

비인강암과 엡스타인-바 바이러스 Epstein-Barr virus

원자력병원 이비인후과

이 용 식

Nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus

Yong-Sik Lee

Department Otolaryngology-head and neck surgery, Korea Cancer Center Hospital

시작하며

비인강암과 엡스타인-바 바이러스가 관계가 있다는 것이 알려지게 된 것은 멀리 1960년대 부터이다. 1958년, 영국의 외과의, Burkitt씨가 우간다 대학에서 진료중 턱주위에 커다란 혹을 단 어린이들을 많이 진찰하게 되었다. 종양은 매우 악성이어서 불과 하루,이틀사이에 두배로 커지기도 하였다. 이 종양은 그의 이름을 따라 Burkitt씨 임파종이라 불렀다. 그후 영국의 의 학자, Epstein과 Barr는 Burkitt임파종 조직을 배양하여 임파아구 세포주를 수립하였다. 이 세포주의 전자현미경상에서 그들은 단순 허피스 바이러스처럼 보이나 크기가 조금다른 입자를 발견하였고 이 바이러스가 Burkitt 임파 종을 일으키는 것이 아닌가 의심하게 되었다. 이 때가 1964년이었다. (Epstein,1965) 그후 이 바이러스는 Epstein-Barr virus (EBV)라 불리 우게 되었다. 미국의 바이러스학자인 Henle 부부는 그들로부터 Burkitt임파종유래 세포주를 제공받아 혈청학적 연구를 진행한 결과 EBV가 허피스 바이러스속에 속하는 새로운 바이러스

임을 명확히 밝혔다. 그 후 zur Hausen 등 (1970)은 DNA hybridization법을 이용하여 Burkitt임파종과 미분화 비인강암 조직에서 EBV DNA의 존재를 입증함으로써 EBV가 미분화비 인강암을 일으키는 데도 중요한 요소임이 알려지게 되었다. zur Hausen 등의 연구 이래로 비인강암의 원인 규명을 위한 연구는 간접적인 방법으로는 환자의 혈청에서 EBV 특이한 항체를 검출함으로써 EBV 와 비인강암과의 관계를 밝히려는 쪽과 직접적으로는 비인강암 조직내에서 EBV DNA의 존재를 입증하는 방향으로 행하여져 왔다. 이번 글에서는 EBV의 생물학적 양상과, 특이항원의 종류 및 그들의 임상적의의, EBV가 관여하는 종양과, 특히 비인강암과 관련된 분자생물학적 증거 및 향후 연구방향에 대하여 문헌고찰을 중심으로하여 기술하려 한다.

EBV의 생물학적 양상

EBV의 구조

KEY WORDS : Nasopharyngeal carcinoma · Epstein-Barr virus

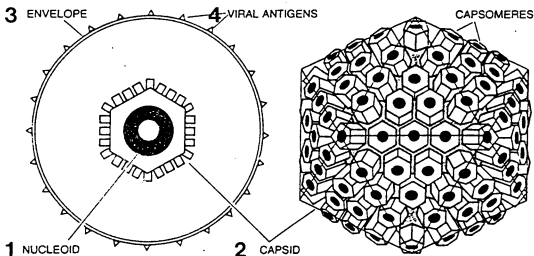


그림 1. Epstein-Barr 바이러스의 모식도(Henle등에서 인용)

1. 코아 또는 nucleoid 내부에 두겹의 바이러스 DNA가 핵항원과 결합되어 있다.
2. Capsomere와 capsid는 162개의 단위 단백질인 캡소미어로 구성되어 있다.
3. Envelope: 숙주 세포의 핵막, 세포질막이 포함되어 있다.
4. 바이러스 당단백 돌기(gp340, 220, 85등)

엡스타인바-바이러스는 인간 허피스바이러스 제4형 바이러스 또는 Lymphocryptovirus라고도 불리우는 DNA 바이러스로서 그림1에 보이듯이 직경 110~120 nm의 둥근 입자로서, 감염성바이러스는 세겟구조로 되어 있다. 바이러스 입자의 중심부는 core 또는 nucleoid라 하며 직경이 약 45 nm 이며 그 속에는 바이러스 유전자가 분자량 약, 1.15×10^6 Da인 두 줄 DNA 위에 단백질과 결합된 형태로 존재하고 있다. 중심부 바깥에는 캡시드라고 불리우는 정 20면체의 단백질 껍질이 있다. 캡시드의 직경은 약 100 nm로 162개의 단백질입자인 캡소미어 capsomere로 구성되어 있다. 캡시드는 엔빌로프 envelope로 싸여 있는 데 이것은 막

부분과 돌기 부분으로 되어있다. 막 부분은 세포막의 일부분이 포함되어 있다. 돌기부는 EBV에 특징적인 당단백질로서 EBV DNA에 의해 만들어 진다. EBV는 숙주세포에 초감염시 이 당단백에 의해서 세포표면에 있는 수용체에 들러붙게 된다. EBV는 특정한 수용체를 가진 세포에만 들러 붙는 데 인체의 B형 림프구의 CR2 수용체와 특징적으로 결합한다. EBV에 감염된 생산성 세포에서 바이러스를 만들 때 캡시드 입자가 세포막으로부터 튀어나올 때 이 당단백질이 포함된 세포막을 뒤집어 쓰고 나오게 된다. 최근의 연구(Young, 1986)에서 인체 인두점막의 기저세포에도 이 당단백에 대한 수용체가 있음이 밝혀졌다.

