

단백질성 감염 입자로서 프리온

양선문, 이원길

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

Prions as Proteinaceous Infectious Particles

Sun-Moon Yang, M.D., Won-Kil Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University, School of Medicine
Taegu, Korea

서 론

프리온(prion)병은 1996년 영국에서 소위 광우병(狂牛病)이라고 하는 소의 해면상 뇌증(bovine spongiform encephalopathy)과 크로이츠펔트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob disease)의 변종 출현으로 뉴스에 보도되어 세인의 관심을 끌은 바 있었다[1].

프리온병이란 인간과 동물에 있어서 드물게 나타나는 치명적인 진행성 신경 변성 질환으로서, 지난 20년 동안 그 발생 기전을 정확히 밝혀내지 못한 일명, 전염성 해면상 뇌증(transmissible spongiform encephalopathies, TSEs)을 지칭하며, 여기에 속한 병들은 거의 비슷한 임상 경과와 조직병리학적 소견을 나타낸다고 한다. 즉, 이 질병은 모두 프리온(혹은 TSE 인자)에 의하여 감염되며, 또한 Sigurdsson에 의하여 명명된 지연 감염(slow infection)으로서 십여 년까지 될 만큼 아주 긴 잠복기와 수개월에서 수년씩 끄는 임상경과, 결국 모두 사망으로 이르고, 한가지 장기에만 국한되어 있는 병리 소견 및 감수성 숙주의 범위가 제한되어 있다는 것이다[2].

프리온이란, 일반적으로 미생물인 감염인자가 전파와 증식에 핵산이 관여되는 것과는 달리, 핵산이 이용되지 않는 순수한 단백질성 감염 입자로서, 정상 단백질의 3차원 구조가 변화됨으로 인하여서 감염을 일으킨다고 한다[1-3]. 1966년에 Alper 등[4]에 의하여 감염성 단백질에 대한 개념이 처음으로 제기된 이래,

1982년에 Prusiner가 단백질성 감염 인자를 분리하여 그 특징을 밝히고 나서, 새로운 용어로 "prion"이라 명명하였다[3]. 그러나 이 가설은 그 동안 강렬한 도전을 받고 있었으나, 1997년 Prusiner가 이 업적으로 노벨의학상을 수상하게 됨으로써 대체로 인정을 받게 되었다고 한다[1].

그러나 프리온의 분자생물학과 생화학 분야에 관하여는 많이 밝혀져 있지만, 각 질병에서 질병기전에 대하여서는 분명한 구별을 필요로 하고 있다. 또한 프리온은 대부분의 표준화된 오염제거법에 내성을 나타내는데, 이런 것이 소의 해면상 뇌증 유행의 출현과 검사실내 감염 예방의 어려움에 일조를 한다는 것이다.

이에 저자는, 프리온의 분자생물학적 및 생화학적 성상과, 프리온병의 종류와 프리온병의 발생기전 및 프리온에 감염된 물질의 취급과 오염처리를 위한 방법을 간략하게 살펴보고자 한다.

생화학 성상

프리온은 prion protein(PrP)이라는 독특한 단백질로 구성되어 있으며, 정상 신경세포의 표면에 있는 PrP를 PrP-cellular (PrP^C)이라고 한다. 여러 동물에서의 PrP는 아미노산 배열과 항원이 유사하지만 꼭 같지는 않으며 253개의 아미노산으로 구성된 큰 전구물질(PrP³³⁻³⁵)에서 유래한다. 이 단백질의 정보는 인간의 20번 염색체 단완에 있는 유전자 PRNP에 기록되어 있으며, 759개 뉴클레오타이드와 253개 코돈으로 된 open reading frame으로 구성되어 있다. PrP^C의 분자량이 27에서 30 킬로달톤이어서, PrP²⁷⁻³⁰으로 표시되기도 하며, 타액 당단백(sialoglycoprotein)으로 55개의 아미산에 뉴라믹산과 이노시톨이 부착되어 있다[2].

