

새로운 Transfusion-transmitted Virus (TTV)의 성상

이 원 길

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

Characteristics of Novel Transfusion-transmitted Virus (TTV)

Won-Kil Lee

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

서 론

Transfusion-transmitted virus (TT virus, TTV)가 처음으로 발견된 배경은, 과거 수십 년 동안의 바이러스성 간염에 대한 많은 연구의 성과로 바이러스성 간염을 일으키는 주요 원인인 Hepatitis A virus (HAV), Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV), Hepatitis D virus (HDV) 및 Hepatitis E virus (HEV)의 5종 바이러스와 Hepatitis G virus (HGV)가 밝혀짐으로써 거의 다 알게 되었다고 하나, 아직 이 외에도 적은 비율이지만 간염을 일으키는 미확인 (non-A to G : A형부터 G형까지 모두 아닌) 바이러스가 남아있기에 그 남은 원인을 조사하는 과정에서 발견된 바이러스이다 [1].

이 바이러스는 1997년 일본의 Nishizawa 등 [2]이 수혈로 인하여 발생한 non-A to G 간염환자 5명 중 지침 증례 (index case)를 포함한 3명의 혈청에서 TTV의 DNA를 최초로 검출하였으며, 또한 혈액 내 바이러스의 DNA 농도가 알려진 아미노전이효소(alanine aminotransferase)의 농도와 긴밀한 상관관계가 있음을 확인함으로써 수혈 후 발생하는 원인 불명의 간염을 유발할 능력이 있는 새로운 DNA 바이러스라고 보고하였다. TTV라는 명칭은 최초로 이 바이러스가 발견되었던 환자, 즉 지침 증례의 이름을 영문으로 표기한 첫 자(TT)에서 따왔으며, 또한 수혈로 감염이 되었다는 의미로 transfusion-transmitted virus라 하여 TTV라 명명하였다.

발견 이후 지금까지 TTV의 분자생물학적 특성을 평가 [3-8]하고, 간장질환을 유발하는지 여부[9-15]를 밝히기 위하여 이에 대한 수많은 연구들이 집중적으로 이루어져 새로운 것들이 많이 밝혀지게 되었다.

바이러스와 계놈

TTV는 단일가닥의 무외피, DNA 바이러스로서 parvovirus와 circovirus와 유사하며 (표 1), 입자의 크기는 직경이 30 - 50 nm이며 이 바이러스는 구성성분 중 계놈이 가장 잘 알려져 있다. 현재 TTV의 물리 화학적 특성에 대한 제한적 지식은 감염환자의 혈청을 연구하거나, 드물게는 대변에서 추출한 것에 대한 연구에서 얻게 되었다. Nishizawa 등 [2]이 최초로 지침 증례의 혈청에서 representational difference 분석법에 의하여 500 bp인 바이러스 클론 N22를 분리하였으며, 이 N22 클론의 염기서열은 기존에 보고된 어떠한 염기서열과도 동질성을 나타내지 않는 새로운 것으로 밝혀졌고, 새로운 바이러스를 검출하기 위한 polymerase chain reaction (PCR) 방법의 시발체는 N22 클론의 염기서열 내에서 고안하였다. 혈청내의 N22 클론이 바이러스 입자와 관련이 있음을 나타내는, 설탕 농도 1.26 g/cm³에서 락스를 나타내었다. 또 TTV에서 추출한 핵산이 DNase I과 mung bean nuclease에는 분해되나 RNase A와 선택된 제한 효소에는 분해되지 않는 소견으로 보아 바이러스 계놈은 단일 가닥의 DNA라고 하였다. 환자 TT에서 최초로 분리된 일본 주를 TA278이라고 하는데, 이것의 염기서열이 90%이상 분석된 결과로는 계놈이 linear하다고 제안되었다. 그러나 초기 연구에서 증폭과 염기서열검사가 힘들어 밝혀지지 않았던 바이러스의 5' 과 3' 쪽으로 연장을 해보니, 양쪽 끝이 약 100 bp의 GC-rich 부분에 의해 연결이 되어 있어서 공유결합으로

