

인터페론의 가축질병 치료와 예방에 대한 응용성(Ⅱ)

(주) 본고는 1. Ⅱ편으로 나누어져 있습니다. I편에는 1. 서언, 2. 정상과 작용 기전, 3. 사람질병에 대한 응용, 4. 가축 질병에 대한 응용, 가. 소질병편이 수록되고 Ⅱ편에는 나. 돼지 및 양질병, 다. 개 및 고양이 질병, 라. 닭질병, 5. 유전공학과 인터페론, 6. 문제점과 전망, 7. 맺는 말, 8. 참고문헌을 수록합니다.

全 茂 炯

家畜衛生研究所 研究官

나. 돼지 및 양 질병

돼지유래 세포를 이용한 인터페론 생산에 관한 시험연구는 다양하게 이뤄졌으나 인터페론의 임상응용 시험은 거의 수행되지 않았다. 임상적용 시험으로는 1976년에 미국의 Wright 가 전염성 위장염에 감염된 돼지에 IFN inducer 인 poly I:C, UV-NDV, tilorone을 접종하여 치료효과를 시험하였다. 이 inducer들은 배양세포에서는 높은 역가의 인터페론을 생성하였으나, 생체내에 접종했을 때는 전염성위장염의 감염을 완전방어 하지 못하고 단지 발병시간만 다소 연장시키는 효과를 보였다.

시험관내에서 인터페론 생산에 대한 연구는 불가리아의 Toneva에 의해서 1974년에서 1981년 사이에 다각도로 연구되었다. 그는 돼지의 백혈구, 비장세포, 신장세포 및 폐장세포에 뉴캐슬병 바이러스, Semliki forest virus, vesicular stomatitis virus를 inducer로 접종하여 인터페론 생산시험을 하여 시험관 내에서 인터

페론 생산과 관련된 각종 요인에 대해서 보고하였으며, 생산한 인터페론을 돼지에 접종했을 때 체온, 맥박, 식욕, 행동 및 주사부위 반응에 이상이 없었으며, 접종후 혈액중에 인터페론이 18시간 지속됐다는 사실을 밝혔다.

우리나라에서는 1982년에 저자등이 돼지 백혈구 인터페론의 생산에 관한 기초 연구 결과를 보고한 바 있다(표1, 그림1). 여기에서 저자등은 돼지 인터페론 생산은 백혈구의 활성화도, 적혈구 혼재정도, 사용한 inducer, 백혈구의 출처에 따라 다르다는 사실을 규명하였다.

양에서는 Chikungunya virus 같은 heterologous virus를 생체내 접종했을 때 혈액중에 인터페론이 생산되며, 면양 백혈구가 바이러스와 작용하여 인터페론을 생성하는 기전에 대한 연구도 있었다(Rinaldo 등).

양 인터페론의 각종 바이러스 증식저지 효과에 대한 연구에서는 대부분의 바이러스에 대해 효과가 있었으나 신경친화성인 visna virus에 대해서는 전혀 영향을 주지 못했다(Carroll 등).

Porcine IFN- α Production

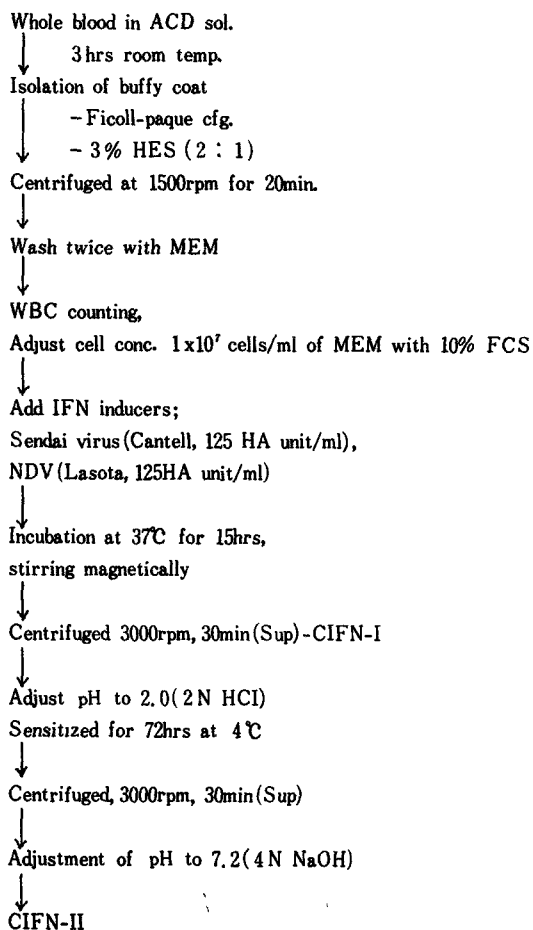


표 1. 돼지 백혈구 인터페론 생산과정 (저자, 가위)

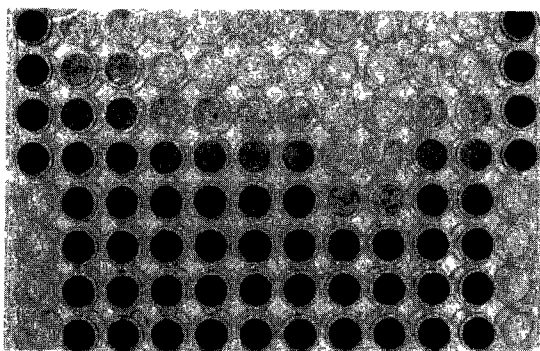


그림 1. 세포변성 효과에 의한 돼지백혈구 인터페론의 역가검정. 검은 Well은 인터페론에 의해 바이러스 공격이 방어된 것이고, 흰 Well은 방어되지 못한것. (저자, 가위)

다. 개 및 고양이 질병

광견병에 대한 인터페론의 치료 및 예방효과에 관한 연구는 인터페론이 발견된 이래 지속적으로 수행되어, 본 병에 대한 active interferinization의 임상효과가 높은 것으로 평가되고 있다 (Wiktor 등). 최근에는 사람 광견병 치료에도 백혈구 인터페론을 접종하여 백신접종과 더불어 좋은 임상효과를 얻고 있다 (Stewart II).

