 전사되며, 그 중 약 65% 정도가 단백질로 발현된다. 이러한 바이러스 유전자의 제한적인 발현 양상은 바이러스 복제를 막고 세포의 형질 전환 상태를 유지시키는 데 매우 중요한 역할을 수행한다.

또한, MDV의 복제기점(replication origin)에서 오른쪽에는 초기 세포 용해성 감염과 관련된 유전자인 pp38/pp24가 암호화되어 있는 반면 왼쪽에는 잠복기와 형질 전환에 관련하며, MD 세포주에서 종양 유발에 필수적인 1.8 kb RNA family와 Meq와 같은 유전자가 암호화되어 있다(Fig. 9). MDV 1형 유전체의 IR_L 영역 내에서 인접한 pp38/pp24와 1.8 kb mRNA의 발현을 조절하는 전사 프로모터는 감염에 의해 유도되는 바이러스 혹은 세포 요인의 결합에 의해 자발적으로 조절되며, 양 방향으로 전사가 이루어진다(Cui et al., 1991; Shigekane et al., 1999). 이러한 양방향의 프로모터에 의해 발현이 조절

되는 전사산물의 상대적인 대량 발현은 형질 전환의 시작에 중대한 영향을 미친다. 이와 같은 사실은 잠복 감염된 세포에서 Meq 전사산물의 발현이 증가하여 최고값에 도달하면 형질 전환이 이루어진다는 사실을 통해서도 미루어 짐작할 수 있다.

결론

MDV의 감염에 의한 병원성 발현으로 나타나는 특징적인 증상으로는 림프종을 들 수 있다. 림프종의 형성은 바이러스 감염 및 병원성 발현 과정에 관여하는 바이러스의 종양 유발 유전자 및 숙주의 면역 반응을 포함한 인자들의 복잡한 상호관계에 의한 결과물로 나타난다. 이에 연관된 요인들을 파악하기 위한 연구 노력들이 지속되고 있으며, 많은 부분에서 소기의 성과를 거두고 있다. 그러나 아직까지 밝혀지지 않은 부분들이 많이 있으며 바이러스에 대한 좀 더 명확한 이해를 통한 효과적인 대처 방안 마련을 위해서는 지속적인 연구 노력이 필요하다.

MDV는 유전체의 구조에 의해 α -herpesvirus에 분류되지만, 림프종을 형성하고 병원성을 발현하는 생물학적인 특성은 오히려 γ -herpesvirus와 유사하다. 이들 바이러스는 바이러스 자체적으로 종양을 유발하는데 관여하는 유전자를 포함하고 있으며, 이는 숙주 요인들과 상호 작용하여 급성으로 종양을 유발하는 특성을 나타낸다. MDV의 림프종 유발 능력은 바이러스에 따라 특징적인 차이를 보이며, 이는 바이러스에 따라 유전적인 다양성을 나타내는 반복 배열 영역(repeat region)에 포함된 유전자에 의해 나타난다고 할 수 있다. 즉, 림프종 유발 과정에 관여하는 유전자에 의해 바이러스 간 병원성 발현 차이가 발생하게 되고, 이는 병원성에 따라 바이러스를 분류하는 체계로 볼 때 병원성을 결정하는 요인이라고 보아도 무방할 것이다.

그렇기 때문에 MDV의 림프종 유발 과정에 관여하여 병원성을 결정하는 것으로 보이는 유전자 후보인 Meq, vIL-8 (viral interleukin-8), pp38, vTR(viral telomerase RNA), ICP4 등에 대한 연구를 통해 분자생물학적인 특성뿐만 아니라 숙주와의 상호 작용을 통한 기능을 구명하는 노력이 필요하다. 병원성 결정에 영향을 미치는 것으로 보이는 유전자의 분자생물학적인 특성과 그 기능을 확인하는 것만으로 바이러스 병원성 유발 과정 전체를 이해할 수는 없다. 그러나 병원성 발현 과정에 밀접한 영향을 미치는 것으로 보이는 요인에 대한 정확한 이해는 MDV 감염에 의한 피해에 대처하기 위한

가장 효과적이며 효율적인 방법이 될 것이다. 이러한 노력의 기초는 지금까지 살펴본 MDV 감염기전에 대한 이해를 통해 MDV의 병원성 발현 과정 및 전파 경로를 보다 명확히 파악하는 초석이 될 것이다.

