

마렉병 바이러스 강독주의 실험 접종에 의해 유발된 닭의 초기 피부 병변에 대한 면역조직화학적 및 전자현미경적 연구

조 경 오¹

전남대학교 의과대학 의과학연구소

Immunohistochemical and Electron Microscopical Studies on the Initial Skin Lesions Induced Experimentally by Very Virulent Strain of Marek's Disease Virus in Chickens

Kyoung-Oh Cho¹

The Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University, Kwangju 501-190, South Korea

Abstract : Marek's disease virus (MDV), which is an avian herpesvirus, causes malignant CD3+ CD4+ CD8- T cell lymphomas at many sites including visceral organs, muscles, peripheral nerves and skin. In the early skin lesions induced by MDV, corelationship between the translational activity of MDV early gene, pp38 and demonstration of MDV particles in the lymphoid cells are not well studied. Therefore, skin biopsies taken at weekly intervals for 2 weeks from the same specific-pathogen free chickens inoculated with Md/5 MDV were examined immunohistochemically and electron microscopically. In the skin biopsies sampled at 1 week and 2 weeks post inoculation (PI), feather follicle epithelium (FFE) exhibited usually strong positive reaction for pp38, whereas only few lymphoblasts, which were infiltrated around FFE revealed positive reaction. Electron microscopically, small lymphocytes were detectable in the dermis and subcutaneous skin tissues sampled at 1 week PI. The number of small lymphocytes was increased and pleomorphic lymphoblasts, which were medium to large in size, were scattered among the small lymphocytes at 2 weeks PI. Some of lymphoblasts revealed degenerative and necrotic changes. FFE contained a lot of MDV particles in the nucleus including mature and immature ones. Infrequently, immature virus particles were observed not only in the degenerative and necrotic lymphoblasts, but also rarely in the health lymphoblasts. From the present results, spontaneous MDV activation including translational activity of MDV pp38 gene and formation of MDV particles was occurred in the lymphoblasts of early MD skin lesions.

Key words : chicken, Marek's disease virus, pp38, skin, virus particle

서 론

마렉병 (Marek's disease; MD)은 마렉병 바이러스 (Marek's disease virus; MDV)가 원인체로서 닭에 전염성이 강한 악성 CD3+CD4+ CD8- T 세포 림프종을 내부장기, 근육 및 피부 등에 유발하며 중추신경계 및 말초신경계에도 염증성에서 종양성의 병변을 특징으로 한다^{2,3,7,9,29,30}. MDV는 림프종을 유발하기 때문에 처음에는 Epstein-Bar 바이러스와 관련이 있어 gamma-herpesvirus로 분류되었으나, MDV의 계통 구조와 세포배양에서 빠르게 성장한다는 점 때문에 지금은 alpha-herpesvirus로 재분류 되었다¹⁷. MDV는 바이러스 중화시험과 한천 겔 침강법에 의해서 3개의 혈청형으로 분류된다^{17,27,28}. 혈청형 1은 종양원성 바이러스와 종양원성 바이러스의 계대배양에 의한 약독주가 있다. 혈청형 2는 자연적으로 발생하는 비 종양원성 닭의 MDV이고, 혈청형 3은 비 종양원성 칠면조 herpesvirus이다.

림프종을 유발하는 MDV의 감염은 4개의 과정, 즉 초기 세포 용해성 감염, 잠복감염, 후기 세포 용해성 감염, 마지막 으로 종양화로 나눌 수 있다^{2,3,21}. 감염의 경로를 보면, 흡입된 MDV는 폐의 대식세포에 감염한 후 전신 장기로 전파된다. 특히, 흉선, F낭, 비장 등의 림프장에서 초기 세포 용해성 감염이 일어나는데, B 림프구 뿐 아니라 세포 용해성 감염을 방어하기 위해 물려든 T 세포도 감염되게 된다. 잠복기의 발생은 여러 가지 사이토카인 등을 포함한 면역반응에 의해서 일어나며, 이 때 잠복 감염된 세포는 특히 혈종의 T 세포이다. 혈종의 MDV 감염 림프구는 상피세포 유래의 조직에 MDV를 전파 시켜서 이들 조직에서 후기 세포 용해성 감염이 일어난다. 후기 세포 용해성 감염이 있는 후 육안적 혹은 현미경적으로 검출이 가능한 림프종이 여러 장기에서 관찰된다.