정상 동물에 있는 control PrP(PrP^C)와 스크레이피와 크로이츠펔트-야콥병을 일으키는 것을 PrP^{Sc}와 PrP^{MD}를

접수번호 : CM 3-2-3

교신저자 : 이원길

(700-422) 대구시 중구 동인 2가 101번지

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

Tel : (053) 420-5292 Fax : (053) 426-3367

E-mail : leewk@knu.ac.kr

각각으로 표시하기도 한다. 이 질병과 관련된 비정상 단백질은 PrP^{C} 와는 성분상 동일하나, 단백질합성 이후의 삼차원 구조가 뚜렷한 차이를 나타내는 변형된 단백질로서, 정상 단백질의 형태가 4개의 나선(helix)을 가진 구조로서 알파 나선이 40%, 베타 시트(sheet)는 별로 없는데 비하여, 변형이 있을 때는 베타 시트의 함량이 높아짐으로써 단백질이 접혀진다고 한다[2,5]. 이렇게 변형된 PrP 는 단백질분해효소에 대하여 내성을 나타내기 때문에 $\text{PrP}^{\text{resistant}}(\text{PrP}^{\text{res}})$ 라 표기한다. 구조적 변이로 단백질분해효소에 대하여 내성이외에도 용해도의 변화, 화학적 안정성 등 새로운 특성을 획득하게 되며, 이런 변화가 PrP^{res} 검출의 기초가 된다[1].

프리온을 검출하는데 사용되는 방법을 간략하게 말하면, 프리온 검출은 주로 동물전파를 이용한 연구나 면역방법에 의존한다. 면역방법은 PrP^{res} 를 PrP^{C} 로부터 분리시킬 필요가 있다. 왜냐하면 아직 PrP^{res} 만을 특이하게, 선택적으로 검출하는데 사용되는 항체가 없기 때문이다. 최근에 Korth 등이 PrP^{res} 에 있는 구조에 기초를 한 에피토프를 분명히 인지하는 단클론성 항체를 보고하였다. 이 항체를 이용하면 프리온 병의 검사실 진단이 가능하게 될 것이다[1].

프리온의 증식기전

프리온은 그 자신이 바로 감염인자로서 독특한 기전에 의하여 스스로 증식한다. 새 물질을 합성하는 세균이나 바이러스와는 달리, 이미 숙주 체내에 정상적으로 존재하는 PrP^{C} 가 PrP^{res} 로의 전환이다(그림 1). 숙주 내의 최초 PrP^{res} 는 감염형 질환에서는 외부에서 유래한 것이며, 산발형에서는 내부의 PrP^{C} 가 저절로 PrP^{res} 로의 전환이 일어난다. 여러 연구에서 의하면 전환은 세포막 위에서나 초기 세포 봉입체에서 일어난다고 하며 아직은 확인되지 않았으나 새로운 제 3의 요소가 전환 과정에 관여한다는 실험도 있다. 프리온 증식에 관계하는 이 기전은 PrP^{C} 가 부족한 쥐(PrP^{null} mice)는 프리온 병을 일으키지 않고 또한 PrP^{res} 를 산생하지 않는다는 소견에 의하여 뒷받침되고 있다[1,2].

그러나, 프리온에 대한 다른 가설로서는 프리온이

병리과정에 관여하지만, 예를 들어 작은 바이러스 같은 실제 감염인자가 있을 수 있는데, 다만 아직 확인이 되지 않았다는 주장이다[6,7].

프리온병의 종류[5,8]

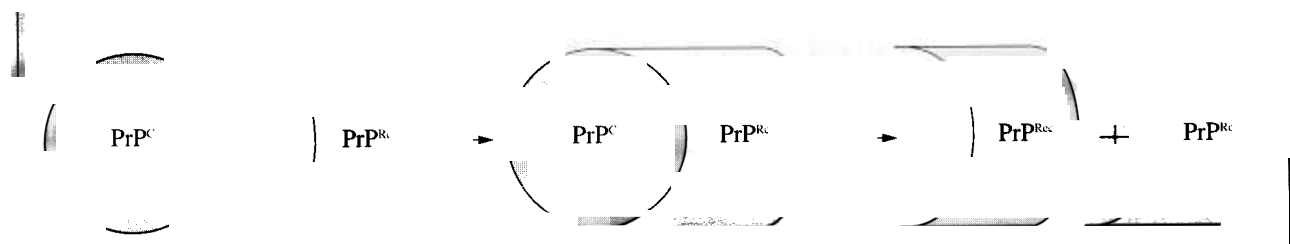
프리온병은 사람과 가축에서 발생을 하는 치명적인 뇌 질환이다(Table 1).

