

遺傳的으로 操作된 Vaccinia Virus를 使用한 再組合 生Vaccine의 開發에 대한 展望

金 宇 鎬*

1980年 WHO에 의해서 公表된 바와 같이 이 世上에서 猖獗하였던 天然痘(痘瘡)의 撲滅은 두 가지의 主要理由에서 可能하였던 것이다. 즉, 人間은 天然痘의 唯一한 宿主였다는 것과 vaccinia(種痘疹)virus는 安全하고 有效하며 低廉한 價格으로 容易하게 投與될 수 있는 vaccine 材料로 提供되었다는 것이 그 理由이다. 遺傳的으로 操作된 vaccinia virus는 다른 感染性因子의 抗原을 發現하는 것을 可能하게 하였으며, 그리하여 元來의 vaccinia virus의 모든 有利한 點을 保持하면서 새로운 vaccine이 생겨나게 한 것이다. 이와같은 색다른 vaccine을 만들어 내는 方法論과 아울러 그들의 利點, 不利點 및 그 開發의 展望에 관해서 記述하고자 한다.

1. Vaccine 에 관한 既存方法

우리들에게 잘 알려진 大部分의 vaccine은 다음의 3가지 範疇에 屬한다. 즉, 1) 弱毒化生 vaccine, 2) 不治化 또는 死vaccine, 3) subunit vaccine이다. Sabin polio(小兒麻痺) vaccine과 같은 弱毒化生vaccine은 一般的으로 3가지 type중에서 가장 有效하다. 그 主要理由는 그들이 野外的 強毒病原體와 類似한 方途로 宿主에서 複製되기 때문이다. 이것은 宿主로하여금 抗體 및 細胞水準에서 免疫學的防禦能을 높이는 것이다. 즉, 그것은 液性免疫뿐만 아니라 細胞

性免疫의 誘導도 期待되는 것이다. 生vaccine의 큰 不利點은 그들이 強毒狀態로 復歸할 潛在力을 지니며 強毒化된 virus라 할지라도 어떤 個體에서는 重大한 逆反應을 일으킬 可能性이 있기 때문이다. 또한 vaccine으로서 必要한 어떤 virus는 弱毒化시키는 것이 困難하거나 不可能한 경우도 있다. 이것은 그들 固有의 不安全性 或은 可能한 腫瘍原性的 潛在力 때문일 것이다.

弱毒化生vaccine이 아직 開發되지 않은 어떤 virus에 대해서는 죽인(死) 調製物이 vaccine으로 利用되어 왔다. 死vaccine은 몇가지 困惑스러운 不利點을 지니고 있다. 즉, 完全한 不活化를 保證하기 위해서 施行되는 比較的 거칠은 傳染性因子의 處理는 그 抗原성을 修正할 可能性이 있다. 또한 大量으로 使用해야 하기 때문에 毒性問題를 惹起할 수도 있다. 여러 경우에 있어 그들이 附與하는 免疫은 一般的으로 덜 有效하며 그 期間도 훨씬 짧은 것이다. 이와같은 問題를 若干이나마 避하기 위한 手段으로서 傳染性因子의 特定純化分劃으로 이루어진 subunit(亞單位) vaccine을 利用하는 수도 있다. 細菌의 類毒素(toxoid)나 B형 肝炎virus의 表面抗原과 같은 어떤 調製物은 有效하다는 것이 立證되고 있다. 그러나 많은 例에 있어서 그와같은 純화된 어떤 抗原은 防禦的免疫應答을 惹起시키는 데 있어 그리 有效하지 못한 것이다.

* 江原大學校 農科大學 教授

2. Vaccine에 대한 새로운 接近方法

遺傳子操作技術의 큰 分野인 DNA再組合 技法에 있어서의 近來의 發展은 抗原蛋白의 subunit vaccine을 生産하거나 再組合生vaccine을 만들어내는 새로운 方法을 開發하게 하였다. 抗原的으로 重要的한 各種蛋白質을 暗號指令(code)하는 DNA조각을 cloning하는 能力과 細菌細胞나 酵母에서 大量으로 이들 抗原을 生産하게 하는 方法은 各種傳染性因子에 대한 더 有効한 subunit vaccine을 生産하는 方途를 許容하였다. 이것은 既存方法에 의해서 生産되는 vaccine보다도 더욱 純化된 狀態에서 低廉한 費用으로 生産될 수 있을 것이다. 이 接近方法으로 몇몇 生物工學研究會社는 人用 및 獸醫用 vaccine을 開發하였다. 그러나 이와같이 遺傳的으로 操作된 subunit vaccine도 既存 subunit調製物과 같은 몇가지 問題點을 그대로 지니고 있다.