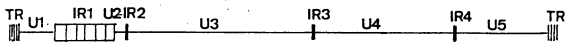


그림 2. EBV DNA의 유전자 구조

- TR: terminal repeat
 IR: internal repeat
 U: unique sequence domain

지금까지 알려진 EBV의 유전자 지도는 그림 2와 같다. EBV DNA는 양 끝에 대칭적인 반복구조 terminal repeat; TR 로 되어 있고 안쪽의 반복구조 internal repeat; IR가 네 개 위치하고 있다. 그리고 그들에 의하여 그 사이에는 다섯 개의 독특한 구조부 unique sequence domain; U1-5가 자리하고 있다.

EBV의 감염 양식 (그림 3)

엡스타인바-바이러스에 감염된 세포가 갖는 운명에는 세가지 경우가 있다. 즉 1) 잠복 감염, 2) 바이러스생산성 감염, 3) 잠복감염에서 바이러스생산으로 활성화되는 것이다.

1. 잠복 감염

EBV는 특이 수용체를 갖는 B형 임파세포 또는 인두점막 기저세포와 결합한 후 세포내로 들어 간다. 그후 얼마 안되어 세포 표면에는 EBV특이 막항원 Lymphocyte detected membrane Antigen; LYDMA이 나타난다. EBV특이 핵항원 EBV determined Nuclear Antigen은 감염후 10시간 경부터 감염세포의 핵내에 나타나기 시작한다. 24시간이 지나면, 감염세포는 형질전환 되어 임파아구로 변하게 된다 (B형 임파구의 경우). EBV DNA가 복제되기는 하나 EBV생산에 필요한 단백질인 캡소미나, 당단백질등이 만들어지지 않아 감염성 바이러스가 생기지는 않는다. 이런 세포를 EBV비생산성 세포 non producer; NP라 하며 이런 감염양식을 잠복감염이라 한다. EBV감염 NP세포는 바이러스유전자를 가진 채로 증식한다. 이 때 바이러스 DNA는 핵내에 episome형태로 존재한다 (숙주세포의 유전자와 결합되어 있음을 보고한 논문도 있다. Kripalani-Joshi, 1994). 잠복감염된 숙주 세포가 형질전환될 때 EBV 특이 막항원과 핵항원이 발현된다. 그리고 임파아구로 모양이 바뀌게 되는 점이 미감염세포와 다르다. 인체내에서 이들 EBV 특이 막항원과 핵항원은 Killer-T cell을 유도하는 항원이 된다. 그리고 막항원은 그 자체가 Killer-T cell의 표적이 되어 감염세포를 죽일 수 있게 한다. 실험실 조건에서 이들 감염세포는 형질

전환된 채로 영구증식성을 갖게 된다.

2. EBV 생산 감염 lytic infection

감염후 바이러스의 유전자가 전사되어 바이러스 고유 단백질이 생산되어 감염성 바이러스 입자가 세포로부터 튀어나오는 형태의 감염이다. 새로이 생산된 바이러스 입자들은 새로운 숙주세포를 감염시켜 다시 잠복감염과 생산감염을 반복하게 된다. 바이러스에 의해 감염된 세포가 파괴될 때 바이러스 구조 단백질은 아니나, 감염초기에 숙주세포질 내에 발견되는 초기항원 Early antigen; EA도 세포밖으로 나오게 되어 초감염환자의 혈중에서 초기항원에 대한 항체가 검출된다.

3. 잠복 감염세포의 재활성화 reactivation

잠복 감염세포가 할로겐 화합물이나, 유전자 활성물질인 phorbol ester계열 물질, 인돌 알칼로이드 등에 의해 자극되거나, 한 번 더 EBV에 의해 감염되면 episome형태로 있던 바이러스 DNA가 세포핵으로부터 두 종류의 초기항원 EA-D와 EA-R, 그리고 초기 막항원을 만들게 한다. 그리고 바이러스 고유한 capsomere, 당단백 등을 만들어내어 감염성 바이러스를 생산하게 된다. 이과정에서 숙주 세포의 생존에 필요한 단백질 형성이 억제됨으로 말미암아 감염성 바이러스가 완전히 만들어 지기도 전에 숙주세포가 죽게 되는 수가 많다. 따라서 생체내에서 감염성 입자를 발견하기는 어려우며 각종 항원성 단백질이 세포밖으로 유리되는 데 따라 항체가 생겨나게 된다.

EBV특이 항원의 종류

감염세포로부터 생겨나는 EBV관련 항원에는 50종 이상이 있다고 하나 면역학적 방법으로 검출되어 임상에 이용 가능한 항체는 5~6종에 불과하다. 이들 각각의 항원은 대략 5가지 이상의 단백질의 복합체로 되어 있다. 이들 항체 검출검사는 실험실에서 키운 잠복감염세포나 재활성화된 세포를 환자의 혈청과 반응시켜 항체를 검출하는 방법이 쓰이고 있다.

