

Cellular and Systemic Interactions of *Orientia tsutsugamushi* with Mammalian Host

Se-Yoon Kim, Myung-Sik Choi and Nam-Hyuk Cho*

Department of Microbiology and Immunology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Scrub typhus is an acute febrile illness caused by *Orientia tsutsugamushi* infection and one of main causes of febrile illness in the Asia-Pacific region. It has been estimated that one billion people are at risk and one million new cases arise each year in the endemic region. Despite of aggressive attempts to develop a prophylactic vaccine against scrub typhus during last several decades, all approaches have failed to generate long lasting immunity. In addition, little is known about the immunological pathogenesis of scrub typhus. In this review, we summarized recent findings of cellular and systemic interaction of *O. tsutsugamushi* with mammalian host, especially focusing on the molecular basis of intracellular invasion and immunological changes observed during the bacterial infection.

Key Words: *Orientia tsutsugamushi*, Scrub typhus, Immune responses, Intracellular invasion

서 론

쯔쯔가무시병(scrub typhus)은 세포 내 절대기생세균인 *Orientia tsutsugamushi* 균의 감염에 의해 발생하는 급성 열성 질환이다 (1). 야생에 살고 있는 털진드기(*Leptotrombidium* species)에서 난소전파(transovarian transmission)를 통해 자연계에서 전파되고 있으며, 감염된 털진드기가 사람을 물어 채액을 흡입하는 과정에서 침샘에 존재하던 균이 인체 감염을 일으키게 된다. 쯔쯔가무시병은 우리나라를 포함하여 일본, 중국, 인도, 동남아시아 지역, 그리고 호주 북부 지역에서만 발생하고 하고 있는데, 이는 *O. tsutsugamushi*를 전파하는 털진드기 종들이 이 지역에서 서식하기 때문인 것으로 알려져 있다 (2). 이 지역에서 매년 약 백만 명의 환자가 발생하고 있는 것으로 추정되고 있으며 (3), 가을철에만 주로 환자가 발생하는

우리나라의 경우, 2000년대 초반에 환자가 급격히 증가하여 현재는 매년 약 6천명의 환자 발생이 전국적으로 보고되고 있다 (4). 최근에는 인도 (5), 중국 (6) 등지에서도 쯔쯔가무시병의 심각한 outbreak가 종종 보고되고 있으며, 기존에는 발생이 보고되지 않았던 중국 북부 지역 및 중동 지역에서도 환자 발생이 확인되고 있다 (7, 8). 또한 유행지역으로 국제여행을 다녀온 여행객들의 쯔쯔가무시병 감염도 보고되고 있어 이에 대한 대비가 필요한 상황이다 (9).

쯔쯔가무시병은 항생제 처방을 통해 쉽게 치료가 가능하지만, 초기 증상이 유사한 다른 급성 열성 질환들과 조기 감별 진단이 용이하지 않아 항생제 치료가 늦어질 경우 심각한 전신성 염증 질환을 유발할 수 있다 (10). 항생제 치료를 받지 못할 경우, 유행지역 및 감염균의 유전형, 그리고 환자의 면역능에 따라 약 50%에 달하는 치사율이 보고되기도 하였으며 (11), 항생제 치료 효과가 잘 나타나

Received: October 2, 2012/ Revised: October 26, 2012/ Accepted: October 30, 2012

*Corresponding author: Nam-Hyuk Cho. Department of Microbiology and Immunology, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea.

Phone: +82-2-740-8392, Fax: +82-2-743-0881, e-mail: chonh@snu.ac.kr

**This study was supported by grants (A111503) from the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

지 않는 임상 예들도 보고되고 있어 백신 개발의 필요성이 지속적으로 제기되고 있다 (12).

쯔쯔가무시병 환자의 임상적 특징으로는 발열, 오한, 두통과 전신쇠약감이 나타나며, 우리나라의 경우 약 90%의 환자에서 털진드기에 물린 자리에 가피가 관찰된다 (13). 발병 초기에 적절한 항생제 치료를 받지 못할 경우, 폐렴, 급성 신부전, 뇌수막염, 뇌염, 위장관 출혈 등, 다양한 장기의 기능부전이나 과중성 혈관내응고를 유발하여 사망에 이르게 한다 (14). 이렇게 다양한 장기에서 병리학적 변화를 유발하는 이유는 다른 리케치아균들과 마찬가지로 *O. tsutsugamushi* 균이 혈관내피세포에 감염하여 국소적인 또는 전신성 혈관염을 일으키는 것으로 알려져 있기 때문이다 (15). 하지만 최근 환자의 가피를 면역염색법으로 조직 검사한 결과, 이 세균이 주로 활성화된 큰포식세포와 수지상세포에 주로 감염되어 있고 혈관내피세포에는 거의 감염되어 있지 않은 사실이 보고되었다 (16). 생체 외 실험실 감염이나 실험동물 감염에서는 큰포식세포 (17), 증성구 (18), 수지상세포와 같은 포식세포뿐만 아니라 포식작용이 없는 혈관내피세포 (19)나 섬유모세포, 상피세포 (20)에도 감염되어 활발하게 증식할 수 있다.