MDV에 의한 병변의 발생기전은 아직 불명확하다. Payne 등에²⁴ 의하면, MDV에 의해 유발된 말초신경계의 병변은 초기 종양성 병변에서 후기 염증성 병변으로 진행된다고 한다. 하지만, 실제 야외에서 발생한 MD 병변이나 실험적으로 유발된 MD 병변은 대부분 종양성 병변이어서 MD 병변의

¹Corresponding author.
E-mail : chokosuvet@hanmail.net

발생기전은 많은 의문이 있다. MDV는 간장 등의 내부장기에서 발생하는 병변과 유사한 병변이 피부에서도 발생한다². Cho 등은¹⁰ 이러한 MD 병변의 특성을 이용하여 실험적으로 닭에 MDV를 접종하여 살아있는 상태에서 경시적으로 피부 조직을 생검하여 관찰한 결과를 보고한 바 있다. 그 결과, 피부 병변은 초기의 염증성 병변에서 후기 종양성 병변으로 진행한다고 보고하였다¹⁰. 이 연구에서 흥미 있는 것은 MDV에 의해 유발된 피부병변이 내부장기의 MD 병변을 반영하고 있다는 점이다. 이러한 연구결과는 야외에서 발생한 MD 피부 병변의 결과에서도 확인되었다⁹. 즉, 피부에서 염증성 병변이 발생하면 내부 장기에서도 염증성 병변이 관찰되며, 피부에서 종양성 병변이 관찰되면 내부장기에서도 종양성 병변이 관찰된다는 점이다. 따라서, Cho 등에^{9,10} 의한 MD 병변의 발생기전은 실제 야외에서 발생하는 것을 그대로 증명하고 있다.

잠복기 감염이 혈중의 주로 T 림프구에서 발생하며 이러한 T 림프구는 전신의 상피세포 조직에 후기 세포 용해성 감염이 일어날 수 있도록 MDV를 전파 시킨다²³. 후기 세포 용해성 감염이 일어나는 피부의 깃털 모공 상피세포 주위에는 림프구의 침윤이 발생하며, 광학현미경적으로 주로 소형의 염증성 림프구가 침윤한다^{2,10}. 하지만, 후기 세포 용해성 감염이 일어나는 깃털 모공 상피세포 주위에 침윤한 림프구에서 MDV 유전자의 활성화와 MDV 입자의 형성 및 그의 관련성에 관한 연구는 없다. 따라서 본 저자는 닭에 강독주인 Md/5 MDV주를 인공접종 하여서 유발된 초기 MD 피부 병변을 면역조직화학적 및 전자현미경적으로 연구하였다.

재료 및 방법

공시동물

MD에 감수성이 높은 Specific-pathogen-free White Leghorn 병아리를 본 실험에서 사용하였다^{8,10}. 병아리들은 격리실에서 사료와 음수를 자유롭게 급여하면서 사육 하였으며, 임상증상의 발현 유무를 매일 검사하였다.

바이러스

닭 배아 섬유모세포에서 증식 시킨 MDV 강독주(very virulent strain)인 Md/5주를 31 접종 전에 감염력을 검사하여 본 실험에 사용하였다.

실험설계

1일령의 40마리 병아리를 20마리씩 두 군(A군 및 B군)으로 나누어 격리 사육하였다. A군의 병아리는 1주일령 때 강독주인 Md/5주 7,200 focus-forming units를 복강 내에 접종하였다. B군의 병아리는 무처리 음성 대조군으로 사용하였다. 깃털을 포함한 피부의 병리학적 검사를 하기 위해서 MDV 접종 후, 1주일과 2주일에 목과 등의 피부조직을 깃털이 포함되게 하여 경시적으로 생검하였다.

병리학적 검사

깃털을 포함한 피부의 일부 생검조직은 Bouin's solution에서 고정한 후, 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매를 하였다. 파라핀블록으로부터 4 μ m 두께의 조직 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색하여 광학현미경으로 검경하였다¹⁰.

면역조직화학적염색

면역조직화학적염색은 통상적인 방법에 따라 수행하였다^{5,6,8,10}. 선택된 파라핀 블록에서 3 μ m 두께의 조직 절편을 만들어 탈파라핀과 각급 알코올 및 0.1 M 인산완충식염수(PBS)를 거쳐서 재함수 하였다. 절편은 0.1% trypsin-0.1% calcium chloride가 함유된 PBS 내에서 1시간동안 37°C에서 처리하였고, 내인성 peroxidase을 불활화 시키기 위해서 절편을 3% H₂O₂ 용액에서 15분 작용시켰다. MDV의 혈청형 1 바이러스주에 특이적인 인산화 단백질에 작용하는 단클론항체¹⁶ 4°C에서 12시간 반응시킨 후, Histofine SAB-PO kit (Nichirei Corp., Tokyo)을 이용하여 peroxidase-labeled streptoavidin-biotin-complex 염색방법에 따라 염색하였다. 항원의 국재는 3,3'-diaminobenzidine- H₂O₂ 발색반응에 의해서 확인하였으며, 대조염색은 hematoxylin을 이용하였다.