1. LYDMA Lymphocyte-detected membrane antigen,

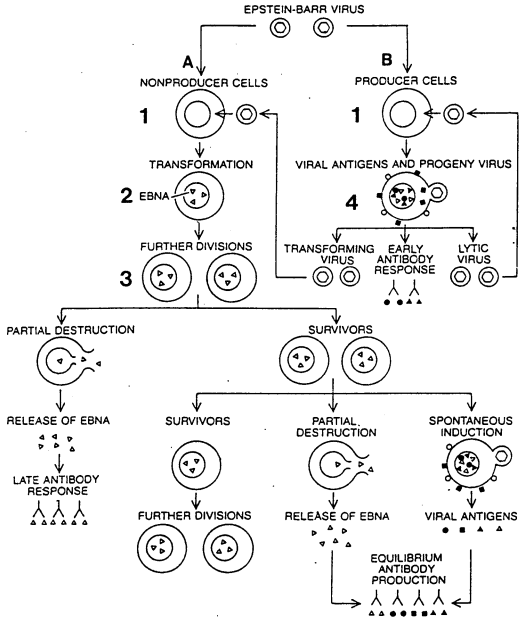


그림 3. EBV 초감염 B 림파구의 항원 발현과정

세포가 감염되면 세포의 조절기구가 억제되어 A: 잠복 감염, B: 생산 감염이 된다.

A-(1), B-(1): 초감염 상태

A-(2): 세포 형질변환과 동시에 세포표면에 조기막항원(LYDMA, LMP)이 발현된다. 세포핵내에서 핵항원이 발현되면 바이러스 DNA를 복제, 영구 증식성을 갖는다.

바이러스 입자를 만들지는 않는다.

A-(3): 분열시 바이러스 DNA가 유지 된다.

B-(4): 생산세포에서는 세포속 기구가 억제되고 바이러스 단백질이 합성된다.

감염 초기에 숙주세포막에 나타나는, 분자량 전체에 골고루 나타난다. Killer-T 세포에 의해 58kDa의 막단백질로서 숙주세포의 형질전환에 인식되는 항원이다. 1984년 Hennessy 등은 유전자 융합술을 이용하여 잠복감염된 세포로

부터 얻은 EBV DNA open reading frame과 E. coli의 beta-galactosidase gene을 융합시켜 58 kDa의 단백질을 얻었고, 이 항원이 잠복감염된 세포막에 분포하는 것으로 미루어 LY-DMA와 동일한 단백질일 것으로 추정하였다 (Latent Membrane Protein: LMP). 현재까지 LMP1, LMP2A, 2B, LMP3이 알려져 있다.

2. 조기 항원 Early Antigen; EA

초감염후 바이러스 DNA가 복제되기 전에 감염바이러스로부터 직접전사되어 생산되는 단백질이다. 초감염때나 재활성화 되었을 때 바이러스 입자가 활발히 생산될 때 나타나는 항원이다. 감염자의 혈청을 이용하여 간접형광항체법으로 검출한다. Henle등은 1971년 여러가지 EBV관련 질환자의 혈청을 이용하여 잠복감염세포의 하나인 Raji 세포에 EBV를 재감염시킨 세포에서 형광항체법으로 두 종류의 조기항원이 있음을 보고하였다. 즉 급성기 전염성 단핵구증환자 및 미분화 비인강암환자의 혈청을 이용하면 세포질과 핵내에 고루 분포되는 -diffuse 형태; EA-D가 보이고, Burkitt 임파종환자의 혈청을 이용하면 핵에 가까운 세포질에만 나타나는 -restricted 형태; EA-R가 보였다. Bayliss 등은 Raji세포에 P3HR1 세포에서 유래한 EBV를 재감염시킨 후 EA을 유도하는 물질을 이용하여 EA을 유도 시킴으로서 감염세포들이 세포융합체를 만드는 것을 확인하였다. Glaser 등은 EBV DNA절편을 미감염세포내에 주입하여 항원 발현을 유도한 결과 EA-D형과 EA-R형은 서로 다른 유전자 부위에서 만들어지는 항원임을 밝혔다. 이 조기항원들은 바이러스 DNA 복제에 필요한 각종 효소단백질로 생각된다.