現在 virus를 增殖(圖 1 參照) 시키기 위한 適當한 細胞系가 發見되지 못하고 있는 B型 肝炎 virus를 비롯하여 各種virus에 대해서 그 感染防禦에 必要한 蛋白抗原을 指令하는 DNA 조각을 꺼내어 細菌이나 酵母의 plasmid 등의 vector(運搬體)에 再組合시키는 遺傳工學的인 vaccine의 研究가 旺盛하다.

予防하고자 하는 病原體의 感染防禦에 必要한 蛋白(amino酸配列) 抗原만 明確히 밝혀져 있다면 그것을 code하는 DNA조각을, 細菌이나 酵母代身 vaccinia virus의 遺傳子속에 挿入시킨 再組合體vaccinia virus를 만들어 그것을 接種(種痘接種하는 것과 똑같이) 하므로써 再組合시킨 遺傳子와 關聯하는 病原性에 대한 免疫을 生體에 附與하고자 하는 것이다.

各種 感染病에 대한 vaccine을 開發하기 위해서 vaccinia virus를 vector로 使用하고자 하는 研究에 관한, WHO가 主催하는 小規模의 國際會議가 1984年 11月 美國 NIH에서 開催된 바 있다. 이 小會議에서는 B型肝炎, 狂犬病, influenza, 單純胞疹 등의 virus外에 malaria와 같은 原虫 및 細菌의 遺傳子를 再結合시킨 實驗例가

例示되었다고 한다. 그러면 WHO가 무엇 때문에 이 奇妙한 vaccine에 대해서 檢討하고자 하였던 것일까. 이것은 國際的인 視野에서 未來의 vaccine으로서 期待를 갖게 하는 많은 利點을 지니기 때문일 것이다. 즉, 少數의 先進國에서는 死因으로서의 感染病의 地位가 低下하고 있으나 世界의 大多數의 後進國國民에 있어서는 如前히 感染病이 死因의 最上位를 占有하고 있어, 感染病의 予防, 특히 低廉한 vaccine에 의한 予防이 가장 期待되는 對應策이라 할 수 있기 때문이다.

다음은 vector로서 vaccinia virus를 使用하는 遺傳的으로 操作된 生vaccine을 製造할 수 있는 새로운 接近方法에 관해서 論한다.

1) Poxvirus群 : vaccinia (種痘疹) virus는 感染細胞의 細胞質에서만 增殖複製되는 매우 큰 (300×250nm) 複合DNA virus로서 poxvirus群의 原型이다. 約 200年前 英國의 醫師 Jenner는, 牛痘(cowpox) 病原體가 사람의 天然痘(smallpox)에 대해서 有効하고 完全한 vaccine이 될 수 있음을 發見하고 立證하였다. 牛痘 virus에 매우 類似한 vaccinia virus가 뒤이어 天然痘에 대한 世界的한 撲滅에 使用되어 왔다. 그만치 人類에 貢獻하고 많은 virus研究者들의 重要研究對象이 된 virus도 없겠으나, 奇妙하게도 이 virus의 뿌리는 不明인체로 있다. 予防接種program에 있어서의 그 有効성은 vaccinia virus의 比較安定性 및 固定性, 그리고 投與에 있어서의 容易성과 低廉한 價格에 있다.

사람에게 感染하는 모든 virus중 vaccinia virus는 再組合生vaccine을 만들어내기 위한 vector로서 唯一하게 選擇할 수 있게끔 하는 몇가지 特性을 지니고 있다. 이 virus는 比較的 容易하게 遺傳的인 操作을 許容하는 DNA virus로서 多量의 外來DNA를 받아들일 수 있는 genome(遺傳子의 總和)을 지니고 있다. 그들은 또한 非腫瘍原性으로서 發育과 純化가 容易하며 사람과 기타 動物에게 感染하는 극히 넓은 宿主域을 지니고 있다. Vaccinia virus의 이와같은 特性들은 遺傳的인 操作으로 多樣한 外來抗原을 表現하