전자현미경적 검사

생검한 피부의 일부조직은 깃털을 제거한 후, 깃털 모낭 상피세포를 중심으로 조직을 세절하여 전자현미경적 검사를 위해 사용하였다⁵. 즉, 전자현미경 시료의 제작을 위해서 작게 세절한 피부조직을 2.5% 글루탈알데하이드가 함유된 0.1 M 인산완충액에 2시간 전고정 하였다. 시료는 사산화오스뮴 후고정액에서 100분간 고정한 후, 각급 알코올을 거쳐서 탈수하였다. 포매는 Quetol (Epon 812)로 하였으며, 초박 절편을 초산우라늄과 구연산 납으로 이중 염색하여 JEOL JEM-1210 전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

임상증상 및 병리조직학적 소견

접종 후 3일에서 1주일 사이에 심한 의기소침과 식욕부진이 MDV를 접종한 병아리에서 관찰되었다. 접종 후 1주일부터 2주일 사이에서는 소수의 병아리에서 다리 및 날개의 부분마비 증상이 관찰되었다.

접종 후 1주일 경에 채취한 피부에서 경도의 소형 림프구의 침윤이 진피 및 피하조직에서 관찰되었다. 피하조직에서는 주로 혈관의 주위에서 관찰되었으며, 진피에서는 치밀한 교원질사이에 불규칙한 형태로 관찰되었다. 깃털의 모낭 상피세포에서는 MDV의 증식에 의한 핵내봉입체가 드물게 관찰되었다.

접종 후 2주일 경에는 진피 및 피하조직에서 림프구의 침윤이 증가되어 있었다. 주로 소형 림프구가 증가되어 있었으나, 림프모구도 관찰되었다 (Fig 1, 2). MDV의 증식에 의한 핵내 봉입체가 깃털 모낭 상피세포에서 자주 관찰되었

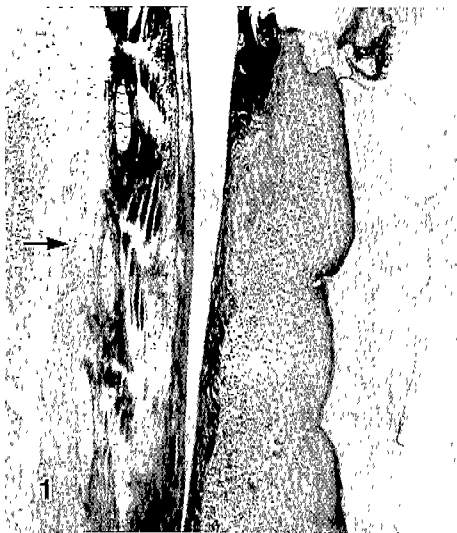


Fig 1. Lymphoid cells are infiltrated in the dermis and subcutaneous of skin sampled at 2 weeks post-inoculation from a chicken infected experimentally with Marek's disease virus. Note feather (arrow) (H&E stain, $\times 400$).

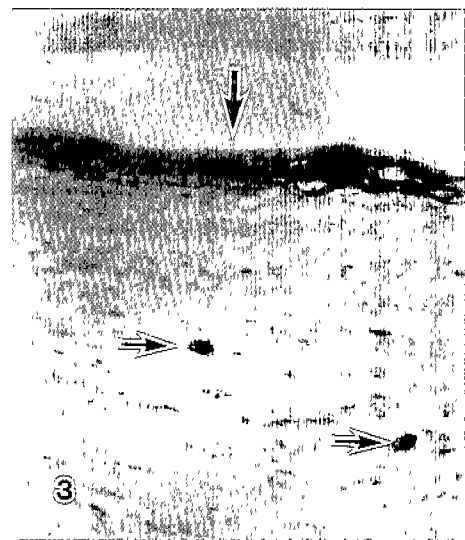


Fig 3. Strong positive reaction for MDV pp38 antigen is observed in the epidermis of skin sampled at 2 weeks post-inoculation from a chicken infected experimentally with Marck's disease virus (large arrow). The positive reaction is detected in the lymphoblast in dermis (arrows) (SAB-PO method, Mayer's hematoxylin counter stain, $\times 1200$).