3. EBV특이 핵항원

핵항원은 초감염세포로부터 감염 10시간이 지난 때부터 합성되어 4일째까지 여러종류의 핵단백질이 검출된다. 현재까지 6종의 핵항원, 즉 EBNA1, EBNA2 EBNA3 EBNA4, EBNA5, EBNA6가 알려져 있다. 이들을 만들어내는 유전자의 DNA상의 위치도 알려져 있다. (Ricksten: Dillner: Sample: Kallin) EBNA1은 세포

분열주기 내내 발견되는데 반해 EBNA4는 분열기에는 검출되지 않는다. 이들은 EBV DNA와 결합하는 단백질로서 EBNA1은 바이러스 DNA의 전사시작부의 기능발현에 관여하고 (Sample, 1986), EBV가 episome 형태로 계속 존재할 수 있게 하는 역할을 하는 것으로 보여진다. (Yates J, 1985)* EBNA2는 감염세포의 형질전환과 영구증식성 획득에 관계하는 것으로 보여진다. 최근의 연구에서 (Wang F, 1988) EBNA2는 B형 임파구를 활성화 시키는 세포표면 항원 CD23 발현을 유발하는 것이 보고되었다. 비인강암에서는 EBNA1만이 발현되고 그외의 핵항원은 발견되지 않는 것으로 미루어 EBV DNA발현이 조직에 따라 달라지는 것 같다. (Fahraeus, 1988)

이 항원의 검출에는 바이러스 지속감염주나, 잠복감염세포주를 아세톤 또는 사염화탄소로 고정한 후 검출강도가 높은 항보체 형광항체법 Anticomplement Immuno Fluorescence; ACIF이 이용되고 있다. 가용성 EBNA의 검출은 보체결합반응으로도 검출이 가능하다.

4. EBV특이 캡시드항원 Viral Capsid Antigen; VCA

감염이 재활성화 되거나 초감염시 생산감염이 되는 경우 바이러스 DNA로부터 전사되는 주요한 성분인 VCA이다. 분자량은 160KD로 캡시드의 구성성분이다. 잠복감염세포에서는 나타나지 않는다. VCA의 검출에는 생산성세포를 이용하여 간접형광항체법이 쓰인다. 세포질과 핵내에서 형광을 내는 입자를 발견할 수 있다.

5. EBV 특이 후기 막항원 Late Membrane Antigen; L-MA

L-MA는 EBV DNA 복제후 합성되는 후기 단백질의 하나로서 분자량 250KD의 당단백질로서 감염세포막 표면에 나타나는 데 이 부분으로부터 캡시드 입자가 발아하면서 세포막을 바이러스 외막(envelope)으로 하여 세포 밖으로 돌출하게 된다. 후기 막항원에 대한 항체는 방어에 관여하는 중화 항체이다. 분자량 340~35kD: gp340, 220~270kD: gp220, 85kD: gp85

의 세 종류가 알려져 있다.

EBV감염경로, 감염원 및 비인강암과의 관계

EBV는 실험실 조건하에서 특정세포에만 감염시킬 수 있다. 감염된 세포의 대부분은 잠복 감염세포가 되며 생산성 세포의 수는 그리 많지 않다. EBV는 실험적으로는 B림프구 외에는 감염시키기 어려운 바이러스이지만 실제로는 광범위하게 인체감염이 되어 있어 중부 아프리카나 말레이시아같은 나라의 경우 3세 이하 아동의 90% 이상에서 이미 감염이 되어 있을 정도로 흔히 감염되는 바이러스로 우리나라의 경우도 이와 비슷한 양상일 것으로 추측된다. 이 바이러스는 감염자의 침샘에 잠복하여 있어 모유자는 침으로 감염성 바이러스를 계속 배출하게 된다. 신생아의 경우 모체로부터 받은 항체 때문에 6개월까지는 감염의 위험이 없으나 그 이후에는 뱀뱀 등의 가벼운 접촉에 의해서나 공기중의 침방울 등에 의해 쉽게 감염된다. 이 시기의 감염은 대개 모르고 지나는 수가 많다. 약 5~10%에서는 성인이 된 후 감염되는 데 이 때는 전염성 단핵구증으로 나타나 심하게 앓게 된다. 집단생활자나 밀집된 주거환경, 또는 비위생적인 환경에 사는 사람에서 감염되기 쉽다. 비인강암과 EBV와의 관계는 zur Hausen 등의 연구로 밝혀 졌으나 인체 비인강 점막세포에 EBV특이 수용체가 있음은 Young 등의 연구에 의해 알려지게 되었다. 즉 CR2와 동일한 epitope를 갖는 수용체가 Rosenmuller fossa, 구인두, 연구개, 혀 및 불점막에도 분포함이 알려지게 되었다. Yamamoto 등은 37명의 아동과 어른 구개편도 임파구에 B 95-8과 QIMR-WIL 세포주 유래 EBV를 감염시키는 데 성공하였음을 보고하였다. 따라서 인체내의 B림프구나 비인강점막 등에 침입하여 잠복감염 형태로 있던 바이러스가 집단생활 또는 비위생적 환경하에서 재감염된 바이러스에 의해 활성화되고 이것이 반복되는 과정에서 비인강암이 발생하지 않을까 추측할 수 있다. 또한 잠복감염이 tumor promotor같은 특정물질에 의해서도 활성화 될 수 있으므로 한약제

등에 포함되어 있는 식물성 알칼로이드 등에 대해서도 연구가 진행되고 있다.