접수번호 : CM7-1-8

교신저자 : 이원길

(700-422)대구광역시 중구 동인2가 101번지

경북대학교의과대학 임상병리학교실

TEL : (053)420-5292, FAX : (053)426-3367

E-mail : leewk@knu.ac.kr

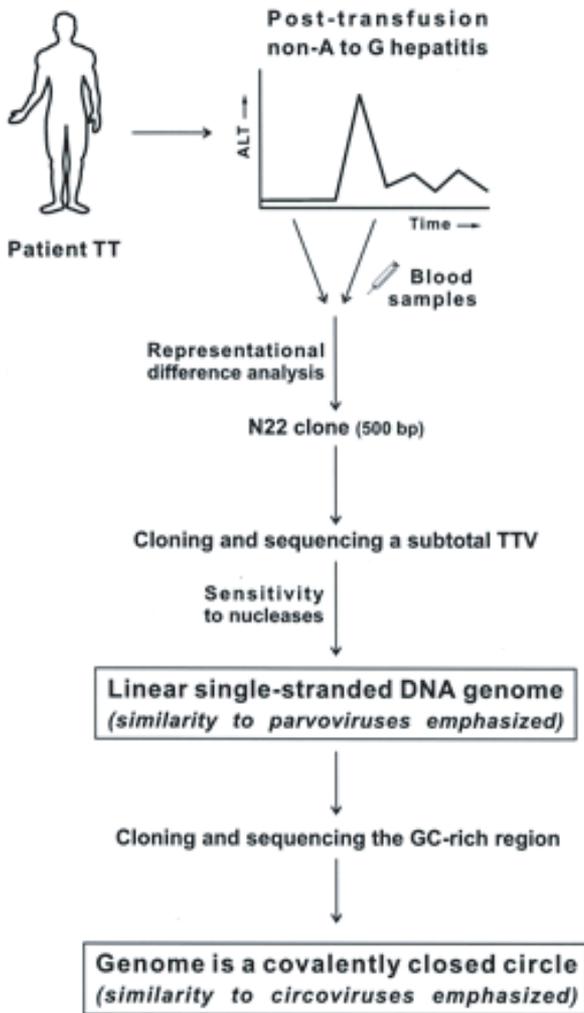


Fig. 1. Strategy used for TTV discovery and characterization. Representational difference analysis was performed on paired sera from patient TT with posttransfusion non-A to -G hepatitis[113]. By cloning and sequencing over 97% of the entire genome and testing its sensitivity to various nucleases (i.e., DNase I, RNase I, mung bean nuclease, and restriction endonuclease NdeI), the TTV genome was deemed to be single-stranded and linear DNA, similar to that of parvoviruses[119]. By extending the genome toward its 5' and 3' ends, the genome was found to be circular, thus resembling that of circoviruses. Reprinted from reference 1.

폐쇄된 원형의 분자를 형성하고 있는 것으로 밝혀지게 되었다[7](그림 1). 교잡반응과 nuclease 보호 분석법에 의하면 바이러스는 minus 가닥이 피막에 의해 둘러 싸여 있음을 보여 준다고 한다[3].

TTV처럼 공유결합으로 폐쇄된 단일 가닥의 DNA 계층을 가지는 무외피 바이러스는 동물 바이러스인 서코바이러스(circovirus)가 있으며, 현재 척추동물에서 이처럼 작은 단일 가닥의 무외피 DNA 바이러스는 *Parvoviridae*나 *Circoviridae* 과(科)로 분류되고 있다. TTV는 처음에는 파

르보바이러스와 유사하다고 하였으나, 최근에 더 많은 연구를 통하여 서코바이러스와 닮아 있다고 한다. *Circoviridae*에 속하는 chicken anemia virus (CAV)가 과내의 다른 바이러스보다는 TTV와 더 많이 닮았으며, 23 - 25 nm, 2.3 kb의 계층을 가진 CAV는 3개의 open reading frames (ORFs)을 가지고 있는데, VP1, VP2, VP3라고 하는 52-, 24-, 13-kDa의 단백질을 각각 coding하고 있다 (표 1).

TTV와 기지의 동물 서코바이러스의 계통분류를 살펴 보면 기존의 다른 것과 일치하는 것이 없고, TTV의 생물리학적, 분자생물학적으로 분명한 특성으로 새로운 과인 *Circoviridae*의 기초 바이러스라고 제안하였다[3]. TTV 바이러스 양성인 사람의 혈청을 영장류인 침팬지[3]나 리서어스 "rhesus" 원숭이[16]에게 정맥주사를 한 결과 감수성을 보여서 전파는 시켰지만, 간에 의의 있는 병변을 나타내지 않아서 병원성은 없는 것으로 여겨졌으며, 더 작은 실험 동물에게 전파했다는 연구는 거의 없다.

