

마렉병의 면역학

장 현 역

(중앙기축전염병연구소)

마렉병 바이러스(MDV)는 세포-결합성이 매우 높은 포진바이러스이며 병아리의 다양한 여러 세포에 감염된다. 오직 깃털 소낭 상피세포에서만 완전한 생산적 감염이 되어 그곳에서 전염성이 있는 바이러스 입자가 생산되어 주위환경으로 퍼져 다른 닭을 감염시킨다. 비록 바이러스 생산이 제한되고 완전한 바이러스 입자가 생산되지 않더라도 림프구는 바이러스 증식에서 필수적인 표적세포이다. 그러나 MDV 계놈을 세포분열에 있는 딸세포 림프구에 넘겨줄 수 있고 비리온 또한 세포질 연결부를 통한 접촉으로 인해 다른 세포로 전이될 수 있다. 림프구가 면역반응에 책임 있는 세포이기 때문에 림프구의 MDV 침투는 잠행성이다. MDV에 감염된 닭의 일부 림프구는 마렉 바이러스에 대한 면역반응에 기여하지만, 나머지는 실제로 바이러스를 퍼뜨리게 하는데에 관련되어 병을 유발시킨다. MDV는 면역 시스템을 약화시킴으로서 면역 억제를 유발시키고 병아리를 병원균 감염과 종양생성으로 더욱 약하게 만든다. MDV 감염의 결과는 바이러스에 의해 일어나는 면역반응과 병아리 림프구 내부에서

의 바이러스 복제로 인한 면역 억제와의 균형에 달려있다. 마렉병에 걸리기 쉬운 병아리에서는 예방접종이 MDV에 대한 방어적 면역 반응을 향상시키는데 필수적이다.

1. 킬러세포

MDV는 면역 시스템의 주요부분을 차지하는 두 림프구에 감염된다. 초기에 그것은 항체를 분비하는 B-림프구에 감염되고 그 후에 면역 반응을 조절하고 킬러세포로서 작용하는 T-림프구에 감염된다. 감염초기단계(급성단계)에 용균분해가 되고 감염된 B-, T-림프구가 죽는다. 그 결과 일시적 면역억제가 나타난다. 최근에 유럽에서 분리된 변형주인 강독 MDV주는 급성단계동안 흉선 같은 림프조직을 거의 완전히 파괴하며 감염 후 2주안에 25%의 폐사율을 유발시킨다.

초기 감염이후 약 일주일 가량 MDV는 비활성기(잠복기)에 들어가며 병아리가 살아있는 동안 T-림프구에서 존재한다. 일부 병아리에서는 T림프구의 악성 형질전환이 일어나는데 결

표1. 면역의 매개자

형 태	분 류	근 원
합 체	모체-유래 후천적	Dam's B 세포 B 세포
세포-매개	선천적 선천적 후천적 후천적	대식 세포 원형 킬러 세포 헬퍼 T-세포 세포 용해 T-세포
ADCC'	후천적/선천적 후천적/선천적	B 세포 + 대식세포 B 세포 + NK 세포
'ADCC = 항체-의존적 세포 독성		

표2. MDV 감염의 표적 세포

감 염 후 시간(일)	감염 단계	표적 세포
0-1	초기침입	허파 대식세포
3-8	용균기	B 림프구 망상조직 세포 T 림프구
> 7	잠복기	T 림프구
> 12	생산적 감염	깃털, 소낭, 상피세포
> 21	악성 형질전환	CO4+T림프구

국 마비를 동반하는 신경손상(고전적 마렉)이나 생식선, 부신, 신장 같은 내장 기관의 중앙형성(급성 마렉)의 발달 원인이 된다. 잠복기에 서부터 T-림프구의 악성형질전환 상태로의 변화에 연관되어 있는 인자에 대하여는 현재 아직 밝혀지지 않았다. 대안적 설명은 발암성 MDV주가 잠복기 이전에 일부 T세포에 신생물 형성적으로 형질전환하고 이러한 세포들이 면역 시스템을 피할수 있다는 것이다.

이러한 종양에 있는 형질 전환된 세포는 표면에 당단백질 CD4를 발현하는 헬퍼 T세포(림프구 중 B세포의 생산을 촉진하는 T세포)가 대부분이라는 것이 현재 밝혀져 있다.