EBV관련 항원에 대한 항체검사의 의의

EBV관련 질환의 진단에서의 혈청학적 검사는 기타 질환과의 감별은 물론 추적검사에도 유용하다. 현재 임상에서는 면역형광항체법이 가장 널리 사용된다. 상용화된 키트로 EA 발현세포, VCA발현 세포, EBNA발현세포를 각각 고정시킨 슬라이드를 환자의 혈청과 결합시키는 방법을 이용한다. 그러나 이 방법은 자가면역성 질환자나, 항 마이크로좀항체 보유자에서는 위양성을 나타낼 수 있는 단점이 있어 감염세포로부터 가용성 항원을 추출·고정하여 효소면역측정 Enzyme-linked Immuno-Sorbent Assay; ELISA법을 이용하기도 한다.

EBV관련 질환에서 검출 항체의 의의와 특성은 Henle 등의 논문으로부터 요약해보면 다음과 같다.

1. 건강인

어떤 종류의 EBV항체도 검출되지 않는다.

2. 건강인(감염후 회복된 자, 또는 불현성 감염자)

대표적인 전염성 단핵구증의 경우 회복기에는 VCA/IgG항체와 EBNA/IgG항체로 이후 오래동안 계속 검출된다. 건강인에서 이 항체들이 검출되는 것은 과거 감염의 증거인 동시에 아직 잠복감염이 계속되고 있는 증거이기도 하다. 따라서 면역억제제를 오래 사용하거나 환자의 면역이 저하되는 경우 치명적 감염이나 임파종, 비인강암 등의 악성종양으로 발전할 수 있음에 유념해야 한다. VCA/IgG항체는 중화항체가 아니므로 방어능력이 없다.

3. 유아기 불현성 감염

대략 생후 6개월 이후 3세까지의 감염으로서 VCA/IgM, VCA/IgG가 나타나고 EA-R/IgG가 검출된다. EA-D가 검출되지 않는 점이 전염성 단핵구증과 차이점이다.

4. 전염성 단핵구증

발병1주까지 VCA/IgM항체가 검출되나 2주 후에는 급격히 감소하는 대신 VCA/IgG항체와

EA-D/IgG가 검출되고 회복기에는 EA-D/IgG는 검출되지 않게 된다. 그리고 EBNA/IgG는 급성기에는 보이지 않으나 회복기 이후부터 나타나기 시작하여 계속된다. 최근의 연구에서는 항EBNA2 항체가 먼저 나타났다가 결정에 달한 후 점차 없어지는 반면 항EBNA1보다 수주 또는 수개월 후에 항 EBNA1 항체가 나타나 무한히 계속된다고 한다. (Henle 등, 1987)

5. 비인강암환자

비인강암환자의 혈청에서는 정상대조군과 비교하여 EA-D/IgA, EA-D/IgG, 그리고 VCA/IgA 항체가 높게 검출된다. 암세포막에 발현된 EBV특이적 항원을 표적으로 하는 항체의존세포독성 Anticorpuscle dependent cytotoxicity; ADCC (Matthew 등, 1981) 실험에서 IgA 항체는 ADCC를 갖지 않으며 IgA 항체는 IgG 항체보다 ADCC를 저해하는 작용이 있는 것이 보고되었다. 따라서 IgA치가 높은 비인강암 환자일수록 ADCC 활성이 낮을 것임을 추측할 수 있다. 또 방사선치료 후 재발한 비인강암에서 EA/IgA치가 점점 높아지는 것이 관측되는 것으로 보아 혈청학적 검사가 치료 후 재발 추적 검사로도 유용할 것으로 사료된다. (De-Vathaire F., 1988)

EBV가 관여하는 증상

Burkitt 임파종, 미분화 비인강암, 면역저하된 사람의 임파종과 그의 이차선종양 및 호지킨씨 임파종 조직에서도 EBV DNA가 검출된다. (Weiss, 1989)

EBV가 비인강암의 원인인가에 대한 증거 혈청학적 증거

1975년 Wara 등은 비인강암환자에서 IgA 항체가 유난히 높은 것을 보고하였고 그 이듬해인 1976년 Henle 부부는 이 항체가 EBV에 대한 항체임을 밝혔다. 그리고 1977년 Desgranges 등은 비인강암환자의 침에서 VCA/IgA를 검출하여 이 항체가 종양조직에 침윤한 형질세포(plasmocyte)에서 기원한 것임을 밝혔다. 그 후 비인강암환자의 진단과 예후판정에 이

항체가 중요하다는 것이 임상적 연구로 밝혀지게 되었다. 1978년 Ho 등은 비인강암을 진단받기 전 환자의 혈청에서 VCA/IgA치가 높음을 발표하였고, Zeng 등은 중국 남부의 유행지역 사람 148,000을 대상으로 혈청학적 검사를 하여 VCA/IgA 양성인 1267명 중 203명을 생검하여 이중 58명에서 비인강암을 진단하였다. 1982년 Desgranges 등은 최소 18개월 이상 VCA/IgA 양성인 56명을 대상으로 비인강조직을 생검하여 DNA hybridization법을 이용하여 이중 4명에서 EBV DNA 양성임을 보고하였다.

