

면역결핍 마우스를 이용한 *Acanthamoeba* 분리주별 병원성 평가

공현희¹⁾, 이성태²⁾, 정동일^{1)*}

경북대학교 의과대학 기생충학교실¹⁾, 순천대학교 자연과학대학 생물학과²⁾

초록: 마우스 백혈병 바이러스인 LP-BM5 MuLV를 감염시켜 면역결핍 상태 (Murine AIDS: MAIDS)로 유도한 C57BL/6 마우스에 10 종류의 가시아메바 분리주를 감염시켜 가시아메바 분리주별 병원성을 평가하였다. LP-BM5 MuLV에 감염된 C57BL/6 마우스는 MAIDS 모델의 특징적 소견인 비장 종대와 임파절 종대를 나타내었고, 가시아메바의 배양 온도에 따른 MAIDS 모델 마우스의 치사율의 유의적 차이는 없었으나, 분리주에 따른 MAIDS 마우스의 치사율은 상당한 차이가 있었다. 아메바성 육아종성 뇌염 환자의 뇌에서 분리한 *A. healyi* OC-3A주가 가장 높은 치사율을 나타내었고, 조직 배양 중 분리된 *A. culbertsoni* A-1주가 2번째로 높은 치사율을 나타내었다. 국내 토양에서 분리한 *A. castellanii* KA/S2주와 *A. polyphaga* KA/S3주는 매우 낮은 치사율을 보였다. 가시아메바를 비강 내 점종으로 감염시킨 마우스는 정맥 내 주사로 감염시킨 마우스에 비해 만성적 경과를 보였다. 사망한 마우스의 폐와 뇌의 육안적 병리 소견은 일관된 성적을 나타내지는 않았고, 마우스 개체마다 다양하였다. 병리 조직학적 소견으로는 뇌 조직에서보다 폐 조직에서 더 심한 염증과 괴사를 보였으나, OC-3A주로 감염시켜 사망한 마우스의 뇌조직에서는 심한 염증반응과 가시아메바 영양형을 관찰할 수 있었다. 가시아메바 분리주마다 병원성이 다른 것으로 미루어 보아 가시아메바의 병원성은 유전적 요인에 의해 결정될 것으로 생각되며 추후 가시아메바 병원성 결정인자에 대한 연구가 필요하다고 사료된다.

서 론

자유생활 아메바 (amphizoid amoeba)의 하나인 가시아메바 (*Acanthamoeba*)는 인간의 생활 주변 환경에서 가장 흔히 검출되는 원충류로 (De Jonckheere, 1991), 분리주에 따라서는 인체에 아메바성 각막염과 육아종성 아메바성 뇌염 및 폐렴을 유발하기도 한다 (Visvesvara, 1991). 가시아메바에 의한 육아종성 아메바성 뇌염은 만성 소모성 질환자, 만성 알콜중독자, 면역억제제 투여자 또는 AIDS 환자 등 면역체계에 이상이 있는 사람에게서 자주 발생하며, 대부분 치명적인 결과를 초래하는 것으로 알려져 있다 (Martinez, 1987; Sison et al., 1995). 이 육아종성 뇌염의 정확한

병리 기전은 아직 밝혀져 있지 않지만, olfactory neuroepithelium을 통한 아메바의 직접적인 침투보다는, 호흡기를 통해 폐로 유입된 가시아메바가 폐 조직의 염증과 괴사를 유발한 후, 혈관 벽을 뚫고 혈류를 타고 뇌까지 이동하여 뇌염을 일으킨다는 학설 (Martinez et al., 1975)이 폭 넓은 지지를 받고 있다.

가시아메바는 형태학적 특징에 따라 제1군, 제2군 및 제3군으로 분류되는데 (Pussard and Pons, 1977), 제2군에 속하는 가시아메바, 즉 카스텔라니가시아메바, 대식가시아메바 및 담수가시아메바 등이 환경 및 아메바성 각막염 등의 임상 증례에서 가장 흔히 분리된다. 그리고, 인체에 육아종성 아메바성 뇌염 및 폐렴을 유발하는 종은 *A. culbertsoni* 또는 *A. healyi* 등 주로 제3군에 속한다. 그러나, 제2군에 속하는 가시아메바도 면역결핍 숙주에서의 감염 실험을 통해 육아종성 뇌염이나 폐렴을 유발할 수 있다고 알려져 있다 (Martinez, 1980). 면역결핍 숙주에서 가시아메바에 의한 육아종성 아메바성 뇌염 및 폐렴에 대한

* 논문접수 1998년 1월 11일, 게재확정 1998년 2월 4일

• 이 연구는 1995년도 한국과학재단 '95국산연구기
기시험연구비 지원에 의한 결과임

* 책임저자

연구는 국내외적으로 미비한 상태이며 그 이유는 아직 적절한 실험동물 모델이 없기 때문이다.

