

Immune Responses to Infectious Disease

우 회 종*

감수성 있는 숙주에서 병원체가 성공적으로 감염되기 위해서는 숙주의 특이적, 비특이적 방어 체계를 극복하기 위한 일련의 과정이 필요하다. 일반적으로 병원체들은 면역에 의해 파괴되지 않기 위해 다양한 전략을 사용한다. 많은 병원체들은 면역적 공격에서 격리될 수 있는 숙주세포내에서 증식하거나, 그들의 표면항원을 탈락시킴으로써 자신의 항원성을 감소시킨다. 어떤 병원체들은 유사한 서열을 가진 분자를 발현하거나 숙주 세포막 분자를 표면에 뒤집어 씌우으로써 숙주 세포의 세포막 분자들을 모방한다. 또 어떤 병원체들은 면역 반응을 선택적으로 억압하거나 면역 활성을 조절할 수 있다. 점진적인 돌연변이의 축적(antigenic drift) 또는 표면항원의 갑작스런 변화(antigenic shift)에 기인한 계속적인 표면항원의 변이(variation) 역시 면역 활성 저하의 원인이 된다.

여기서는 바이러스, 세균, 원생동물, 기생충 및 곰팡이 등의 주된 병원체에 의해 일어나는 질병의 면역과 백신에 관해 알아보려고 한다.

Viral infections

바이러스 감염에 대한 숙주의 면역 기전은 다음과 같이 요약된다.

바이러스들은 그들의 항원을 계속적으로 변화시킴으로써 면역에 저항한다. Influenza 바이러스의 경우 계속적인 항원의 변이는 새로운 변이주의 빈번한 출현을 야기한다. 이러한 새로운 변이주에 대한 방어면역의 결핍은 결국 influenza의 반복적인 유행의 원인이 되는 것이다. Common cold의 병인이 되는 rhinovirus의 항원변이는 감기에 대한 효과

적인 백신의 생산에 방해가 된다. AIDS의 원인이 되는 HIV의 항원 변이는 현재 가장 문제가 되고 있다. HIV는 influenza virus보다 65배나 돌연변이 축적 속도가 빠르다고 추정되고 있다.

많은 바이러스들은 전신적인 면역억제를 유발함으로써 숙주 면역반응을 회피한다. 여기에 속하는 바이러스로서는 유행성 이하선염(mumps)의 원인이 되는 paramyxovirus, EBV, cytomegalovirus, HIV 등이 있다. 면역억제는 림프구나 대식구에 바이러스가 직접감염되어 이러한 면역세포를 파괴하거나 기능을 변화시킴으로 일어나기도 한다. 어떤 경우 면역억제는 숙주 내의 인터류킨 등의 cytokine 생성 불균형 및 활성억제에 의해 유발되기도 한다. 이러한 예로는 IL-10 gene과 유사한 EBV 감염에 의한 T_H 세포의 IL-2, IFN- γ 분비감소와 influenza

반응 형태	작용 분자/세포	내용
Humoral	항체(분비 IgA)	숙주 세포에 대한 바이러스 부착 방지
	항체	바이러스 envelope과 숙주 세포막의 fusion방지
	IgG / IgM 항체	바이러스 입자의 탐식 촉진 (opsonization)
	IgM 항체 보체 활성화 IgG / IgM	바이러스 입자의 응집 C3b에 의한 opsonization 매개 MAC에 의한 바이러스 envelope용해
Cell-mediated	IFN- γ	직접적인 항바이러스 작용
	CTL	바이러스에 감염된 세포의 파괴
	NK cell / macrophage	바이러스에 감염된 세포의 파괴(ADCC)

* 서울대학교 수의과대학 미생물학교실

virus에 의한 IL-1 inhibitor 합성유도 등을 들 수 있다.