인용문헌

- Addinger HK, Calnek BW 1973 Pathogenesis of Marek's disease: early distribution of virus and viral antigens in infected chickens. J Natl Cancer Inst 50:1287-1298.
- Afonso CL, Tulman ER, Lu Z, Zsak L, Rock DL, Kutish GF 2001 The genome of herpesvirus of turkey. J Virol 75:971-978.
- Baaten BJ, Butter C, Davison TF 2004 Study of host-pathogen interactions to identify sustainable vaccine strategies to Marek's disease. Vet Immunol Immunopathol 100:165-177.
- Baigent SJ, Ross LJ, Davison TF 1998 Differential susceptibility to Marek's disease is associated with differences in number, but not phenotype or location, of pp38+ lymphocytes. J Gen Virol 79:2795-2802.
- Baigent SJ, Davison TF 1999 Development and composition of lymphoid lesions in the spleens of Marek's disease virus-infected chickens: association with virus spread and the pathogenesis of Marek's disease. Avian Pathol 28:287-300.
- Baigent SJ, Davison TF 2004. Marek's disease virus: biology and life cycle. Pages 62-77 In: Marek's disease (an evolving problem). Davison F and Nair V, (Ed.) Elsevier Academic Press, New York.
- Baigent SJ, Petherbridge LJ, Howes K, Smith LP, Currie RJ, Nair VK 2005 Absolute quantitation of Marek's disease virus genome copy number in chicken feather and lymphocyte samples using real-time PCR. J Virol Methods 123:53-64.
- Barrow AD, Burgess SC, Baigent SJ, Howes K, Nair VK 2003 Infection of macrophages by a lymphotropic herpesvirus: A new tropism for Marek's disease virus. J Gen Virol 84:2635-2645.
- Beasley JN, Patterson LT, McWade DH 1970 Transmission of Marek's disease by poultry house dust and chicken dander. Am J Vet Res 31:339-344.
- Buckmaster AE, Scott SD, Sanderson MJ, Boursnell ME, Ross NL, Binns MM 1988 Gene sequence and mapping data from Marek's disease virus and herpesvirus of turkeys: Implications for herpesvirus classification. J Gen Virol 69:2033-2042.
- Burgess SC, Davison TF 1999 A quantitative duplex PCR technique for measuring amounts of cell-associated Marek's disease virus: Differences in two populations of lymphoma cells. J Virol Methods 82:27-37.
- Burgess SC, Basaran BH, Davison TF 2001 Resistance to Marek's disease herpesvirus-induced lymphoma is multiphasic and dependent on host genotype. Vet Pathol 38:129-412.
- Burgess SC, Davison TF 2002 Identification of the neoplastically transformed cells in Marek's disease herpesvirus-induced lymphomas: recognition by the monoclonal antibody AV37. J Virol 76:7276-7292.
- Buscaglia C, Calnek BW, Schat KA 1988a Effect of immunocompetence on the establishment and maintenance of latency with Marek's disease herpesvirus. J Gen Virol 69:1067-1077.
- Buscaglia C, Calnek BW 1988b Maintenance of Marek's disease herpesvirus latency *in vitro* by a factor found in conditioned medium. J Gen Virol 69:2809-2818.
- Calnek BW, Schat KA, Ross LJ, Shek WR, Chen CL 1984a Further characterization of Marek's disease virus-infected lymphocytes. I. *In vivo* infection. Int J Cancer 33:389-398.
- Calnek BW, Schat KA, Ross LJ, Chen CL 1984b Further characterization of Marek's disease virus-infected lymphocytes. II. *In vitro* infection. Int J Cancer 33:399-406.
- Calnek BW 1986 Marek's disease: A model for herpesvirus oncology. Crit Rev Microbiol 12:293-320.
- Calnek BW, Lucio B, Schat KA, Lillehoj HS 1989 Pathogenesis of Marek's disease virus-induced local lesions. 1. Lesion characterization and cell line establishment. Avian Dis 33:291-302.
- Calnek BW 2001 Pathogenesis of Marek's disease virus infection. Pages 25-55 In: Marek's Disease. Hirai K, (Ed.) Springer, Berlin, Germany.
- Cantello JL, Anderson AS, Morgan RW 1994 Identification of latency-associated transcripts that map antisense to the ICP4 homolog gene of Marek's disease virus. J Virol 68:6280-6290.
- Cantello JL, Parcells MS, Anderson AS, Morgan RW 1997 Marek's disease virus latency-associated transcripts belong to