분자생물학적 증거

zur Hausen이 처음으로 DNA hybridization법을 이용하여 비인강암 조직에서 EBV DNA를 확인함으로써 비인강암 조직에서 EBV DNA를 찾으려는 연구가 계속되었다. 그리고 1979년 Anderson-Anvert 등은 비유행지역에서의 비인강암에서도 이 바이러스의 DNA가 검출되는 것을 보고하였다. 1987년 Raab-Traub 등은 분화암인 WHO 1, 2형 비인강암에서도 EBV DNA가 검출되는 것을 보고하였다. 그러나 미분화암에서의 검출률이 거의 100%인데 비해 고분화암에서의 검출률은 0%에서 100%까지 그 차이가 심한 형편이다. 본 저자의 실험에서도 대조군에서 23% (3/13), 미분화암에서 70% (5/7), WHO 1, 2형에서 94% (16/17)로 고분화암에서도 EBV DNA가 검출됨을 알 수 있었다. (이 등, 1991) 1980년대에 들어서 빠르게 발전한 분자생물학적 지식에 힘입어 EBV에 의해 감염된 숙주세포로부터 여러가지 핵항원이 속속 발견되었고, 이들의 기능에 대하여도 많이 알게 되었다. 이후의 연구들은 암조각내에서 단순히 바이러스 DNA를 찾는 뿐 아니라 바이러스에 의해 발현된 여러 항원들을 선택적으로 확인 측정하는 방향으로 행해져 왔다. 1988년 Fahraeus 등은 83명의 비인강암환자의 비인강 조직을 immunoblotting법으로 연구하여 이중 58명에서 바이러스 유전자의 존재를 입증하였고 북아프리카, 중국, 말레이시아, 동아프리카 표본에서 EBNA1와 LMP의 존재를 입증하였다. 그러나 EBV 감염된 임파구에서

반드시 나타나는 EBNA2등 기타의 핵항원은 전혀 발견되지 않았다. 따라서 핵항원의 발현이 숙주조직에 따라 달리 나타남을 알게 되었다. 감염세포내에서 바이러스의 흔적을 찾으려는 노력은 1987년 발표된 종합효소연쇄반응 기법(PCR; polymerase chain reaction (Kogan, 1987), in situ hybridization법 등에 힘입어 아주 작은 조직으로도 바이러스 유전자를 검출할 수 있게 되었다. 최근에는 원발부 불명 전이경 부암을 세침흡인한 조직에서 EBV 바이러스 유전자를 검출할 수 있게 되었다. (Feinmesser, 1992)

그러나 이상 기술한 것과 같이 수많은 간접적인 임상적, 실험적 증거에도 불구하고 EBV가 발암성 바이러스임을 입증하려면 구체적인 발암기전이 밝혀져야 할 것이다.

최근의 연구 동향

최근에는 분자생물학적 접근에 의해 EBV 관련 항원의 발암 기전에 대한 연구가 진행중이며 이를 위해 EBV전부 또는 일부 항원을 갖는 비인강암 세포주를 수립하여 (Li, 1992) 각 항원의 발현을 보거나 각각의 기능과 상호작용을 관찰하는 실험들이 진행 중이다. 이 실험들을 통해 아직 확실치 않더라도 몇 가지 발암기전도 머지 않아 밝혀질 것으로 기대된다. 또한 새로이 발견되는 항원들을 이용하여 조기발견을 위한 screening을 하는 시도도 계속 되고 있다. 현재 가능성이 있는 항원으로는 ZEBRA; Bam HI-Z-encoded replication activator (Tedeschi, 1995), EBV DNA polymerase; EBV POL (Lin, 1995), EBV ribonucleotide reductase (Fones-Tan, 1994) 등이 있다. 또한 현재 알려져 있는 VCA/IgA, EA/IgA를 이용한 집단 검진이 중국남부의 유행지역을 대상으로 행해져 그 유효성이 입증되었으나 비유행지역에서의 효용성은 아직 입증되지 않고 있다. (Deng H, 1995; Sigel G, 1994) 그러나 이러한 노력에도 불구하고 아직 비인강암의 치료에는

큰 진전이 없는 듯하다. 미래의 기대는 EBV 백신의 개발에 걸려 있다. 백신개발의 노력은 1970년대부터 있어왔으나 몇가지 제약으로 해서 아직 실용화 되지 않고 있다. 첫째, 다량의 바이러스를 얻을 수 없다는 것과, 둘째 일반적으로 죽인 헤피토타 바이러스는 고작해야 일시적인 예방 효과밖에 없으며 약화 생균의 경우 약성화 가능성을 배제할 수 없다는 것이다. 더구나 유행지역에서는 모체로부터 받은 항체가 없어지는 생후 6개월쯤에 예방법종을 해야 효과가 있을 터인데 그 짧은 시점을 찾아내어 접종을 해야 하는 기술적 어려움이 남는다. (Henle, 1979) 그러나 현재는 이러한 어려움이 많이 극복되었다. 즉 약화 생균 대신에, 항원성을 가지며, 중화항체를 유도하는 것으로 알려진, 감염세포막 항원중 대부분을 차지하는 당단백질인 gp340, gp220을 유전자 재조합 기법을 이용하여 실험실에서 다량 제조하는 방법을 시도하여 여러번의 시행 착오 끝에 현재는 쥐의 metallothionein gene을 가진 bovine papilloma virus vector와 mouse C127세포주를 이용하는 방법이 가장 유망한 방법임을 알게 되었다 (특히). 이 외에도 여러가지 유전자 재조합 기법을 이용한 백신제조법이 있을 수 있으나 장래의 결과는 제조회사와 사용자간의 경제성 여부에 달려 있는 듯하다 (Arrand, 1992).