마우스 백혈병 바이러스의 일종인 LP-BM5 MuLV는 사람의 AIDS와 비슷한 면역기능저하를 유도하기 때문에 murine AIDS (MAIDS) 바이러스라고 알려져 있다 (Herbert *et al.*, 1992). 이 바이러스를 감수성이 높은 마우스에 접종하면, 수 주일 후부터 전신의 림프절과 비장의 크기 증가, B 세포의 비특이적 활성화, 그리고 고감마글로블린 혈증 등과 같은 면역부전 상태를 유도할 수 있다 (Jolicoeur, 1991). 따라서 MAIDS 바이러스에 의해 면역부전 상태가 유도된 마우스를 이용하여 각종 면역기능 이상을 규명하는 실험 (Yee *et al.*, 1997a & b)이 이루어지고 있을 뿐 아니라, 여러 가지 종류의 기생충 질환을 규명하는 동물 모델로도 이용되고 있다 (Alak *et al.*, 1991; Eckwalenga *et al.*, 1994; Doherty *et al.*, 1997).

이 연구에서는 바이러스 감염에 의해 면역결핍이 유도된 마우스 모델을 사용하여 비강 또는 혈관으로 가시아메바를 주입하여 육아종성 아메바성 뇌염과 폐렴을 유도하고, 이 면역결핍 마우스 모델이 앞으로의 육아종성 아메바성 뇌염 등 원충성 및 진균성 기회 감염의 병리학적 연구에 적당한 모델로서의 가능성을 검토하였다. 그리고, 체온 (37°C) 이상의 온도에서 성장할 수 있는 모든 가시아메바 분리주는 면역결핍 숙주에 육아종성 뇌염이나 폐렴을 유발할 수 있다는 가설 하에서 가시아메바 분리주별 병원성의 차이를 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물

암컷, 8주령의 근교계 C57BL/6 마우스 210마리를 대한실험동물센터에서 구입하여 200마리는 감염군으로, 10마리는 대조군으로 사용하였다. 실험 기간 동안 마우스는 다른 원인체에 의한 감염을 막기 위해 양압식 safety clean rack (대중기기, 한국)에서 사용하였다.

LP-BM5 MuLV의 조제

마우스 백혈병 바이러스인 LP-BM5 MuLV는 Chattopadhyay *et al.* (1989)의 방법에 따라 조제하였다. LP-BM5 MuLV에 만성적으로 감염된 G6 세포주를 25 cm² 세포 배양 플라스크 당 1 × 10⁶ 개로 RPMI 1640-10% fetal bovine serum (FBS) 배지로 37°C CO₂ 배양기 내에서 2일간 배양하였다. 75 cm² 세포 배양 flask에 세포를 옮기고 동일 배지로 1일간 더 배양하였다. 배양 상청을 회수하여 3,000 rpm으로 20분간 원심한 후 상청을 -70°C에 보관하였다가 필요할 때마다 사용하였다. Rowe *et al.* (1970)의 방법에 따라 ml 당

ecotrophic virus의 수는 XC plaque assay에 의해 결정하였다. 즉, 24 well plate의 well 당 5 × 10⁴개의 XC-1 세포를 3% FBS-DMEM 배지로 37°C CO₂ 배양기 내에서 1일간 배양하였다. 100-1,000배 희석한 sample 상청과 5 µg/ml의 polybrene를 추가한 후 다시 3일간 더 배양하였다. 배양액을 제거하고 자외선을 40초간 조사하였다. 5% FBS-DMEM 배지에 well 당 5 × 10⁵개의 XC-1 세포를 추가한 후 1일간 더 배양하고 배양액을 교환하였다. 배양액을 비운 후 well 당 3 ml의 PBS를 가한 후 3-5분간 배양하고 PBS를 비웠다. 2-3 ml의 염색액을 가한 후 10분간 배양하고 수세한 다음 건조시킨 후 형성된 plaque 수를 계산하여, ml 당 5 × 10⁴ plaque 수가 되도록 희석하여 사용하였다.

C57BL/6 마우스에 LP-BM5 MuLV의 감염

분리한 virus를 마우스의 복강에 0.2 ml 주사하고, 4주 후 면역억제를 관찰한 후 실험에 사용하였다. 면역억제 여부는 비장과 임파절의 크기가 증가한 것을 육안적으로 판단하였다.

가시아메바 분리주

6종 10분리주의 가시아메바를 25°C 또는 37°C로 배양하여 감염 실험에 사용하였다 (Table 1).

가시아메바 분리주의 실험적 감염

C57BL/6 마우스 200마리를 한 군에 10마리씩 20군으로 나누어 가시아메바 각 분리주의 영양형 1 × 10³개를 비강 내 또는 정맥 내 주입으로 감염시켰다. 대조군 마우스 10마리는 생리식염수를 동량 정맥 내 주입하였다.

마우스의 사망률 및 병리조직학적 비교

가시아메바 중간, 동일 종내에서 유래가 다른 주사이, 동일 주내의 배양 온도 차이에 따른 마우스

Table 1. Strains and origin of *Acanthamoeba* used in experimental infection

Species	Strain	Origin
<i>A. healyi</i>	OC-3A	GAE
<i>A. culbertsoni</i>	A-1	tissue culture
<i>A. royreba</i>	OR	tissue culture
<i>A. lenticulata</i>	PD2S	swimming pool
<i>A. polyphaga</i>	Nagington	keratitis
	Jones	keratitis
	KA/S3	soil
<i>A. castellanii</i>	Ma	keratitis
	Chang	fresh-water
	KA/S2	soil

의 사망률을 비교하였다. 병리조직학적 연구는 가시아메바의 주 기생부위인 폐와 뇌에 국한시켰다. 적출한 폐와 뇌의 육안적 및 HE 염색 후 현미경적 관찰로 실험적 가시아메바 감염의 병리소견을 대조군과 비교하였다.