인간에서는 크로이츠펠트-야콥병이 대표적이고 가장 흔한 것으로서 전세계에서 연간 인구 약 백만 명당 1명 미만이 발생하는 아주 드문 질환으로, 산발적, 유전적 혹은 감염에 의한 획득으로 발생한다고 한다. 그 외에 쿠루, 겔스트만-슈트로이슬러-샤인커병, 치명적 가족성 불면증이 포함되어 있다.

크로이츠펠트-야콥병 중 산발형은 80%를 차지하며, 유전형처럼 PRNP 유전자의 돌연변이가 반드시 있는 것은 아니다. 이 병은 전형적으로 사, 오 십대에 발생하여, 일년 이내에 급격하게 간대성근경련(myoclonus)을 동반한 치매를 나타내며, 사망으로 발전하는 질병이다. 진단은 임상증상과 뇌파소견으로 종종 의심을 하며, 확진은 병리조직 검사와 프리온의 증명이나 프리온 유전자의 알려져 있는 변이를 밝히는데 있다. 추가로 크로이츠펠트-야콥병의 검사실 진단은 뇌척수액에서 대리 단백질 표지자로서 뇌 단백질 14-3-3을 검출하는 면역 검사법이 유용하다고 한다.

크로이츠펠트-야콥병 중 유전형은 10-15% 차지하며, 이것은 PRNP 유전자의 돌연변이가 있어서 발생한다고 하는데, 코돈 178, 200, 210에 점 변이가 있거나, PRNP 유전자에 octarepeat가 삽입된 가족 예의 관한 보고가 있다(Table 2).

정상적으로 표현되는 형인 PrP^{C} (prion protein-cellular)와 질병 특이형인 PrP^{res} (prion protein-resistant)는 단지 삼차원 구조만이 다를 뿐이다. 정확한 기전을 알 수 없으나 해산의 도움 없이 최초의 PrP^{res} 가 주형으로서 PrP^{C} 와 서로 작용하여 PrP^{res} 로 변화시키고, 이렇게 만들어진 PrP^{res} 는 다른 PrP^{C} 에 작용하여 새로운 PrP^{res} 로 변화시키는 반응이 연달아서 계속 일어난다.



(From Nixon RR. Lab Med 1999)

그림 1. 단백질성 감염 입자인 프리온의 증식이 일어나는 과정

Table The prion diseases

Disease	Mechanism of pathogenesis
<i>Human Diseases</i>	
Kuru(Fore people)	Infection through ritualistic cannibalism
Iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease(iCJD)	Infection from prion-contaminated HGH, dura mater grafts and so forth
Variant Creutzfeldt-Jacob disease(vCJD)	Infection from bovine prions?
Familial Creutzfeldt-Jacob disease(fCJD)	Germline mutation in PrP gene
Gerstmann-Straussler-Scheinker disease(GSS)	Germline mutation in PrP gene
Fatal familial insomnia(FFI)	Germline mutation in PrP gene(D178N and M129)
Sporadic Creutzfeldt-Jacob disease(sCJD)	Somatic mutation or spontaneous conversion of PrP ^c into PrP ^{res}
<i>Animal Diseases</i>	
Scrapie(sheep)	Infection in genetically susceptible sheep
Bovine spongiform encephalopathy(BSE)(cattle)	Infection with prion-contaminated MBM*
Transmissible mink encephalopathy(TME)(mink)	Infection with prions from sheep or cattle
Chronic wasting disease(CWD)(mule, deer, elk)	Unknown
Feline spongiform encephalopathy(cat)	Infection with prion-contaminated MBM
Exotic ungulate encephalopathy(greater kudu, nyala, oryx)	Infection with prion-contaminated MBM

(From Prusiner SB. Science. 1997)