Fig 2. Mainly small lymphocytes with a few lymphoblasts are detected mainly in the dermis of skin sampled at 2 weeks post-inoculation from a chicken infected experimentally with Marek's disease virus. Eosinophilic intranuclear viral inclusion bodies are noticed (arrows) (H&E, $\times 1200$).

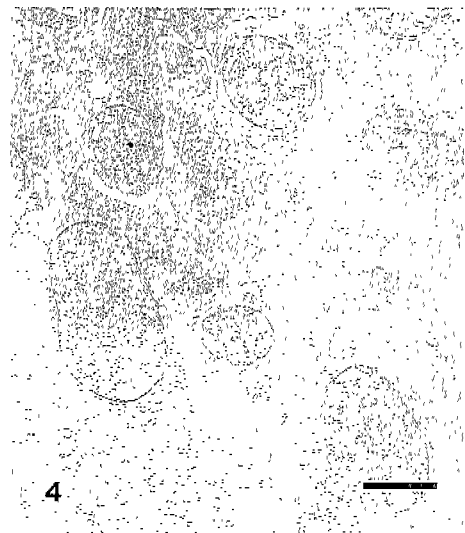


Fig 4. The lymphoid cells infiltrating in the skin dermis consist of small lymphocytes and large lymphoblasts (Uranyl acetate and lead citrate. Bar = 5 μ m)

다(Fig 2).

음성 대조군에서 생검한 피부 조직에서는 염증세포의 침윤이 진피 및 피하 조직에서 관찰되지 않았다.

또한, MDV의 증식에 의한 핵내봉입체도 모낭 상피세포에서 관찰되지 않았다.

면역조직화학적 소견

MDV early gene product인 pp38 인산화 단백질에 결합

하는 단클론항체를 이용하여 MDV의 분포를 검사하였다. MDV 접종 후 1주일 경에 채취한 피부조직에서 단지 모낭 상피세포에서만 간혹 양성 세포가 관찰되었으며, 피하에 침윤한 림프구에서는 어떠한 양성의 반응도 관찰되지 않았다. 접종 후 2주일 경에 채취한 피부조직에서는 간혹 림프구에서 양성의 반응이 관찰되었으며 (Fig 3), 소형의 림프구에서는 관찰되지 않았다. 모낭 상피세포에서는 강한 양성의 반응이 관찰되었다 (Fig 3).

전자현미경적 소견

강독주인 MDV를 접종 후 1주일 경에 채취한 피부조직에서 소형 림프구는 드물게 관찰되었으며, 이러한 소형의 림프구는 형태학적으로 비교적 많은 염색질을 가지고 있는 원형의 소형 핵과 1~3개의 미토콘드리아를 함유한 빈약한 세포질이 특징이었다 (Fig 4). 이러한 소형의 림프구내에서 바이러스 입자는 관찰되지 않았다. 깃털의 모낭 상피세포에서 간혹 핵내에 미성숙한 empty capsid 내지 nucleocapsid가 핵내에서 관찰되었다.

MDV 접종 후 2주일 경에 채취한 피부조직에서는 소형의 림프구가 전자현미경상에서 증가되어 있었으며 림프모구도 관찰되었다. 진피의 교원질 층에 있는 소형 림프구는 형태가 불규칙하였으며 대부분 원추형으로 변화하였다. 림프모구의 핵

은 형태학적으로 원형에서 불규칙 내지 분엽화 되어 있었으며 크기도 다양하였다. 핵내에서는 소형에서 중형 크기의 염색질이 핵막을 따라서 분포하고 있었으며, 대부분 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다 (Fig 4, 5). 세포질은 대부분 중등도의 크기였으며, 많은 수의 polyribosome, 3~7개 정도의 미토콘드리아, 많은 수의 글리코겐 과립 그리고 중등도의 조면 소포체를 함유하고 있었다. 아주 드물게, 림프모구의 핵내에서 미성숙한 바이러스 입자인 empty capsid 및 nucleocapsid가 관찰되었으나, 성숙 MDV 입자인 외막을 함유한 바이러스 입자는 관찰되지 않았다 (Fig 6a, b). 미성숙 바이러스의 입자의 수는 10~20개 정도였다. Empty capsid 및 nuclear capsid의 크기는 95~110 nm 크기였다 (Fig 6a, b). 미성숙 MDV 입자를 가지고 있는 림프모구는 형태학적으로 정상에서부터 변성내지 괴사 된 것이었다. 후자의 변성내지 괴사된 림프모구가 형태학적으로 정상 림프모구보다 더욱더 많은 미성숙 MDV 입자를 가지고 있었다.