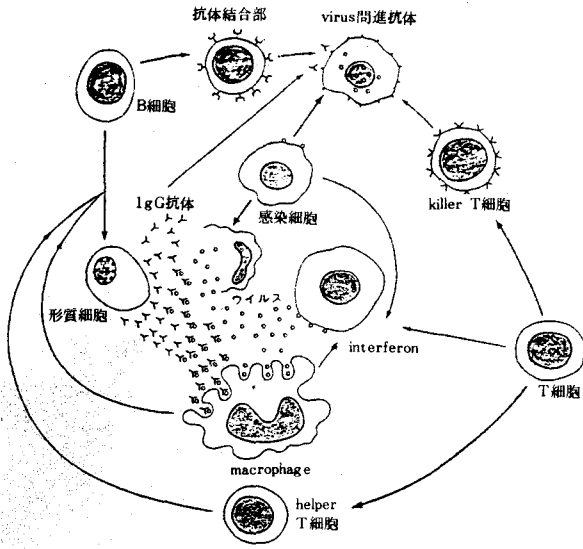


圖 1. Virus 感染防禦機構 模式圖

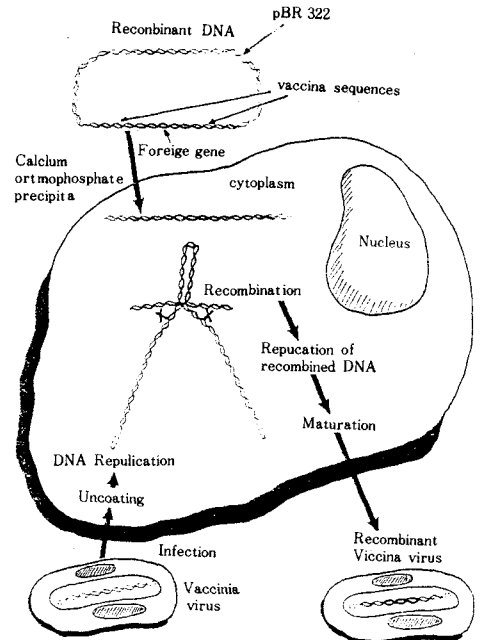


圖 2. Vaccinia virus 再組合體作成 模式圖

는 것을 可能하게 하고 있으며, 또한 予防 接種 되었을 때 그 動物로 하여금 選擇된 病原體에 대한 防禦의 免疫應答을 惹起하는 것이다.

2) 再組合 vaccine virus 作成에 利用되는 方法: 再組合 vaccinia virus를 만들어내기 위해서는 우선 目的으로 하는 病原體에 대한 免疫應答을 惹起시킬 抗原을 暗號指令하는 遺傳子를 밝혀내고 分離할 必要가 있다. 例컨대 B型肝炎에 대한 主免疫學的 應答은 表面抗原(HBsAg)에 對應해서 이루어진 것이다. 이 表面抗原을 指令하는 B型肝炎virus (HBV)로부터의 DNA 配列 遺傳子)이 分離되고 그 DNA를 增幅시키기 위해서 vector속에서 cloning되어야 한다. 適合한 遺傳子가 한번 cloning되면 다음과 같은 方法으로 그것을 vaccinia virus 속에 插入한다.

virus複製에 必須의인 情報를 含有하고 있지 않은 것으로 밝혀진 Vaccinia virus DNA 가닥의 한 領域을 pBR322와 같은 大腸菌 plasmid속으로 cloning시킨다. vaccinia virus genome은 그 發育에 不必要한 몇몇 DNA領域을 含有하고 있다. 다음 HBsAg와 같은 外來抗原을 指令하

는 cloning된 遺傳子 DNA를 그 plasmid속의 vaccinia virus DNA配列속에서 插入하면 그 外來 DNA는 vaccinia DNA領域의 連接面을 占有하게 된다. 外來 DNA가 插入된 그 部位는 vaccinia virus에 의해서 外來遺傳子가 表現되게끔 하는데 必要한 모든 調節要素를 含有하도록 遺傳的으로 操作된 것이다. 다음의 過程은 이 外來DNA를 感染性virus속에서 插入하는 일이다. 이것은 野生株vaccinia virus로 感染된 培養細胞內에서 成就된다. 위에서와 같이 遺傳子 操作된 plasmid DNA를 遺傳子導入法의 한가지인 磷酸 Ca-DNA共同沈澱 (Ca. phosphate-DNA coprecipitation)의 形態로하여 vaccinia virus感染細胞속으로 導入한다. 外來遺傳子에 連接해 있는 vaccinia virus DNA配列間의 再結合은 相同vaccinia virus 配列에 一致하는 vaccinia virus內의 特定部位속으로 外來DNA의 插入을 이루게 한다(圖 2 參照). 이 過程에서 放出된 感染性 virus들은 野生株vaccinia virus와 外來遺傳子를 含有하는 再組合virus의 混合物인 것이다. 그리하여 各種方法으로 이 集團으로부터 再組合

virus를 選拔할 수 있으며, 이들 virus는 高力價로 純化되며 發育될 수 있는 것이다.