* MBM : meat and bone meal

Table 2. Point mutations in *PRNP* gene associate with prion diseases

Codon	Normal amino acid	Mutant amino acid	Type of prion diseases
178	Asp	Asn	fCJD
180	Val	Ile	fCJD
200*	Glu	Lys	fCJD
208	His	Arg	fCJD
210	Val	Ile	fCJD
232	Met	Arg	fCJD
102*	Pro	Leu	GSS
105	Pro	Leu	GSS
117	Ala	Val	GSS
145	Tyr	Stop †	GSS
198	Phe	Ser	GSS
217	Gln	Arg	GSS
129	Met or Val	Met or Val	fCJD/178Asn + 129Val FFI/178Asn + 129Met
117	Ala	Ala	?None ‡
124	Gly	Gly	?None
232	Met	Arg	?None

(From Asher DM. Manual of clinical microbiology. 1999)

* The largest numbers of familial spongiform encephalopathies were associated with these mutations.

† Stop, stop codon/amber mutant;

‡ ?None, possible normal polymorphism.

획득형은 의원성의 경우는 감염된 환자의 경막이나 각막을 이식한 후, 오염제거가 되지 않은 기구를 사용하여 수술한 후, 뇌하수체 호르몬 치료 등으로 사람에서 사람으로 전파되며, 최근의 영국에서 발생한 크로이츠펔트-야콥병의 변종은 소의 해면상 뇌증에 걸린 쇠고기를 먹었거나 다른 방법으로 조직에 노출되어서 발생되었다

동물의 병으로서의 앓고 있는 동물의 문지르는 행동을 따서 문지른다는 뜻에서 유래한 스크레이피(scrapie)는 양의 프리온병으로서 영국에서는 이미 250년 전에 기록으로 남아 있는 최초의 프리온병이다. 스크레이피(PrP^{Sc})는 쥐와 햄스터에게 성공적으로 전파시켰는데, 이것이 현재 프리온병의 가장 널리 사용되는 모델이다. 스크레이피가 유행하고 있는 나라와 스크레이피가 전혀 없는 나라에서 크로이츠펔트-야콥병의 발생빈도를 비교한 역학조사에서 보면, 양의 병이 인간에게 전파된다는 아무런 증거를 찾을 수 없었다[1].

1986년 영국 남부 지역에서 처음 보고된 소의 해면상 뇌증은 그 수가 증가하여 1993년 말에는 10만 예에 달하였다고 한다. 실험적으로 스크레이피(PrP^{Sc})가 양에서 소로 옮길 수 있었기 때문에, 이는 사료로 쓰여진 스크레이피를 앓은 양의 뇌를 통하여 소에 옮겨진 것으로 추정되었다. 1988년 반추 동물에서 유래한 물질의 규제에 관한 법이 만들려졌지만, 영국은 규제를 엄격하게 시행하지 못한 탓에 1993년에는 소의 해면상 뇌증이 유행하였으나, 엄격히 규제한 다른 나라에서는 한 예 썩만 발생하였거나 미국에서는 한 예도 발생하지 않았다고 한다. 따라서 세계보건기구 등의 기구에서 소의 해면상 뇌증 인자에 대한 인체 노출 위험과 또한 전파를 감소시킬 수 있는 권고안을 발행하였다[9].

역학적 소견

프리온병은 산발적, 유전적 혹은 감염에 의한 획득으로 발생하며 이 중 산발적인 형이 85%로 가장 흔하며, 유전형이 나머지의 대부분을 차지한다. 획득형과는 달리 산발형에서는 원인을 쉽게 확인 할 수 있는 근원이나 PrP^{Sc} 가 없다는 것이다. 유전형은 돌연 변이가 된 Pr^{P} 유전자가 우성으로 전달됨으로써 야기되는데, 이런 변이가 PrP^{Sc} 에 더 감수성이 있는 단백질 정보를 기록한다고 생각하고 있다. 현재는 획득형이 소수인데, 의원성(iatrogenic)과 지역사회 감염이 여기에 속한다. 크로이츠펔트-야콥병의 의원성 전파로는 경막이나 각막의 이식, 수술 중에 오염된 뇌 전극 사용이나 뇌하수체 유래의 호르몬의 추출액과 관련이 있다고 한다[8]. 혈액을 통한 전파도 제시되고 있으나, 인체에서는 이런 형태의 전파는 증거를 찾지 못하였다. PrP^{Sc} 가 내성을 나타내는 특성 때문에 용매나 세척제 처리로는 감염에 어떠한 영향도 나타내지 않는다[1]. 최근까지