2. 항체-매개 면역

MDV가 B-림프구에 감염되더라도, 감염된 병아리는 많은 MDV 단백질에 대한 항체를 만들어 내고, 그 이후에 감염은 계속되는데 바이러스는 항원적 자극을 계속하여 병아리가 살아 있는 동안 혈중 항체를 검출할 수 있다.

비록 항체가 MDV의 감염을 막을 수는 없지만, 용균기(lytic stage)의 심한 정도를 감소시키고 임상 징후의 시작을 지연시키는 등 감염의 결과에 대해 중요한 영향을 끼친다. 모체에서 유래된 항체는 그 반응메카니즘이 아직 완전히 이해되지는 않았지만 부화되는 동안 방어의 중요한 근원이 되는 것으로 알려져 있다.

모체에서 유래된 항체는 MDV 감염 초기 단계에 세포유리-바이러스를 중화시키고 초기감염의 경과를 지연시켜 병아리의 면역시스템에 세포-매개 면역 반응을 활성화하기 위한 시간을 주는 것 같다. 그러나 모체에서 유래된 중화항체의 양이 많으면 백신 바이러스를 중화시킬 위험성이 항상 존재한다. 병아리에서 혈청 항체가 검출되면 계군이 MD에 감염되었다는 믿을만한 증거이다.

3. 세포-매개 반응의 중요성

세포-매개 반응은 세포 안에서 복제되는 병원균의 억제에 가장 중요한 것으로 간주된다. 대부분의 MDV는 세포 결합 형태로 존재하기 때문에 병아리의 세포-매개 면역 반응은 다음의 가장 중요한 수단이 될 것이다.

1. 초기 용균 감염의 단축, 2. 바이러스를 잠복기 상태로 유지시키는 것을 도움, 3. 잠복기

로부터 재활성된 MDV가 들어있는 세포를 감지하여 파괴, 4. 종양이 형성되기전에 바이러스에 의해 형질전환된 세포를 감지하여 파괴.

면역반응의 정확한 본질은 아직 완전히 이해되지 못하고 있으며, MDV의 감염은 많은 단계(용균기, 잠복기, 신생물-형질전환기)와 많은 표적 세포 형태(상피세포, 림프구, 세망상피세포)를 포함하여 복잡하기 때문에 감염동안 어떤 특정 단계의 MDV에 대해 작용하는 수많은 상호의존성 면역 메카니즘이 존재할 것이다. 비록 현재 우리가 MDV에 의해 일어나는 초기 단계를 이해하고 있을지라도 MDV가 포진 바이러스계에 속해있고 이러한 바이러스들은 면역 탈출 메카니즘에 대해 잘 알려져 있다는 사실을 유념해 두어야 한다.

4. 면역 기전

세포-매개 면역 기전은 병원균의 노출이 필요없는 '선천적(innate)'과 병원균의 노출이 필요한 '후천적(acquired)'으로 나뉜다. 대식세포와 원형 킬러세포(Natural Killer Cell)는 선천적 반응의 중요한 실행자이며 T-림프구는 후천적 반응의 실행자이다. 효과적인 T-세포 반응이 시작되기까지는 병원균 노출이 된 후 여러날이 걸리기 때문에 선천적 반응은 감염 초기 단계에 매우 중요하다. 실험적 연구에서 대식세포와 원형 킬러 세포 둘 모두 초기 MDV의 억제에 영향을 끼친다는 확실한 증거를 찾아냈다. 원형킬러세포는 특히 강독 바이러스주에 의해 서만 종양 발달이 되는 유전적으로 내성이 있는 병아리 혈통에서 중요하다.

유전적으로 내성이 있는 병아리에서는 감염



◁간·신장·이자 그리고 골수에 MDV에 의한 암이 발생할 수 있다

이후에 원형킬러세포 활성이 증가하는 반면 병에 걸리기 쉬운 병아리에서는 감염 후 MD 종양 세포의 성장과 확장을 막는데에도 중요하다.

