

## 마레크병의 진단과 유전적저항성

장성훈, 주창성

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《최신과학기술에 기초하여 가금업을 대대적으로 발전시키는것은 인민생활을 높이기 위하여 우리 당이 내세운 중요한 방침입니다.》(《김정일선집》 증보판 제21권 24페이지)

가금업을 집약적으로 발전시켜 고기와 알생산을 늘이는것과 함께 닭들이 무리로 폐사될수 있는 전염성질병들을 미리막는것은 매우 중요한 문제로 나선다.

최근에 세계의 여러 지역에서 가금업에 큰 피해를 주는 마레크병이 왁찐의 통제를 벗어나 여러차례 대발생하는 현상들이 나타나 막대한 피해를 주고있는 현실은 이 병에 대한 연구를 심화시켜 제때에 진단하고 치료하며 철저히 예방하고 병저항성이 높은 품종을 육종하는 사업을 힘있게 벌려야 한다는것을 보여주고있다.

### 1. 마레크병의 본래와 감염경로

마레크병(Marek's Disease: MD)은 마레크병바이러스(MDV)의 감염에 의하여 일어나는 가금류의 면역억제성, 신경성 및 림파증식종양성질병이다. 1907년에 조세프 마레크박사가 수닭의 마비증상으로부터 처음 이 병을 진단한 후 1967년에 마레크병이 마레크병바이러스감염에 의하여 발생한다는것이 밝혀졌다.[1]

마레크병을 일으키는 마레크병바이러스(MDV)는 이전에 생물학적특징으로부터 감마포진 바이러스로 알려져있었지만 그후에 게놈구성에 대한 연구를 통하여 알파포진바이러스과 마레크병바이러스속에 속하는 바이러스로서 160~180kb의 선형두오리DNA로 구성된 세포관련포진 바이러스라는것이 밝혀졌다.[2] 마레크병바이러스의 게놈은 양옆에 거꿀반복배열(긴말단반복배열  $TR_L$ 과 긴내부반복배열  $IR_L$ )이 있는 긴 특이배열( $U_L$ )과 역시 양옆에 2개의 거꿀반복배열( $TR_S$ 와  $IR_S$ )이 있는 짧은 특이배열( $U_S$ )로 구성되어있다.[3] 몇가지 마레크병바이러스병원체형들을 생물학적 및 게놈학적류사성에 기초하여 3개의 아종 즉 GaHV-2(RB-1B, Md5, CVI988/RISPENS), GaHV-3(SB-1), MeHV-1(HVT; FC-126)로 갈라볼수 있다.[4]

닭에서 마레크병바이러스의 감염경로는 숨길이라는것이 밝혀졌는데[5] 이미 감염된 숙주의 깃털포상피에서 방출된 바이러스가 먼지나 비듬에 포함되어 떠돌다가 들숨에 의하여 숨길로 들어가 감염이 일어난다고 보고있다. 이렇게 들어온 바이러스에 의하여 감수성조류에서 마레크병은 4단계를 걸쳐 발생한다.(그림)

마레크병바이러스는 숙주에 들어간 후 2~7일 지나 림파구에서 반증식성용균바이러스복제라고 하는 초기세포용해단계를 거쳐 7~10일이면  $CD4^+$ T세포에 잠복감염되어 온몸으로 전파된다. 피부바이러스감염이 4일만에 일어날수 있는데 이로 하여 완전증식성바이러스복제와 방출이 이루어진다.[6]  $CD4^+$ T세포에서 MDV재활성화는 감염후 약 18일에 늦은 세포용해 및 면역억제단계를 시작하게 하며 끝으로 감염후 28일정도 지나 증식단계로 넘어가는데[7, 8] 이로 하여  $CD4^+$ T세포림파종에서 기원한 내장기관의 종양들이 형성된다. MDV관련림파종은 유전적으로 감수성인 닭들에서만 발생하며 저항성인 닭들에서는 발생하지 않는다. 그러나 바이러스복제와 방출은 감수성이든 저항성이든 모두 일어난다.[4] 마레크병바이러스는 알

에로 수직감염을 일으키지 않지만 알에서 까난 후 인차 감염될수 있다.