사람에서 지역사회에서 획득된 프리온 병의 유일한 예는 쿠루이었는데, 이것은 뉴기니아 원주민들의 죽은 사람을 추모하는 식인(食人) 의식을 통하여 전파된다고 하였다. 크로이츠펔트-야콥병과 소의 해면상 뇌증과의 최근 관련은 이것도 지역사회 획득 질병이라는 것을 강하게 시사한다[6].

병리학적 소견

프리온병에서 뇌 손상은 PrP^{Sc} 가 뇌에 도달하여 PrP^{C} 를 PrP^{Sc} 로 전환, 축적됨으로써 생기게 된다. 병리조직학상 전형적 소견은 신경세포 소실, 해면상 변성에 의한 다수의 공포와 뇌의 astrocytes의 비특이적 반응으로서 반응성 astrogliosis가 있으며, PrP^{Sc} 의 전자 현미경 소견은 막대기 모양인데, 이것들이 뭉쳐서 아밀로이드를 닮은 섬유덩어리가 되어 아밀로이드가 침착되는데, 이런 특징들의 범위와 분포는 다양하게 표현된다. 동물 모델에서 면역조직화학적 조사는 PrP^{Sc} 의 축적이 병변의 발생에 앞서 일어나게 된다는 것을 보여 주고 있다[2,8].

소의 해면상 뇌증과 크로이츠펔트-야콥병의 변종

크로이츠펔트-야콥병의 변종은 발병 나이, 증상, 증상이 있는 기간, 병리조직소견, 발병 유형에 의하여 크로이츠펔트-야콥병과 구별이 된다. 크로이츠펔트-야콥병의 변종은 소의 해면상 뇌증의 획득에 의한 인간 감염형으로 여겨지며, 1999년 1월 31일 현재 영국에는 크로이츠펔트-야콥병의 변종 환자의 수는 확진된 경우가 37예, 의심되는 경우가 2예이며, 프랑스에는 1예가 있다고 한다. 이외에도 수많은 감염위험에 노출되어 있는 사람들이 장차 발병할 것인가 하는 것도 큰 관심의 대상이다[2,8].

크로이츠펔트-야콥병의 변종과 소의 해면상 뇌증의 관련 증거는 역학, 병리학, 생화학, 동물전과 연구의 4 분야에서 제기되어진다.

역학적 증거는 두 질병의 지리적 분포와 발병시간의 관계가 겹쳐지는 것과 특히 크로이츠펔트-야콥병의 변종은 19-41세로 젊은 사람에서 걸린다는 것이다. Transgenic mice에 크로이츠펔트-야콥병의 변종이나 소의 해면상 뇌증으로 접종하여 같은 병을 일으켰으나 병리학적으로 크로이츠펔트-야콥병의 변종의 병변은 특이하게 구별되고, 다른 프리온 병에서는 발견되지 않는다. 생화학적 증거로는 크로이츠펔트-야콥병의 변종과 소의 해면상 뇌증은 비슷한 Pr^{P} 전기영동 소견을 보이는데 다른 프리온병의 소견과는 뚜렷이 다르다고 한다. Bruce 등은 inbred mice strains이 크로이츠펔트-야콥병의 변종과 소의 해면상 뇌증에 비슷한 감수성 소견을 갖는다는 보고를 하였다. 이들 자료들을 종합하

면, 크로이츠펔트-야콥병의 변종은 소의 해면상 뇌증이 인체에 감염된 결과라는 사실을 강력하게 시사하나 아직 전파경로와 인간의 노출정도에 대해서는 모른다 고 한다[1].