- a family of spliced RNAs that are antisense to the ICP4 homolog gene. *J Virol* 71:1353-1361.
- Carrozza JH, Fredrickson TN, Prince RP, Luginbuhl RE 1973 Role of desquamated epithelial cells in transmission of Marek's disease. *Avian Dis* 17:767-781.
- Cui ZZ, Yan D, Lee LF 1990 Marek's disease virus gene clones encoding virus-specific phosphorylated polypeptides and serological characterization of fusion proteins. *Virus Genes* 3:309-322.
- Cui ZZ, Lee LF, Liu JL, Kung HJ 1991 Structural analysis and transcriptional mapping of the Marek's disease virus gene encoding pp38, an antigen associated with transformed cells. *J Virol* 65:6509-6515.
- Damania B, Jung JU 2001 Comparative analysis of the transforming mechanisms of Epstein-Barr virus, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, and Herpesvirus saimiri. *Adv Cancer Res* 80:51-82.
- Davidson I, Borenshtain R 2003 Novel applications of feather tip extracts from MDV-infected chickens: Diagnosis of commercial broilers, whole genome separation by PFGE and synchronic mucosal infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 38:199-203.
- Delecluse HJ, Hammerschmidt W 1993a Status of Marek's disease virus in established lymphoma cell lines: herpesvirus integration is common. *J Virol* 67:82-92.
- Delecluse HJ, Schüller S, Hammerschmidt W 1993b Latent Marek's disease virus can be activated from its chromosomally integrated state in herpesvirus-transformed lymphoma cells. *EMBO J* 12:3277-3286.
- Dorange F, Tischer BK, Vautherot JF, Osterrieder N 2002 Characterization of Marek's disease virus serotype 1 (MDV-1) deletion mutants that lack UL46 to UL49 genes: MDV-1 UL49, encoding VP22, is indispensable for virus growth. *J Virol* 76:1959-1970.
- Fynan EF, Ewert DL, Block TM 1993 Latency and reactivation of Marek's disease virus in B lymphocytes transformed by avian leukosis virus. *J Gen Virol* 74:2163-2170.
- Hayashi M, Io K, Furuichi T, Ren S, Isogai E, Watanabe T, Namioka S 1995 Changes in the nucleosomal structure of the Marek's disease virus genome in lymphoblastoid cell line MDCC-MSB1 induced by 5-azacytidine. *J Vet Med Sci* 57:157-160.
- Handberg KJ, Nielsen OL, Jorgensen PH, 2001 The use of serotype 1- and serotype 3-specific polymerase chain reaction for the detection of Marek's disease virus in chickens. *Avian Pathol* 30:243-249.
- Hong Y, Coussens PM 1994 Identification of an immediate-early gene in the Marek's disease virus long internal repeat region which encodes a unique 14-kilodalton polypeptide. *J Virol* 68:3593-3603.
- Ichijo K, Isogai H, Okada K, Fujimoto Y 1981 Initial proliferation site of Marek's disease tumor cells in the spleen. *Zentralbl Veterinarmed B* 28:177-189.
- Islam AF, Walkden-Brown SW, Groves PJ, Underwood GJ 2007 Effects of vaccine dose, virus challenge dose and interval from vaccination to challenge on protection of broiler chickens against Marek's disease virus challenge. *Aust Vet J* 85:348-355.
- Izumiya Y, Jang HK, Ono M, Mikami T 2001 A complete genomic DNA sequence of Marek's disease virus type 2, strain HPRS24. *Curr Top Microbiol Immunol* 255:191-221.
- Jeurissen SH, Janse EM, Kok GL, De Boer GF 1989a Distribution and function of non-lymphoid cells positive for monoclonal antibody CVI-ChNL-68.2 in healthy chickens and those infected with Marek's disease virus. *Vet Immunol Immunopathol* 22:123-133.
- Jeurissen SH, Scholten R, Hilgers LA, Pol JM, De Boer GF 1989b *In situ* detection by monoclonal antibody D-35.1 of cells infected with Marek's disease virus that interact with splenic ellipsoid-associated reticulum cells. *Avian Dis* 33:657-663.
- Jones D, Lee L, Liu JL, Kung HJ, Tillotson JK 1992 Marek's disease virus encodes a basic-leucine zipper gene resembling the fos/jun oncogenes that is highly expressed in lymphoblastoid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4042-4046.
- Kaschka-Dierich C, Nazerian K, Thomssen R 1979 Intracellular state of Marek's disease virus DNA in two tumour-derived chicken cell lines. *J Gen Virol* 44:271-280.
- Kung HJ, Xia L, Brunovskis P, Li D, Liu JL, Lee LF 2001 Meq: an MDV-specific bZIP transactivator with transforming properties. Pages 245-260 In: Marek's Disease. Hirai K, (Ed.) Springer, Berlin, Germany.
- Lee LF, Wu P, Sui D, Ren D, Kamil J, Kung HJ, Witter RL 2000 The complete unique long sequence and the overall