캐나다의 Fenje 및 Postic과 미국의 Junis 및 Hable은 인터페론 inducer로써 poly I : C를 토끼에 접종한 후 강독광견병 바이러스를 공격했을 때 방어효과가 매우 높았고, 이런 방어효과는 강독접종 후 67시간까지 유효했다고 밝혔다.

최근에는 광견병 백신이나 뉴캐슬병 바이러스를 poly I : C와 혼합해서 접종했을 때 방어율이 더욱 증대되었다는 보고도 있었다 (Tsai 및 Appel, Moren 등). 한편 Fayaz 등과 Postic 및 Fenje는 heterologous virus인 뉴캐슬병 바이러스나 Bovine PI-3 virus를 인터페론 inducer로 사용하여 토끼에 접종한 후 강독광견병 바이러스를 공격했을 때 높은 방어효과가 인정되었으며, 그 효과는 강독바이러스 공격시기와 밀접한 관계가 있다고 보고했다. 또한 미국의 Wiktor 등은 조직배양 불활화 광견병백신 및 influenza 백신을 햄스타에 접종한 직후 광견병강독주를 공격할 때 인터페론에 의한 방어효과가 있었고, 생독백신을 사용했을 경우에 그 방어율은 더욱 높았다고 보고 했다.

이와 유사한 사실은 마우스 뇌내에 불활화 rabies virus나 NDV를 접종했을 때 강독주공격으로 부터 마우스가 방어됐다는 사실에 의해 재확인되었다 (Mathew).

광견병 이외에 복합증세를 나타내는 일반 질병의 발생을 막는 데에도 인터페론이 유효했다는 보고도 있었다. 서독의 Bibrack는 복합적인 질환에 이환된 천여두의 강아지에 avian pox virus를 포함한 수종의 heterologous viruses를

inducer로 이용하여 투여하였던바 87~100%가 완전 회복되었음을 관찰하고, 인터페론은 부작용이 없어 임신전이나 갓난 강아지 치료에 응용할 가치가 높다고 지적하였다.

고양이에 있어서도 뉴캐슬병바이러스나 poly I:C를 접종했을 때 혈액중에 인터페론이 생산되며 poly I:C를 대량 접종했을 때는 점액양 설사, 위약, 근육진전, 사명 등의 부작용이 관찰된 바 있으며(Mc Cullough), exogenous IFN은 고양이 백혈병의 원인체인 RNA 종양바이러스의 증식을 억제하는 효과가 있었다고 보고된 바 있었다 (Rodgers 등).

라. 닭 질병

닭 질병에 대한 인터페론의 임상응용 시험은 많이 수행되지 않았다. 그러나 Newcastle disease virus가 가장 보편적으로 사용되는 INF inducer 중의 하나이기 때문에 이 바이러스의 인터페론 생성기전에 대해서 배양된 세포나 시험 동물을 이용하여 깊은 연구가 수행되었으며, 이런 연구 결과는 사람이나 다른 동물의 인터페론 연구에 기초 자료로 많이 응용되어 왔다. 그간 닭체제를 이용하여 얻어진 연구 결과의 개요는 다음과 같다.

뉴캐슬병 바이러스는 독주의 병원성에 따라 배양세포, 부화계란 및 닭체내에서 인터페론생산 효과가 다르며 병원성이 높은 독주일수록 인터페론 생산능력이 높았다(Lomniczi, Bankovski, Fleischman, Simmon, Shu).

그러나 약독 뉴캐슬병독 Lasota주나 닭 adeno-virus를 화학처리한 후에 계태아에 접종했을 때는 장노막세포에서 인터페론이 생산되었다(Mathew). 또한 마렉크병 바이러스의 독주에 따른 인터페론 생산효과도 배양세포에서 연구된 적이 있었으며, 병원성이 강한 독주가 인터페론 생산성이 높았다. (Hong, Sevoian). 이밖에도 infectious bronchitis virus의 병아리 및 계태아 세포에 대한 인터페론 생성 능력시험에서는 바이러스 접종후 48시간에 최고에 달했으며(Lom-

niczi, Ostuki 등, Holmes 및 Dirbyshre), infectious bursal disease virus도 계태아섬유아세포에서 IFN을 생산했고 병원성 독주가 비병원성 독주보다 높은 인터페론 생산능력이 있었다고 보고된 바 있다(Gelb 및 Kleven, Gelb 등).

인터페론의 닭질병에 대한 임상응용례는 1975년에 소련의 Babkin 등이 계태아요막강에서 생산된 인터페론으로 계태아세포에 대한 전염성 후두기관염(ILT) 바이러스의 감염 저지효과를 시험한 바 인터페론에 의해 이 바이러스의 증식이 억제되었으며, 인터페론을 에어로솔로 비구강내에 투여했을 때 전염성 후두기관염의 예방과 치료효과가 있었다고 밝혔다.

또한 Täubert 및 Speck는 마렉크병 치료를 위해 poly I:C를 병체에 접종하였던 바 poly I:C단독으로는 아무런 효과가 없었으나, 마렉크병 백신을 함께 첨가했을 때는 인터페론 형성이 증가되어 치료효과와 강독접종에 대한 방어효과가 증대되었음을 보고하였고, 다른 동물에서와 같이 닭의 바이러스성 종양성 질병 치료에 인터페론의 적용 가능성이 높음을 시사하였다.