Bacterial Infections

세균이 delayed-type hypersensitivity가 중요한 역할을 하는 세포내 증식을 하지 않을 경우 세균감염에 대한 면역는 주로 항체를 통해 이루어진다. 세균은 호흡기, 소화기, 비뇨생식기 등의 자연적인 경로나 점막, 피부의 손상부위를 통해 감염된다. 감염된 세균의 수와 병원성에 따라 다른 수준의 숙주방어가 이루어진다. 감염된 세균의 수와 병원성이 모두 낮다면 국소적인 탐식세포에 의한 비특이성 면역의 결과로 세균이 제거되지만 높은 병원성을 가진 많은 세균이 감염될 경우에는 면역반응을 일으키게 된다.

세포의 증식을 하는 세균의 감염은 국소 림프절, 호흡기, 소화기도의 점막하 조직에서의 항체생산, 분비를 일으킨다. 항체는 다양한 경로에서 세균을 파괴한다. 세균표면항체에 결합한 항체는 보체의 C3b component와 함께 opsonin으로 작용하여 탐식작용을 증가시켜 세균을 제거한다. 항체에 의해 활성화된 보체계는 염증반응을 유발한다. 예를 들어 보체 분자인 C3a, C4a, C5a는 anaphylatoxin으로 작용하여 mast-cell degranulation을 유발함으로써 혈관확장과 면역세포의 extravasation을 일으킨다. 다른 보체분해요소들은 호중구의 chemotactic factor로 작용하여 감염부위의 탐식세포수를 증가시킨다. 특히 Gram(-) 세균의 경우 보체의 활성화는 세균의 용해를 유발한다. 세균의 endotoxin, exotoxin을 분비할 경우 항체는 그 독소를 중화할 수 있다.

탐식세포내 증식성 세균에 의한 감염은 세포 매개성 면역반응을 특히 지연성 과민증(delayed-type hypersensitivity)를 유발한다. 이 경우 T_{DTH} 에서 분비하는 IFN- γ 에 의한 대식구 활성이 가장 중요한 기전이 된다.

세균은 숙주 점막에 colony를 형성하는 능력을 향상시키고, 숙주 면역반응을 회피하기 위한 다양한 기전을 가지고 있다. 다수의 Gram(-) 세균은 pili를 가지고 있어 감염의 일차적 과정인 장관이나 비뇨생식기관내 부착을 가능하게 한다. Bordetella

pertussis와 같은 세균은 세균이나 상부호흡기도의 섬모상피세포에 부착할 수 있는 adhesion molecules을 분비한다. 분비 IgA는 점막 상피세포에 대한 세균의 부착을 차단할 수 있지만 Neisseria gonorrhoeae, Hemophilus influenzae, Neisseria meningitidis와 같은 세균은 proteases를 분비하여 hinge region에서 IgA를 절단, 불활화시킨다.

세균이 IgA의 작용을 회피하여 상피세포에 부착하는 또다른 방법은 그들의 표면항체를 변화시키는 것이다. N. gonorrhoeae의 경우, 요도나 자궁경관에 pili를 사용하여 부착하게 되는데 pili를 구성하는 단백질인 pilin의 아미노산 배열이 유전자 재조합에 의해 변화한다. 이는 곧 pili 단백질의 항원 다양성을 일으켜 이 세균의 부착성을 증가시키고, 항체에 의한 중화반응을 회피할 수 있게 한다.

다양한 세균이 탐식작용이나 보체 매개성 면역반응에 저항할 수 있다. 탐식작용을 억제하는 표면구조를 가진 세균이 존재하는데 *Streptococcus pneumoniae*의 경우에는 polysaccharide capsule이 탐식작용을 효과적으로 방해하고, *Streptococcus pneumoniae*는 M-protein이라는 표면 단백질이 탐식작용을 억제한다. 병원성 Staphylococci의 경우는 세균주위에 fibrin coat를 형성하는 coagulase 효소를 분비하여 탐식세포의 접근을 방해한다. 어떤 세균은 보체계를 방해하는데 Gram(-) 세균의 경우 세포벽 core polysaccharide의 lipid A 상의 긴 측쇄가 보체 매개성 용해에 저항한다. Pseudomonas는 elastase라는 효소를 분비하여 C3a, C5a anaphylatoxin을 불활화시킴으로 염증반응 유발을 방해한다.