쯔쯔가무시병의 병인 기전은 생체 외 실험이나 생쥐 감염모델을 이용해 주로 연구되어 오고 있으며, 백신 개발 연구가 오랜 기간 시도되어 왔다. 하지만, 아직까지 효과적인 백신이 개발되지 못하고 있는데, 이는 이 세균의 주요 막항원인 TSA56 단백질의 유전적 변이가 매우 다양하고, 사람을 포함한 영장류에서 백신에 의한 면역 기억이 1년 이상 지속되지 못하여 방어면역을 유도할 수 없었기 때문이다 (12). 본 리뷰에서는 최근 발표된 연구 논문들을 통해 밝혀진 *O. tsutsugamushi*에 의한 병인 기전을 정리하였다.

*O. tsutsugamushi*의 숙주세포 침입 기전

세포 내 절대기생세균인 *O. tsutsugamushi*는 진핵세포의 세포질 내에서 이분법을 통하여 복제된다. 이를 위해 숙주세포의 세포질 내로 침입하는 과정을 거쳐야 하며, 전자현미경 관찰을 통한 이전에 보고에 의하면, 부착 (adhesion), 포식유도(induced phagocytosis), 그리고 탈엔도솜(endosomal escape) 과정을 거쳐 세포질 내로 이동한다 (21). 포식된 세균들은 감염 2시간 내에 pH 변화에 의존적

으로 엔도솜에서 이탈하여 세포질로 유리되며 (22), 탈출한 세균들은 미세관(microtubule) 구조에 결합하여 핵 주변에 존재하는 microtubule-organizing center로 이동하여 복제한다 (23, 24) (Fig. 1). 현재까지 밝혀진 *O. tsutsugamushi*의 세포 수용체는 heparan sulfate proteoglycans (HSPGs)과 integrin 분자가 있다. HSPGs는 당화된 세포막 단백질로, heparan sulfate glycosaminoglycan이 단백질과 결합된 형태로 다양한 세포 표면에 발현되어 있다. Heparan sulfate의 합성이 결손된 돌연변이 Chinese hamster ovarian 세포주는 wild type 세포주에 비해 *O. tsutsugamushi*에 훨씬 덜 감염되는 것이 확인되었다 (25). 또한 감염배지에 heparan sulfate나 heparin을 첨가해 주면 농도 의존적으로 이 세균의 숙주세포 감염을 억제하는 것이 관찰되었으며, ³⁵S-labelled heparin이 *O. tsutsugamushi* 입자에 결합하는 것도 확인되었다 (25). Syndecan 단백질은 HSPGs 중에서 포유동물세포의 표면에 가장 많이 발현되어 있는 것으로, 이 단백질 중에서 특히 Syndecan-4가 *O. tsutsugamushi*의 세포 내 침입에 관여하는 것이 확인되기도 하였다. Syndecan-4를 과발현하거나 발현을 저해한 REF 세포주에서 이 세균의 숙주세포 침입이 Syndecan-4의 발현양에 비례하여 증가하는 것이 보고되었으며, 재조합 Syndecan-4 단백질을 감염배지에 첨가하였을 때 *O. tsutsugamushi*의 감염을 억제하는 것도 관찰되었다 (26). 최근에는 HSPG인 Syndecan-4 이외에도 integrin $\alpha 5 \beta 1$ 분자가 *O. tsutsugamushi*의 감염과정에 관여하는 것이 확인되었다 (20). *O. tsutsugamushi*가 HeLa 세포주에 감염될 때 integrin $\alpha 5 \beta 1$ 분자와 co-localization하는 것이 관찰되었으며, 감염 직후 integrin $\alpha 5 \beta 1$ 의 downstream 신호전달 분자인 focal adhesion kinase, src kinase, 및 RhoA GTPase의 활성화가 유도된다 (20). Protein tyrosine kinase나 RhoA GTPase의 활성을 억제할 경우에는 이 세균의 감염이 유의하게 감소하였다 (20). 이 신호전달 체계에 의해 활성화된 신호경로는 *O. tsutsugamushi* 균의 감염 부위에서 actin 세포골격 재배열을 통한 membrane protrusion을 유도함으로써 비포식세포 감염 시 관찰되는 포식유도를 유발하는 것이 증명되었다 (20).