프리온 전파의 위험

특수한 경우에 프리온병은 전파될 수 있으므로 수기 상으로는 감염이 된다고 한다. 그러나 누적 자료로는 쉽게 전파되지 않으며 감염병이 아니라고 나타난다. 조직검사를 하는 병리사나 의사에서 크로이츠펔트-야콥병이 발생한 보고가 있으나, 발생률이 일반인보다 더 높지는 않다. 거기다 의료종사자와 산발형이나 획득형 크로이츠펔트-야콥병 환자의 가족들에서 질병의 발생빈도가 증가되지 않았음으로 환자 가족들에게 질병에 대하여 위험도가 증가되지 않았다고 한다. 더구나, 검사실 직원들이 오염된 조직을 취급하는 것과 크로이츠펔트-야콥병의 발병과의 관련이 된다는 어떤 뚜렷한 증거도 아직 없다. 따라서 모든 조직에서처럼 일반적 주의사항을 따라야만 한다. 부검시 주의해야 할 특별한 권고안이 발간되었다[9,10].

오염제거[1]

프리온은 대부분의 멸균법과 화학적 소독에 내성을 나타낸다. 즉, 포르말린 고정과 조직 처치, 자외선 조사, 섭씨 121도의 고압증기멸균법, 알코올 및 페놀 류의 소독약이 살균효과가 없다.

가장 효과적인 오염제거 방법이 미국과 영국사이에 약간의 의견 불일치가 있다.

영국의 권장방법 : 섭씨 134도에서 138도 사이의 고압증기멸균을 18 분 동안 시행하거나, 유리 염소를 이용하기 위하여 20,000 ppm 이상의 차아염소산 나트륨 용액 내에서 한 시간이상 노출시키는 것이다(표준 표백용액으로는 충분한 양의 유리 염소를 이용하기에는 턱없이 부족하다).

미국의 권장방법 : 섭씨 132도에서 고압증기멸균을 한 시간이상 시행하거나, 실온에서 1mol/L 수산화나트륨 용액에 넣어 둔다.

조직 불룩 : 조직에 해로운 효과가 없이 90% 개미산에서 한 시간동안 담가두어 오염을 제거하며, 그 다음 포르말린으로 고정한다

피부에 직접 접촉이 된 경우에는 1mol/L 수산화나트륨으로 수분 동안 세척한다. 접종이 되었거나 상처가

난 피부로 노출이 된 후에 시행하는 예방법에 관해서는 합의된 방법이 없으며, 노출된 부분을 외과적으로 제거하거나 프레드니솔론을 경구로 투여한다. pentosan 이 치료가능 약제로 언급되기도 한다.

결 론

프리온은 핵산이 이용되지 않는 순수한 단백질성 감염 입자로서, 정상 단백질의 3차 구조가 변화되는 독특한 특성을 가진 새롭게 인정된 감염 인자이다. 프리온병은 모두 사망하며, 현재로서는 특이한 치료법이 없다. 프리온은 감염성은 있지만, 전염성이 있는 원인 인자는 아니다. 그럼에도 불구하고 특별한 오염 제거 방법이 추천된다.

참 고 문 헌

1. Nixon RR. *Prions and prion diseases. Lab Med* 1999;30:335-8.
2. Asher DM. *Transmissible spongiform encephalopathies. In : Murray PR, Baron EJ, et al. eds. Manual of clinical microbiology. 7th ed. Washington DC:ASM Press, 1999:1145-57.*
3. Prusiner SB. *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science* 1982; 216:136-44.
4. Alper T, Haig DA, Clarke MC. *The exceptionally small size of the scrapie agent. Biochem Biophys Res Commun* 1966;22:278-84.
5. Prusiner SB. *Prion diseases and the BSE crisis. Science* 1997; 278:245-50.
6. Koneman EW, Allen SD, et al. eds. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia:Lippincott. 1997:1223.*
7. Chesebro B. *BSE and prions : uncertainties about the agent. Science* 1998; 279:42-3.
8. Fauci AS, Braunwald E, et al. eds. *Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York:McGraw-Hill. 1998:2449-51.*
9. Rank JP. *How can histotechnologists protect themselves from Creutzfeldt-Jacob disease?Lab Med* 1999; 30:305-6.
10. Baron EJ, Peterson LR, et al. eds. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology. 9th ed. St Louis:Mosby. 1994:585-6.*