3) 再組合 vaccinia virus vaccine: 이미 記述한 方法을 써서 몇몇 再組合 vaccine이 만들어졌다. 이들 vaccine에 대해서 動物 model 로 各段階의 試驗이 施行되고 있다(美國 NIH의 Moss팀 및 New York州 保健研究所의 Panicali 팀).

이 接近方法의 可能性을 나타내기 위해서 vaccinia virus속에서 처음으로 插入되고 表現된 것의 한가지는 influenza virus의 血球凝集素(HA) 遺傳子였다. 이 抗原은 influenza virus 粒子의 表面과 感染細胞에 存在한다. 抗原에 對應해서 생겨난 抗體는 virus의 感染성을 中和시킬수 있다. influenza virus HA遺傳子の cDNA copy가 vaccinia virus 調節要素의 制禦下에서 vaccinia virus속으로 插入되었다. HA遺傳子の 發現은 influenza virus HA에 대한 特異抗體를 使用하여 再結合vaccinia virus로 感染된 細胞에서 檢索되었다. 다음 influenza virus에 대한 中和抗體를 만들어내는가의 如否를 決定짓기 위해서 家兔에 이 再組合生vaccine을 接種하였다.

그 結果는 表 1과 같다. 特異HA抗體를 標準血球凝集阻止(HI)檢出法으로 測定하였을 때 靜脈內(IV)接種의 경우 매우 높은 力價의 抗體가 檢出되었다는 것이며 皮膚擦傷法(種痘疹의 既存予防接種方法)으로 接種하였을 때도 意義 있는 抗體水準으로 檢出되었다는 것이다.

遺傳적으로 操作된 vaccinia virus再組合體의 다른 一例는 B型肝炎virus(HBV)의 表面 抗原(sAg) 즉, HBsAg를 表現시킨 것이다. 이것은 HBV에 感染된 個體에서 發見되는 主抗原이며, HBV感染에 대한 防禦의 抗體應答을 惹起한다는

Table 1. Influenza virus HA를 表現하는 vaccinia virus再組合體를 接種한 家兔에서의 HI 抗體의 誘起

家兔	接種經路	接種後週數				
		1	2	3	4	5
449	靜脈內	40	640	≥5,120	≥5,120	2,560
450	"	40	160	1,280	2,560	5,120
458	皮膚擦傷	20	40	80	160	320
459	"	40	80	80	160	320

*血清稀釋의 逆은 4HA unit를 阻止함을 나타냄. 事前免疫血清 또는 標準vaccinia virus에 대해서 調製된 血清은 HI力價 < 10을 나타내었음.

Table 2. HBsAg를 表現하는 Vaccinia virus再組合體를 接種한 家兔에서의 HBsAg對應抗體의 生産

家兔	接種經路	接種後週數					
		1	2	3	4	5	6
472	IV	1.6×10^3 *	5.2×10^5	-	1.2×10^6	1.3×10^6	1.4×10^6
488	ID	2.7×10^2	5.0×10^3	1.8×10^4	2.1×10^5	9.0×10^5	1.3×10^6

*抗體水準은 "AUSAB Detection Kit"(Abbott Labs.)에 의해서 檢定되었으며, 家兔血清 ml當 radioimmunoassay unit로 表現된 것임. 再組合vaccinia virus를 3.6×10^8 (472) 또는 1.7×10^7 (488) pfu 接種된 家兔는 CV-1 細胞에서 그 力價가 測定되었음.

Table 3. HSVgD를 表現하는 Vaccinia virus再組合體로 免疫된 Mouse의 HSV攻撃에 대한 防禦

免疫原(抗原)	Mouse數	攻撃virus	生殘數	生殘%
野生株vaccinia virus (9×10^7 pfu)	40	HSV-1	12	30
	80	HSV-2	10	12.5
vP60 (vaccinia virus+HSVgD)	40	HSV-1	40	100
	80	HSV-2	63	78.8

*HSV-1 (AA株, 2.5×10^5 pfu, 3週後) 또는 HSV-2 (6週後)로 腹腔內(IP)接種된 mouse는 再次IP로 攻撃virus를 接種.