TTV와 CAV의 중간되는 계층을 가진 새로운 TTV-like minivirus (TLMV)라는 바이러스가 보고되어 이 세 바이러스를 새로운 *Paracircoviridae*로 분류하자는 제안[17]도 있다.

유전자 은행에는 TTV 10주의 전체 염기서열이 들어있는데, SANBAN주는 3,808 bp이고 TA278과 JA20은 3,853 bp의 길이이다. 정보가 있는 부위는 약 2.6 kb이고 UTR (untranslated region)은 약 1.2 kb이다. 전자는 단백질합성 정보가 들어있는 유전자로 ORF1과 ORF2가 있는데, TA278의 염기서열은 ORF1이 뉴클레오타이드 589에서 2,898까지이며, ORF2는 뉴클레오타이드 107에서 712까지로서 각각 아미노산이 770개와 150개의 정보가 있다. 추가로 작은 ORF3가 있는데, 뉴클레오타이드 2,904에서 3,074로서 ORF1과 바로 인접하여 downstream에 있으며, 아미노산이 57개이며, 대부분의 분리주가 70 - 100% 염기서열이 일치하여 염기서열이 가장 잘 보존되어 있다 (그림 2). DNA의 복제 기전은 현재로는 모르지만 서코바이러스가 rolling-circle 기전[18]으로 복제된다고 한다.

유전자의 이질성

대부분의 DNA바이러스와는 달리 분리된 TTV주 사이에는 서로 유전자의 이질성이 높은 수준이다. TA278과 SANBAN주[19] 사이의 전체 뉴클레오타이드의 동질성이 57%인데 비하여, UTR은 염기서열이 비교적 잘 보존되어 있어서, 이것은 73%이다. TTV의 N22 클론의 증폭산물의 염기서열을 조사하여 유전자의 다양성과 계통발생의 관계를 연구한다. 220 bp가 되는 이 부위가 유전자형 조사에 적합하다고 한다. 유전자형은 16개가 있으며 아라비아 숫자로 표시하고, 아형은 소문자로 표시한다. 이처럼 많은 유전자형을 가지고 있기 때문에 TTV를 검출하는데 현재 사용되고 있는 PCR 방법들은 예민도가 제한될 수밖에 없다[20, 21]. TTV의 다양성을 전부 다 밝

Table 1. TTV, CAV, and human parvovirus B19 at a glance^a Reprinted from reference 1.

Property	B19	CAV	TTV
Virion structure			
Shape	Unenveloped, isometric nucleocapsid; surface projections may be present	Unenveloped, isometric nucleocapsid; surface projections may be present	Parvovirus- and circovirus-like?
Size (nm)	18-22 ^b	23-25 ^c	30-50
Symmetry	Icosahedral	Icosahedral	Icosahedral
Physicochemical properties			
CsCl buoyant density (g/ml)	1.38-1.51 ^b	1.33-1.34 ^c	1.31-1.35
Stability	Resistant to solvents, dry heat, and low pH	Resistant to solvents, dry heat, and low pH	Resistant to solvents dry heat, and presumably low pH
Isoelectric point of the largest encoded protein ^d	6.17 (VP1)	11.02 (VP1)	10.52 (ORF1)
Genome			
Type	Single-stranded DNA	Single-stranded DNA	Single-stranded DNA
Size	~5.0	~2.3 ^{d,e}	~3.8
Form	Linear, with inverted terminal repeats at both ends ^f	Covalently closed circle	Covalently closed circle
Polarity	Negative and positive ^g	Negative	Negative
ORFs	ORF-S and ORF-L	VP1, VP2, VP3, and others smaller	ORF1, ORF2, and others smaller
Variability	Low	Low	High

^a Boldface indicates similarities. ^b From reference 106. ^c From references 40 and 169. ^d As in reference 159.

^e 1.7 kb in porcine circovirus. ^f In other parvoviruses the terminal sequences may be unrelated or contain palindromic repeats.

^g Most other parvoviruses preferentially package negative strands.

하지 못하는 이유는 2가지 있는데, 첫째 현재의 PCR 방법으로는 모든 TTV 주를 다 밝히기에는 적절하지 못하고 방법이 개선되면, 다양성이 오히려 더 커질 것으로 예상되며, 둘째 최근 인간이 아닌 영장류에서 인간의 것과 구별하기 힘든 TTV 주가 발견된다는 보고가 있기 때문이다[1].