고 찰

초기 MD 병변을 구성하는 림프구에서의 MDV 유전자의 활성화와 바이러스의 복제에 대해서는 불명확한 점이 많이 있다. 본 연구에서 MDV 유전자의 활성화 특히 early MDV protein gene인 pp38 유전자의 활성화가 림프모구에서 관찰되었다. 더욱이 이러한 림프모구는 형태학적으로 종양세포의 특징을 가지고 있었으며, 핵 내에는 불완전한 세포 용해성 MDV의 복제가 관찰되었다. MDV에 의해 유발된 피부 종양 병변내의 종양세포에서 MDV의 활성화는 단지 종양세포가 괴사성 혈관염에 의한 허혈성 스트레스를 받을 경우에만 MDV 유전자의 활성화와 MDV 입자가 형성된다고 보고된 바 있다^{5,6,8}. 하지만 본 연구에서는 어떠한 혈관병변도 MD 초기 피부병변 내에서 관찰되지 않았다. 본 연구에서 특이한

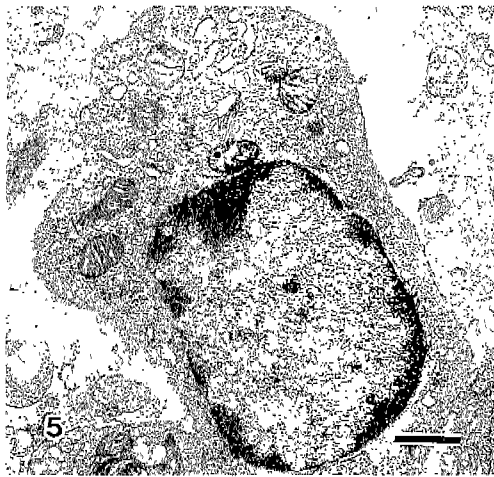


Fig 5. Marek's disease tumor cells have many polyribosomes, several mitochondria, and a distinct nucleolus (Uranyl acetate and lead citrate, Bar = 1 μm).

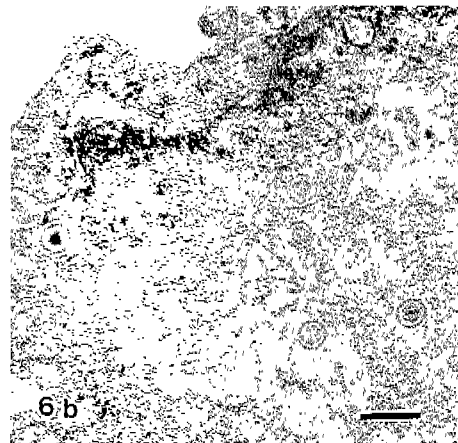
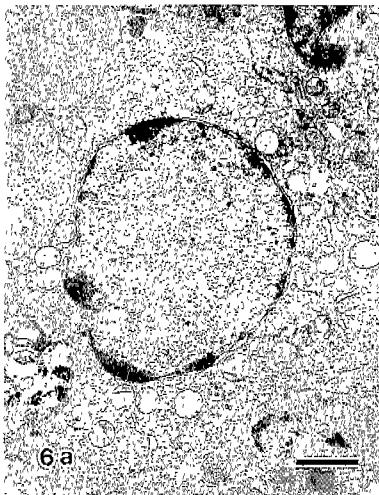


Fig 6. (a) Degenerative Marek's disease tumor cell contains many immature virus particles in the nucleus. Note swelling mitochondria and vesicles (Uranyl acetate and lead citrate, Bar = 1 μm). (b) Immature Marek's disease virus particles (nucleocapsid) are seen in the nucleus of lymphoblasts (Uranyl acetate and lead citrate, Bar = 210 nm).

접은 Cho 등의^{5,6,8} 보고와 달리 MDV 유전자가 활성화된 세포 및 MDV 입자를 함유한 세포는 MD 초기 피부병변 내의 종양세포 중 극소수라는 점이다. 따라서, MD 초기 피부병변 내의 종양세포에서 MDV의 활성화는 MDV의 자발성의 활성화에 기인한 것으로 보인다. 이러한 것은 *in vitro* 상태에서의 MDV의 활성화가 종양세포에서 발생한다는 결과에 의해 뒷받침 될 수 있다.^{3,4} 즉, MD 종양세포주의 세포배양에서 MDV의 자발성 활성화가 극소수의 종양세포에서 관찰되며, 특히 MDV의 입자까지 이러한 종양세포 내에서 형성된다는 것이다.