것이다. 再組合vaccinia virus로 感染된 細胞에 의해서 合成되는 sAg는 元來의 HBsAg와 같은 方途에서 細胞로부터 分泌되며, 元來의 HBsAg의 모든 特性을 具備하고 있다는 것이다. 表 2는 HBs-Ag를 表現하는 再組合vaccinia virus를 IV 或은 皮內(ID) 方法으로 予防接種된 家兎에서의 抗體應答을 나타내었다는 것이다. 類似한 再組合vaccinia virus의 効力を 試驗하기 위한 研究가 美國 NIH의 Moss팀에 의해서 始作되었으며 그와같은 vaccine이 chimpanzee에 있어서의 HBV의 感染을 防止할 수 있다는 것을 나타내었다고 한다.

vaccinia virus再組合體의 세번째 例는 單純 疱疹virus(HSV)의 糖蛋白抗原D를 表現시킨 것이다. (HSVgD). 이 特異한 HSV抗原은 HSV-1(口唇herpes) 및 HSV-2(性器herpes)의 兩型에 免疫學的으로 交叉反應한다. 즉, HSVgD type 1에 對應하는 抗體는 HSV-1 및 HSV-2 兩쪽 모두를 中和하며, 마찬가지로 HSVgD type 2에 對應하는 抗體는 HSV-1과도 反應한다. 어떤 mouse strain은 HSV感染에 있어 매우 感受性이 높다. 그들은 1週以內에 腦炎을 일으키며 1~2日 後에 斃死한다. 몇몇群의 mouse들이 野生株vaccinia virus 或은 HSVgD type 1을 表現하는 vaccinia virus再組合體로 免疫되었다. 適功한 期間後에 이들 mouse는 HSV-1 或은 HSV-2의 致死量으로 공격되었으며, 數週間 觀察된 結果는 表 3과 같았다고 한다.

4) 生vaccine으로서의 再結合vaccinia virus의 利點과 不利點: 各種病原體에 의한 感染으로부터 恢復되거나 그 感染을 防禦하는 것은 宿主의 免疫系에 의해서 決定된다. 두가지의 서로 相關되지만 分明히 差異가 지는 免疫學的 應答이 있다. 그 한가지는 抗體應答이며 다른 한가지는 細胞性 免疫應答이다. Subunit vaccine에서와 같이 純化된 抗原만으로는 大部分의 경우 抗体應答을 刺戟하는데 充分하지만 어떤 感染을 防禦하거나 感染으로부터 恢復하는데 있어 同等하거나 或은 더 重要한 役割을 할 수 있는 細

胞性免疫應答을 刺戟하지는 못한다. 生vaccine은 이들 두가지 免疫學的應答을 刺戟 하는데 가장 有効한 手段인 것이다. 再組合vaccinia virus는 動物을 免疫하기 위해서 使用될때 自然感染에 매우 恰似한 方途에서 宿主에게 外來抗原을 附與하므로 自然感染에 類似한 方途에서 宿主의 抗體 및 細胞性 免疫機轉 모두를 刺戟하게 되는 것이다.

從來의 不活化vaccine으로 使用하던 것도 再組合vaccinia virus를 만들므로서 生vaccine化시킬 수 있을 것이다. 더욱이 種痘는 그 製造方法도 確立되어 있어 容易하며 凍結乾燥에 의한 長期保存도 可能한 것이다. 投與方法도 注射가 아니고 椀가닥의 種痘針으로 多壓接種하면 되므로 가장 取扱하기 쉬운 低廉한 vaccine 이라고 할 수 있다. 前述한 바와 같이 vaccinia virus의 遺傳子는 크므로(分子量 160×10^6 dalton, 約 187,000塩基對, 遺傳子數 約 240) 復數의 遺傳子를 插入하는 것도 可能하다. 즉, 1회의 種痘는 復數의 vaccine을 接種하는 것과 같은 效果가 期待되는 것이다. WHO에 의해서 遂行되었던 天然痘根絶計劃의 組織이나 經驗이 그대로 活用될 수 있을 것이다. 必要한 抗原을 生産시키기 위한 DNA만을 vaccinia virus에 插入하는 것이므로 virus의 病原性에 關聯되는 遺傳子를 除外시킬 수 있을 것이다. 이와같이 防禦的 免疫應答을 惹起시키는데 있어서의 效能, 그 安定性, 投與의 容易性 및 費用의 低廉함이 그 利點들인 것이다. Subunit vaccine의 使用이 不可能한 世界의 未開發地域에서 이와같은 再組合生vaccine의 集團의 予防接種은 특히 適合한 것으로 보인다.