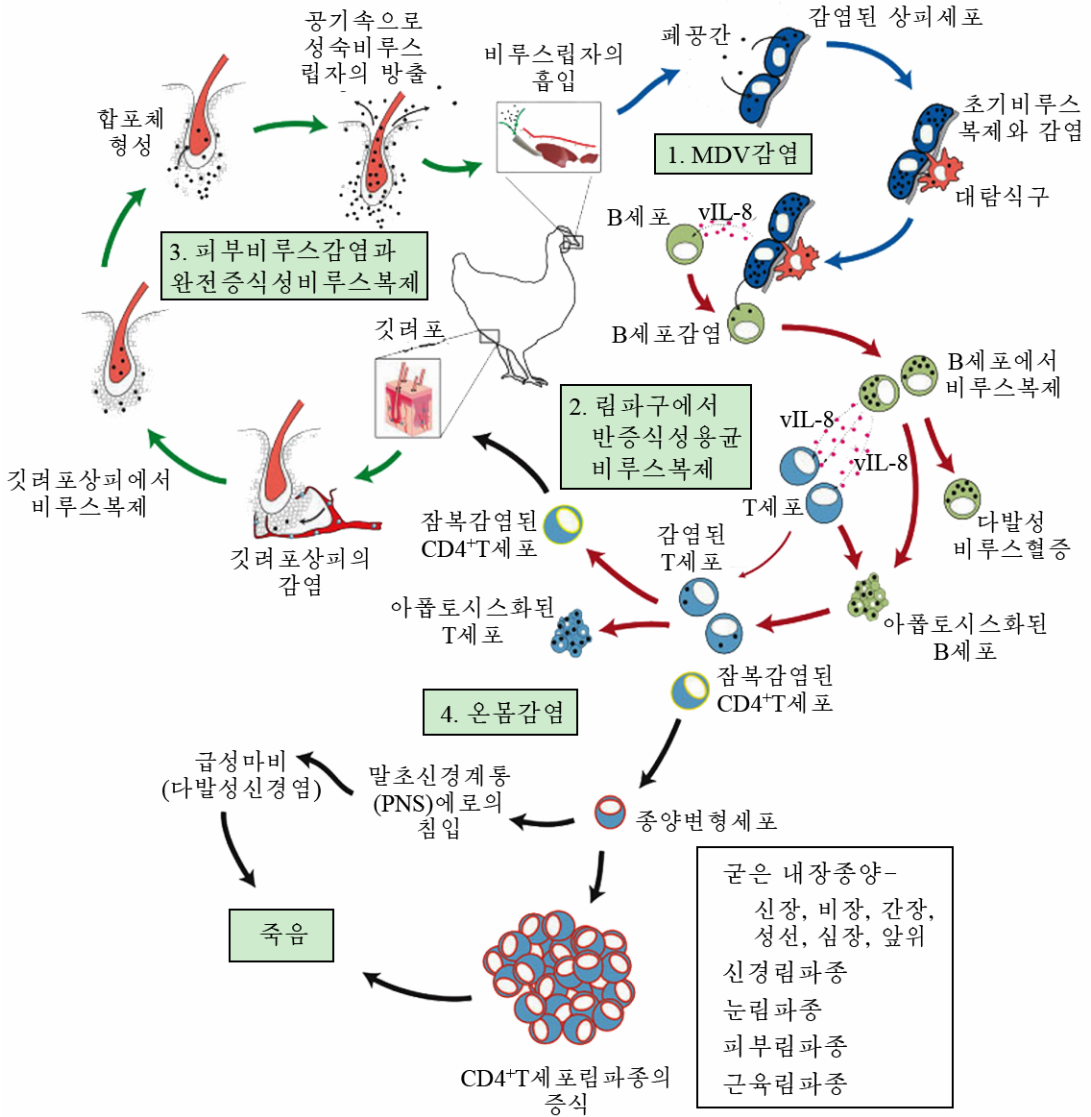


그림. 마레크병바이러스(MDV)의 감염모형

저항성조류에서 마레크병바이러스는 1~3의 감염단계를 거치며 감수성조류에서 마레크병바이러스는 모든 감염단계를 거쳐 유기체가 죽게 함.

1907년에 마레크병이 처음으로 발견된 후 1960년대에 마레크병이 폭발적으로 발생하여 세계적으로 가금업은 막대한 피해를 입었다. 1970년대에 이 병에 대한ワク린이 개발되어 그 피해가 적어졌으나 1995년부터 마레크병ワク신의 면역효과가 떨어지면서 피해가 커져 폐사률이 8~30%, 최고 70%에까지 이르러 커다란 경제적피해를 주고있다. 국제동물전염병사무국(OIE)이 발표한데 의하면 현재 마레크병바이러스는 세계 50%이상의 나라와 지역에 퍼져있으며ワク전접종한 닭들에서 빈번히 이 병이 발생하여 물의를 일으키고있다.[4]

그러므로 세계적으로 마레크병을 제때에 진단하고 치료하며 마레크병저항성이 큰 품종을 육종하는 사업은 가금업분야에서 중요한 문제로 나선다.