검 사 방 법

다음의 여러 가지 이유로 검사실 진단법은 초보적인 수준이다. 첫째, 예민도가 충분한 조직배양시스템이 없으며, 둘째, TTV에 대한 면역반응을 잘 이해하지 못하고 있으며, 쉽게 이용할 수 있는 혈청검사가 없고, 바이러스에 대한 항체가 실제 유용한지 어떤지도 모른다. 셋째, 바이러스 혈증이 많이 발견되지만 혈장에서 항원이 검출하였다고 보고된 방법이 아직 없으며, 넷째, PCR 방법은 모든 변이주를 전부 검출할 수는 없고, 마지막으로 다섯째, TTV가 인체감염을 유발한다는 것이 확실치 않으므로 시

약회사에서 진단 시약을 개발하거나 만들려고 하지 않기 때문이다[1].

PCR에서 증폭할 표적으로 무엇을 선택하느냐는 것이 검사의 예민도에 중대한 영향을 끼치게 되는데, 처음부터 ORF1의 N22 클론을 표적으로 하는 nested 혹은 heminested PCR 방법을 사용하여 왔지만, 이것으로는 1형과 6형만 검출되고, 그 이외의 유전자형은 검출하지 못하는데, 특히 검체 중에 바이러스의 양이 적은 경우에 더욱 그러하다[2, 4, 10, 11]. 따라서 이것을 해결하는 방법의 하나로써 여러 쌍의 시발체를 사용하거나, UTR에서는 염기서열이 잘 보존되어 있으므로 이 부위에서 시발체를 고안하면 다른 부위에서 시발체를 만든 것에 비해 훨씬 적절하다고 한다. 이 두 가지 방법을 동시에 시행한 Takahashi 등[17]은 ORF1의 PCR보다 UTR에서 PCR이 23%에서 92%, Irving 등[22]은 9%에서 50%, 그리고 Itoh 등[23]은 20%에서 95%로 각각 증가하였다고 보고하였다. 혈액 이외에도 분변, 타액, 후두 면봉, 모유 등에서 PCR로 바이러스를 증명할 수 있다[4].

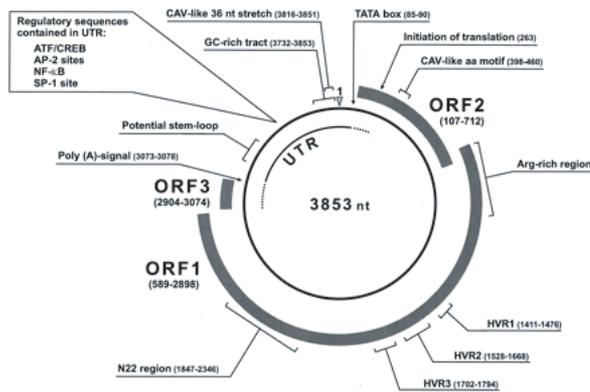


Fig. 2. Genomic organization of TTV showing the circular, single-stranded DNA of negative polarity encapsidated into the virion. Nucleotide positions refer to the TA278 isolate. Shaded boxes indicate ORF1, ORF2, and ORF3, all present in the plus strand complementary to the virion DNA. ORF3 has been positioned downstream of ORF1, according to the structure in reference 29. ORF2 starts from the first ATG (positioned at nt 107), although, most probably, translation initiates at the second in-frame ATG (located at nt 263), which is conserved among all isolates. The dotted segments of the UTR identify potentially coding portions. The CAV-like amino acid motif and 36-nt stretch are indicated as in references 48 and 91, respectively. HVR are those in reference 114. The N22 region is the first tract of TTV DNA identified[113], which has been extensively used for molecular epidemiology surveys and genotyping. The potential stem-loop[53] structures indicated in UTR are conserved among TTV isolates. The GC-rich tract also contains several potential stem-loop structures, which, however, vary considerably in shape among different isolates. Reprinted from reference 1.