MDV DNA의 자발성 활성화가 종양세포 내에서 왜 발생하는가에 대해서는 불명확하다. Cho 등의^{5,6,8} 보고에 의한 것처럼 *in vivo* 상태에서 종양세포내의 MDV DNA는 괴사성 혈관염에 의한 허혈성 스트레스가 종양세포에 가해지면 MDV DNA의 활성화가 일어난다고 보고하였다. 또한, *in vitro* 상태에서도 종양세포에 여러 가지 스트레스 즉 적정 온도 이하에서 배양하거나 아니면 iododeoxyuridine을 부여하게 되면 MDV DNA의 활성화가 발생한다고 한다.^{1,3,4,13,15,23,26} 따라서, MD 종양세포는 여러 가지 스트레스에 취약하여 종양세포가 스트레스를 받게 되면 종양세포 내에서 MDV DNA의 활성화가 발생한다는 것을 알 수 있다. 정상 조직 내에서는 산소 및 영양분이 원활하게 말초조직까지 공급되며, 이산화탄소를 포함한 노폐물 또한 정상적으로 말초조직에서 제거된다. 하지만, 이러한 부위에 염증 내지 종양성의 병변이 발생하게 되면 이러한 균형이 깨어져서 정상적인 대사가 이루어질 수 없다. 따라서, 초기 MD 피부병변에서 MDV의 종양세포 내 활성화는 이러한 불균형에 의한 스트레스에 의한 것으로 추측되어진다.

종양원성 MDV는 간, 비장 등을 포함한 내부장기, 피부, 근육, 말초신경 및 중추신경 등에 염증성에서 종양성의 병변을 유발한다.^{2,3,7,9,29,30} MD 병변 발생에 대한 기병론도 이런 다양한 병변의 분석을 통하여 보고되었으나, 병변의 다양성에 기인한 기병론의 제창에 의한 결과 아직 확실한 학설은 없다.³ 대표적인 학설로는 MDV에 의해 유발된 말초신경의 병변은 초기의 종양성 병변이 후기 염증성 병변으로 진행된다는 Payne 등에²⁴ 의한 학설과 Cho 등과¹⁰ Lapen 등에¹⁸ 의한 MDV에 유발된 피부 병변은 초기 염증성 병변이 집진적으로 종양세포의 증가에 의한 후기 종양성 병변으로 진행된다는 학설이 있다. 일반적으로 야외 MD 종양예의 경우 후자의 학설에 일치한다. 본 연구에서도 초기 MD 피부 병변의 전자현미경적 관찰에서 감염 1주일 경에는 주로 염증성의 림프구가 관찰되었으며, 감염 2주일 경에는 증가된 염증성 림프구와 약간의 종양성 림프구가 관찰되었다. 종양성 림프구는 염증성 림프구에 비해서 풍부한 세포질 내에 다수의 미세소기관과 일반적으로 크고 불규칙한 핵내에 뚜렷한 핵소체와 염색질을 가지고 있었다.^{5,11,12,14,19,20,22,25,30} 따라서 이러한 결과는, Cho 등에¹⁰ 의해 보고된 MD 피부 병변은 광학현미경적으로 초기의 염증성에서 후기 종양성으로 진행된다는 보고를 뒷받침한다.

일반적으로 MDV에 의해 유발된 병변에서 종양세포는 감염 12~14일 경부터 관찰된다고 한다.^{2,3} 하지만 종양세포가 출현되는 시기는 숙주의 연령 및 MDV에 대한 감수성, 백신 상황 등에 의해서 다양하여 MDV 감염 후 몇 주에서 몇 달 후에 출현할 수도 있다고 한다.^{2,3} 상술한 바대로 종양세포의 출현이 전자현미경적으로 감염 2주일 경에 관찰되었다. 이러한 결과는 본 실험에 사용한 Md/5 MDV주가 강독주로서 MD에 감수성이 있는 병아리에 감염초기부터 종양세포의 발생을 유발할 수 있다는 것이다.^{2,3}