숙주세포의 수용체와 결합하는 *O. tsutsugamushi*의 세균 리간드에 대한 연구도 최근 진전을 보이고 있다. 이 세균의 주요 막단백질인 TSA56 단백질이 세포외기질 단백질인 fibronectin과 결합하는 것이 보고되었는데, 이러한 결합이 세균의 세포 내 침입을 유의하게 증가시키는 것이 확

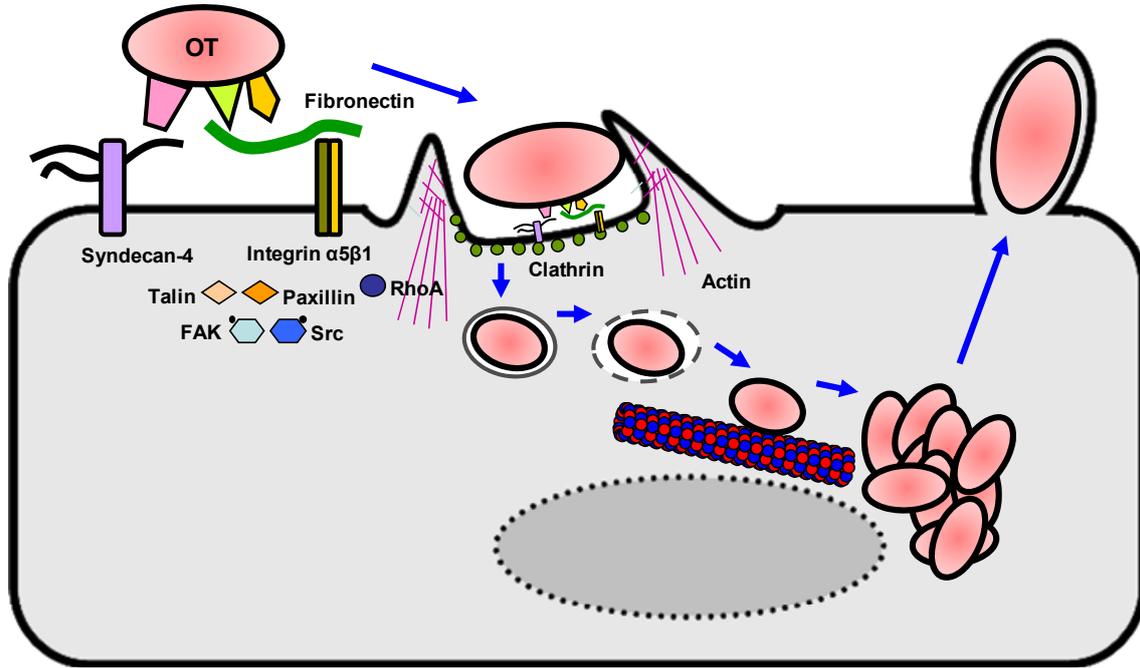


Figure 1. Hypothetical model for the intracellular invasion of *O. tsutsugamushi*. *O. tsutsugamushi* (OT) surface molecules (e.g., TSA56 and ScaC) mediate bacterial adhesion to host cells by binding to host-specific receptors, such as Syndecan-4 and fibronectin. The interaction between *O. tsutsugamushi* and fibronectin may mediate the engagement of integrins, which subsequently may activate downstream signaling molecules, such as FAK, Src kinase, and RhoA GTPase. Signaling adapters, such as talin and paxillin, are recruited to the site of infection. These signaling events consequently induce the internalization of *O. tsutsugamushi* into non-phagocytic host cells, which involves the clathrin-mediated endocytic pathway. The bacteria subsequently travel through the early and late endosomes and escape from the endosomal compartment within 2 h after infection. Cytosolic *O. tsutsugamushi* might move to microtubule organizing center via trafficking through microtubules and replicates in the perinuclear region (24).

인되었다 (27). Fibronectin과 TSA56의 결합은 이 세균 막 단백질의 C-terminal region (aa 243 - 349)에 의해 매개되며, 이 부위를 포함하는 재조합 단백질은 농도 의존적으로 *O. tsutsugamushi*의 세포 내 침입을 억제하였다. 특히 TSA56의 아미노산 312 - 341 부위가 fibronectin과 가장 강한 결합력을 보였으며, 세포 내 침입억제 효과도 가장 높게 나타났다 (20). TSA56 이외에도 이 세균이 보유하고 있는 surface cell antigen (Sca) 단백질들 중에서 ScaC 단백질이 숙주세포 부착에 관여하는 것이 보고되었다 (28). 흥미롭게도 ScaC 단백질이 TSA56과 마찬가지로 fibronectin과 결합하는 것이 확인되었으며 (28), 이러한 결과들을 토대로 하였을 때, *O. tsutsugamushi*는 숙주의 fibronectin 및 integrin 분자들을 포유류의 숙주세포 부착과 침입에 활용하는 것으로 보인다. 이러한 세균의 리간드들과 숙주세포 수용체들의 상호작용은 다양한 신호전달 체계의 활성화를 통하여 이 세균의 숙주세포 침입에 관여할 것으로 추정되고 있으므로 이에 대한 후속 연구를 통하여 보다 심

도 있는 침입 기전 연구가 진행되어야 할 것이다.