이와 유사하게 영국의 Gough 등은 인터페론 inducer인 BRL5907을 뉴캐슬병 예방약과 avian influenza virus 예방약에 첨가하여 닭에 접종했을 때 면역반응이 비접종군보다 높게 나타났고 공격독에 대한 방어능력도 대조군보다 조기에 형성되고 높게 나타났음을 관찰 보고한바 있었다.

5. 유전공학과 인터페론

순수한 인터페론을 저렴한 가격으로 대량 생산할 수 있는 기술을 개발하고자 하는 노력은 핀란드의 Cantell이 1970년 초에 사람백혈구 배양법을 응용하여 인터페론 생산에 성공한 이래 계속되어 왔다. 백혈구를 이용한 인터페론 생산기술의 개발은 그 당시에는 주목할 만한 성과였다.

왜냐하면 대부분의 선진국에서는 사람에서 채

혈한 전혈을 혈청과 고형성분인 적혈구와 백혈구로 분리한 후 혈청부분은 고가로 환자 치료에 응용되고 있으나, 나머지 고형성분의 처리가 문제되던 상황에서 위와같은 인터페론 생산방법의 개발은 인터페론의 대량생산과 임상응용에 문을 연 효시가 되었다. 이런 백혈구 및 섬유아세포 배양법에 의한 인터페론 생산기술은 오늘날도 세계의 유명한 제약회사나 연구소에서 꾸준히 이용되고 기술을 발전시켜 나가고 있다.

그러나 인터페론이 바이러스성 질병 뿐만 아니라 종양성 질병 치료에 효과가 있다는 시험결과가 발표되자 세계적으로 인터페론의 수요가 급증하였으며 가격이 계속 올랐다. 이러한 여건속에 자연발생적으로 많은 분자생물학자 및 생화학자들이 최근에 발달된 분자생물학 기술을 응용하여 인터페론을 생산 내지 합성할 수 있는 방법을 연구하기 시작했다.

그 결과 1975년대 부터 급속도로 발전한 유전공학(Genetic Engineering) 또는 Recombinant DNA technology를 이용하여 인터페론 생산 연구를 하는 연구기관이나 제약회사가 많아지기 시작하였다(Scott 및 Tyrrell).

이 분야에 대한 연구는 주로 미국, 영국, 프랑스, 일본, 이스라엘, 벨지움, 스위스등에 있는 대학, 연구소 및 제약회사에 있는 분자생물학자들이 주축을 이루고 연구를 추진해 왔으며, 1979~1980년에는 미국의 Swanson 및 Boyer 박사를 중심으로 한 Genentech 회사, Cetus 회사, Roche Institute of Molecular Biology, 이스라엘의 Weizmann Institute에서 유전공학기법을 이용하여 인터페론 생산에 성공하였고, Genentech 회사는 시판을 위한 양산 체제에 돌입하고 있는 실정이다.

유전공학 기술을 이용한 인터페론의 생산 원리는 1978년에 Recombinant DNA technology를 이용하여 생산 성공한 Insulin 제조방법에서 연유한다고 볼 수 있다.

대부분의 인터페론 연구소나 연구팀들은 그들의 생산방법을 극비에 부치고 대외 발표를 하지 않고 철저히 보안 유지를 하면서 시험을 수행하기 때문에 유전공학기법을 이용한 인터페론 생산 방법에 대해 상세한 것은 알려지지 않고 있으나 그 요점을 기술하면 표2와 같다. 즉 대다수가 상보적 DNA방법(Complementary DNA method)을 사용하고 있다.

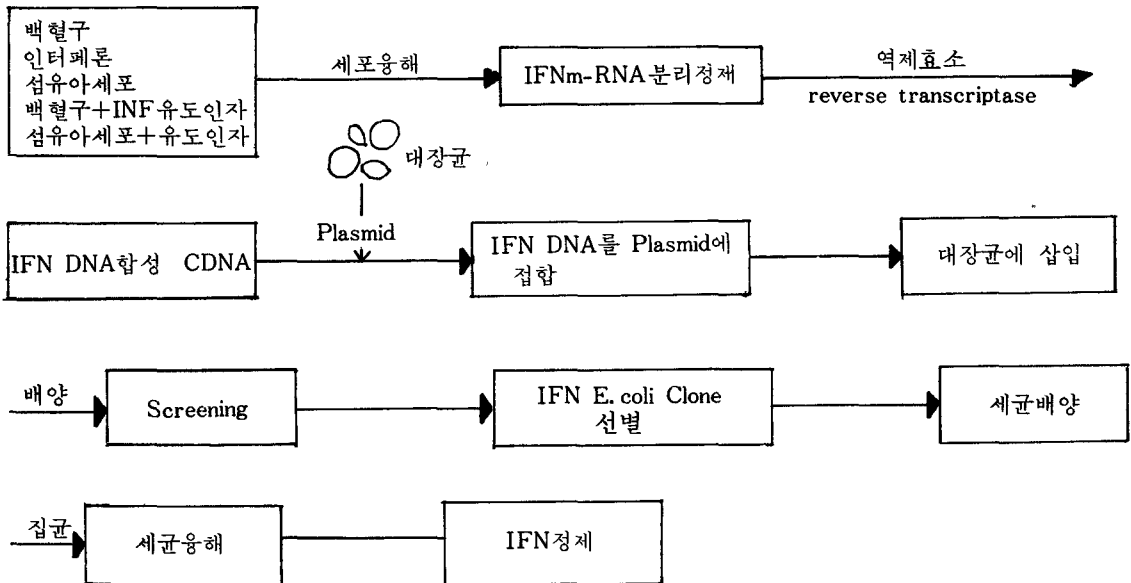


표 2. Complementary DNA (CDNA) 방법에 의한 인터페론 생산요소.