以上과 같은 많은 利點의 例擧로서, WHO가 이 virus를 利用하여 遺傳的으로 操作(分子水準)된 vaccine의 開發에 重大한 關心을 기울이고 있는 理由를 알 수 있다.

그러나 問題點도 있다. 이와같은 再組合生vaccinia vaccine을 사람에게 應用함에 있어 問題가 되는 것은, 只今까지 使用하던 種痘virus株

는 初種痘100萬名에 대해서 數10名이라는 頻度
로 種痘後腦炎의 發生을 避하기 어렵다는 點이
다. 한편 獸醫用 vaccine으로 利用할 때는 動物
그 自体에는 問題될 것이 없겠으나 再組合生vac-
cinia vaccine을 接種한 動物로부터 사람으로
의 virus傳染의 可能性도 考慮되는 것이다. 따
라서 vaccinia virus를 再組合生vaccine의 seed
로 利用하고자 할 때는 猿腦에서의 增殖性이
가장 낮은, 즉, 神經毒性이 적은 vaccinia virus
LC 16m 8株(橋爪教授開發)와 같은 것을 使用
할 것이 要望된다. 또한 今後 種痘後腦炎을 일
으키는 形質에 대한 vaccinia virus의 遺傳子部
分이 確實히 밝혀져 그 部分만이 缺損된 vaccinia
virus株가 再結合體生vaccine으로 利用되게
된다면 더욱 바람직한 것이 될 것이다. 그러나
vaccinia virus에 再結合시켜 使用하는 것이 有
利한 病原體가 어떤 것인가가 最大의 課題가 될
것으로 보인다. 따라서 實際로 試圖하지 않고서
는 어느만큼의 感染防禦抗原의 發現이 있을 것
인가를 미리 알기 어려우므로 世界의 여러 곳에
서는 運을 건 競爭의 研究가 進行되고 있다고한
다. 가장 適合한 promoter를 찾아내는 것도
keypoint의 한가지가 될 것이다. 万若 鷄病vac-
cine에 應用하고자 할 때는 vaccinia virus 보
다도 鷄痘나 鳩痘virus에 既知鷄病virus 遺傳子
를 再組合시키는 可能性도 생각해 볼 수 있다.

5) 將來의 展望: 事實上 vaccinia virus에는
어떤 遺傳子도 挿入할 수 있는 것으로, 사람 및
기타 동물의 virus性, 細菌性 및 寄生虫性 疾病
에 대한 vaccine을 만들어 낼 수 있게 될 것이다.
더구나 安定한 vaccinia virus再組合體는 外來
DNA의 22,000塩基쌍 以上을 含有할 수 있다는
것이다. 이것은 各種 病原體의 몇가지 相異한
抗原을 含有하는 多價vaccin을 만들어 낼 수 있
는 可能性을 許容하는 것이다. 集團予防接種의
觀點에서 vaccinia virus의 利點은 世界的으로
重要性을 갖는 사람의 B型肝炎, malaria, 기타
寄生虫性 疾病에 대해서 再組合生vaccine을 만
들고져 하는 생각을 북돋아주고 있는 것이다.

Poxvirus科에 屬하는 virus들은 사람以外的 많
은 動物에 感染하는 매우 넓은 宿主域을 가지
고 있다. Vaccinia virus再組合體를 만들어내는
데 있어서의 낮은 費用과 이들 vaccine을 投與
하는데 있어서의 容易性은 vaccinia virus나 鳥
類poxvirus로 하여금 마찬가지로 獸醫用的 卓越
한 vaccine들을 開發하는 날이 오게 할 것이다.