우리나라에서의 연구현황

1991년도 대한민국 보사부에서 발간된 한국인 암등록 조사자료 분석보고서에 보면 1989년 7월부터 이듬해 까지 1년간 발병한 48,421례의 악성종양중 비인강암이 차지하는 비율은 189례, 0.3%에 불과하여 우리나라는 비인강암에 관한한 비유행지역임을 알 수 있다. 그러나 동일 기간중 발병한 설암 (188례), 구인두암 (164례), 하인두암 (156례)보다 발병률이 더 높음을 알 수 있다. 그 동안에 발표된 Epstein-Barr바이러스와 비인강암에 대한 연구 논문은

별로 많지 않다. 1986년 박등이 비특이 IgG 항체를 이용하여 관련성을 찾으려 하였으나 항체가 비특이 IgG 항체였던 관계로 연관성을 찾을 수 없었다. 1992년 이 등이 24례의 비인강암환자와 13례의 대조군의 파라핀 포매된 비인강 조직에서 PCR법을 이용하여 EBV DNA를 검출한 결과 분화암의 94%, 미분화암의 70%, 총 87.5%의 EBV DNA 양성률을 보였다. 이는 대조군의 양성률 23%와 큰 차이를 보였다. 1993년 서등은 같은 방법을 이용하여 분화암과 미분화암에서 각각 50%, 92%의 EBV DNA 양성률을 보고하였고, 1995년 황등은 18례의 비인강암환자에서 EBER1 (EBV-encoded small RNAs) probe를 이용 in situ hybridization (ISH)법을 이용하여 총 94%의 양성률을 보고한 바 있다. 또한 1995년 황등도 42례의 비인강조직에서 ISH법을 이용하여 분화암 20례 중 70%, 미분화암종 20례중 90%에서 EBER1 양성소견이 보임을 보고하고 이 항원이 비인강암의 유용한 지표가 될 수 있음을 시사하였다.

References

- 1) 박인용 · 홍원표 · 백성수 등 : 비인강 악성종양에 있어서 Epstein-Barr virus antibody titer의 임상적 의의. *한이인지* 29 (5) : 662~669, 1986
- 2) 서장수 · 이태윤 · 배성호 등 : 비인강암 조직에서 중합효소 연쇄반응에 의한 Epstein-Barr virus DNA 검출. *한이인지* 36 (1) : 185~192, 1993
- 3) 왕수건 · 이배혁 · 이동건 등 : 비인강암의 파라핀 절편에서 In situ Hybridization에 의한 Epstein-Barr Virus RNA 검출. *한이인지* 38(11) : 1768~1772, 1995
- 4) 이용식 · 김광현 : 중합효소 연쇄반응을 이용한 한국인 비인강암에서의 Epstein-Barr 바이러스의 검출. *미발표 자료*, 1992
- 5) 황찬승 · 김용환 · 정광윤 등 : 비인강암

조직에서 EBER1의 검출과 LMP1과 bcl2 유전자의 발현 양상. *한이인지* 38(10) : 1554~1561, 1995

- 6) Andersson-Anvaret M, et al : Relationship between the epstein-Barr virus and undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : correlated nucleic acid hybridization and histopathological examination *Int J Cancer* 20 : 486~494, 1977
- 7) Arrand JR : Review : Prospects for a vaccine against Epstein-Barr virus. *The Cancer Journal*, 5(4) : 188~193, 1992
- 8) Bayliss GJ, Wolf H : An Epstein-Barr virus early protein induces cell fusion. *Proc Nati Acad Sci USA* 78 : 7162~7165, 1981
- 9) De-Varhaire, Sancho-Garnier H, et al : Prognostic value of EBVmarkers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC) : a multicenter follow-up study. *Int J Cancer* 42 : 176~181, 1988
- 10) Deng H, Zeng Y, et al : Serological survey of nasopharyngeal carcinoma in 21 cities of south China. *Chin Med J Engl* 108(4) : 300~303, 1995
- 11) Desgranges C, Borknam GW, et al : Detection of Epstein-Barr viral DNA internal repeats in the nasopharyngeal mucosa of chinese with IgA/DNA-specific antibodies, *Int J Cancer* 29 : 87, 1982
- 12) Dillner J, Kallin B, et al : An Epstein-barr virus (EBV)-determined nuclear antigen (EBNA5) partly encoded by the transformation-associated Bam WYH region of EBV/DNA : preferential expression in lymphoblastoid cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 83 : 6641~6645, 1986
- 13) Epstein MA, Achong BG, Barr YM : Virus particles in cultures lymphoblasts

