

A Study on Protection of Maternal Antibody against Hantavirus in Rats

Young-Dae Woo^{1†}, Sang-Wook Park¹, Hyung-Joon Bae², Tai-Jeon Kim²,
Hi-Joo Moon² and Kyu-Bong Cho³

¹Asan Institute for Life Sciences, Seoul 138-736, Korea, ²Department of Medical Technology,
Seoul Health College, Seongnam 461-713, Korea, ³Clinical Laboratory Science,
Shin Heung College, Euijeongbu 480-701, Korea

The etiologic agents of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Korea are Hantaan and Seoul virus in the genus *Hantavirus*, family *Bunyaviridae*. In order to elucidate the role of maternal immunity to *Hantavirus* infection in rats, the protective effect of the maternal antibody were studied by using rats experimentally infected with Seoul virus strain HR80-39. Antibody titers of sera and viral antigen against Seoul virus were investigated by indirect immunofluorescence antibody technique (IFA). The dam sera had IFA antibody titers ranging from 1:128 to 1:1,024 after parturition. In fetuses, IFA antibody titers ranged from 1:16 to 1:64 just after birth, increased to peak titers ranged from 1:256 to 1:1,024 in the 2nd week after birth. Challenged newborn rats had IFA antibody titers ranging from 1:64 to 1:1,024 after inoculation. No viral antigen was detected in lungs or other organs of the newborn rats. The maternal antibody to Seoul virus was transferred prenatally through placenta and postnatally via colostrum from immune dams to their offspring. These results demonstrated that maternal antibody to Seoul virus was quite effective in protecting newborn rats against same virus infection.

Key Words: *Hantavirus*, Maternal antibody, Immunofluorescence antibody technique (IFA)

서 론

신증후출혈열은 분야비리대과 (Family *Bunyaviridae*) 한타바이러스 속 (Genus *Hantavirus*)에 속하는 바이러스에 의하여 발병하는 질병으로, 한탄바이러스 (Hantaan virus; HTNV)는 1976년 한국에서 처음 발견하였으며 (Lee et al., 1976), 이 바이러스의 자연계 숙주는 등줄쥐 (*Apodemus agrarius*)임이 증명되었다. 그 후 한탄바이러스와 항원적으로 유사한 바이러스가 서울시내 마포에서 채집한 집쥐 (*Rattus rattus*) 및 실험용 흰쥐 (*Rattus norvegicus*)에서 분리되어 서울바이러스 (Seoul virus; SEOV) 명명되었다 (Lee et al., 1982).

신증후출혈열을 일으키는 바이러스들은 혈청학, 전자현미경 (McCormick et al., 1982; White et al., 1982) 및 분자생물학 연구 (Schmaljohn et al., 1983; Elliott et al., 1984; Schmaljohn et al., 1985)에 의해 *Bunyaviridae*과 (Family)의 RNA 바이러스

임이 증명되어 새로이 제정된 한타바이러스 속 (Genus)으로 분류되며, 이 속에는 Hantaan, Seoul, Puumala, Prospect Hill, Thailand, Thottapalayam 및 Belgrade virus 등이 포함되어 있다 (Chu et al., 1994; Xiao et al., 1994).

한타바이러스는 다른 속에 속하여 있는 *Bunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* 및 *Uukuvirus*와 같이 피막으로 싸여 있고 표면돌기를 가진 약 100 nm 크기의 입자이며 (White et al., 1982), 각각 S, M, L로 명명된 3가닥의 negativesence RNA genome으로 구성되어 있다 (Schmaljohn et al., 1983). S segment는 0.6×10^3 kDa으로 nucleocapsid (N) protein을, M segment는 1.2×10^3 kDa으로 envelope glycoproteins (G1, G2), 그리고 L segment는 2.7×10^3 kDa으로 RNA dependent RNA polymerase를 encoding하고 있다 (Elliott et al., 1984).