결 과

LP-BM5 MuLV 감염마우스의 비장 및 임파절의 육안적 소견

바이러스 감염 4주 후, MAIDS 모델의 특징적인 육안적 병리소견인 비장 종대와 경부, 장간막, 흉부 임파절 종대를 관찰할 수 있었다 (Fig. 1). 따라서, LP-BM5 MuLV에 의해서 면역기능이 충분히 저하되었다고 판단되어 다음 실험을 계속하였다.

배양 온도 차이에 따른 가시아메바 virulence의 변화

가시아메바 10 분리주를 각각 25°C와 37°C에 적응시켜 마우스 비장 내 접종한 결과 배양 온도에 따른 병독력의 유의적 차이는 인정할 수 없었다

(Table 2).

Table 2. Difference in mortality of mice according to the culture temperature of *Acanthamoeba*^{a)}

<i>Acanthamoeba</i>		Number of mice died	
Species	Strain	25°C ^{b)}	37°C
<i>A. healyi</i>	OC-3A	8	10
<i>A. culbertsoni</i>	A-1	7	7
<i>A. royreba</i>	OR	6	4
<i>A. lenticulata</i>	PD2S	3	3
<i>A. polyphaga</i>	Nagington	7	6
	Jones	7	8
	KA/S3	2	2
<i>A. castellanii</i>	Ma	5	5
	Chang	4	2
	KA/S2	1	1

^{a)}Ten mice were infected in each group.

^{b)}Culture temperature.

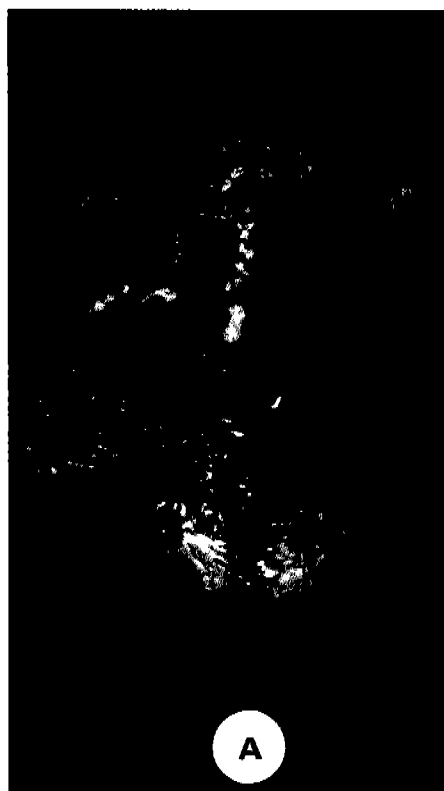


Fig. 1. A. Gross finding of a C57BL/6 mouse 4 weeks after infection with LP-BM5 MuLV. Lymph nodes are enlarged in cervical and inguinal areas (arrows) and spleen is also enlarged (arrow heads). **B.** Control mouse.

감염 경로 및 가시아메바 분리주에 따른 마우스 치사율의 차이

A. healyi OC-3A 영양형 1×10^3 개를 비강 내 감염시킨 MAIDS 마우스 10마리는 감염 후 81-180일 사이에 모두 사망하였으며, 같은 수의 영양형으로 정맥 내 주입하여 감염시킨 마우스 10마리는 감염 후 5-9일 사이에 8마리가 사망하여 이번 실험에 사용된 10 분리주 중 가장 높은 치사율을 나타내었다 (Fig. 2 & Table 3). *A. culbertsoni* A-1 영양형을 비강 내 감염시킨 경우, 감염 후 70-174일 사이에 8마리가 사망하였으며 정맥 내 주입하여 감염시킨 마우스는 감염 후 9-159일 사이에 6마리가 사망하였다 (Fig. 2). *A. polyphaga* Jones, Nagington, *A. royreba* OR 및 *A. castellanii* Ma주로 비강 내 또는 정맥 내 감염시킨 마우스 20마리는 감염 후 50-180일 사이에 각각 14마리, 13마리, 10마리, 그리고 10마리가 사망하여 중등도의 사망률을 보였다 (Fig. 3). *A. castellanii* Chang, *A. lenticulata* PD2S, *A. polyphaga* KA/S3 및 *A. castellanii* KA/S2주로 비강 내 또는 정맥 내 주입하여 감염시킨 마우스 20마리는 감염 후 70-180일 사이에 각각 6마리, 6마리, 4마리, 그리고 2마리가 사망하여 비교적 낮

은 사망률을 나타내었다 (Fig. 3).