역 학

현재 TTV에 관한 역학에 있어서 유일하게 잘 알려져 있는 것은 이 바이러스가 전 세계에 널리 퍼져 있으며, 환자뿐만 아니라 건강한 사람에서도 바이러스 혈증이 아주 흔히 일어나기 때문에 활동성 감염이 지극히 높게 퍼지고 있다는 것이다. 비록 TTV 검출이 나라에 따라서 다르고, 또한 같은 나라라도 조사한 장소에 따라서 다르다고 할지라도, 초기의 예민도가 낮은 PCR 방법에 의해서도 혈장에서 TTV가 전 인구의 약 1/3에서 검출되었다. 유행률은 대개 미국과 북유럽은 중등도이며, 아프리카와 남아메리카에서는 높고, 아시아는 그 중간 정도이었다. 그러나 예상한 바와 같이, 최근에 UTR이나 염기서열이 잘 보존된 곳을 표적으로 시행한 예민도가 개선된 PCR 방법을 이용하여 유행률을 조사한 결과 초기의 유행률이 많이 낮게 나타났다는 것을 보여주고 있다[21]. 대부분의 나라에서 조사한 바로는 바이러스 보균자가 80%나 되는 데, 일본, 미얀마, 사우디아라비아, 싱가포르 등에서 특히

높아서 거의 모든 사람이 양성으로 조사되었다(표 2).

이처럼 TTV의 전파가 아주 잘 되지만, 전파 경로는 아직 잘 알려져 있지 않다. 초기 조사에서 바이러스 혈증이 나이가 많아짐에 따라 증가되어서 성인이나 노인에서 최고에 달하게 되지만, 생후 수개월 동안에도 감염이 매우 흔하다고 보고되었다. TTV의 DNA가 체대혈의 반 이상에서 검출되며, 어떤 체대혈은 TTV의 양이 어머니의 혈액만큼이나 높기 때문에 출생 전에 태반을 통한 전파가 있다고 한다. 선별검사서서 수혈을 많이 받은 사람[24, 25], 지중해성 빈혈환자, 오래 동안 혈액투석을 받은 환자, 혈우병환자 및 정맥주사로 마약을 맞은 사람[21] 등에서 검출율이 높게 나타나고 있다. 즉, 혈액이나 혈액인자의 수혈 받은 양과 TTV의 유병률 사이에는 양성의 상관관계가 있음을 보여주는 것은, TTV가 혈액으로 전파되는 바이러스라는 것을 분명하게 지적하는 소견이다. 여기에 대한 추가 관찰로는 첫째, TTV DNA가 상품화된 혈장, 혈액응고인자 농축액, 면역글로블린 근육주사제 등에서 검출되고 있으며, 둘째 B형, C형 간염환자에서 대조군보다 TTV의 동시감염이 더 흔하며, 셋째 비경구전파의 위험이 높은 사람에서 종종 여러 가지 형에 의한 TTV 혼합감염을 보인다는 점이다.

환경에 있어서 TTV의 오염 정도가 매우 높은 것으로 나타나고 있으며, 인간이 아닌 영장류에서는 구강-분변의 경로가 가장 흔한 전파 양식에 의한 감염경로이다.

역학적으로 보다 정확한 지식을 얻기 위해서는 더욱 표준화된 진단수단으로 더 광범하게 조사할 필요가 있다고 결론을 내릴 수 있다. TTV는 수직감염과 수평감염 둘 다 가능하며, 이런 이유와 감염이 오래 지속되는 분명한 능력이 전 세계 인간지역사회에 활동성 TTV감염이 비정상적으로 파고들게 한 이유라고 볼 수 있다. 이와 비슷한 유행률을 가진 만성 감염을 일으키는 Epstein-Barr virus (EBV), 사이토메갈로바이러스, 유두종바이러스 등은 대부분 세포와 관련되어 있으며, 혈장 중에는 있더라도 단독으로 아주 짧게 순환한다고 한다[1].

감염 숙주와 상호작용

TTV감염에 대한 자연사는 이제 여러 정보가 모이기 시작하는 초기단계이다. 잘 알려진 특징은 보통 만성감염이고, 혈액 내에 많은 바이러스가 지속적으로 존재한다는 것이다. TTV 보균자는 보통 수년간 지속되는 경향이 있으며, 22년 간 지속된 환자도 확인되어 일생동안 지속될 수 있다는 가능성을 보여주었다[26]. 바이러스 혈증이 오래도록 지속되는 것은 초기의 바이러스가 다른 것으로 대체된 보고도 있지만[22], 바이러스에 대한 계속된 재노출에 의한 것이 아니라, 보통은 똑같은 바이러스가 지속함에 의해 초래된다. 저절로 회복되는지에 대해서는 아직 잘 확인되지 않고 있지만, 수주에서 수년 후에 저절로 바이러스 혈증이 좋아졌다는 보고[25, 26]가 많이 있

Table 2. Molecular epidemiology of TTV viremia in the general population of different countries. Reprinted from reference 1.