우선 백혈구 인터페론, 백혈구세포주, 섬유아 세포 또는 IFN inducer와 배양된 백혈구 및 섬유아세포로부터 인터페론 mRNA를 분리정제하여 역제효소(reverse transcriptase)를 사용하여 이 mRNA에 해당되는 인터페론생산 DNA를 합성한다.

이 때에 대장균(E. coli)에서 뽑아낸 plasmid를 제한효소를 이용하여 절단하고 그 부위에 IFN DNA를 접합시킨 후 대장균에 다시 삽입한다.

이때 정확히 원하는 IFN DNA를 내포하는 대장균의 비율은 약 1 : 10⁴정도이므로 이 세균을 찾기 위해 면역학적 및 생화학적 방법으로 screening작업을 하여 인터페론을 생산하는 대장균을 선별하여 Clone화시켜 배양한다. 인터페론은 인슈린 Clone에서 처럼 대장균 체외로 분비되지 않고 세포질내나 균막과 균막사이에서 존재하기 때문에 집균후에 균체를 용해 시켜서 인터페론을 유리시킨후 다시 정제과정을 거쳐야 한다.

이와 같이 유전공학 기술을 응용하므로써 IL의 대장균을 배양해서 2 × 10⁵ ~ 2 × 10⁸ unit의 인터페론을 생산해 낼 수 있었다고 보고했다(Houghton). 1980년에 핀란드 적십자사에서 백혈구 배양법으로 90,000L의 혈액에서 6 × 10¹¹ unit의 인터페론을 생산하였는데, 이것은 1,000L의 대장균을 배양하면 생산될 수 있는 양이다.

유전공학 기술은 세포배양법에 의해서 생산된 Crude interferon을 정제하는데도 응용되었다. 1980년에 영국의 Secher와 Burke는 세포융합에 의한 monoclonal antibody technique를 이용하여 인터페론 정제방법을 고안했다. 즉 1%의 순도를 가진 crude IFN을 생쥐에 면역시킨 후 비장세포를 취하여 mouse myeloma 세포와 잡종세포(hybrid)를 만들고 이 세포중 anti-IFN 항체를 생산하는 hybrid clone을 찾아내고, 이 Clone을 생쥐에 다시 주입 이식시켜 생쥐로 하여금 다량의 anti-IFN 항체를 생산하게 하고, 이 항체를 carbohydrate beads에 흡착 시켜서

immuno absorbent column을 만들었다.

crude-IFN을 이 column에 통과시키면 한번 통과로 5,000배의 정제효과를 얻을 수 있다고 보고하였고 (그림 2) 현재 이 방법은 산업에 응용할 단계에 있다.

또 한편으로는 유전공학 기법을 이용하여 IFN- α 나 IFN- β 의 amino acid sequences를 재배열시키거나 변형시키므로써 사람이나 동물의 종에 관계없이 항바이러스 및 항암작용을 특수하게 발휘하는 새로운 형태의 인터페론을 작제하려는 시도도 일부에서 하고 있다(Houghton).

이와같이 유전공학 기술을 인터페론 연구에 적용하므로써 저렴하고 순수한 인터페론을 대량생산할 수 있는 가능성이 있게된 점 외에 각종

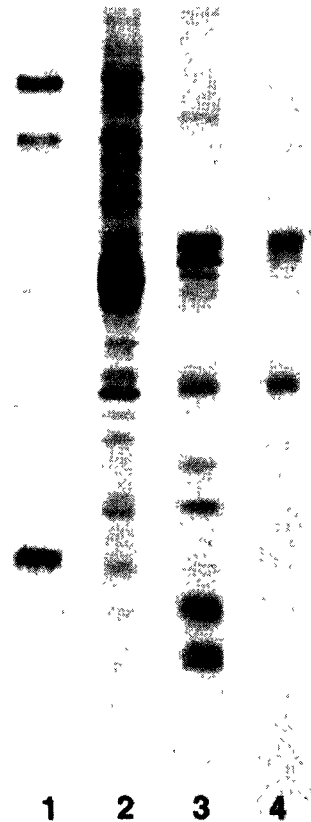


그림 2. SDS-PAGE 전기영동에 나타난 정제방법에 따른 인터페론의 순도; 1. 분자량기준 표시, 2. Poly(U)-agarose에 의한 정제, 3. INF항체-agarose에 의한 정제, 4. 두 가지 방법을 병용한 정제.

인터페론의 생화학적 성상, amino acid sequences와 같은 분자구조식을 정확히 알수 있게 됨으로 인터페론 연구에 새로운 전기를 마련하였다.

1980년 9월에는 DNA Recombinant technology를 이용하여 인터페론 Clone 생산 연구 분야에 종사하는 연구자들의 Workshop이 미국에서 National Institute of Allergy and Infectious Diseases와 WHO의 공동주최로 개최된 바 있었다.

여기에서 유전공학을 이용한 인터페론 생산에 문제점으로는; 1) 세포내에 미량으로 존재하는 인터페론 mRNA의 분리정제가 어렵고, 2) 인터페론을 생산하는 대장균 clone의 분리가 어려우며, 3) 대장균으로 하여금 적량의 인터페론을 계속 산생할 수 있게 유전인자의 성상을 고정시키는 접등이 대두되었다.

6. 문제점과 전망

오늘날까지도 적절한 치료제가 없어서 문제가 되고 있는 바이러스성 질병이나 암을 치료해 낼 수 있는 신비의 약 인터페론을 개발하여 가축질병 방제에 응용을 시도할 때 봉착되는 최초의 난관은 여하히 고농도의 순수한 인터페론을 대량 생산할 수 있는냐는 것이다. 사람에서는 인터페론을 대량생산하고 정제하는 기술이 많이 연구되어 왔다. 특히 최근에 이 분야에 응용되어 괄목할만한 성공을 거둔 유전공학기술도 지금까지는 사람인터페론 생산에 주로 응용되어 왔다. 유전공학 기술을 이용한 가축 인터페론 생산은 1982년 3월에 Genentech 회사의 Daniel Carpon 박사팀이 CDNA 방법을 이용하여 소의 인터페론 생산에 성공했다고 보고된 바 있다.