## 2. 마레크병의 진단

마레크병은 병리학적특징들에 기초하여 야외조건에서 초보적으로 진단할수 있다.

닭이 마레크병비루스에 감염되면 날개와 다리가 마비되고 여러 기관들에서 림파종과 면역억제현상이 나타나며 급성기능저하, 실명, 피부외상 그리고 몸질량감소, 식욕감퇴 등의 병증상들이 나타나게 된다.[9] 현미경으로 보면 여러 조직(말초신경, 성선, 림파기관, 홍채, 근육, 피부, 기타 내장기관)들에서 단핵구세포침습을 관찰할수 있다.[10] 마레크병은 일반적으로 3~4주에서 나타나기 시작하여 12~30주에 점차 악화되는데[11] 어떤것은 30주까지도 증상을 보이지 않다가 그후에 종양형성으로 갑자기 개체가 죽을수 있다.

마레크병의 병리학적진단은 마레크병이 발생하여 나타나는 병리학적증상으로 진단하므로 병에 걸린 개체들만 진단할수 있다. 진단하는 경우에도 닭의 다른 질병들과 큰 차이가 없는 증상들을 나타내는것으로 하여 분별하기 힘들고 또 마레크병비루스의 잠복기가 길므로 병보유개체를 제때에 진단할수 없다. 또한 잠복기를 거친 개체를 진단한다 해도 병의 전파와 닭의 폐사를 막을수 없는 결함을 가지고있다. 그러므로 마레크병을 일으키는 마레크병비루스를 동정하여 병을 진단하는 방법이 가장 정확하며 신속한 방법으로 된다.

마레크병의 실험실적진단에서는 비루스를 분리하고 그 항원, 항체, DNA를 동정하여 진단한다.

마레크병비루스에는 세가지 혈청형이 있다. I형(MDV-I)은 종양형성마레크병비루스들을 말하는데 여기에는 온화한 병원성그룹, 독성그룹(v), 독성이 강한 그룹(vv), 독성이 아주 강한 그룹(vv+)가 있으며[8] II형(MDV-II)에는 비종양성닭마레크병비루스들이 속한다. III형에는 비종양성의 칠면조포진비루스(HVT)가 속한다.[12, 13] 매 혈청형에는 그것에 특이적인 항원이 있으며 이것을 단클론항체로 동정하여 병을 진단할수 있다.

마레크병비루스에서 특이적인 유전자나 DNA부위를 PCR증폭하여 마레크병을 진단할수 있다. PCR에 의한 마레크병비루스동정에는 항원A유전자[14], 132bp 직렬반복배열[15], *pp38*, *gc*유전자프로모터[16], *Meq*유전자[17] 등이 리용된다.(표 1)

표 1. 대표적인 MDV특이의 프라이머배열[16, 26, 27]

No.	프라이머배열(5'→3')	증폭부위	예상크기/kb
1	GTAGTGAAATCTATACCTGGG GTGTCTAGAGAGGGAAGATATGTAGAGGGTTAC	<i>gC</i> 유전자프로모터	0.3
2	ATGGAATTCTGAAGCAGAACAC CTCCAGATTCCACCTCCCCAGA	<i>pp38</i> 유전자	0.85
3	TGCTAATTGTGGCTCC GGTGCTTCCATCTCGGC	<i>ICP4</i> 유전자	0.9
4	GATCTAGACGTTTCTGCCTCCGGAGTC GCAAGCTTCAACATCTTCAAATAGCCGCAC	<i>US3</i> 유전자프로모터	0.6
5	GGAAGCTTTATTAAGGGAGATTCTACCC GGAAGCTTTATTAAGGGAGATTCTACCC	<i>ICP4</i> 유전자프로모터	1.1
6	GTGAAAGAGTGAACGGGAAG CGTCAAAGCGATAATAGGC	<i>Bam</i> HI L단편	1.20
7	CCGGGGATCCCGAAATGTCGTTAGAACATC CGGGGTCGACTAAGGCAAATAGGCACGC	<i>UL54</i> 유전자	1.1
8	ACACCTTGACAGGTACTCCATGGAG TATGGTGCGTTGCTTTTCTTACA	항원A유전자	0.3