Country	% Positive by:		Genotypes identified	Reference(s)
	ORF1 PCR	UTR PCR		
Africa				
Congo	43-44		1, 2, ONT ^a	26, 138
Egypt	29	85	1, 2	1, 36
Gambia	86		1, 2, ONT	138
Kenya	Unknown		1-3, 8-10	121
Nigeria	52		1, 2, 3, ONT	138
Sudan	7		2	138
Asia				
China	5-11		1, 2	18
Japan	10-58	70-93	1, 2, 3, 4-8, ONT	119, 120, 157, 174
Korea	14		1, 2, 4	109
Mongolia	43		1, 2, 4	71
Myanmar		96	1, 2	1
Nepal		82	1, 2, 4	1
Pakistan	16		1, 2, 3	138
Saudi Arabia	19	100	1	138
Singapore		98		Simmonds et al., Letter
Taiwan	10-53			55, 69
Thailand	7-36		1, 2, 3	135, 165
Europe				
Finland	17	73		Simmonds et al., Letter
France	5		1, 2, ONT	11
Germany	7-14		1, 2, 3, 4, ONT	8, 146
Italy	9-50		1, 2, 3, 4	90, 156
Spain	14		1, 2, ONT	44
The Netherlands		72		Simmonds et al., Letter
United Kingdom	2-10 4	7-57	1, 2, 3, ONT	138; Simmonds et al., Letter
North America				
United States	1-11		1, 2, 11	15, 27
Oceania				
Papua New Guinea	75		1, 3, ONT	138
South America				
Bolivia		82	1	1
Brazil	20-62		1, 2, 3, ONT	112, 138
Colombia	16		1, 2, 4	164
Ecuador	71		1, 2, ONT	1

^aONT, others not typed.

으며, 실험적으로 감염시킨 침팬지에서 바이러스가 수 개월 후에 없어지는 것이 관찰[3]되었다. 그러나 이것은 바이러스가 완전히 없어졌다기보다는 바이러스 혈증이 감소되거나, 혈액으로 들어가는 바이러스가 줄었거나, 바이러스의 제거가 증가되었거나 아니면, 검출범으로는 바이러스가 검출되지 않게 바이러스의 염기서열이 변형 되었을 가능성도 있을 수 있다. 따라서 TTV가 일시적 혹

은 영구적으로 잠복상태로 되었다고 추론할 수 있다.

바이러스가 체내에 들어가서 순환 혈액에 계속 신선한 바이러스를 계속 내보낼 수 있는 표적 조직이나 장기 뿐만 아니라, 침입 후 일차적으로 증폭을 일으키는 장소나 세포도 아직 잘 알려져 있지 않다. 단일 가닥의 DNA 바이러스가 증식을 일으키기 위해서는 왕성하게 활동적으로 증식하는 세포가 있어야 함으로 TTV도 활발하게

분열하는 세포에 의하는 것 같다고 한다. 간조직과 담즙에서의 TTV DNA 농도가, 그 농도가 낮은 혈장이나 대변에서 추출한 것보다 10 - 100배나 더 높게 나타난다. 간장에서 TTV DNA가 원형의 두 가닥 복제형으로 보인다는 보고[27]와 교잡법으로 간세포 내에 TTV DNA를 발견하였다는 보고[28]는 간장이 TTV 복제의 주요 장소라는 것을 뒷받침하는 것이다. 적혈구가 아니라 말초혈액 단핵세포[29]에서 신선한 TTV DNA를 수확하였다는 사실로서 간세포와 림프계세포에서 복제가 된다는 것이다.

실시간 PCR검사를 하면 바이러스 혈증에서 혈장 1 ml 당 게놈이 $10^3 - 10^8$ 넓은 범위에 걸쳐있다. TTV가 감염된 숙주에서 효율적으로 오래도록 지속되는 것은 HBV나 다른 바이러스처럼, 소아에 있어서 TTV에 노출되는 시점이 태어나기 전이나, 혹은 태어나 일찍 됴으로써 지속되게 만들고 있다. TTV에 감염된 숙주에서 발견되는 항 바이러스 항체는 대부분의 경우 바이러스를 박멸시키지 못하며, 또한 여러 TTV 주에 의한 혼합감염이 있는 것으로 볼 때, 항바이러스 항체가 다른 형에 의한 중복감염에 대해 방어하지 못한다는 것을 암시한다[1].