- genomic organization of the GA strain of Marek's disease virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:6091-6096.
- Le Rouzic E, Thoraval P, Afanassieff M, Cherel Y, Dambrine G, Perbal B 2002 Alterations of the MDV oncogenic regions in an MDV transformed lymphoblastoid cell line. *Mol Pathol* 55:262-272.
- Masuyama J, Berman JS, Cruikshank WW, Morimoto C, Center DM 1992 Evidence for recent as well as long term activation of T cells migrating through endothelial cell monolayers *in vitro*. *J Immunol* 148:1367-1374.
- Moore FR, Schat KA, Hutchison N, Leciel C, Bloom SE 1993 Consistent chromosomal aberration in cell lines transformed with Marek's disease herpesvirus: evidence of genomic DNA amplification. *Int J Cancer* 54:685-692.
- Morimura T 1993 Involvement of CD4⁺ T cell in the protective effects of Marek's disease vaccines. *Jpn J Vet Res* 41:34-35.
- Nazerian K, Sharma JM 1975 Detection of T-cell surface antigens in a Marek's disease lymphoblastoid cell line. *J Natl Cancer Inst* 54:277-279.
- Niikura M, Witter RL, Jang HK, Ono M, Mikami T, Silva RF 1999 MDV glycoprotein D is expressed in the feather follicle epithelium of infected chickens. *Acta Virol* 43:159-163.
- Ohashi K, Zhou W, O'Connell PH, Schat KA 1994 Characterization of a Marek's disease virus BamHI-L-specific cDNA clone obtained from a Marek's disease lymphoblastoid cell line. *J Virol* 68:1191-1195.
- Parcells MS, Dienglewicz RL, Anderson AS, Morgan RW 1999 Recombinant Marek's disease virus (MDV)-derived lymphoblastoid cell lines: regulation of a marker gene within the context of the MDV genome. *J Virol* 73:1362-1373.
- Parcells MS, Lin SF, Dienglewicz RL, Majerciak V, Robinson DR, Chen HC, Wu Z, Dubyak GR, Brunovskis P, Hunt HD, Lee LF, Kung HJ 2001 Marek's disease virus (MDV) encodes an interleukin-8 homolog (vIL-8): characterization of the vIL-8 protein and a vIL-8 deletion mutant MDV. *J Virol* 75:5159-5173.
- Parcells MS, Arumugaswami V, Prigge JT, Pandya K, Dienglewicz RL 2003 Marek's disease virus reactivation from latency: Changes in gene expression at the origin of replication. *Poult Sci* 82:893-898.
- Payne LN, Rennie M 1976 The proportions of B and T lymphocytes in lymphomas, peripheral nerves and lymphoid organs in Marek's disease. *Avian Pathol* 5:147-154.
- Payne LN 2004 Pathological responses to infection. Pages 78-97 In: Marek's Disease (an evolving problem). Davison F and Nair V, (Ed.) Elsevier Academic Press, New York.
- Peng Q, Zeng M, Bhuiyan ZA, Ubukata E, Tanaka A, Nonoyama M, Shirazi Y 1995 Isolation and characterization of Marek's disease virus (MDV) cDNAs mapping to the BamHI-I2, BamHI-Q2, and BamHI-L fragments of the MDV genome from lymphoblastoid cells transformed and persistently infected with MDV. *Virology* 213:590-599.
- Ross N, O'Sullivan G, Rothwell C, Smith G, Burgess SC, Rennie M, Lee LF, Davison TF 1997 Marek's disease virus EcoRI-Q gene (meq) and a small RNA antisense to ICP4 are abundantly expressed in CD4⁺ cells and cells carrying a novel lymphoid marker, AV37, in Marek's disease lymphomas. *J Gen Virol* 78:2191-2198.
- Rouse BT, Wells RJ, Warner NL 1973 Proportion of T and B lymphocytes in lesions of Marek's disease: theoretical implications for pathogenesis. *J Immunol* 110:534-539.
- Schat KA, Lucio B, Carlisle JC 1981a Pathogenesis of infectious bursal disease in embryonally bursectomized chickens. *Avian Dis* 25:996-1004.
- Schat KA 1981b Role of the spleen in the pathogenesis of Marek's disease. *Avian Pathol* 10:171-182.
- Schat KA, Chen CL, Shek WR, Calnek BW 1982 Surface antigens on Marek's disease lymphoblastoid tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst* 69:715-720.
- Schat KA, Chen CL, Calnek BW, Char D 1991 Transformation of T-lymphocyte subsets by Marek's disease herpesvirus. *J Virol* 65:1408-1413.
- Schumacher D, Tischer BK, Reddy SM, Osterrieder N 2001 Glycoproteins E and I of Marek's disease virus serotype 1 are essential for virus growth in cultured cells. *J Virol* 75:11307-11318.
- Secombes CJ, Kaiser P 2003 The phylogeny of cytokines. Pages 57-84 In: The Cytokine Handbook. Thomson AW, Lotze MT (Ed.) Elsevier, London.
- Shek WR, Calnek BW, Schat KA, Chen CH 1983 Characterization of Marek's disease virus-infected lymphocytes: discrimination between cytolytically and latently infected cells. *J Natl Cancer Inst* 70:485-491.
- Shigekane H, Kawaguchi Y, Shirakata M, Sakaguchi M, Hirai