한탄바이러스의 등줄쥐에서 수평감염에 대한 연구 (Lee et al., 1981)와 등줄쥐와 흰쥐에서 한탄 및 서울바이러스의 수평 및 수직감염에 대한 연구 (Lee et al., 1985)에서 등줄쥐는 수평감염은 일어나나 수직감염이 일어나지 않음을 증명하였고, 흰쥐 (Wistar rat)에서는 수직감염은 이루어지지 않으나 서울바이러스에 대한 항체가 태반을 통과함을 증명하였으며 그리고 rat에서 모체항체가 출생 전에 3가지 주요 경로에 의해 어미에서 태아로 전이되는 것을 보고하였다 (Simpson-

*논문 접수: 2004년 12월 2일
수정재접수: 2005년 1월 11일
†교신저자: 우영대, (우) 138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-1,
아산생명과학연구소
Tel: 02-3010-4420, Fax: 02-3010-4500
e-mail: ydwoo@hanmail.net

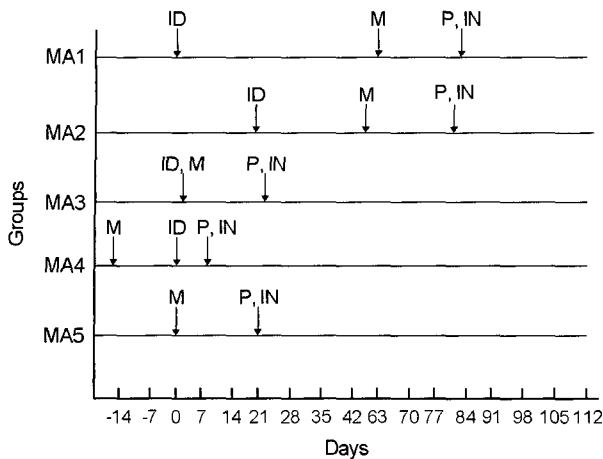


Fig. 1. Scheme of experiments on protection of maternal antibody against Seoul virus strain HR80-39 in rats. MA: Maternal Antibody, ID: Inocuation of Dam, M: Mating, P: Parturition, IN: Inoculation of Newborn rat.

Morgan et al., 1972).

본 연구에서는 서울바이러스를 기간별로 rat에 각각 접종한 후, 임신을 시킨 다음 모체항체를 가지고 있는 유아 rat에 서울바이러스를 challenge한 후 모체항체의 지속기간과 방어효과를 혈청학적 및 조직학적으로 규명하여 이를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 아산생명과학연구소 동물실에서 분양한 8~12주된 SD (Sprague Dawley) rat를 안와 정맥총 (orbital venous plexus)에서 0.1 ml을 채혈한 후 원심분리 (700 ×g, 10 min) 하여 얻은 혈청을 간접면역형광항체법으로 서울바이러스에 감염이 되지 않았음이 확인된 specific pathogen free (SPF)로 사용하였다.

2. 기간별 서울바이러스 접종

서울바이러스에 감염되지 않은 SPF로 확인된 생후 8~10주된 SD rat를 임신 60일 전 (Maternal antibody 1; MA1), 임신 30일전 (MA2), 임신과 동시 (MA3) 그리고 임신 14일 후 (MA4) 등 기간별로 근육내에 마리당 0.5 ml (1×10^4 PFU/ml) 씩 서울바이러스 HR80-39를 근육 내에 접종하고, 또한 정상 대조군 (MA5)을 준비하였다. 공격실험 (challenge test)을 위하여 생후 24시간 이내의 유아 rat들을 기간별로 어미가 서울바이러스에 면역된 군과 정상 대조군에 서울바이러스 HR80-39를 근육 내에 마리당 0.02 ml (1×10^4 PFU/ml)씩 접종하였다 (Fig. 1).

3. 항원 제작

Vero E6 (ATCC CRL1586, USA) 세포를 세포배양 플라스크에 3일간 배양하고 단층세포가 형성된 것을 확인한 후 서울바이러스 HR80-39를 접종하고, 바이러스를 세포에 1시간 동안 흡착시킨 다음 배양액 즉 Eagle's minimum essential medium (MEM) 88%, fetal bovine serum 10%, HEPES 1% (1 M/L), antibiotics 1% (penicillin 100 units/ml, streptomycin 100 μg/ml)를 첨가한 후 36.5°C, 5% CO₂ 배양기에서 7일 동안 배양하였다. 그 후 배지를 제거하고 감염된 세포를 0.25% trypsin으로 처리한 다음 일정량의 세포용액을 10 well spot slide (CEL-LINE/ERIE Scientific Co., USA)에 분주하여 12~18시간 배양한 후 인산완충액 (PBS; 0.01 M, pH 7.2)으로 3회 세척하여 항체검사용 항원으로 -80°C에 보관하면서 사용하였다.