어떤 세균들은 탐식세포내에서 증식함으로써 숙주 방어기전을 회피하는데 Mycobacterium tuberculosis나 Mycobacterium leprae의 경우는 phagolysosome을 빠져나와 cytoplasm에서 증식하고, Mycobacterium avium이나 Chlamydia의 경우는 lysosome과 phagosome의 fusion을 차단하며, 어떤 세균은 phagolysosome의 각종 분해효소에 저항한다.

Parasites infection(Protozoa & Helminths)

단세포이면서 종종 세포내에서 증식하는 원생생물과는 달리 기생충은 다세포로 이루어져 있으며 세포내 증식을 하지 못한다. 비록 기생충들이 원생

생물보다 면역체계가 접근하기 쉬우나 감염된 개체는 대부분 적은 수를 보유하게 되므로 면역반응의 강도도 상대적으로 낮다. 기생충에 의한 질병은 사람과 동물에서 모두 많은데 대표적인 것이 사람에서의 *Ascaris*, *Schistosoma*, 개와 고양이에서의 *Taenia*, 돼지에서의 *Trichinella* 등이다. 성공적인 기생생활의 본질은 적응과 생존이다. 면역학적 측면에서 기생충은 숙주에 통합되어 이물로 인식되지 않는다면 성공적으로 감염된 것이다.

* Specific immunity to protozoa

대부분의 원생류들은 기존의 학설과는 달리 면역원성이 강하다. 하지만 그들은 숙주의 면역기전을 회피하도록 적응되어왔다. 원생생물의 표면항체에 대한 혈청항체는 opsonize, agglutination, immobilization 등의 역할을 담당한다. 보체, 세포독성세포들도 함께 작용하며 ablastin과 같은 항체는 그들의 분열을 억제한다. 몇가지 예를 들어 면역학적으로 살펴보자. *Tritrichomonas foetus*나 *Trichomonas vaginalis* 등에 의한 생식기 감염에 있어 국소적인 항체반응은 IgE가 주종을 이룬다. 국소적인 Type I 과민반응은 혈관 투과성 증가를 야기시켜 IgG의 감염부로의 이동을 야기한다. *Babesia*에 감염된 적혈구는 그 세포막에 *babesia*의 항원을 발현함으로써 탐식세포와 세포독성 림프구에 의해 항원의존성 혹은 비의존성으로 제거된다. *T. gondii*는 tachyzoite stage에서 세포내 기생을 한다. 이는 탐식세포내에서 phagosome과 lysosome의 fusion이 이루어지지 않음으로 가능해진다. 일반적으로 *Toxoplasma*에 감염되면 항체성, 세포성 면역반응이 모두 일어난다. 항체는 보체와 함께 체액중에서 자유 유평하는 병원체를 파괴하여 전파를 방지하지만 세포내 기생형에 대해서는 큰 작용이 없다. 세포내 기생형의 경우는 세균에서 기술한 바와 같이 IFN- γ 에 의한 탐식세포의 활성화에 의해 이루어진다. 어떤 T세포는 직접적으로 *Toxoplasma*의 분열을 억제하는 lymphokines을 방출한다. 뿐만 아니라 세포독성 T세포는 *Toxoplasma tachyzoites*와 *Toxoplasma* 감염세포를 파괴한다. 그러나 *T.gondii* tachyzoite는 bradyzoites를 가진 cyst 형태가 됨으로써 면역반응을 회피할 수 있다. Cyst는 일반적으로 면역원성이 낮아 염증

반응을 일으키지 않고 또 이물로 인식되지 않는다.

소에 있어서 동부연안열의 병원체인 *Theileria parva*의 경우 감염된 개체는 그 림프구내에서 병원체가 숙주 세포의 분열에 따라 증식하여 폐사하게 된다. 그러나 어떤 개체는 세포독성 림프구에 의해 병원체가 감염된 lymphoblast를 파괴함으로써 회복된다. 이는 MHC class I분자와 함께 발현된 병원체 항원을 인지함으로써 이루어진다. 그동안 감염면역 (premunition)이 많은 원생동물 질병의 특징으로 인식되어 왔다. 감염면역이란 일차 감염이 만성화되고, 기생충이 숙주내에 잔존할 때 성립하는 저항성을 말한다. 만약 모든 병원체가 제거되면 저항성은 급격히 감소하는 것으로 알려져 있다. 그러나 이는 반드시 그러한 것은 아니다. 예를 들어 화학요법에 의해 *babesia*에서 회복된 개체는 동일한 strain에 대해 수년간 저항성을 나타낸다.