O. tsutsugamushi 감염에 대한 선천면역반응

*O. tsutsugamushi*는 피부 감염 후 림프계를 통해 전신으로 퍼져나갈 것으로 추정되고 있었다. 그러나 급성 감염 환자의 혈액에 존재하는 단핵구에서 이 세균이 감지되기 때문에 직접적으로 혈행을 통해 전신으로 퍼져나갈 가능성도 높다 (29). *O. tsutsugamushi* 감염에 대한 선천면역반응 연구는 비교적 기초 단계에 머무르고 있는 실정이지만, 최근 들어 몇 가지 흥미로운 연구 결과들이 발표되고 있다. 우선 *O. tsutsugamushi* 균에 대한 방어면역반응에서 가장 중요할 것으로 여겨지는 세포인 큰포식세포의 감염에 대한 반응이 이전부터 보고되었다. *O. tsutsugamushi*에 감염된 큰포식세포인 J774A.1 세포주에서 전사인자인 NF- κ B의 활성화와 MIP-1 α/β , MIP-2, 그리고 MCP-1 등의 케모카인 발현 증가가 보고되었다 (17). 이 케모카

인들은 감염 부위로 다른 염증세포들을, 특히 단핵구와 림프구를 불러모아 세균을 제거하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 큰포식세포의 활성화를 유발하는 세균 인자는 아직 밝혀지지 않았으며, 이전 보고에 따르면, 열에 안정한 세균성분이 세포를 자극하는 것으로 추정하고 있다 (17). Extracellular signal-related kinase (ERK)와 p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase들을 특이적으로 억제하는 화합물들을 처리하면 케모카인의 발현에 영향을 미치지 않는 것으로 보아 MAP kinase 신호경로는 큰포식세포에서 케모카인 발현에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 그러나, cytochalasin D 처리가 케모카인 발현을 억제하므로 이 세균의 세포 내 이입이 큰포식세포에서의 케모카인 발현에 필요한 것을 확인한 바 있다 (30). 케모카인들 외에도 *O. tsutsugamushi*가 감염된 큰포식세포에서는 TNF- α , IFN- β , IL-1 β 와 같이 선천면역반응에 중요한 사이토카인들이 발현된다 (30, 31). 이전 보고에 따르면, TNF- α 나 IFN- γ 가 처리된 큰포식세포는 *O. tsutsugamushi* 감염에 의한 세포사멸을 막을 수는 없지만 세균의 세포 내 복제를 유의하게 감소시킬 수 있다 (31). 큰포식세포에서 발현되는 케모카인들과 달리, MAP kinase를 억제하면 이 사이토카인들의 발현은 줄어드는 것이 확인되므로 TNF- α 와 IFN- β 의 발현은 MAP kinases 신호경로에 의존적이다 (29, 30). 또한 IFN- β 의 발현이 cytochalasin D에 의해 완전히 억제되는데, 이는 케모카인과 마찬가지로 세균의 숙주세포 내 이입과정이 IFN- β 의 발현에 필수적임을 보여준다 (30). IL-1 β 의 경우, 살아있는 세균만이 큰포식세포에서 그 발현을 유도할 수 있으며, IL-1 수용체 신호전달 경로는 *O. tsutsugamushi* 감염에 대한 효과적인 방어면역에 매우 중요한 것으로 보고되었다 (33). *O. tsutsugamushi* 감염에 의한 IL-1 β 발현은 ASC inflammasome 활성화와 MyD88 신호경로에 의존적이라는 사실이 knock-out mouse 유래의 큰포식세포 감염 실험을 통해 확인되었으며, 이는 IL-1 β 가 발현되기 위해서는 Toll-like receptor 신호전달 경로의 활성화와 inflammasome의 활성화 모두를 필요로 한다는 것을 의미한다 (33).

큰포식세포와 더불어 혈관내피세포도 *O. tsutsugamushi* 감염에 의해 다양한 케모카인과 사이토카인을 발현하는 것으로 보고되었다. MCP-1, IL-8, 그리고 RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted) 등의 케모카인 발현이 HUVEC (human umbilical vascular endothelial cell) 세포주와 HMEC (human dermal

microvascular endothelial cells) 세포주에서 감염에 의해 유도되며, 이러한 발현 증가는 AP-1 전사인자의 활성화에 의존적이다 (19, 34). ECV304 세포주 감염 실험에서는 IL-1 α/β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-32, TNF- α/β 의 발현이 감염에 의해 증가하는 것이 확인되었다 (35). 이 보고에 따르면, *O. tsutsugamushi* 감염에 의한 사이토카인들의 발현 증가는 NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1) knockdown에 의해 감소하는데, 이러한 감소는 다시 IL-32의 처리에 의해 회복될 수 있다. 따라서 ECV304 세포주에서는 NOD1 신호경로에 의한 IL-32의 발현이 다른 염증성 사이토카인들의 발현을 조절하고 있음을 시사하고 있다 (35). NOD-like receptor (NLR) family에 속하는 NOD1은 펩티도글리칸에서 유래한 γ -D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid (meso-DAP)를 인지하여 활성화 되는 것으로 알려져 있는데, *O. tsutsugamushi* 균의 유전자 분석에 의하면 이 성분을 합성하는 유전자들이 거의 존재하는 것으로 확인되었기 때문에 숙주세포의 세포질로 이동한 세균은 NOD1에 의해 인지되어 사이토카인 분비를 유도하는 것으로 추정할 수 있다 (36, 37).