임상적 의의

TTV를 발견한 이후에 간병변을 일으킨다는 것이 증명되지 못하고 오히려 이를 심히 의심할 수 있는 소견들이 많았다. 첫째, 환자뿐만 아니라 다른 형태의 간질환이나 전혀 간손상이 없는 대조군에서도 바이러스 혈증이 있고, 둘째 혈우병이나 다른 혈액으로 전파되는 질환에서 TTV DNA 양성과 음성에서 ALT 수치가 비슷하며, 셋째 수혈 받은 환자에서 TTV 감염과 간염 발생의 상관관계가 없으며 바이러스 혈증과 ALT 수치의 상관관계도 없었다. 넷째 B형, C형 간염 환자에서 TTV와 동시감염이 있는 경우에 간손상의 중증도나 알파 인터페론 치료에 대한 반응이 상관관계가 없다. 다섯째 자연적으로나 실험적으로 TTV에 감염된 침팬지에 있어서 간 손상에 대한 생화학적이거나 조직학적 소견을 보이지 않는다고 한다.

TTV는 간혹 간손상을 야기하기도 하는데, 감염된 사람의 일부에서 여러 정도의 일시적인 간기능 장애를 일으키는 다른 장바이러스, 아데노바이러스, EBV, 홍진바이러스, 풍진 바이러스 및 독감 바이러스와 같은 잠복성 간염의 원인일 수 있다.

결론적으로 현재까지 TTV와 분명하게 관련된 임상소견은 없다. 따라서 이런 점과 분명히 건강한 사람에서도 활동성 감염의 유병률이 상당히 높기에 TTV는 병을 일으킬 능력이 없는 것으로 간주되기도 하여, 인체의 정상균총의 하나라고 주장되기도 한다. 이런 점에서 “고아(orphan) 바이러스”의 범주에 넣어두며, 에코바이러스, 레오바이러스, 아데노바이러스, 파르보바이러스 B19, EBV, 허피스바이러스 6과 7 등의 바이러스가 가끔 병을 야기하는 것처럼 작용하고 있다고 한다[1].

장래 연구방향

앞으로 TTV에 대한 장래 연구과제로 강조되는 것은, 첫째 모든 유전자형의 TTV를 검출할 수 있는 새로운 분자생물학적인 방법과 최근 감염과 과거감염을 구분할 수 있는 새로운 혈청학적 검사법의 개발과 둘째 분리주 전체의 염기서열을 조사하며, 셋째 세포배양시스템을 개발하고, 넷째 체내에서 TTV가 증식하는 장소나 세포를 확인하며, 다섯째, 급성 병변에 초점을 맞추고 마지막으로 여섯째 만성 보균자의 오랜 기간 동안의 영향 등이라고 사료된다

요 약

TTV는 1997년 일본의 Nishizawa 등이 최초로 발견한, 약 3.8 kb의 공유결합으로 폐쇄된 단일 가닥의 DNA를 가진 무외피 바이러스로서 수혈과 관련된 원인불명(non-A to G)의 급, 만성 간염의 새로운 원인일 가능성이 있다고 제안되었다. 유전적으로는 무척 다양하여 16개의 유전형 외에 아형이 있으며, 현재 사용되고 있는 PCR방법으로는 모든 유전자형을 검출하지 못하는 제한점이 있다. 최초 발표 이후 간 질환과 관련성이 있다는 보고도 있지만, 건강한 사람에 있어서 높은 비율의 바이러스 혈증을 나타낸다는 보고로, 오히려 간병변을 일으킨다는 것을 매우 의심할 수 있는 연구결과가 많이 나오게 되어 “고아 바이러스”라고 간주하게 되었다. 그러나 앞으로 TTV와 질병과의 정확한 관계를 밝히기 위한 연구과제로는, 모든 유전자형의 TTV를 검출할 수 있는 새로운 분자생물학적인 방법과 최근 감염과 과거감염을 구분할 수 있는 새로운 혈청학적 검사법의 개발, 급성 병변에 초점을 맞추며, 만성 보균자의 오랜 기간 동안의 영향에 대한 연구 등이라고 사료된다