5. T-세포의 다양한 작용

T-림프구가 면역 반응에 관여할 때 많은 다양한 방식으로 작용한다. 세포독성 T-림프구(CTL)는 감염된 세포를 죽이며 헬퍼 T-세포는 직접 접촉을 하거나 또는 세포내 병원균의 성장을 직접적으로 저해하거나 선천적 면역 시스템과 CTL을 활성화시키고 회복시키는 사이토카인을 방출하는 방식으로 도움을 제공한다. 또한 헬퍼 T-세포는 사이토카인의 형성으로 B-림프구의 항체 생산에 도움을 준다. CTL과 헬퍼 T-세포 모두 예방접종 후와 MDV 감염이

후의 면역반응에 관여해왔다. CTL은 아마도 MDV가 재활성된 세포의 파괴와 초기 용균감염의 단축에 가장 중요한 것 같다. 헬퍼 T-세포로부터 방출된 사이토카인은 림프구에 감염된 MDV를 잠복기 상태로 유지시키는데 중요하다 알려져 있다. Calnek과 그의 동료들은 이러한 사이토카인중 하나가 인터페론 α 임을 밝혀냈다. : 나머지는 아직 밝혀지지 않았지만 잠복기 유지 인자 (latency maintaining factor)라고 불리운다.

6. 면역작용 기전의 연구방향

면역 효과 기전에 대한 연구 발달은 사이토카인에 의해 조절되는 면역 반응과 세포안에서의 바이러스 유전자 생성물의 작용과 림프구에 의해 인식되는 방식등을 실험해볼 수 있게 하였다. 여러 기술적인 이유와 시약의 부족으로 병아리안에서 일어나는 면역학적 반응을 실험하는 것도 어렵고 특이적 세포-매개 면역을 촉진하는 MDV 유전자 생성물을 결정하는 것도 어려웠다.

최근에 Schat와 그의 동료들은 항-바이러스 CTL 반응에 대하여 특이적인 MDV 유전자 생성물을 검출하는 새로운 접근법을 개발하였다. 세포독성 분석법의 표적으로 각각의 MDV 유전자를 발현하는 레트로바이러스 (유전정보의 부호화에 DNA대신 RNA를 쓰는 바이러스)가 형질 전환된 림프구를 사용함으로써 연구자들은 예방접종되었거나 또는 감염된 병아리로부터 나오는 CTL의 특이적 세포 사멸을 촉진하는 많은 유전자 생성물을 검출해 왔다. 그것은 MDV의 ICP4, pp38, meq 그리고 gB 유전자의 MDV

생성물을 포함한다. 이러한 유전자의 확인과 병아리 사이토카인과 림프구의 기능적 분자의 클로닝 (CLONING)과 염기 서열의 순서결정은 특정 MDV 변이주에 대한 면역 방어를 제공할 수 있는 유전적으로 설계된 백신의 새로운 세대를 계획할 수 있는 가능성을 여는 것이다.

7. 새로운 MDV 바이러스의 출현과 대책

최근 양계 산업의 사실들은 마렉병 바이러스의 강독주와 강독+ 변이주의 출현을 확실히 보여주고 있으며 이러한 바이러스들은 정지하고 있지 않고 계속된 진화를 통해 미래에 백신 방어력을 무너뜨릴 것이다.

그러므로 장기적으로 MDV에 대한 병아리의 자연적 저항을 향상시키고 백신에 대한 병아리의 면역 반응을 향상시키는데에 유전학이 필요할 것이다. 현재 병아리 계통중 MDV 저항성을 책임지는 부분의 유전지도를 만들고 있다. 관련된 유전자를 확인하고 그것의 작용 메커니즘을 결정함으로써, 바이러스가 감염될 때에 선천적, 후천적 면역 반응의 상대적 중요성을 평가하는 것이 가능하게 될 것이다. 이러한 연구에서 개발된 표시자(MARKER)는 미래에 상업적 양계의 특성을 향상시킨 선택적 양계에 사용될 수 있다. MDV 계통은 믿을 수 없을 만큼 복잡하고 포진바이러스족과 거의 유사한 것으로 판단하건데, 그것은 병아리의 면역 반응을 회피하는 많은 메커니즘을 가지고 있을 것이다.

양계 산업이 미래에 이 바이러스에 의해 허를 찢리는 것을 피하려면 숙주와 병원균 파괴의 분자적 관계에 대한 끊임 없는 연구는 필수적이다. **양계**