종양원성 MDV의 감염은 초기 세포 용해성 감염, 잠복감염, 후기 세포 용해성 감염 및 종양화라는 과정을 거친다. 이러한 종양원성 MDV 감염 과정은 MDV의 병원성, 숙주의 MD에 대한 저항성, 숙주의 연령, 백신여부, 모체이행항체 여부 등에 의해서 영향을 받게 된다.^{2,3} 본 실험에서 사용한 MDV는 very virulent strain인 Md/5주로서 강한 종양원성 바이러스이다.³¹ MDV 강독주는 일반적으로 짧고 강한 초기 세포 용해성 감염과 잠복감염을 유발한다고 보고되어 있다.^{2,3} 일반적으로 초기 세포 용해성 감염은 감염 후 3~6일 사이에 발생하며 잠복감염은 감염 후 7~8일 경에 시작한다고 한다.^{2,3} 본 연구에서도 Md/5주는 짧은 초기 세포 용해성 감염과 잠복감염을 일으킨 것으로 보인다. 왜냐하면, 피부의 모낭 상피세포에서 인공접종 후 1주일 경부터 후기 세포 용해성 감염의 증거가 광학현미경적, 면역조직화학적 그리고 전자현미경적으로 확인되었기 때문이다. 따라서 후기 세포 용해성 감염의 선행 과정인 초기 세포 용해성 감염과 잠복감염이 집중 1주일 이내에 발생한 것으로 추측할 수 있다. 또한, 본 연구에서 후기 세포 용해성 감염이 빨리 유발된 것은 실험에 사용한 병아리가 MDV에 감수성이 높은 것도 이유일 것으로 사료된다.^{2,3}

결론

MD에 감수성이 높은 병아리에 MDV 강독주인 Md/5주의 실험접종을 하여 유발된 초기 MD 피부병변을 검사하였다. 감염 후 1주일과 2주일 경의 MD 피부병변에서 주로 염증성의 소형 림프구의 침윤이 관찰되었고, 종양성의 림프모구는 감염 후 2주일 경에 채취한 피부병변에서 다소 관찰되었다. 초기 MD 피부병변에서 MDV early gene product인 pp38 인산화 단백질이 MDV가 활발히 증식하고 있는 깃털 모낭 상피세포에서 강한 양성반응으로 관찰된 반면, 림프구가 침윤된 모낭 상피세포 주위에서는 오직 종양 세포인 림프모구에서 드물게 관찰되었다. 전자현미경적 관찰에서 MDV 입자는 모낭 상피세포에서 다수 관찰된 반면에 침윤된 림프구 중 오직 림프모구의 핵내에서만 미성숙한 MDV 입자가 관찰되었다. 따라서, 모낭 상피세포 주위 조직에 침윤한 세포 중에서 MDV 유전자 번역 산물인 pp38과 MDV 입자의 출현은 오직 종양성의 림프모구에서만 관찰되어, pp38의 발현과 MDV 입자의 출현은 밀접한 관련이 있었다. 또한, 초기 MD 피부 병변은 주로 염증성의 림프구가 침윤하며, 종양성의 림

프구는 감염 후 2주일부터 비교적 적은 수로 관찰된 점으로 보아 피부 병변은 초기 주로 염증성 병변에서 시작하여 점진적인 종양세포의 증가에 의하여 후기 종양성 병변으로 진행된다는 것이 시사되었다.