* Specific immunity to helminths

면역계는 편성 기생생활로 적응이 된 기생충을 효과적으로 제거할 수 없다. 이러한 적응은 면역의 극복이나 회피를 의미하며 이로 말미암아 기생충들은 병을 일으키기 보다는 숙주와 조화를 이루어 생존한다. 그러나 많은 적응되지 않은 병원체가 다수 감염될 경우 이는 급성 질병을 유발할 수 있다. 기생충은 일반적으로 유충단계에서는 조직내에서, 성충단계에서는 장관내나 호흡기도내에서 발견된다. 이러한 위치의 차이에 따라 면역반응도 다르게 나타난다.

체액성 면역에 있어서 가장 특이적인 것은 IgE이며, 기생충에 감염되면 이 항체가 가장 많이 증가한다. 이는 type I 과민반응과 연결이 되어 호산구 증가증, 부종, 천식, 담마진 등을 나타낸다. 많은 기생충 항원들이 IgE의 생산을 자극하기 때문에 기생충을 다루는 연구원들은 기생충 항원에 감수성을 갖게 되어 기생충에 노출되었을 때 천식이나 피부의 담마진을 앓게 된다. 기생충 항원들은 IgE 생산 자극 뿐아니라 adjuvants로써 비특이적 면역형성에도 작용한다. IgG는 ADCC(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)를 유도하여 충체를 파괴한다. 호산구증가증은 mast cell에서 분비되는 ECF-A에 의하여 이루어지며 호산구에서 EPO(eosin-

ophil peroxidase)와 H₂O₂가 만들어져 이것이 충체에 손상을 입힌다. Mast cell에서 분비되는 각종 화학물질 역시 충체에 유해하며, T세포에서 유리되는 MAF는 대식구를 활성화하여 충체의 탐식작용을 이룬다. 감염된 T세포는 기생충을 두 가지 경로로 억압한다. 하나는 자연성 과민증의 성립으로 유충이 침입한 장소에 단핵탐식구의 이동을 촉진하는 것이고 다른 하나는 세포독성 림프구는 유충의 파괴를 일으킬 수 있다는 것이다. 그러므로 실험동물을 bacille Calmette-Guerin 백신으로 처치하여 T세포계를 활성화하면 hydatid cysts의 전이를 억제할 수 있다. 기생충이 면역을 기피하는 기전은 기생충 항원이 항체, 보체, 동물의 MHC, 혈청단백질 등에 의해 잠적되어 면역 현상을 일으키지 못하는 경우, 항원 변이에 따른 특이 항원의 소실과 충체 표면 항원의 변화에 따른 소실, 충체가 유리하는 대사물질이 보체의 작용을 억제하고, mast cell의 탈과립을 억제하고, 림프구의 분열 증식을 억제하는 작용을 한다는 점들을 들 수 있다.

Fungal Infections

균류는 세포벽의 성분이 포유동물 세포와는 달리 ergosterol로 구성되어 있는 진핵생물로서 이 ergosterol은 항진균제인 amphotericin B의 작용매체가 된다. 균류의 감염경로는 크게 세 가지 즉, superficial / cutaneous mycoses, subcutaneous mycoses, systemic invasive mycoses로 구분된다. 피부의 감염은 자연성 과민증을 유도하지만 체표면의 감염은 항체나 세포매개성 면역의 영향에 노출되지 않는다. 피부와 전신적인 형태의 균류의 감염에 대한 면역은 주로 호중구, 대식구, 림프구에 의해 이루어지고, NK cell도 이에 관여하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 균류는 항체와 보체의 작용으로는 죽지 않는다. 호중구 결핍증이나 호중구 기능에 이상이 있는 개체는 candidiasis, aspergillosis, zymomycosis에 감수성이 높아지는 반면 세포 매개성 면역에 이상이 있는 개체는 점막의 캔디다 감염, 전신적인 cryptococcosis, histoplasmosis, coccidiomycosis의 소인이 높아진다. 다른 미생물과 마찬가지로 균류는 기회감염 병원체로 존재하는 경우가 많다.