- from Burkitt's lymphoma. *Lancet* I : 702~703, 1964
- 14) Epstein MA, Barr YM, Achong BC : Studies with Burkitt's lymphoma. *Wistar Inst Sympos Mongr* 4 : 69~82, 1965
 - 15) Fahraeus R, et al : Expression of Epstein-Barr virus-encoded proteins in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 42 : 329~338, 1988
 - 16) Feinmesser R, Miyazaki I, et al : Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *NEJM* 326(1) : 17~21, 1992
 - 17) Fones-Tan A, et al : ELISA for IgA and IgG antibodies to Epstein-Barr virus ribonucleotide reductase in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 59(6) : 739~742, 1994
 - 18) Glaser R, Boyd A, et al : Functional mapping of the Epstein-Barr virus genome; Identification of sites coding for the restricted early antigen, the diffuse early antigen, and the nuclear antigen. *Virology* 129 : 188~198, 1983.
 - 19) Henle G, Henle W, Klein G : Demonstration of two distinct components in the early antigen complex of Epstein-Barr virus-infected cells. *Int J Cancer*, 8 : 272~282, 1971
 - 20) Henle W, Henle G and Lennette ET : The Epstein Barr virus. *Scient Ame* 241 : 40~51, 1979
 - 21) Henle w, Henle G, et al : Antibody responses to Epstein-Barr virus-determined nuclear antigen (EBNA)-1 and EBNA-2 in acute and chronic Epstein-Barr virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 570~574, Jan 1987
 - 22) Hennessy K, Wang F, et al : Definitive identification of a member of the Epstein-Barr virus nuclear protein 3 family. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 5693~5697, 1986
 - 23) Hennessy K, Fennewald S, et al : A membrane protein encoded by Epstein-Barr virus in latent growth-transforming infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81 : 7207~7211, 1984
 - 24) Ho JHC, Kwan HC, et al : Serum IgA antibodies to EBV capsid antigens preceding symptoms of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, I, 436, 1978
 - 25) Kallin B, Dillner J, et al : Four virally determined nuclear antigens are expressed in Epstein-Barr virus-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 1499~1503, 1986
 - 26) Kogan SC, Doherty M, et al : An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences. *NEJM* 317(16) : 985~990, 1987
 - 27) Kripalani-Joshi S, Law HY et al : Identification of integrated Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma using pulse field gel electrophoresis. *Int J Cancer* 56 (2) : 187~92, 1994
 - 28) Li QX, Young LS, et al : Epstein-Barr virus infection and replication in human epithelial cell system. *Nature* 356 : 347~350, 1992
 - 29) Lin LS, Ro LH et al : Expression of the Epstein-Barr virus DNA polymerase in *Escherichia coli* for use as antigen for the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *J Med Virol* 45(1) : 99~105, 1995
 - 30) Matthew GD, et al : IgA antibody, antibody-dependent-cellular, cytotoxicity and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J cancer* 27 : 175~180, 1981

- 31) Raab-Traub N, Flynn K, Pearson G, et al : The differentiated form of nasopharyngeal carcinoma contains Epstein-Barr virus DNA. *Int J Cancer* 39 : 25~29, 1987
- 32) Ricksten A, et al : BamHI E region of the Epstein-Barr virus genome encodes three transformation-associated nuclear proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 995~999, 1988
- 33) Ricksten A, Kallin Bengt, et al : Bam HI E region of the Epstein-Barr virus genome encodes three transformation-associated nuclear proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 995~999, 1988
- 34) Sample J, Hummel M, et al : Nucleotide sequences of mRNAs encoding Epstein-Barr virus nuclear proteins : A probable transcriptional initiation site. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 5096~5100, 1986
- 35) Sigel G, et al : IgA directed against early antigen of Epstein-Barr virus is no specific marker for the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *J Med Virol* 43 (3) : 222~227, 1994
- 36) Tedeschi R, Foong YT : The disease associations of the antibody response against the Epstein-Barr virus transactivator protein ZEBRA can be separated into different epitopes. *J Gen Virol* 76 (Pt 6) : 1393~400, 1995
- 37) Wara WM, Wara DW, et al : Elevated IgA in carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 35 : 1313~1315, 1975
- 38) Weiss LM, Movahead LA, et al : Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of hodgkins disease. *NEJM* 320 : 502~506, 1989
- 39) Yamamoto N, Katsuki T, Hinuma Y : Transformation of tonsil lymphocytes by Epstein-Barr virus. *J Natl Cancer Inst* : 1105~1107, 1976
- 40) Yates J, Warren N, Sugden B : Stable replication of plasmids derived from EBV in various mammalian cells 313 : 812~815, 1985
- 41) Young LS, Clark D, et al : Epstein-Barr virus receptors on human pharyngeal epithelia. *Lancet*, I, 240~242, 1986.
- 42) Zeng Y, Liu YX, et al : Serological mass survey of nasopharyngeal carcinoma. *Acta Acad med Sin* 1 : 123~126, 1979
- 43) zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, et al : EBV DNA in biopsies of Burkitt tumors and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 228 : 1056~1058, 1970