최근에 스위스의 peterhans 등은 소의 고환 세포와 백혈구를 이용하여 소 인터페론 생산을 시도한 바 5두의 송아지에 대해 호흡기 바이러스감염 방어시험을 하는데, 10^6 unit의 인터페론이 필요하며, 이 량을 생산하기 위해서 7.2×10^{11} 개의 세포가 필요하며 이 량을 생산키 위

해서는 2년반이나 작업해야 한다고 기술 했으며, 동물용 인터페론은 현단계로 시험용으로 가능하나 임상에 응용하기 위해서는 많은 연구와 시설이 뒷바침 돼야 한다고 갈파했다.

더구나 수의학 분야에서는 세포배양법에 의해서 crude interferon을 생산하는 연구는 많았으나 이것을 정제하는 기술은 거의 연구된 바 없어서 각 동물 인터페론의 생화학적성상도 밝혀지지 않은 부분이 많다. 가축 인터페론의 정제기술을 개발하기 위해서 사람 인터페론의 정제 기술을 도입 응용할 수 있으나 인터페론은 종류이성이 있으므로 세심한 주의와 예비실험을 거쳐야 할 것이다. 또다른 문제점으로는 사람 인터페론의 역가검정에는 국제적으로 공인된 standard interferon이 있어서 통일된 역가검정을 할 수 있으나 가축 인터페론은 이러한 기준이 없으므로 동일한 제재가 실험자에 따라 역가가 다르게 기록되고 있다는 것이다.

수의학분야에서 인터페론을 응용함에 있어서 다행스런 일은 exogenous IFN이나 endogenous IFN을 이용할 때 사람에서 문제가 되는 발열, 두통, 순간적인 골수기능저하 등이 무시될 수 있다는 점이다.

이런 점들을 종합해 볼때 서독의 Mayr 및 불가리아의 Toneva가 주장한대로 가축에서는 exogenous IFN을 이용하기 보다 합성인터페론유도인자나 heterologous virus를 선별하여 동물에 주입해서 체내에서 인터페론을 생성케 하여 바이러스성 질병을 막을 수 있는 방법을 개발하는 것이 바람직할 것이다. 그러나 이런 연구를 수행하기 위해서는 인터페론의 성상과 작용기전등에 대한 기초연구가 반드시 따라야 하며, 그런 기초연구를 토대로해서 임상응용이 수행되야 한다고 사료된다.

가축질병과 인터페론에 대한 연구는 최근에 와서 유럽제국, 미국, 일본등지에서 전보다 더욱 활발히 진행되고 있으며, 사람분야보다 가축질병분야에서 인터페론의 응용가능성이 더욱 높고 효율이 높을 것으로 추측하는 연구자들이

많다. 더구나 1983년에 호주에서 개최되는 제 22회 세계수의사 대회에서 Interferons and Veterinary Medicine이 별개의 의제로 다루지고 있다.

사람분야에서도 인터페론의 생산과 응용에 많은 문제점이 있으며, 최근에 이런 문제점을 유전공학기술을 이용하므로써 해결할 가능성이 엿보이고 있다. 그러나 오늘날 세균성질병 치료를 위한 항생제재를 손쉽게 구하여 임상에 이용할 수 있듯이 인터페론제재가 보편화 될려면 해결해야 할 문제점이 많고 많은 시간과 노력이 투입돼야 할 것이다.

또한 아직도 불명한 점이 있는 인터페론의 항바이러스작용이나 항암효과에 대한 작용기전에 대해 명확한 설명이 가능해질 때 임상응용 protocol이 확정될 것이다(그림 3).

수의학분야에서는 독자적인 연구를 수행함과 동시에 사람인터페론연구에서 얻어진 제반 정보와 데이터를 꾸준히 가축인터페론 연구에 응용하는데 노력을 경주해야 한다고 생각된다.

7. 맺는말

인터페론은 항간에 인류의 최대의 적인 바이러스성질병과 암을 치료할 수 있는 신비의 약으로 보도된 적이 있어 한때 세인의 주목을 받은 바 있었다.

본고에서는 이 제재의 실상과 수의학분야에서의 인터페론연구 실태와 응용성에 대해 주로 기술하였다. 인의학 및 수의학분야에서 항암·바이러스제재의 개발이 절실히 요망되는 실정에서 본 제재에 대한 지속적인 연구가 있을 것인바, 여기 실은 내용이 수의학분야에 종사하는 제현들이 인터페론과 가축위생관계를 이해하는데 다소나마 도움이 되기를 바라는 마음 간절하다.

〔참고문헌〕

Lomniczi, B., Pethes, G. and Kemenes, F. (1969) : Effect of X-irradiation and bursectomy on interferons induced in chickens by Newcastle disease virus. Z. Immunforsch., 137:314.