Candida albicans와 같은 균류의 체표 감염에 대

한 감수성은 보통 점막의 방어기전의 변화에 의한 결과이다. 이는 일반적으로 항생제의 사용에 의한 정상 세균총의 변화, 호르몬의 변화 등에 기인한다. 균류는 종종 대식구에 의한 탐식작용에 의해 숙주내로 침입하며 많은 세포내 기생성 병원체과 마찬가지로 대식구 표면의 보체 수용체를 사용한다. 이는 그들이 보체의 부경로를 활성화하는 능력에 의존한다. 항체 수용기와는 달리 보체 수용기에 결합하는 것은 반응성 산소 대사물의 생산을 촉진하지 않으므로 미생물 살상작용은 없다.

면역억제 치료와 같은 숙주 면역반응의 변화는 전신적인 균류의 감염에 원인 된다. 이러한 감염에 있어서는 세포 면역기전이 중요한 것으로 생각된다.

Vaccines

1. 동물용 백신의 종류와 특성

동물의 전염병은 백신과 항생물질을 사용하게 됨으로써 그 발생이 크게 줄었다. 오늘날에도 백신과 항생물질은 동물의 질병방지에 널리 쓰이고 있다. 그중에서도 백신은 항생물질로는 불가능한 바이러스성 질병과 세포내 기생성 세균에 대한 방제에 절대적이다. 최근에는 종양백신의 개발이 사람과 소 동물을 대상으로 활발히 연구되고 있다. 한편 백신을 사용하는 일은 항생물질과는 달리 전염병 예방의 유효기간이 길고, 내성균주의 출현가능성이 없고, 축산물 등에 잔류문제가 없으며, 경제적이라는 장점이 있다.

백신은 크게 병원체 그대로 이거나 병원성은 감소시키고 면역원성은 유지시킨 생백신(live / attenuated vaccines)과 병원체나 산물(ex. exotoxins)을 화학적으로 불활화한 백신(killed / inactivated vaccines)으로 나눌 수 있다. 근래 새로운 개념의 백신이 많이 개발되고 있는데 대표적인 것이 subunit 백신으로 유효성분인 단백질이나 다당류로 구성된다. 이 백신은 DNA 재조합 기법으로 원시 세포에서 발현한 단백질을 시험관내에서 합성하여 만든 것(synthetic peptides), 계면활성제로 처리하여 유효성분만을 용출하여 만든 것 등이 있다.

(1) 바이러스 백신

① 무처리 바이러스 백신

바이러스를 약독화 하거나 불활화할 목적으로 처리하지 않은 것을 말한다. 우선 자연계에서 분리한 약독 바이러스가 이에 해당하는데 B1 NDV는 모체 이행 항체를 가지고 있지 않은 부화란을 죽이기는 하지만 닭에는 아무런 병원성을 발휘하지 않기 때문에 ND생백신 바이러스로 이용된다. 또 병원성이 있는 강독주 바이러스를 병원성을 띄지 못하도록 감수성이 없는 동물에 사용하는 방법이 있는데 예를 들어 칠면조 허피스 바이러스를 닭에 접종하여 Marek병을 예방하는 것이다. 강독주 바이러스를 접종량을 적게 하거나 비정상 접종 경로로 접종함으로써 병원성을 발휘하지 못하게 하면서 면역을 부여하는 방법도 있다. 계두 바이러스를 혈관분포가 극히 적은 wing web에 sticking 하는 것이 있다.