사망한 마우스 폐 및 뇌의 육안적 소견

사망한 마우스 폐의 육안적 소견은 *A. lenticulata* PD2S와 *A. castellanii* KA/S2를 제외한 나머지 가시아메바 분리주에서 감염 경로 또는 사망일수에 관계없이 부종, 충혈, 출혈 및 만성적 염증 소견을 나타내었다 (Fig. 4A). 그러나 *A. lenticulata*나 *A. castellanii* KA/S2주로 감염시킨 후 사망한 마우스의 폐가 정상인 경우도 있었다 (Fig. 4B). 사망한 마우스 뇌의 육안적 소견은 가시아메바 종간에 상당한 차이가 있었다. *A. healyi* OC-3A로 감염시켜 사망한 마우스의 뇌는 비강 내로 가시아메바를 주입한 경우 충혈 또는 부종을 보이기도 했으나 뇌가 육안적으로 정상적인 마우스도 있었다. 정맥 내로 주입한 경우에는 모두 부종 또는 충혈의 소견을 보였다 (Fig. 4C). *A. culbertsoni* A-1로 감염시켜 사망한 마우스의 뇌는 비강 내로 가시아메바를 주입한 경우 한마리에서 부종이 관찰되었고 나머지 마우스의 뇌는 육안적으로 정상적이었다. 정맥 내로 주입한 경우에는 사망한 여섯마리 중 세마리에서 부종 또는 충혈의 소견을 보였고 나머지는 정상이었다. 그 외의 가시아메바로 감염시켜 사망한 마우스의 뇌는 모두 감염 경

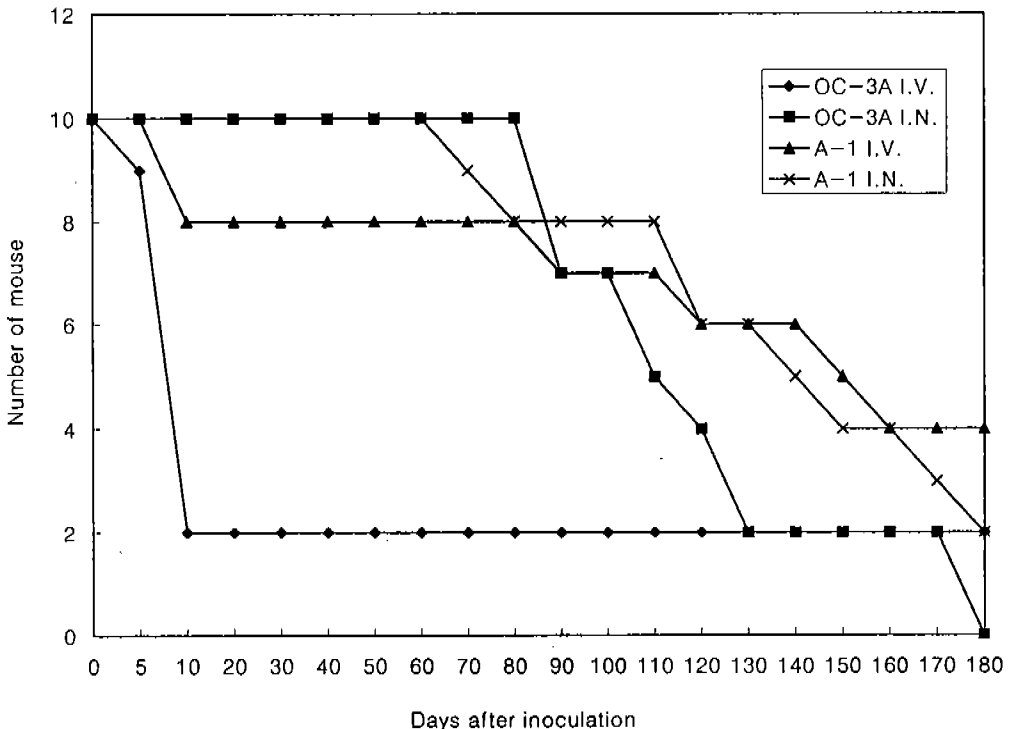


Fig. 2. Mortality curve of mouse infected with *Acanthamoeba healyi* OC-3A and *A. culbertsoni* A-1 strain by intravenous (I.V.) or intranasal (I.N.) inoculation.

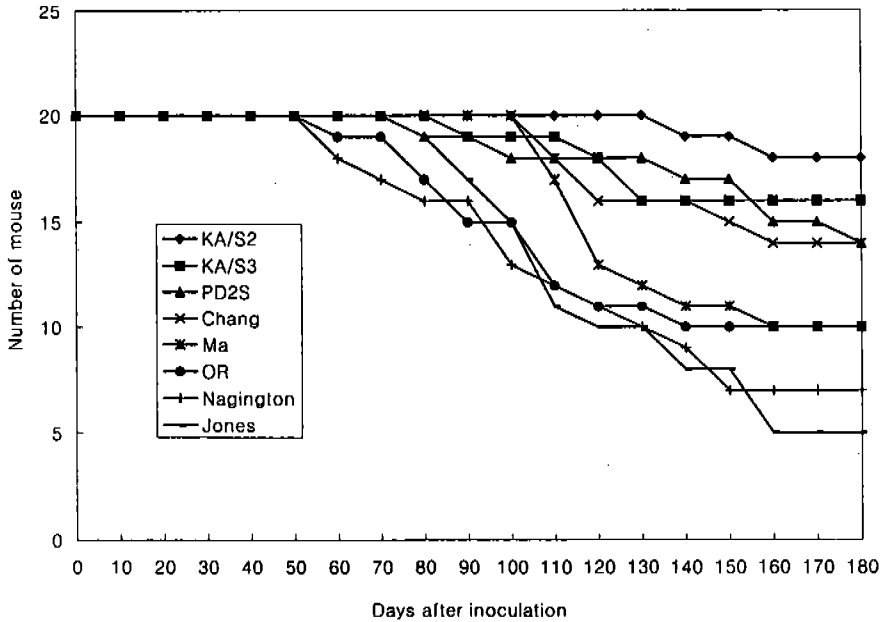


Fig. 3. Mortality curve of mouse infected with eight strains of *Acanthamoeba*.