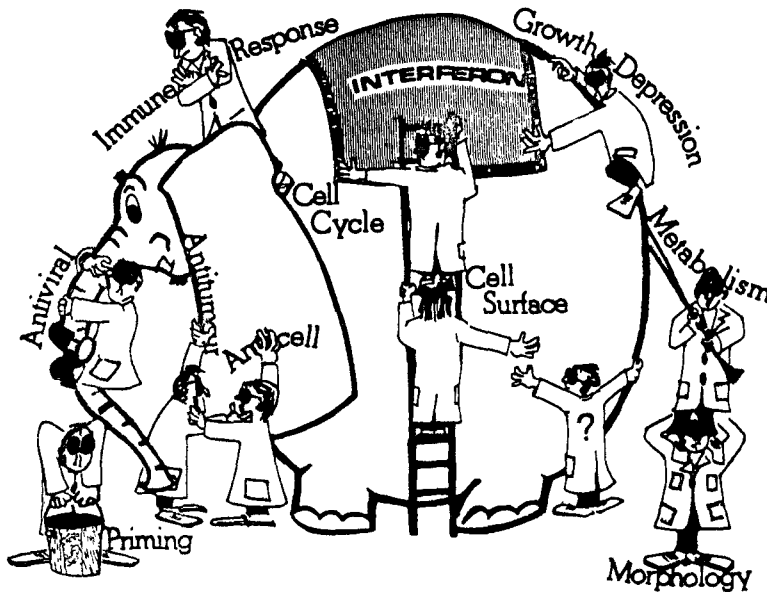


그림 3. 인터페론의 작용기전은 아직 불명하여 연구자에 따라 다양한 각도로 관찰, 해석되고 있다.

- Lomniczi, B. (1970) : Systemic induction of interferon in chicks with various NDV strains. I. Relationship between virulence of the virus and the mechanism of interferon production. II. Nature of the interferon inducing agent. *Arch. ges. Virusforsch.*, 30;159, 167.
- Mathew, T. and Kulkarni, M. P. (1970) : Cultivation and immunological studies on pox groups of viruses. Interference of pox viruses by Ranikhet virus interferon like factor. *Indian Vet. J.*, 47;289.
- Bakay, M. (1969) : Interferon induction by GAL virus in chick embryo cells. *Acta. virol.*, 13;340.
- Zhdanova, L. V. and Mentkevich, L. M. (1969) : Interferon production and other properties of Newcastle disease virus. *Vop. Virus.* 14;435.
- Overall, J. C. Jr. and Glasgow, L. A. (1980) : Fetal response to viral infection;interferon production in sheep. *Science*, 167;1139.
- Fenje, P. and Postic, B. (1970) : Production of rabbits interferon against experimental rabies by poly I-poly C. *Nature*, 226;171.
- Fayaz, A., Afshar, A. and Bahmanyar, M. (1970) : Interference between bovine parainfluenza-3 virus and street strain of rabies virus in rabbits. *Arch. ges. Virusforsch.*, 29;159.
- Coman, I. (1969) : Experimental immunization and interferential treatment with a trivalent IBRV-BVDV-P13-V vaccine. I. Vaccination of young cattle possessing a heterogeneous immunological state : *Arch. Vet.*, 6; 29.
- Gizatullin, K. G. and Gumerov, N. K. (1969) : Viral interference in foot and mouth disease. *Veterinariya*, 1969. No. 9. 23
- Hong, C. C. and Sevoian, M. (1971) : Interferon production and host resistance to type II avian(Marek's) leukosis virus (JM strain). *App1. Microbiol.*, 22;818.
- Kaleta, E. F. and Bankowski, R. A. (1972) : Production of interferon by the Cal-1 and turkey herpesvirus strain associated with Marek's disease. *Am. J. Vet. Res.*, 33;567.
- Kaleta, E. F. and Bankowski, R. A. (1973) : Production and circulating and cell-bound interferon in chickens by type I and type II plaque-producing agents of the Cal-1 strain of Marek's disease herpesvirus and herpes virus of turkeys. *Am. J. Vet. Res.*, 33;573.
- Bankowski, R. A. and Kaleta, E. F. (1972) : Relations in interferon production and other known properties between Cal-1 1914 and TCND strains of Newcastle disease virus. *Avian Dis.*, 16;481.
- Postic, B. and Fenje, P. (1971) Effect of administered interferon on rabies in rabbits. *Appl. Microbiol.*, 22;428.
- Janis, B. and Habel, K. (1972) : Rabies in rabbits and mice : Protective effect of polyribinosinic-polyribocytidylic acid. *J. Inf. Dis.*, 125;345.
- Ahi, R. and Straub, O. C. (1971) : Local interferon formation in the respiratory and genital tract after experimental infection with IBR/IPV virus. *Dentsche. Tier. Wochen.*, 78;653.
- Todd, J. D., Volenc, F. J. and Paton, I. M. (1972) : Interferon in nasal secretions and sera of calves after intranasal administration of avirulent infectious bovine rhinotracheitis virus;association of interferon in nasal secretions with early resistance to challenge with virulent virus. *Infection and Immunity*, 5;699.
- McCullough, B (1972) : Interferon response in cats. *J. of Inf. Dis.*, 125;174.
- Rodgers, R., Merigan, T. C., Hardy, W. D. Jr., Old, L. J. and Kassel, R. (1972) : Cat interferon inhibits feline leukaemia virus infection in cell culture. *Nature*, 237;270.
- Syusuykin, A. A. and Oleinikov, O. G. (1971) : Interfering properties of, and interferon formation by foot and mouth disease virus in vitro. *Sel. Biolog.*, 6 ;764.
- Wiktor, T. J. ;Postic, B. ;Ho, M. ;Koprowski, H. (1972) : Role of interferon induction in the protective activity of rabies vaccines. *J. of Inf. Dis.*, 126;408.
- Markovits, P. ;Coppey, J. (1972) : Studies on interferon induction by the avian adenovirus CELO in chicken cells. *J. of Gen. Viro.*, 17;157.
- Stringfellow, D. A. ;Glasgow, L. A. (1972) : Hypereactivity of infection;potential limitation to therapeutic use of interferon-inducing agents. *Inf. and Immunity*. 6;743.
- Sellers, R. F. ;Herniman, K. A. J. ;Leiper, J. W. G. ;Planterose, D. N. (1973) : The effect of a double-stranded RNA of fungal origin on the development of foot-and-mouth disease in pigs and calves. *Vet. Rec.*, 93;90.
- Richmond, J. Y. ;Campbell, C. H. (1973) : Foot-and-mouth disease virus protection induced in infected mice by two orally-administered interferon inducers. *Brief report. Arc. Ges. Virusforsch.*, 42;102.
- McVicar, J. W. ;Richmond, J. Y. ;Campbell, C. H. ;Hamilton, L. D. (1973) : Observations of cattle, goats and pigs after administration of synthetic interferon inducers and subsequent exposure to foot and mouth disease virus. *Can. J. of Comp. Med.*, 37;362.
- Lebedev, A. I. (1974) : Resistance to foot and mouth disease induced in animals and cell cultures by heterogeneous nucleic acids. *Dok. Vses. Akade. Sel's. Nauk.*, 38-39.
- Richmond, J. Y. ;Campbell, C. H. ;McKercher, P. D. (1973) : Enhancement of antigen-specific resistance by divinyl ether-maleic anhydride in mice to foot-and-mouth disease vaccine. *abstracts of the Ann. Meet. of Amer. Soc. Microb.*, 73;252.
- Campbell, C. H. ;Richmond, J. Y. ;McKercher, P. D. (1973) : Enhancement by divinyl ether-maleic anhydride of the antibody response in mice and swine to foot-and-mouth disease vaccine. *Ann. Meet. of Amer. Soc. Microb.*, 73;252.
- Lomniczi, B. (1974) : Interferon induction by different strains of infectious bronchitis virus. *Vet. Acad. Scient. Hungaricae.* 24;199.
- Mathew, Z. ;Rao, S. S. (1974) : Study of interference against rabies virus. *Ind. Vet. J.*, 51;538.
- Fleischmann, W. R. Jr. ;Simon, E. H. (1974) : Mechanism of interferon induction by NDV : a monolayer and single