② 약독화 바이러스 백신

생바이러스 백신으로 가장 널리 사용되는 것이 약독화 바이러스 백신이다. 한국에서 사용하는 약독 바이러스는 대개가 숙주역 변이주이다. 이 바이러스는 정상 숙주 동물이 아닌 동물에 100대 이상 계대함으로써 원래 동물에 대한 병원성은 소실되고 면역원성만이 남게 된다. 그 예로서는 가토(ROV-AC 주)나 소 신장 세포에 순화(ROM 주)한 돈콜레라 바이러스, 고양이 신장에 순화한 개 파보 바이러스, 한국재래산양 신장 세포에 순화한 일본 뇌염 바이러스 등이 있다. 약독화 바이러스는 숙주역 변이주 외에도 화학요법제나 mutagen을 사용하여 바이러스의 구조 염기를 결실시켜 변이주를 만드는 방법이 있다.

③ 불활화 바이러스 백신

한국에서 사용하고 있는 동물용 불활화 바이러스 백신은 전 바이러스 입자를 화학제로 불활화한 다음 수산화알루미늄 겔이나 오일 이멀션에 혼합한 형태로 사용하는 것이 많다. 불활화 바이러스 백신은 안전하며 특히 열에 대해서 안정하여 기온이 높은 곳에서도 사용할 수 있다. 불활화 백신은 액성 면역만을 유도하는데 특히 근육에 접종하면 세포성 면역는 형성하지 못한다. 불활화 백신은 생바이러스 백신에 비하여 대량의 항원을 접종해야 하기 때문에 대동물에서는 방어적 효과를 기대하기 어렵다. 불활화 백신은 액성 면역을 부여하여 혈중 IgG를 상당수준 유지해 준다. 그러나 바이러스가 세포

내 침입하게 되면 IgG의 역할이 발휘되지 않아 방어기전을 수행하지 못한다. 이는 특히 세포성 면역가 필요한 바이러스성 질병에서는 불활화 백신의 결정적인 약점이 된다. Subunit 백신도 이러한 세포성 면역의 유도는 항체 형성에 비해 상대적으로 약한 것으로 알려져 있다.

(2) 세균 백신

① 약독주 생균백신

약독주 생균 백신은 대동물에서도 적은 항원량으로 면역가 가능한 점, 방어 항원성 유효성분을 생균 자체가 동물체내에 공급한다는 장점 때문에 바람직한 백신이다. 그 예로서는 협막을 형성하지 않아 병원성이 없으면서 체내에서는 면역원성을 발휘하는 Stern주 탄저균을 들 수 있다.

② 불활화 세균 백신

불활화 세균 백신은 주로 돼지 대상이며, 개의 렘토스피라병 백신을 제외하면 소와 닭의 것은 없다. 돼지에서 파스튜렐라병, 위축성 비염, 흉막폐렴, 돈단독 등의 질병에서 단독 또는 혼합백신이 사용되고 있다.

2. 새로운 백신의 개발

(2) 백신의 개발조건

- ① 비교적 백신의 개발이 쉬운 전염병의 조건
 - : 감염동물의 종 특이성이 높고, 다른 동물종이나 환경조건상 보균자가 없는 것
 - 병원체가 단일종이나 단일주로 구성되는 것
 - 전염력이 약하고, 준임상형이나 보균형의 질병이 아닌 것
 - 특징적인 임상형을 띄는 질병인 것
 - 백신 접종시 면역형성 여부를 쉽게 판단할 수 있는 지표가 있는 것
 - 안전하고 효율적인 백신 생산이 가능한 것
 - 손해가 크고 치료에 많은 노력과 경비가 드는 것
- ② 백신의 개발과 이용이 어려운 전염병의 조건
 - : 항원의 변이가 잘 발생하고 혈청형이 많은 것
 - 동물이나 환경적 보균자가 많은 것
 - 바이러스 DNA나 cDNA가 숙주세포의 유전자에 통합되는 것
 - 감염세포에 의하여 전염이 성립되는 것
 - 방어적 항체 형성이 불가능한 것
 - 면역세포에 감염하여 파괴하는 것

바이러스의 세포 친화성이 바뀌는 것

(2) 새로운 형태의 백신 개발

① 인터류킨 유전자의 도입과 백신

: 면역반응을 유도하는 인터류킨 유전자를 벡터 DNA에 삽입하여 만든 recombinants를 transfection시킨 것을 동물에 접종하여 접종부위에서 백신의 면역감응이 증진되는 효과를 기대할 수 있다. 이는 항종양에도 이용될 수 있다.