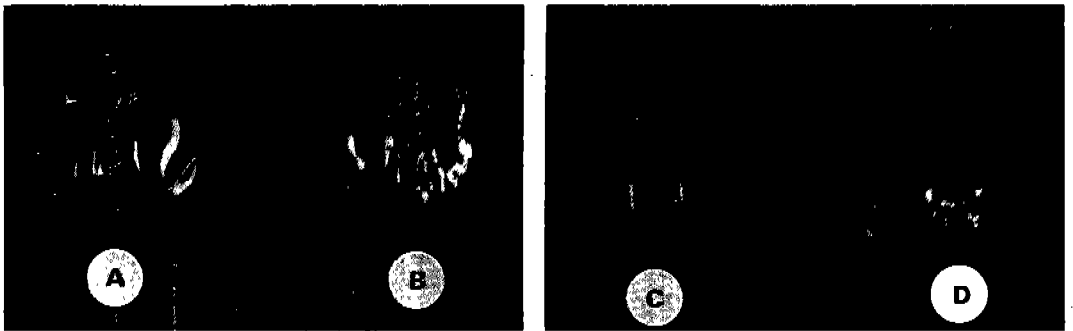


Fig. 4. Gross findings of mouse lungs and brains. **A.** Lung of the mouse infected intranasally with *Acanthamoeba healyi* OC-3A. Severe hemorrhage and inflammation are observed. **B.** Lung of the mouse infected intranasally with *A. castellanii* KA/S2. **C.** Brain of the mouse infected intravenously with *A. healyi* OC-3A. Edema and hemorrhage are observed. **D.** Brain of the mouse infected intravenously with *A. castellanii* KA/S2.

로나 사망 일수에 관계없이 정상이었다 (Fig. 4D).

마우스 폐 및 뇌의 병리조직학적 소견

사망한 마우스 폐의 병리학적 소견은 광범위한 염증세포의 침윤과 괴사를 나타내었다 (Fig. 5A). 일부 조직 절편에서는 염증세포 사이의 가시아메바를 관찰할 수 있었고 (Fig. 5B), 혈관의 확장과 출혈도 종종 관찰되었다. OC-3A주로 감염시켜 사망한 마우스 뇌의 병변은 posterior fossa structure, midbrain, hippocampus 및 후두엽 등 여러 부위에서 관찰되었다. 혈관 내 혹은 혈관 주변에서 가

시아메바 영양형이 관찰되었고, 가시아메바 주위에는 microglia, histiocyte, 임파구의 침윤을 관찰할 수 있었다 (Figs. 6A & B).

고 찰

이번 연구에서 가시아메바의 배양 온도에 따른 병독성의 차이는 관찰되지 않았다. 실험에 사용된 가시아메바 10 분리주는 모두 37°C에서 비교적 잘 적응하였으나, 37°C 이상의 온도에 적응할 수 있는 모든 가시아메바가 면역결핍 마우스 모델에서

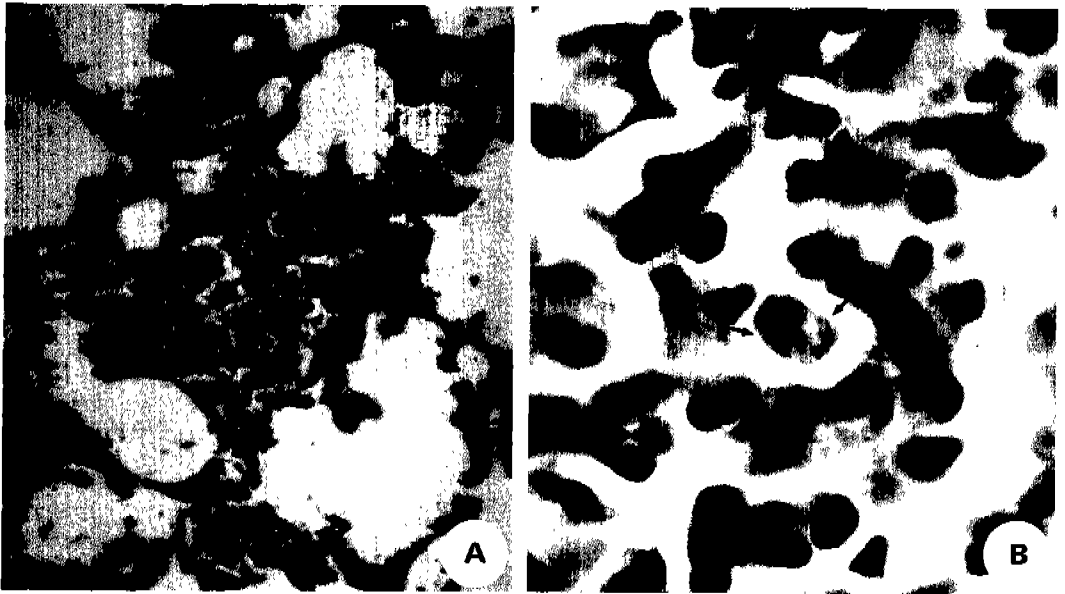


Fig. 5. Light microscopic findings of mouse lung infected with *Acanthamoeba healyi* OC-3A. **A.** Severe inflammation and thickening of interstitium are observed. $\times 800$. **B.** Magnification of A. The trophozoite of *Acanthamoeba* (arrows) is observed. $\times 4,000$.