- cell study. *J. Gen. Viro.*, 25;337.
- Schat, K. A. ; Gonzalez, J. ; Solorzano, A. (1974) : Interferon production by strains of herpesvirus associated with Marek's disease. *Avi. Dis.*, 18;531.
- Mayr, A. (1974) : Interferonization : a new possibility for prophylaxis and therapy of infectious disease. *Ber. und Münch. Tierärz. Wochens.*, 87;465.
- Toneva, V. (1974) : Yield and characteristics of the interferons obtained from porcine leucocytes by the action of various viruses used as inducers. *Bulletin of O. I. E.*, 82;587.
- Rinaldo, C. R., Jr. ; Overall, J. C., Jr. ; Glasgow, L. A. (1975) : Viral replication and interferon production in fetal and adult ovine leukocytes and spleen cells. *Inf. and Imm.*, 12;1070.
- Gough, R. E. ; Allan, W. H. ; Knight, D. J. ; Leiper, J. W. G. (1975) : Further studies on the adjuvant effect of an interferon inducer (BRL 5907) on Newcastle disease and avian influenza inactivated vaccines. *Res. in Vet. Sci.*, 19;185.
- Petherhans, E. ; Charrey, J. ; Richoz, Y. ; Wyler, R. (1976) : Production of large quantities of interferon with calf testicular cells and leucocytes. *Res. in Vet. Sci.*, 20;99.
- Bibrack, R. (1975) : Puppy mortality controlled by use of an interferon inducer (modified avian poxvirus). *Klein-tierparxis*, 20;258.
- Wright, L. L. (1976) : The effect of interferon induction on the treatment of transmissible gastroenteritis. *Dissert. Abst. International*. 36B;3789.
- Babkin, V. F. ; Naumets, Z. P. ; Andreev, E. V. ; Prokof'eva, M. T. (1975) : Allantoic interferon as treatment for infectious laryngotracheitis of fowl; in vitro and in vivo studies. *Veterinariya, Kiev. USSR.*, 42;32.
- Straub, O. C. ; Ahi, R. (1976) : Local production of interferon in cattle after intranasal infection with avirulent IBR/IPV virus and its effect on a subsequent challenge infection with foot-and-mouth disease virus. *Zentral. Vet.*, 23B;470.
- Bibrack, B. (1976) : Control of puppy deaths through active interferonization. *Forts. der Veterin.*, 25;222.
- Toneva, V. (1976) : Cellular systems of swine interferon producers. IVa. Splenic cells as interferon producers. IVb. Changes in interferon titre during storage minus 30°C. *Clinc. Vet.*, 99;615.
- Litvinov, A. N. ; Kryukov, N. N. ; Sorvach, V. ; Garkushenko, L. G. (1977) : Preparation of interferon its use to prevent experimental foot-and-mouth disease. *Nacl. Kontrol' nogo Inst. Vet. Prep.*, 72-75.
- Litvinov, A. N. ; Kolomnichuk, V. V. ; Sorvachev, E. V. ; Ros-tunova, G. A. ; Fadeeva, L. L. (1974) : Immunological reactivity of piglets with radiation sickness. *Vet. Prep.*, 20;363.
- Toneva, V. (1977) : Cell systems of the pig as interferon producers. VI. Fate of exogenous interferons in piglets. *Bull. of O. I. E.*, 88;631.
- Taubert, K. ; Speck, J. (1978) : Active interferonization in chicks and its use against Marek's disease. I. Safety and efficacy of poly I:C interferon inducers. *Deutsche. Tier. Wochens.*, 85;325.
- Holmes, H. C. ; Darbyshire, J. H. (1978) : Induction of chicken interferon by avian infectious bronchitis virus. *Res. in Vet. Sci.*, 25;178.
- Moreno, J. A. ; Baughcum, S. D. ; Levy, H. B. ; Baer, G. M. (1979) : Further studies on rabies postexposure prophylaxis in mice; a comparison of vaccine with interferon and vaccine. *J. of Gen. Viro.*, 42;219.
- Carroll, D. ; Ventura, P. ; Haase, A. ; Rinaldo, C. R., Jr. ; Overall, J. C., Jr. ; Glasgow, L. A. (1978) : Resistance of visna virus to interferon. *J. of Infe. Dis.*, 138;614.
- Taubert, K. ; Speck, J. (1979) : Active interferon treatment of chicks and its use against Marek's disease. II. Influence of active interferonization with Poly-I:C on the course of Marek's disease. *Deut. Tier. Wochens.*, 86; 8.
- Gelb, J. ; Eidson, C. S. ; Kleven, S. H. (1979) : Studies on interferon induction by infectious bursal disease virus (IBDV), I. Interferon production in chicken embryo cell cultures infected with IBDV. *Avian Dis.*, 23;485.
- Gelb, J. ; Eidson, C. D. ; Kleven, S. H. (1979) : Interferon production in embryonating chicken eggs following inoculation with infectious bursal disease virus. *Avian. Dis.* 23;534.
- Otsuki, K. ; Maeda, J. ; Yamamoto, H. ; Tsubokura, M. (1979) . Studies on avian infectious bronchitis virus (IBV) . III. Interferon induction by and sensitivity to interferon IBV. *Arch. of Viro.* 60;249
- Gelb, J. ; Eidson, C. S. ; Fletcher, O. J. ; Kleven, S. H. (1979) : Studies on interferon induction by infectious bursal disease virus (IBDV). II. Interferon production in White Leghorn chickens infected with an attenuated or pathogenic isolant of IBDV. *Avi. Dis.*, 23;634.
- Gelb, J., Jr., (1979) : Interferon induction by infectious bursal disease virus of chickens. *Dissert. Abst. International*. 40B- 1572.
- Kollmann, O. ; Rodder, H. (1979) : Use of an interferon-inducing viral preparation (Bayferon) in cases of sterility sine. causa *Tier. Umschau.*, 34;724.
- Sommer, R. (1978) : Prophylaxis of crowding disease in calves and fattening bulls by paramunization with the inducer PIND-AVI under practical conditions. *Inaugural Dissertation, Fachbereich Tiermedizin, München.* 52pp.
- Lang, H. P. (1980) : Field trial with an interferon inducer (enzootic bronchopneumonia in calf). *Tier. Umschau.* 35;86.
- Cummins, J. M. ; Rosenquist, B. D. (1980) : Protection of calves against rhinovirus infection by nasal secretion interferon induced by infectious bovine rhinotracheitis virus. *Am. J. of Vet. Res.*, 41;161.
- Rodder, H. ; Thumann, D. ; Thumann, E. (1979) : Application