표계속			
No.	프라이머배열(5'→3')	증폭부위	예상크기/kb
9	TACTTCCTATATATAGATTGAGACGT GAGATCCTCGTAAGGTGTAATATA	132bp 직렬반복배열	0.4
10	TGTCTCAGGAGCCAGAGCCGGCGCT GGGGCATAGACGATGTGCTGCTGA	<i>Meq</i> 유전자	0.5

이 프라이머들을 리용하여 마레크병비루스의 특이적인 배렬들을 증폭확인하여 마레크병을 진단할수 있다.

마레크병의 진단에서는 또한 다른 종양성질환들과의 분별진단문제도 제기된다. 마레크병과 림과구성백혈병, 망막내피증은 그 증상이 유사하므로 위에서 보여준 마레크병비루스의 특이적인 프라이머들을 가지고 진단할수 있으며 또한 마레크병비루스(MDV), 조류백혈병비루스(ALV), 망막내피증비루스(REV)에 특이적인 프라이머들도 개발되어있다.[28](표 2)

표 2. MDV, ALV, REV를 감별하기 위한 프라이머배열[28]

비루스명	프라이머배열(5'→3')		증폭크기 /bp
	상류프라이머	하류프라이머	
MDV	GGCACGGTACAGGTGTAAAGAG	GCATAGACGATGTGCTGCTGAG	108
ALV	AATTCTGCTTGAAATATG	AGTTGTCAGGGAATCGA	436
REV	CATACTGGAGCCAATGGTGTAAAGGGCAGA	AATGTTGTAGCGAAGTACT	291

최근에는 마레크병을 더 빨리 더 정확하게 진단하기 위하여 PCR보다 더 신속한 LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification)기술을 도입하기 위한 연구[18, 19]가 진행되고있다.

### 3. 마레크병에 대한 유전적저항성

마레크병에 대한 유전적저항성에서 차이가 있다는것이 처음으로 알려진 후 많은 연구자들이 이에 대한 연구를 진행하였다. 그 과정에 이룩된 첫번째 성과는 B혈액무리위치(닭의 MHC표식자)에 있는 대립유전자들이 마레크병의 저항성과 관계된다는것을 발견한것이다.[20] 유전적저항성의 정확한 물림새는 밝혀지지 않았지만 MHC I 형부위와 함께 몇가지 량적형질부위, Rfp-Y부위가 저항성과 련관이 있다.[21] MHC부위의 B-F/B-L령역이 저항성에 크게 관계되는데 이 령역에 대한 반수체형들중 B21이 저항성이 가장 크며 B19가 감수성이 가장 크다[22]는것이 밝혀졌다. MHC유전자들을 암호화하는 또 다른 Rfp-Y령역이 마레크병저항성에 관계된다는것이 발표[23]되었다. 이 연구에서 3개의 Rfp-Y반수체형들중 1개가 vvMDV 계통 RB1B에 대한 저항성에서 다른것들에 비해 거의 2배로 높다는것을 발견하였다.

MHC관련저항성외에도 많은 인자들이 마레크병저항성에 관여하는데 이것은 동형접합의 MHC반수체형을 가지는 마레크병닭계열 6과 7에서 여러가지 마레크병비루스계통에 대한 저항성이 각이하게 나타나는것[24]을 통하여서도 알수 있다. 마레크병저항성에서 중요한 역할을 놀수 있는 유전자집단중의 하나는 항미생물펩티드족의 하나인 갈리나찐유전자(*Gal*)들이다. 이 유전자들은 닭의 소화기, 호흡기, 비뇨생식기와 기타 여러 조직들에서 널리 발현되며 각이한 조직들에서 서로 다른 *Gal*이 발현된다. 이 유전자들에서의 SNP분석을 통하여 저항성에 관계되는 표식자들을 개발하였다는 연구결과도 발표[25]되었다.

마레크병에 대한 저항성에는 많은 유전인자들뿐아니라 닭의 나이와 자라는 환경 즉 온도, 습도, 먹이조건 등이 간접적으로 관여한다.