참 고 문 헌

1. Bendinelli M, Fornai C, Freer G, Maggi F, Pistello M, Vatteroni ML. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:98-113.
2. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241:92-7.
3. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG, et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 1999;96:3177-82.
4. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda H, Iizuka H, et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology* 1998;10:1-16.
 5. Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M, Takahashi M, Fukuda M, Iizuka H, et al. The entire sequence of a TT virus isolate from the United States (TUS01): comparison with reported isolates and phylogenetic analysis. *Virology* 1999;259:437-48.
 6. Hallett RL, Clewley JP, Bobet F, McKiernan PJ, Teo CG. Characterization of a highly divergent TT virus genome. *J Gen Virol* 2000;81:2273-9.
 7. Miyata H, Tsunoda H, Kazi A, Yamada A, Khan MA, Murakami J, et al. Identification of a novel GC-rich 113-nucleotide region to complete the circular, single-stranded DNA genome of TT virus, the first human circovirus. *J Virol* 1999;73:3582-6.
 8. Nishizawa T, Okamoto H, Tsuda F, Aikawa T, Sugai Y, Konishi K, et al. Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection. *J Virol* 1999;73:9604-8.
 9. Naoumov NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet* 1998;352:195-7.
 10. Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M. A novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A to G hepatitis. *Intervirology* 1999;42:196-204.
 11. Kato T, Mizokami M, Orito E, Nakano T, Tanaka Y, Ueda R, et al. High prevalence of TT virus infection in Japanese patients with liver diseases and in blood donors. *J Hepatology* 1999;31:221-7.
 12. Orii K, Tanaka E, Umemura T, Rokuhara A, Iijima A, Yoshizawa K, et al. Prevalence and disease association of TT virus infection in Japanese patients with viral hepatitis. *Hepatology* 1999;14:161-70.
 13. Pineau P, Meddeb M, Raselli R, Qin L-X, Terris B, Tang Z-Y, et al. Effect of TT virus infection on hepatocellular carcinoma development: results of a Euro-Asian survey. *J Infect Dis* 2000;181:1138-42.
 14. Tuveri R, Jaffredo F, Lunel F, Nalpa B, Pol S, Feray C, et al. Impact of TT virus infection in acute and chronic, viral- and non viral-related liver diseases. *J Hepatology* 2000;33:121-7.
 15. Yamamoto T, Kajino K, Ogawa M, Gotoh I, Matsuoka S, Suzuki K, et al. Hepatocellular carcinomas infected with the novel TT DNA virus lack viral integration. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:339-43.
 16. Luo KX, Liang WF, He HT, Yang SC, Wang Y, Xiao H. Experimental infection of nonenveloped DNA virus (TTV) in Rhesus monkey. *J Med Virol* 2000;61:159-64.
 17. Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like minivirus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Arch Virol* 2000;145:979-93.
 18. Koonin EV, Ilyina TV. Computer-assisted dissection of rolling circle DNA replication. *Biosystems* 1993;30:241-68.
 19. Hijikata M, Takahashi K, Mishiro S. Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of diversity beyond genotypes. *Virology* 1999;260:17-22.
 20. Leary TP, Erker JC, Chalmers ML, Desai SM, Mushahwar IK. Optimized PCR assay for the detection of TT virus. *J Virol Methods* 1999;82:109-12.
 21. Leary TP, Erker JC, Chalmers ML, Desai SM, Mushahwar IK. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals. *J Gen Virol* 1999;80:2115-20.
 22. Irving WL, Ball JK, Berridge S, Curran R, Grabowska AM, Jameson CL, et al. TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistence, and sequence heterogeneity. *J Infect Dis* 1999;180:27-34.
 23. Itoh K, Takahashi M, Ukita M, Nishizawa T, Okamoto H. Influence of primers on the detection of TT virus DNA by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1999;180:1750-1.
 24. Kanda Y, Chiba S, Tanaka Y, Kami M, Saito T, Asai T, et al. TT virus in frequently transfused patients. *Am J Med* 1999;106:116-7.
 25. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, Kahfer A, Mariotti M, Lerable J, et al. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 1999;95:347-51.
 26. Matsumoto A, Yeo AET, Shih JWK, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter HJ. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999;30:283-8.
 27. Okamoto H, Ukita M, Nishizawa T, Kishimoto J, Hoshi Y, Mizuo H, et al. Circular double-stranded forms of TT virus DNA in the liver. *J Virol* 2000;74:5161-7.
 28. Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, Bartolome J, Ortiz-Movilla N, Lopez-Alchorocho JM, Herrero M, et al. Detection of TT virus DNA in liver biopsies by in situ hybridization.

- ridization. *Am J Pathol* 2000;156:1227-34.
29. Okamura A, Yoshioka M, Kubota M, Kikuta H, Ishiko H, Kobayashi K. Detection of a novel DNA virus (TTV) sequence in peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 1999;58:174-7.