큰포식세포와 혈관내피세포 외에도 선천면역과 적응면역을 연결하는데 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려진 수지상세포가 *O. tsutsugamushi*에 감염되는 사실이 찌꺼기 무시병 환자의 가피 조직 검사를 통해 최근 보고되었다 (16). 피부 감염에 의한 수지상세포의 활성화 및 림프절로의 이동은 이 세균에 대한 적응면역반응 결정하는데 매우 중요하기 때문에, 이에 대한 후속 연구가 필요한 상황이며, *O. tsutsugamushi* 감염에 의한 수지상세포의 활성 조절 기전 연구는 찌꺼기 무시병의 면역 병리를 이해하는데 중요한 단초를 제공할 것이다.

O. tsutsugamushi 감염에 대한 적응면역반응과 면역체계의 변화

O. tsutsugamushi 감염에 대한 방어면역 기전은 생쥐 감염모델에서 주로 연구되어 왔는데, 여러 연구 보고를 통해 세포매개 면역반응이 매우 중요하다고 알려졌다 (12). 항원특이적 T 림프구들이 큰포식세포의 활성화를 유도하여 강력한 세포매개 면역반응을 유도함으로써 감염된 세포들을 제거할 수 있다 (38, 39). 항원특이적 T 림프구의 중요성은 IFN- γ 를 분비하는 T_{H1} 림프구의 수동전달을 통한 방어면역능 획득 시험을 통해서도 확인되었다

Table 1. Summary of leukocyte changes observed during acute and convalescent phase of scrub typhus (52).

	Acute		Convalescent	
Neutrophil	Increase		-	
Monocyte	-		-	
Lymphocyte	Decrease		-	
	CD4 ⁺ T	CD8 ⁺ T	CD4 ⁺ T	CD8 ⁺ T
	Decrease	-	Decrease	Increase
Apoptotic	Increase	Increase	-	Increase
Proliferative	Increase	Increase	-	Increase
Type 1	Decrease	Decrease	-	-
Type 2	-	-	-	-
Treg	Decrease		Decrease	
IL-7Ra ^{low}	Increase		Increase	
PD-1 ^{high}	Increase		Increase	

(40). 또한 쯔쯔가무시병 환자에서 활성화된 cytotoxic CD8 T 림프구들이 증가하는 것이 관찰되었는데, 이는 *O. tsutsugamushi*에 감염된 세포들을 제거하는 중요한 역할을 할 것으로 추정된다 (41). 이러한 세포매개 면역뿐만 아니라 항체에 의한 체액면역반응도 *O. tsutsugamushi*의 숙주세포 침입을 차단하는 등의 중화반응을 통해 방어면역능에 기여하는 것으로 알려져 있다 (12). 하지만 항체에 의한 방어면역은 이 세균의 다양한 혈청형에 매우 특이적인 것으로 보고되었으며 (42), 생성된 항원 특이적 항체의 수명이 비교적 짧고 (43), 불활성화된 세균을 면역하였을 때 방어면역능을 유발할 수 있지만 항체반응은 거의 나타나지 않는다는 사실을 고려하였을 때 (44), 항체반응 자체만으로는 충분한 방어면역을 유도하기 어려운 것으로 생각되고 있다. 따라서 *O. tsutsugamushi* 감염에 대한 효과적인 방어면역능을 위해서는 항체반응과 세포매개 면역반응을 동시에 유도할 수 있어야 한다.

O. tsutsugamushi 감염 시 사람을 포함한 영장류에서 나타나는 면역체계의 변화는 쯔쯔가무시병의 면역 병리 이해 뿐만 아니라, 백신 개발을 위한 기초 전략을 수립하는데 매우 중요한 기초 지식을 제공할 수 있다. 현재까지 수행된 연구들에서는 주로 감염 시 나타나는 혈액 내 사이토카인의 발현 변화 그리고 백혈구들의 아형 및 분포 변화에 집중하여 왔다. 쯔쯔가무시병을 앓고 있는 대부분의 환자들에서 공통적으로 관찰되는 사이토카인 발현 변

화는 IFN- γ 와 IL-10의 증가이다 (45, 46). 이외에도 IL-1 β , IL-12, TNF- α , G-CSF, M-CSF 등의 사이토카인이 쯔쯔가무시병 환자의 혈청 내에 증가되는 것이 보고되었다 (45~48). 이 사이토카인들의 발현 변화는 환자의 감염기간, 병의 중증도, 면역능, 그리고 감염된 세균의 혈청형 및 유전형에 따라 다르게 나타나는 것으로 추정되고 있다. TNF- α 의 경우 병의 중증도와 상관성이 높다는 보고가 있으나 (45), 그렇지 않은 결과도 이전에 발표되었기 때문에 (46) 이와 관련된 보다 체계적인 연구가 필요하다. 한 가지 흥미로운 사실은, 쯔쯔가무시병 환자의 혈액 내 IL-10의 발현양과 검출된 세균 DNA의 양이 양성적인 상관관계를 보이며 (46), 혈중 세균 DNA의 양과 쯔쯔가무시병의 중증도가 매우 밀접하게 연관되어 있다는 사실이 증명되었기 때문에 (49), *O. tsutsugamushi* 감염에 의한 IL-10의 발현 조절에 대한 자세한 기전 연구가 이어져야 할 것이다.