## 4. 전 망

최근년간 마레크병의 병인과 면역, 저항성에 대한 새롭고 확정적인 연구성과들이 이룩되어 마레크병에 의한 가금류의 폐사를 막고 마레크병저항성을 가진 품종들을 육종하기 위한 기초가 마련되고있다. 분자생물학과 계통학 등의 급속한 발전으로 지난 시기 진행된 1~2개 유전자들과 마레크병과의 관계를 밝히기 위한 연구로부터 계통적, 트랜스크립토믹, 프로테오믹연구를 통하여 마레크병발생에 관여하는 면역인자들사이의 모든 련관관계(면역그물)를 밝히기 위한 연구에로 전환되고있다. 마레크병비루스가 독성이 세지고 악편과 유기체의 면역력을 회피하는데로 계속 진화되고있지만 과학기술의 발전은 발병의 물림새와 거기에 참가하는 인자들 그리고 이 병에 대한 유기체의 저항성에 참가하는 인자들사이의 호상작용을 밝혀내고 마레크병에 의한 피해를 부단히 줄어나갈것이다.

## 참 고 문 헌

- [1] A. E. Churchill et al.; *Nature*, **215**, 528, 1967.
- [2] B. Roizman et al.; *Fields Virology*, Lippencott-Raven Publishers, 222~311, 1996.
- [3] V. Zelnik; *Acta Virol.*, **39**, 5, 1995.
- [4] B. Nitish et al.; *Vet. Res.*, **47**, 1, 2016.
- [5] M. F. Abdul-Careem et al.; *Avian Dis.*, **53**, 387, 2009.
- [6] M. F. Abdul-Careem et al.; *Dev. Comp. Immunol.*, **33**, 618, 2009.
- [7] B. W. Calnek et al.; *Crit. Rev. Microbiol.*, **12**, 293, 1986.
- [8] B. W. Calnek et al.; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **255**, 25, 2001.
- [9] B. W. Calnek et al.; *Diseases of Poultry*, Iowa State University Press, 367~413, 1997.
- [10] J. M. Sharma; In *Marek's Disease*, Martinus Nijhoff, 151~175, 1985.
- [11] R. Morgan et al.; *J. Virol.*, **82**, 24, 12213, 2008.
- [12] V. V. Bulow et al.; *Avian Pathol.*, **4**, 147, 1975.
- [13] S. Laurent et al.; *J. Gen. Virol.*, **82**, 233, 2001.
- [14] A. Mohammadi et al.; *J. Facul. Vet. Med.*, **60**, 125, 2005.
- [15] G. D. Miller et al.; *Marine Ornithol.*, **29**, 43, 2001.
- [16] A. Amin et al.; *Virology*, **214**, 541, 1995.
- [17] K. S. Chang et al.; *J. Vet. Med. Sci.*, **64**, 413, 2002.
- [18] G. Wozniakowski et al.; *Avian Dis.*, **57**, 539, 2013.
- [19] G. Wozniakowski et al.; *Arch. Virol.*, **159**, 3083, 2014.
- [20] M. P. Hansen et al.; *Poultry Sci.*, **46**, 1268, 1967.
- [21] K. A. Schat et al.; *Breeding for Disease Resistance in Farm Animals*. CAB International, 271~300, 2001.
- [22] L. D. Bacon et al.; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **255**, 121, 2001.
- [23] P. S. Wakenell et al.; *Immunogenetics*, **44**, 242, 1996.
- [24] F. Pazderka et al.; *Immunogenetics*, **2**, 101, 1975.
- [25] V. Beriyy et al.; *International Journal of Agr. & Env.*, **10**, 4, 2011.
- [26] Abbas Doosti et al.; *Scientific Research and Essays*, **6**, 12, 2560, 2011.

- [27] S. I. Lee et al.; J. Vet. Med. Sch., 62, 287, 2000.  
[28] Z. Gong et al.; J. Vet. Sci. Med. Diagn., 5, 1, 2015.

주체109(2020)년 7월 5일 원고접수

## **Diagnosis of Marek's Disease and Genetic Resistance to It**

*Jang Song Hun, Ju Chang Song*

Marek's disease, caused by Marek's disease virus (MDV), is immunosuppressive, neurological and lymphoproliferative disease of poultry, and recently is being a major problem for poultry industry.

We have described the recent research data of the world such as the cause of Marek's disease, the model of infection, diagnosis method by using pathological method and specific gene amplification, factors related with MD resistance, the prospect in the future and so on.

Keywords: Marek's disease, diagnosis, resistance, MDV