② 다당류-단백질 결합 백신

: 다당류 협막은 병원성을 발휘하면서 면역형성에는 장애가 된다. 이에 대한 관심의 대상이 되는 세균은 *E. coli*, *Sal*, *typhimurium* 등인데 균체 협막에 단백질을 결합하고 이것을 동물에 접종하면 항체형성의 증진과 IgG로의 class switching을 자극하며, 동종성 단백질을 결합하였을 때는 T, B 세포를 모두 자극하여 자연감염을 방지한다.

③ 변이원(mutagen)을 이용한 변이주 생균 백신

④ 병원체 매개물에 대한 백신

: 매개곤충의 소화관 상피세포에 대한 항체를 소에 형성해두면 매개곤충을 박멸할 수 있으며 따라서 매개곤충 전염성 질병(ex.바베시아 병)도 차단할 수 있다.

⑤ 온도감수성 변이주(temperature sensitive; ts mutant)

: 상부호흡기도에서 분리되는 인플루엔자 바이러스는 37°C 이하에서 증식이 가능하다. 이 바이러스를 25°C에서 연속세대하여 냉·온순화 변이주를 만들면 이 바이러스는 체온인 37°C에서 증식이 불가능한 반면 25°C 내외인 상부 호흡기에서만 증식하고 면역원성을 발휘할 수 있게 된다.

⑥ 리어소탄트(reassortant)주 백신

: Paramyxovirus처럼 분절형 유전자를 가진 두 가지의 서로 다른 바이러스에서 분절유전자를 분리

혼합하여 새로운 바이러스 주로 만든다. 그 예로서 닭 인플루엔자 바이러스에서 얻은 여섯개의 내부 유전자를 사람 인플루엔자 바이러스의 두개의 외부 유전자와 reassort하고 이것을 원숭이에 계대하여 새로운 바이러스가 작출되고 이 바이러스는 사람의 하부 호흡기에서 백신 바이러스로 역할을 한다.

⑦ 리콤비넨트(recombinant) 백신

: 바이러스나 세균의 DNA를 벡터의 DNA에 삽입하여 *E. coli*로 하여금 삽입한 DNA에 대한 아미노산으로 구성되는 항원을 합성케하고 이 합성물을 백신으로 사용하는 것을 말한다. 그 예로서는 구제역(FMD) recombinant 백신이 있으나 면역원성이 낮을 수 있다는 결점이 지적되고 있다.

⑧ 펩타이드 백신

: 항원성이 높은 단백질은 구상 단백질이어서 소수의 에피톱(epitope; 항원성 결정부위)만이 표면에 표출되어 있다. 또한 에피톱이 아닌 펩타이드는 에피톱의 항원성 발휘를 억제하기도 하므로 에피톱에 해당하는 펩타이드를 아미노산 서열 분석으로 찾아내어 에피톱펩타이드를 합성하여 백신으로 사용한다. 항원성은 높은 것으로 알려져 있다.

⑨ Anti-idiotypic 백신

: 항원을 동물에 접종하면 특이항체가 생긴다. 이 면역글로블린은 항원을 결합하는 부위인 idotope을 지니고 있다. 이 idotope을 다시 동물에 접종하면 anti-idiotypic 항체를 만드는데 이것은 항원의 에피톱과 동일한 모양을 한다. 따라서 anti-idiotypic 항체를 항원을 대신한 백신으로 사용할 수 있다. 또한 anti-idiotypic 항체에 대한 항체(anti-anti-idiotypic antibody)는 생체 내에서 T세포를 자극할 수 있음이 보고됨으로써 세포성 면역에도 응용가능성이 보여지고 있으나 현재 이상과 같은 사실은 아직 실험실 안에서의 연구 단계에 있다.