쯔쯔가무시병 환자에서 나타나는 면역세포의 변화는 이 감염 질환의 병인 기전을 이해하는데 역시 중요하다고 생각되고 있으나, 현재까지 소수의 관련 연구 보고가 있었다 (41, 50, 51). 최근 우리 실험실에서는 쯔쯔가무시병 환자들을 급성 감염기와 회복기로 구분하여 이때 나타나는 백혈구들의 변화 양상을 비교 분석하였다 (52). 이에 따르면, 급성 감염 환자에서 중성구의 수가 증가하였으며, T 림프구의 수가 감소하였는데, 특히 CD4⁺ T 림프구의 수가 유의하게 감소한다(Table 1). 그리고 회복기에는 CD8⁺ T 림프구의 수가 증가하였는데, 대부분 활성화된 표현형을 가진 T 림프구들이 증가하였다. 흥미롭게도 급성 감염기에는 T 림프구들의 세포자멸사(apoptosis)와 분열이 동시에 활발하게 일어나는 것이 관찰되었다. 또한 CD4⁺Foxp3⁺CD25⁺ regulatory T 림프구들이 감염기간 동안 현저하게 줄어드는 현상도 확인되었다. 이러한 면역학적 변화는 유행지역의 쯔쯔가무시병 환자들에서 재감염이 자주 관찰되며 (50), 백신 접종에도 불구하고 *O. tsutsugamushi*를 감염시킨 동물 감염모델에서 일차적인 면역억제 상태가 나타나는 것과 밀접한 관련이 있을 것으로 보인다 (53, 54). 감염 초기 면역세포의 변화들이 쯔쯔가무시병의 면역 병리에 어떻게 관련되어 있는지, 그리고 이러한 현상들이 어떠한 기전에 의해서 발생하는 지에 대한 후속 연구가 더 필요한 상황이며, 이를 통해 밝혀진 내용들은 쯔쯔가무시병의 병인 기전을 이해하고 효과적인 백신 개발을 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Seong SY, Choi MS, Kim IS. *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune responses. *Microbes Infect* 2001;3:11-21.
- 2) Kelly DJ, Fuerst PA, Ching WM, Richards AL. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clin Infect Dis* 2009;48: S203-30.
- 3) Watt G, Parola P. Scrub typhus and tropical rickettsioses. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:429-36.
- 4) Kweon SS, Choi JS, Lim HS, Kim JR, Kim KY, Ryu SY, *et al.* Rapid increase of scrub typhus, South Korea, 2001-2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1127-9.
- 5) Singh SI, Devi KP, Tilotama R, Ningombam S, Gopalkrishna Y, Singh TB, *et al.* An outbreak of scrub typhus in Bishnupur district of Manipur, India, 2007. *Trop Doct* 2010;40:169-70.
- 6) Zhang L, Jin Z, Xia S, Zhang J, Li M, Fu X, *et al.* Follow-up analysis on the epidemic strains of *Orientia tsutsugamushi* in the first outbreak of scrub typhus in Henan Province, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38:482-6.
- 7) Zhang S, Song H, Liu Y, Li Q, Wang Y, Wu J, *et al.* Scrub typhus in previously unrecognized areas of endemicity in China. *J Clin Microbiol* 2010;48:1241-4.
- 8) Izzard L, Fuller A, Blacksell SD, Paris DH, Richards AL, Aukkanit N, *et al.* Isolation of a novel *Orientia* species (*O. chuto* sp. nov.) from a patient infected in Dubai. *J Clin Microbiol* 2010;48:4404-9.
- 9) Hendershot EF, Sexton DJ. Scrub typhus and rickettsial diseases in international travelers: a review. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:66-72.
- 10) Koh GC, Maude RJ, Paris DH, Newton PN, Blacksell SD. Diagnosis of scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:368-70.
- 11) Kelly DJ, Richards AL, Temenak J, Strickman D, Dasch GA. The past and present threat of rickettsial diseases to military medicine and international public health. *Clin Infect Dis* 2002; 34:S145-69.
- 12) Chattopadhyay S, Richards AL. Scrub typhus vaccines: past history and recent developments. *Hum Vaccin* 2007;3:73-80.
- 13) Kim DM, Won KJ, Park CY, Yu KD, Kim HS, Yang TY, *et al.* Distribution of eschars on the body of scrub typhus patients: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:806-9.
- 14) Jeong YJ, Kim S, Wook YD, Lee JW, Kim KI, Lee SH. Scrub typhus: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2007;27:161-72.
- 15) Moron CG, Popov VL, Feng HM, Wear D, Walker DH. Identification of the target cells of *Orientia tsutsugamushi* in human cases of scrub typhus. *Mod Pathol* 2001;14:752-9.
- 16) Paris DH, Phetsouvanh R, Tanganuchitcharnchai A, Jones M, Jenjaroen K, Vongsouvath M, *et al.* *Orientia tsutsugamushi* in human scrub typhus eschars shows tropism for dendritic cells and monocytes rather than endothelium. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1466.
- 17) Cho NH, Seong SY, Huh MS, Han TH, Koh YS, Choi MS, *et al.* Expression of chemokine genes in murine macrophages infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Infect Immun* 2000;68: 594-602.
- 18) Rikihisa Y, Ito S. Localization of electron-dense tracers during entry of *Rickettsia tsutsugamushi* into polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1980;30:231-43.
- 19) Cho NH, Seong SY, Choi MS, Kim IS. Expression of chemokine genes in human dermal microvascular endothelial cell lines infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Infect Immun* 2001;69:1265-72.
- 20) Cho BA, Cho NH, Seong SY, Choi MS, Kim IS. Intracellular invasion by *Orientia tsutsugamushi* is mediated by integrin signaling and actin cytoskeleton rearrangements. *Infect Immun* 2010;78:1915-23.
- 21) Urakami H, Tsuruhara T, Tamura A. Penetration of *Rickettsia tsutsugamushi* into cultured mouse fibroblasts (L cells): an electron microscopic observation. *Microbiol Immunol* 1983; 27:251-63.
- 22) Chu H, Lee JH, Han SH, Kim SY, Cho NH, Kim IS, *et al.* Exploitation of the endocytic pathway by *Orientia tsutsugamushi* in nonprofessional phagocytes. *Infect Immun* 2006; 74:4246-53.
- 23) Kim SW, Ihn KS, Han SH, Seong SY, Kim IS, Choi MS. Microtubule- and dynein-mediated movement of *Orientia tsutsugamushi* to the microtubule organizing center. *Infect Immun* 2001;69:494-500.
- 24) Ge Y, Rikihisa Y. Subversion of host cell signaling by *Orientia tsutsugamushi*. *Microbes Infect* 2011;13:638-48.
- 25) Ihn KS, Han SH, Kim HR, Huh MS, Seong SY, Kang JS, *et al.* Cellular invasion of *Orientia tsutsugamushi* requires initial interaction with cell surface heparan sulfate. *Microb Pathog*