참 고 문 헌

1. Arita K, Nii S. Effect of culture temperature on the production of Marek's disease virus antigens in a chicken lymphoblastoid cell line. *Biken J* 1979; 22: 31-34.
2. Calnek BW. Pathogenesis of Marek's disease virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 255: 25-55.
3. Calnek BW, Witter RL. Marek's disease. In: *Diseases of poultry*, 9th ed. Ames: Iowa State University Press. 1991: 342-385.
4. Calnek BW, Shek WR, Schat KA. Spontaneous and induced herpesvirus genome expression in Marek's disease tumor cell lines. *Infect Immun* 1981; 34: 483-491.
5. Cho K-O, Ohashi K, Onuma M. Electron microscopic and immunohistochemical localization of Marek's disease (MD) herpesvirus particles in MD skin lymphomas. *Vet Pathol* 1999; 36: 314-320.
6. Cho K-O, Endoh D, Onuma M, Itakura C. Analysis of transcriptional and translational activities of Marek's disease (MD) virus genes in MD central nervous system lesions in chickens. *Avian Pathol* 1999; 28: 47-53.
7. Cho K-O, Endoh D, Qian JF, Ochiai K, Onuma M, Itakura C. Central nervous system lesions induced experimentally by very virulent strain of Marek's disease virus in Marek's disease-resistant chickens. *Avian Pathol* 1998; 27: 512-517.
8. Cho K-O, Endoh D, Ochiai K, Itakura C. Significance of Marek's disease virus serotype 1-specific phosphorylated proteins in Marek's disease skin lesions. *Avian Pathol* 1997; 26: 707-720.
9. Cho K-O, Ochiai K, Fujikawa Y, Itakura C. Cutaneous lesions in broiler chickens spontaneously affected with Marek's disease. *Avian Pathol* 1997; 26: 277-291.
10. Cho K-O, Mubarak M, Kimura T, Ochiai K, Itakura C. Sequential skin lesions in chickens experimentally infected with Marek's disease virus. *Avian Pathol* 1996; 25: 325-343.
11. Deutsch K, Siller WG. An electron microscopical study of the peripheral nerves in two cases of fowl paralysis (Neurolymphomatosis). *Res Vet Sci* 1961; 2: 19-21.
12. Doak RL, Munnell JF, Ragland WL. Ultrastructure of tumor cells in Marek's disease virus-infected chickens. *Am J Vet Res* 1973; 34: 1063-1069.
13. Dunn K, Nazerian K. Induction of Marek's disease virus antigens by IdUrd in a chicken lymphoblastoid cell line. *J Gen Virol* 1977; 34:413-419.
14. Fujimoto Y, Okada K. Pathological studies of Marek's disease III. Electron microscopic observation on demyelination of the peripheral nerves. *Jap J Vet Res* 1970; 25: 59-70.
15. Hirai K, Ikuta K, Kitamoto N, Kato S. Latency of herpesvirus of turkey and Marek's disease virus genomes in a chicken T-lymphoblastoid cell line. *J Gen Virol* 1981; 53: 133-143.
16. Ikuta K, Nakajima K, Naito M, Ann SH, Ueda S, Kato S, Hirai K. Identification of Marek's disease virus specific antigens in Marek's disease lymphoblastoid cell lines using monoclonal antibody against virus-specific phosphorylated polypeptides. *Int J Cancr* 1985; 35: 257-264.
17. Izumiya Y, Jang H-K, Ono M, Mikami T. A complete genomic DNA sequence of Marek's disease virus type 2, strain HPRS24. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 255: 191-221.
18. Lapen RF, Piper RC, Kenzy SG. Cutaneous changes associated with Marek's disease of chickens. *J Nat Cancer Inst* 1970; 45: 941-950.
19. Lawn AM, Watson JS. Ultrastructure of the central nervous system in Marek's disease and the effect of route of infection on lesion incidence in the central nervous system. *Avian Pathol* 1982; 11: 213-225.
20. Lawn AM, Payne LN. Chronological study of ultrastructural changes in the peripheral nerves in Marek's disease. *Neuropathol Appl Neuro* 1979; 5: 485-497.
21. Morgan RW, Xie Q, Cantello JL, Miles AM, Bernberg EL, Kent J, Anderson A. Marek's disease virus latency. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001; 255: 223-243.
22. Nakagawa M. Pathological studies of fowl paralysis. The relationship between the lesions in the nervous system and those in the visceral organs. *Jap J Vet Res* 1965; 13: 55-56.
23. Nazerian K, Stephens EA, Klein G, Lee LF. Deoxyribonucleic acid of Marek's disease virus in virus-induced tumors. *J Virol* 1973; 12: 841-846.
24. Payne LN, Biggs PM. Studies on Marek's disease. II. Pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1967; 39: 281-302.
25. Prineas JW, Wright RG. The fine structure of peripheral nerve lesions in a virus-induced demyelinating disease in fowl (Marek's disease). *Lab Invest* 1972; 26: 548-557.
26. Ross LNJ. Molecular biology of the virus. In: *Marek's disease*. Boston: Martinus Nijhoff Press. 1985: 113-150.
27. von Bulow V, Biggs PM. Differentiation between strains of Marek's disease viruses and turkey herpesvirus by immunofluorescence assays. *Avian Pathol* 1975; 4: 133-146.
28. von Bulow V, Biggs PM. Precipitating antigens associated with Marek's disease viruses and a herpesvirus of turkeys. *Avian Pathol* 1975; 4: 147-162.
29. Wight PAL. The ultrastructure of sciatic nerves affected by fowl paralysis (Marek's disease). *J Comp Pathol* 1969; 79: 563-570.
30. Wight PAL. The histopathology of the central nervous system in fowl paralysis. *J Comp Pathol* 1962; 72: 348-359.
31. Witter RL, Sharma JM, Fadly AM. Pathogenicity of variant Marek's disease virus isolants in vaccinated and unvaccinated chickens. *Avian Dis* 1980; 24: 210-232.