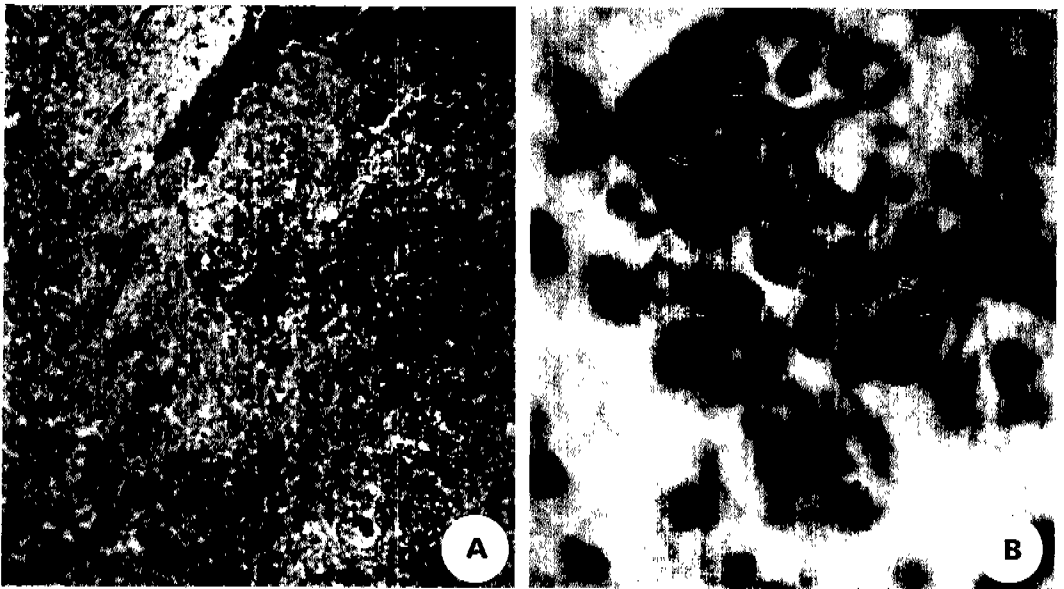


Fig. 6. Light microscopic findings of mouse brain infected intravenously with *Acanthamoeba healyi* OC-3A. **A.** Severe inflammation is observed in cerebral area. Many inflammatory cells infiltrate around small blood vessels. $\times 400$. **B.** Magnification of A. The trophozoite of *Acanthamoeba* (arrows) surrounded by small inflammatory cells has typical bull's eye shaped nucleus (arrow heads) and many vacuoles in the cytoplasm. $\times 4,000$.

심각한 폐렴이나 뇌염을 일으키지는 않았다. 면역 결핍 마우스에서 폐렴이나 뇌염을 일으키는 능력은

가시아메바 분리주마다 큰 차이가 있었는데, *A. healyi* OC-3A와 *A. culbertsoni* A-1주는 이미 육

Table 3. Difference in mortality of mice according to inoculation route of *Acanthamoeba*^{a)}

<i>Acanthamoeba</i>		Number of mice died	
Species	Strain	intranasal ^{b)}	intravenous
Control ^{c)}	—	—	0
<i>A. healyi</i>	OC-3A	10	8
<i>A. culbertsoni</i>	A-1	8	6
<i>A. royreba</i>	OR	5	5
<i>A. lenticulata</i>	PD2S	3	3
<i>A. polyphaga</i>	Nagington	8	5
	Jones	8	7
	KA/S3	2	2
<i>A. castellanii</i>	Ma	6	4
	Chang	3	3
	KA/S2	1	1

^{a)}Ten mice were infected in each group.

^{b)}Inoculation route.

^{c)}Ten mice were intravenously injected with physiologic saline.

아종성 뇌염을 일으킬 수 있다고 증명된 분리주들로 이번 실험에서도 아주 높은 치사율을 보였으나, 국내 토양에서 분리된 가시아메바 *A. castellanii* KA/S2주와 *A. polyphaga* KA/S3주는 매우 낮은 치사율을 보였다. *A. healyi* OC-3A주는 25°C에서 장기간 배양하여도 80%의 마우스 치사율을 나타내어 병원성 가시아메바는 비교적 저온의 환경에서 인체에 침투하여도 숙주의 면역기능에 따라 병을 일으킬 수 있을 것으로 판단되었다. AIDS 환자의 뇌에서 분리한 (Moura *et al.*, 1992) *A. healyi* OC-3A주가 가장 높은 치사율을 나타낸 것은 분리주 자체의 병원성이 강할 뿐만 아니라 다른 분리주에 비하여 시험관 내 배양기간이 짧아 virulence의 약화가 적었기 때문이라고 추측된다. *A. culbertsoni* A-1주도 비교적 높은 치사율을 나타내었으나 오랜 기간의 시험관 내 배양으로 약독화되어 *A. healyi* OC-3A주에 비해 낮은 마우스 치사율을 나타낸 것으로 추측되었다. *A. healyi* OC-3A주를 비강 내 점적하였을 때보다 정맥 내 주사하였을 때 마우스의 치사율은 낮았으나 사망한 마우스 8마리가 모두 급성기 (5-9일)에 사망하였고, 뇌의 육안적 병리소견도 부종과 충혈의 소견을 나타내었다. 이는 소수의 가시아메바 영양형을 비강 내 점적으로 감염시킬 경우, 가시아메바가 일단 폐에서 병변을 일으킨 후 혈류를 타고 뇌에 침투하게 되어 비교적 만성적 경과를 거치는 것에 비해 정맥 내 주사에 의한 감염은 거의 동시에 뇌와 폐에 병변을 야기하기 때문인 것으로 생각되었다.