- 2000;28:227-33.
- 26) Kim HR, Choi MS, Kim IS. Role of Syndecan-4 in the cellular invasion of *Orientia tsutsugamushi*. *Microb Pathog* 2004;36: 219-25.
- 27) Lee JH, Cho NH, Kim SY, Bang SY, Chu H, Choi MS, et al. Fibronectin facilitates the invasion of *Orientia tsutsugamushi* into host cells through interaction with a 56-kDa type-specific antigen. *J Infect Dis* 2008;198:250-7.
- 28) Ha NY, Cho NH, Kim YS, Choi MS, Kim IS. An auto-transporter protein from *Orientia tsutsugamushi* mediates adherence to nonphagocytic host cells. *Infect Immun* 2011;79: 1718-27.
- 29) Walsh DS, Myint KS, Kantipong P, Jongsakul K, Watt G. *Orientia tsutsugamushi* in peripheral white blood cells of patients with acute scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:899-901.
- 30) Koo JE, Yun JH, Lee KH, Hyun JW, Kang HK, Jang WJ, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases is involved in the induction of interferon beta gene in macrophages infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Microbiol Immunol* 2009;53: 123-9.
- 31) Yun JH, Koo JE, Koh YS. Mitogen-activated protein kinases are involved in tumor necrosis factor alpha production in macrophages infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Microbiol Immunol* 2009;53:349-55.
- 32) Geng P, Jerrells TR. The role of tumor necrosis factor in host defense against scrub typhus rickettsiae. I. Inhibition of growth of *Rickettsia tsutsugamushi*, Karp strain, in cultured murine embryonic cells and macrophages by recombinant tumor necrosis factor-alpha. *Microbiol Immunol* 1994;38:703-11.
- 33) Koo JE, Hong HJ, Dearth A, Kobayashi KS, Koh YS. Intracellular Invasion of *Orientia tsutsugamushi* Activates Inflammasome in ASC-Dependent Manner. *PLoS ONE* 2012; 7:e39042.
- 34) Cho NH, Seong SY, Huh MS, Kim NH, Choi MS, Kim IS. Induction of the gene encoding macrophage chemoattractant protein 1 by *Orientia tsutsugamushi* in human endothelial cells involves activation of transcription factor activator protein 1. *Infect Immun* 2002;70:4841-50.
- 35) Cho KA, Jun YH, Suh JW, Kang JS, Choi HJ, Woo SY. *Orientia tsutsugamushi* induced endothelial cell activation via the NOD1-IL-32 pathway. *Microb Pathog* 2010;49:95-104.
- 36) Cho NH, Kim HR, Lee JH, Kim SY, Kim J, Cha S, et al. The *Orientia tsutsugamushi* genome reveals massive proliferation of conjugative type IV secretion system and host-cell interaction genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7981-6.
- 37) Min CK, Yang JS, Kim S, Choi MS, Kim IS, Cho NH. Genome-Based Construction of the Metabolic Pathways of *Orientia tsutsugamushi* and Comparative Analysis within the Rickettsiales Order. *Comp Funct Genomics* 2008:623145.
- 38) Nacy CA, Osterman JV. Host defenses in experimental scrub typhus: role of normal and activated macrophages. *Infect Immun* 1979;26:744-50.
- 39) Jerrells TR, Osterman JV. Host defenses in experimental scrub typhus: delayed-type hypersensitivity responses of inbred mice. *Infect Immun* 1982;35:117-23.
- 40) Kodama K, Kawamura S, Yasukawa M, Kobayashi Y. Establishment and characterization of a T-cell line specific for *Rickettsia tsutsugamushi*. *Infect Immun* 1987;55:2490-5.
- 41) de Fost M, Chierakul W, Pimda K, Dondorp AM, White NJ, Van der Poll T. Activation of cytotoxic lymphocytes in patients with scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:465-7.
- 42) Seong SY, Huh MS, Jang WJ, Park SG, Kim JG, Woo SG, et al. Induction of homologous immune response to *Rickettsia tsutsugamushi* Boryong with a partial 56-kilodalton recombinant antigen fused with the maltose-binding protein MBP-Bor56. *Infect Immun* 1997;65:1541-5.
- 43) Saunders JP, Brown GW, Shirai A, Huxsoll DL. The longevity of antibody to *Rickettsia tsutsugamushi* in patients with confirmed scrub typhus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980;74: 253-7.
- 44) Eisenberg GH, Jr., Osterman JV. Experimental scrub typhus immunogens: gamma-irradiated and formalinized rickettsiae. *Infect Immun* 1977;15:124-31.
- 45) Iwasaki H, Mizoguchi J, Takada N, Tai K, Ikegaya S, Ueda T. Correlation between the concentrations of tumor necrosis factor-alpha and the severity of disease in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Int J Infect Dis* 2010;14:e328-33.
- 46) Kramme S, An le V, Khoa ND, Trin le V, Tannich E, Rybniker J, et al. *Orientia tsutsugamushi* bacteremia and cytokine levels in Vietnamese scrub typhus patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:586-9.
- 47) Iwasaki H, Takada N, Nakamura T, Ueda T. Increased levels of macrophage colony-stimulating factor, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha in sera of patients with *Orientia tsutsugamushi* infection. *J Clin Microbiol* 1997;35: 3320-2.
- 48) Chung DR, Lee YS, Lee SS. Kinetics of inflammatory cyto-