- of a viral interferon inducer (Bayferon) for the treatment of enzootic bronchopneumonia in cattle. *Tier. Umschau*. 34;720.
- Corbel, M. J. (1980) : Effect of synthetic polynucleotides on the intracellular growth of *Brucella abortus* in vitro and in vivo. *Brit. Vet. J.*, 136;175.
- Toneva, V. (1979) : The problems of interferon in veterinary medicine. *Bulletin of O. I. E.*, 91;433.
- Jan, C. Le; Asso, J. (1980) : Induction of interferon activity in the nasal mucus of the calf by systemic levamisole combined with locally administered inactivated virus. *Anna. Rec. Vet.*, 11;307.
- Stewart, II, W. E. (1981) : The interferon system 2nd Ed. *Springer-Verlag*. New York-Wien.
- Colby, B. (1980) : Interferon systems, an overview. In "Interferons and Their Actions", edited by Stewart II, W. E., CRC Press, Florida.
- Pitha, P. M. and Hutchinson, D. W. (1980) : The mechanism of interferon induction by synthetic polynucleotides. In "Interferons and Their Actions", edited by Stewart II, W. E., CRC Press, Florida.
- Stewart II, W. E. (1980) : Purification and Characterization of interferons. In "Interferons and Their Actions", edited by Stewart II, W. E., CRC Press, Florida.
- Epstein, L. B. (1980) : The effects of interferons on the immune response in vitro and in vivo. In "Interferons and Their Actions", edited by Stewart II, W. E., CRC Press, Florida.
- Fridman, R. M. and Chang, E. H. (1980) : Interferon action ; Possible mechanisms of antiviral activity. In "Interferons and Their Actions" edited by Stewart II, W. E., CRC Press, Florida.
- Wiktor, T. J., Postic, B., Ho, M. and Koprowski, H. (1972) : Role of interferon induction in the protective activity of rabies vaccines. *J. Inf. Dis.*, 126;408.
- Scott, G. M., and Tyrrell, D. A. J. (1980) : Interferon : therapeutic fact or fiction for the '80s? *Brit. Med. J.*, 28;1558.
- Lim, S. D. (1980) : Treatment of cancer with interferon. *J. Kor. Med. Ass.* 23;769.
- Haughton, M. (1982) : Human interferon gene sequences. *Nature*, 285;536.
- Secher, D. S. and Burke, D. C. (1980) : A monoclonal antibody for large-scale purification of human leucocyte interferon. *Nature*, 285;446.
- Report on a workshop on DNA recombinant technology in interferon cloning. From the National Institute of Allergy and Infectious Disease, *J. Inf. Dis.*, 143;297.
- Peferhans, E., Charrey, J., Richoz, Y. and Wyler, R. (1976) : Production of large quantities of interferon with calf testicular cells and leucocytes. *Res. Vet. Sci.*, 20;99.
- Otsuki, K., Nakamura, T., Kawaoka, Y. and Tsubokura, M. (1982) : Interferon induction by avian infectious bronchitis virus in chickens. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 44;535.
- Cummins, J. M. and Rosenquist, B. D. (1982) : Temporary protection of calves against adenovirus infection by nasal secretion interferon induced by infectious bovine rhinotracheitis virus. *Am. J. Vet. Res.*, 43;955.