- K 1999 The bi-directional transcriptional promoters for the latency-relating transcripts of the pp38/pp24 mRNAs and the 1.8 kb-mRNA in the long inverted repeats of Marek's disease virus serotype 1 DNA are regulated by common promoter-specific enhancers. *Arch Virol* 144:1893-1907.
- Sugaya K, Bradley G, Nonoyama M, Tanaka A 1990 Latent transcripts of Marek's disease virus are clustered in the short and long repeat regions. *J Virol* 64:5773-5782.
- Tischer BK, Schumacher D, Messerle M, Wagner M, Osterrieder N 2002 The products of the UL10 (gM) and the UL49.5 genes of Marek's disease virus serotype 1 are essential for virus growth in cultured cells. *J Gen Virol* 83:997-1003.
- Tulman ER, Afonso CL, Lu Z, Zsak L, Rock DL, Kutish GF 2000 The genome of a very virulent Marek's disease virus. *J Virol* 74:7980-7988.
- Witter RL 1983 Characteristics of Marek's disease viruses isolated from vaccinated commercial chicken flocks: Association of viral pathotype with lymphoma frequency. *Avian Dis* 27:113-132.
- Witter RL 1997 Increased virulence of Marek's disease virus field isolates. *Avian Dis* 41:149-163.
- Witter RL, Calnek BW, Buscaglia C, Gimeno IM, Schat KA 2005 Classification of Marek's disease viruses according to pathotype: Philosophy and methodology. *Avian Pathol* 34: 75-90.
- Wu P, Reed WM, Lee LF 2001 Glycoproteins H and L of Marek's disease virus form a hetero-oligomer essential for translocation and cell surface expression. *Arch Virol* 146: 983-992.
- Xing Z, Schat KA 2000 Inhibitory effects of nitric oxide and gamma interferon on *in vitro* and *in vivo* replication of Marek's disease virus. *J Virol* 74:3605-3612.
- (접수일자: 2008. 03. 11, 채택일자: 2008. 03. 25)