- kines in patients with scrub typhus receiving doxycycline treatment. *J Infect* 2008;56:44-50.
- 49) Sonthayanon P, Chierakul W, Wuthiekanun V, Phimda K, Pukrittayakamee S, Day NP, *et al.* Association of high *Orientia tsutsugamushi* DNA loads with disease of greater severity in adults with scrub typhus. *J Clin Microbiol* 2009;47:430-4.
- 50) Bourgeois AL, Olson JG, Fang RC, Huang J, Wang CL, Chow L, *et al.* Humoral and cellular responses in scrub typhus patients reflecting primary infection and reinfection with *Rickettsia tsutsugamushi*. *Am J Trop Med Hyg* 1982;31:532-40.
- 51) Ikeda M, Takahashi H, Yoshida S. HLA-DR⁺CD3⁺ and CD8⁺ cells are increased but CD4⁺CD45RA⁺ cells are reduced in the peripheral blood in human scrub typhus. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:402-4.
- 52) Cho BA, Ko Y, Kim YS, Kim S, Choi MS, Kim IS, *et al.* Phenotypic Characterization of Peripheral T cells and Their Dynamics in Scrub Typhus Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1789.
- 53) Chattopadhyay S, Jiang J, Chan TC, Manetz TS, Chao CC, Ching WM, *et al.* Scrub typhus vaccine candidate Kp r56 induces humoral and cellular immune responses in cynomolgus monkeys. *Infect Immun* 2005;73:5039-47.
- 54) Jerrells TR. Immunosuppression associated with the development of chronic infections with *Rickettsia tsutsugamushi*: adherent suppressor cell activity and macrophage activation. *Infect Immun* 1985;50:175-82.
-