아메바 감염으로 인해 사망한 MAIDS 마우스의 대부분이 폐의 염증성 변화를 나타낸 반면 뇌에서의 염증성 소견을 나타낸 마우스는 소수에 불과하

였다. 이 결과는 폐에서의 병변 형성이 육아종성 뇌염에 선행한다는 것 (Culbertson *et al.*, 1958 & 1959; Martinez *et al.*, 1975)과 일치하는 것으로, 면역결핍 마우스는 폐의 심한 염증으로도 사망할 수 있을 것으로 추측된다. 뇌의 조직병리학적 소견을 볼 때 일부 마우스에서만 국소적 염증이 광학현미경으로 관찰되었고, 조직 절편에서 아메바를 발견하는 것은 매우 어려웠다. 그러나 사망한 일부 마우스의 뇌를 균질화하여 배양한 경우 아메바가 검출되었다.

소수의 아메바에 의한 국소적 뇌염 혹은 광범위한 폐조직의 손상 중 어느 쪽이 마우스의 직접적인 사망 원인인지는 알 수 없으나, 이번 실험에서 관찰된 조직 손상의 정도로 보아 뇌의 염증없이도 마우스가 사망할 만큼 폐 조직의 손상이 심하였다.

이번 연구에서 면역결핍 마우스를 사용하였음에도 지금까지의 다른 연구자들의 결과에 (Martinez *et al.*, 1975) 비하여 사망률이 낮게 나타난 것은 적은 수의 (1×10^3) 아메바 영양형을 투여했기 때문으로 추측된다. 또한 다른 연구자들은 대부분 3-4주령의 어린 마우스를 사용하였고, 이번 연구에서는 8주령의 마우스를 4주간 면역결핍을 유도한 후 12주령에 실험적 감염을 시도하였기 때문에 비특이적 연령 저항이 가시아메바 감염에 방어적 역할을 하였을 가능성도 배제할 수 없다. 실제 면역결손 환자의 체내에 침투할 때의 가시아메바의 수는 실험적 감염에서 사용하는 영양형의 수보다 훨씬 적다. 적은 수의 가시아메바가 환자의 체내에 침투하여 증식한 후 병변을 일으킨다는 점을 고려하면 이번 실험의 성적은 면역결손 환자에서의 가시아메바성 감염의 임상적 경과가 다양할 것이라는

것을 예측하게 한다. 즉, 소수의 가시아메바가 인체에 침투하였을 때 가시아메바 분리주에 따라 임상적 경과에 상당한 차이가 있음을 시사한다. 이것은 소수의 가시아메바가 병을 유발할 만큼 증식하는데 걸리는 시간이 분리주 마다 다를 것이며, 또 가시아메바의 병독성도 분리주간에 차이가 있을 것이므로 실제 환자에서의 임상적 경과를 추측하기가 쉽지 않을 것이다.

가시아메바 분리주마다 면역결핍 마우스에 대한 병독성이 다르게 나타난 것은 가시아메바의 병독성과 침투력이 분리주마다 다르기 때문으로 판단되며, 이 병독성과 침투력은 유전적으로 결정된다고 할 수 있다. 최근 일부 학자들은 가시아메바의 단백질분해효소가 병인 기전에 중요한 역할을 할 것으로 추측하여⁷ 이 분야의 연구를 시도하고 있다 (Mitro *et al.*, 1994; Park and Song, 1996). 폐의 주요 구성 성분이 elastin이라는 점을 고려해볼 때 elastin을 분해하는 serine계 단백질분해효소가 병인 기전에 중요한 역할을 할 것이라고 추측할 수 있다. 즉 가시아메바의 병인 능력은 온도 적응 능력이 아닌 다른 virulence factor들에 의해 결정된다고 생각된다.

이번 연구에서 MAIDS 모델이 육아종성 아메바성 뇌염의 병리학적 모델로 적합하다는 것을 알게 되었고, 이 모델을 이용한 가시아메바 감염의 진단 및 치료 연구가 추후 시행되어야 할 것이다.

참고문헌

Alak JI, Wolf BW, Mdurvwa EG, Pimentel-Smith GE, Adeyemo O (1997) Effect of *Lactobacillus reuteri* on intestinal resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Dis* **175**(1): 218-221.

Chattopadhyay SK, Morse III HC, Makino M, Ruscetti SK, Hartley JW (1989) Defective virus is associated with induction of murine retrovirus-induced immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **86**: 3862.