參 考 文 獻

1. Gorman, C M., Moffat, L.F. & Howard, B.H.:Re-combinat genomes which express chloramphenicol acetyl-transferase in mammalian cells. J.Mol. Cell. Biol. (1982) 2: 1044.
2. Mackett, M., Smith, G.L. & Moss, B.:Vaccinia virus:A selectable eukaryotic cloning and expression vector. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. (1982) 79: 7415.
3. Mackett, M., Smith, G. L. & Moss, B.:A general method for the production and selection of vaccinia virus recombinants expressing foreign genes. In "Modern Approaches to vaccines", Chanock, R.M. & Lerner, R. A. eds. CSH Lab. (1984) p. 295.
4. Moss, B., Smith, G. L. & Mackett, M.:Use of vaccinia virus as an infectious molecular cloning and expression vector. In "Gene Amplification and Analysis", Pappas, T. et al., eds., Vol.3, Elsevier, North Holland. (1983) p. 201.
5. Nakano, E., Panicali, D. & Paoletti, E.:Molecular genetics of vaccinia virus: Demonstration of marker rescue. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. (1982) 79: 1593.
6. Panicali, D.L.:Development of live recombinant vaccines using genetically engineered vaccinia viruses. Proc. Biotech '84 USA. (1984) p. 357.
7. Panicali, D., Davis, S. W., Weinberg, R. L. & Paoletti, E.:Construction of live vaccines by using genetically engineered poxviruses:Biological activity of recombinant vaccinia virus expressing influenza virus hemagglutinin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. (1983) 80: 5364.
8. Panicali, D. & Paoletti, E.:Construction of poxviruses as cloning vectors:Insertion of the thymidine kinase gene from herpes simplex virus into the DNA of infectious vaccinia virus. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. (1982) 79: 4927.
9. Paoletti, E., Lipinskas, B. R., Samsonoff, C., Mercer, S. & Panicali, D.:Construction of live vaccines using genetically engineered poxviruses:Biological activity of vaccinia virus recombinants expressing the hepatitis B virus surface antigen and the herpes simplex virus glycoprotein D. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. (1984) 81: 193.

10. Paoletti, E., Panicali, D., Lipinskas, B. R., Marcer, S., Wright, M. & Samsonoff, C.: Construction of live recombinant vaccines using genetically engineered poxviruses. In "Modern Approaches to Vaccines," Chanock, R. M. & Lerner, R. A. eds., CSH Lab., N. Y. (1984) p. 295.
11. Smith, G. L., Mackett, M. & Moss, B.: Infectious vaccinia virus recombinants that express hepatitis B virus surface antigen. Nature (1983) 302: 490.
12. Smith, G. L. & Mackett, M., Murphy, B. R. & Moss, B.: Vaccinia virus recombinants expressing genes from pathogenic agents have potential as live vaccines. In "Modern Approaches to Vaccines", Chanock, R. M. & Lerner, R. A. eds., CHS Lab., N. Y., (1984) p. 313.
13. Smith, G. L., Moss, B.: Infectious poxvirus vectors have capacity for at least 25,000 base pairs of foreign DNA. Gene. (1983) 25: 21.
14. Smith, G.L., Murphy, B. R. & Moss, B.: Construction and characterization of an infectious vaccinia virus recombinant that expresses the influenza hemagglutinin gene and induces resistance to influenza virus infection in hamsters. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. (1983) 80: 7155.
15. Venkatesan, S., Baroudy, B. M. & Moss, B.: Distinctive nucleotide sequences adjacent to multiple initiation and termination sites of an early vaccinia virus gene. Cell (1981) 25: 805.
16. Weir, J. P. & Moss, B.: Nucleotide sequence of vaccinia virus thymidine kinase gene and the nature of spontaneous frameshift mutants. J. Virol. (1983) 46: 530
17. Wilson, T., Engineering Tomorrow's Vaccines. Biotechnology. Jan. (1984) p. 28.
18. Zoler, M. & Wilson, T.: Pharmaceutical Technology: Vaccinia virus engineered for vaccines. Biotechnology. May. (1983) p. 219.

MILK STAR

젖소·비육소의 종합영양제
밀크스타

* 젖소, 비육소에 게 흡수가 좋은 종합영양제입니다.

* 비타민, 미네랄, 버퍼제와 인산칼슘이 조화있게 적량으로 처방된 제제입니다.

* 유량증가, 비육효과, 임신능력향상, 성장촉진효과가 국내 임상시험에 의해 입증되었습니다.



주식
회사

대보동물약품 / DAEBO VETCHEM LTD.

본사·공장 : 서울 성동구 화양동167-92

전화 : 464-3134, 464-5559