Culbertson CG, Smith JW, Cohen HK, Minner JR (1959) Experimental infection of mice and monkey by *Acanthamoeba*. *Am J Pathol* **35**: 185-197.

Culbertson CG, Smith JW, Minner JR (1958) *Acanthamoeba* observations on animal pathogenicity. *Science* **127**: 1506.

De Jonckheere JF (1991) Ecology of *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* **13**(s5): s385-s387.

Doherty TM, Giese N, Morse HC III, Coffman RL (1997) Modulation of murine AIDS-related pathology by concurrent antibody treatment

and coinfection with *Leishmania major*. *J Virol* **71**(5): 3702-3709.

Eckwalenga M, Marussig M, Tavares MD, *et al.* (1994) Murine AIDS protects mice against experimental cerebral malaria: Down-regulation by interleukin 10 of a T-helper type I CD4+ cell-mediated pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 8097-8101.

Herbert C, Morse HC III, Sisir KC, *et al.* (1992) Retrovirus-induced immunodeficiency in the mouse: MAIDS as a model for AIDS. *AIDS* **6**: 607-621.

Jolicoeur P (1991) Murine acquired immunodeficiency syndrome (MAIDS): an animal model to study the AIDS pathogenesis. *FASEB J* **5**: 2398-2405.

Martinez AJ (1980) Is *Acanthamoeba* encephalitis an opportunistic infection? *Neurology* **30**: 567.

Martinez AJ (1987) Amphizoic amoeba: human pathology. p183-186, Piccin, Italy.

Martinez AJ, Markowitz SM, Duma RJ (1975) Experimental pneumonitis and encephalitis caused by *Acanthamoeba* in mice: pathogenesis and ultrastructural features. *J Infect Dis* **131**: 692-699.

Mitro K, Bhagavathiamma A, Zhou OM, *et al.* (1994) Partial characterization of the proteolytic secretion of *Acanthamoeba polyphaga*. *Exp Parasitol* **78**: 377-385.

Moura H, Wallace S, Visvesvara GS (1992) *Acanthamoeba healyi* N. Sp. and the isoenzyme and immunoblot profiles of *Acanthamoeba* spp., Group 1 and 3. *J Protozool* **39**: 573-583.

Park KW, Song CY (1996) Purification and characterization of a serine proteinase from *Acanthamoeba culbertsoni*. *J Biochem Mol Biol* **29**: 455-461.

Pussard M, Pons P (1977) Morphologie de la paroi kystique et taxonomie du genre *Acanthamoeba* (Protozoa, Amoebida). *Protistologica* **13**: 557-598.

Rowe WP, Pugh WE, Hartley JW (1970) Plaque assay techniques for murine leukemia viruses. *Virology* **42**: 1350.

Sison JP, Kemper CA, Loveless M, McShane D, Visvesvara GS, Deresinski SC (1995) Disseminated *Acanthamoeba* infection in patients with AIDS: Case reports and review. *Clin Infect Dis* **20**: 1207-1216.

Visvesvara GS (1991) Classification of *Acanthamoeba*. *Rev Infect Dis* **13**(s5): s369-s372.

Yee ST, Abe E, Okada Y, *et al.* (1997a) A polypeptide encoded within the murine AIDS defective virus stimulates primary proliferation of CD8⁺ T cells. *Immunol Letters* **55**: 93-98.

Yee ST, Okada Y, Ogasawara K, *et al.* (1997b) MHC class I presentation of an exogenous polypeptide antigen encoded by the murine AIDS defective virus. *Microbiol Immunol* **41**(7): 563-570.

=Abstract=

Comparison of virulence by *Acanthamoeba* strains in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome

Hyun-Hee KONG¹⁾, Sung-Tae YEE²⁾ and Dong-Il CHUNG¹⁾*

*Department of Parasitology*¹⁾, Kyungpook National University School of Medicine, Taegu 700-422.

*Department of Biology*²⁾, Sunchon National University College of Natural Science, Suncheon, Chonnam 540-070, Korea

The pathogenic potential of *Acanthamoeba* strains was evaluated by experimental infection of murine AIDS (MAIDS) model. C57BL/6 mice were induced to immunocompromized state by intraperitoneal injection of LP-BM5 MuLV and revealed the typical splenomegaly and lymphatic enlargement of axillar and inguinal regions on necropsy 4 weeks after viral infection. Although there was no significant difference in the mortality rate of MAIDS mouse according to the culture temperature, it was very different in the mortality rate from strain to strain of *Acanthamoeba*. *A. healyi* OC-3A strain isolated from the brain of a GAE patient showed the highest mortality rate and *A. culbertsoni* A-1 strain from tissue culture was the second. KA/S3 and KA/S2 strains isolated from soil revealed very low virulence. The mice infected by intranasal inoculation of *Acanthamoeba* showed relatively chronic course than intravenous inoculation. The gross findings of lungs and brains from infected mice were variable among mice. On the microscopic observations, the lungs showed much more severe inflammation and necrosis than the brains microscopically. This MAIDS model would be useful to study the opportunistic protozoan infections of AIDS patients. In the light of these results, the pathogenic potential and the virulence of *Acanthamoeba* may be determined genetically.

[Korean J. Paristol. 36(1): 23-31, March 1998]

* Corresponding author (e-mail: dichung@bh.kyungpook.ac.kr)