4. 간접면역형광항체법 (indirect immunofluorescent antibody technique: IFA)

IFA는 기존의 방법으로 실시하였다 (Lee HW et al., 1978). 서울바이러스를 감염시킨 Vero E6 세포를 12~18시간 배양한 spot slide를 냉각 아세톤으로 10분간 고정된 다음 1차 반응은 각 well에 인산완충액 (PBS; 0.01 M, pH 7.2)으로 1:16부터 희석된 혈청을 25 μl씩 가한 후 moist chamber에 넣어 36.5°C에서 30분간 반응시켰다. 냉각된 PBS로 3회 천천히 세척하고, 증류수로 1회 씻은 다음 실온에서 건조하였다. 2차 반응은 FITC goat anti-rat IgG (H+L) (KPL, Gaithersburg MD., USA)를 8~16 unit로 적정하여 25 μl씩 가한 후 1차 반응과 동일한 방법으로 반응시키고, 세척한 후 건조하여 mounting media를 가하고 유리덮개를 덮어 형광현미경 (Zeiss, Germany)으로 특이 형광반응을 관찰 (×400)하였다.

1) 모체항체 검사

서울바이러스를 접종한 SD rat의 어미들은 7일 간격으로 유아 rat 분만 후 28일까지 안와 정맥총 (orbital venous plexus)에서 0.1 ml을 채혈하여 멸균 인산완충액으로 1:16으로 희석하여 서울바이러스에 대한 항체를 간접면역형광항체법으로 검사하였다.

2) 모체항체의 태아기 전이

서울바이러스에 대한 모체항체의 태아기 전이를 조사하기 위하여 기간별로 서울바이러스에 면역된 어미 (MA1~MA4) 군의 태아 rat (d-0) 항체를 간접면역형광항체법으로 측정하였다.

3) 모체항체의 출생 후 전이

서울바이러스에 대한 모체항체의 출생 후 전이와 유아 rat의 항체 역가를 조사하기 위하여 출생 후 4일째와 7일 간격으로 생후 4주까지 심장 채혈하여 간접면역형광항체법으로

어미가 서울바이러스에 면역된 군과 정상 대조군의 유아 rat의 혈청을 측정하였다.

5. 조직중의 서울바이러스 항원 검사

항원 검사를 위하여 실험 rat의 뇌, 폐장, 신장, 간장 그리고 비장을 무균적으로 적출한 후 Cryostat (IEC, USA)를 이용하여 -18℃에서 5 μm로 냉동 절편하였다. 이 절편을 10 well spot slide에 고정하고 100% 냉각 아세톤으로 10분간 고정한 다음 IFA를 시행하였다. 항혈청으로는 서울바이러스를 SPF SD rat에 근육 내로 접종하여 얻은 혈청인 anti-rat antiserum을 멸균 PBS로 희석하여 8 unit로 조정하여 사용하였다. 이차항체는 FITC goat anti-rat IgG (H+L) (KPL, Gaithersburg MD., USA)를 사용하여 형광현미경 (×400)에서 항원의 유무를 조사하였다.

1) 서울바이러스 항원의 태아기 전이

서울바이러스에 대한 항원의 태반을 통한 태아기 전이를 조사하기 위하여 어미가 서울바이러스에 면역된 군의 태아 rat (d-0) 5가지 조직들을 서울바이러스에 대한 항원 검사를 하였다.

2) 출생 후 감염과 방어능력

서울바이러스에 기간별로 면역된 군과 정상 대조군에서 유아 rat의 공격실험 (challenge test)으로 모체항체에 의한 방어능력을 측정하기 위해 출생 후 4일째와 7일 간격으로 심장 채혈과 5가지 조직들을 무균적으로 적출하여 서울바이러스에 대한 항원 검사를 하였다.

결 과

1. 모체항체 검사

서울바이러스를 기간별 (MA1~MA4)로 접종해서 면역된 어미에서 서울바이러스에 대한 항체 역가는 Table 1과 같다. MA1 군에서는 접종 후 3~5주에서 최고치 (1,024)를 나타냈으며, MA2 군은 3~4주, MA3 군은 2~4주 그리고 MA4 군은 3~4주에서 형광항체가 최고조에 이르렀다. 그 후 5~6주부터 항체 역가가 감소하기 시작했다.

2. 모체항체와 항원의 태아기 전이

기간별로 면역된 어미에서 출생된 태아 rat의 모체항체와

Table 1. Immunofluorescent antibody titers of immune dams against SEOV HR80-39

Group	Weeks															
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
MA1	0	64	256	1024	1024	1024	256	NT ^a	NT	256	256	256	256	128	128	128
MA2	0	64	256	1024	1024	256	256	NT	NT	256	256	256	256			
MA3	0	256	1024	1024	1024	256	256	256								
MA4	0	64	256	1024	1024	1024										

^a: Not test because of mating period

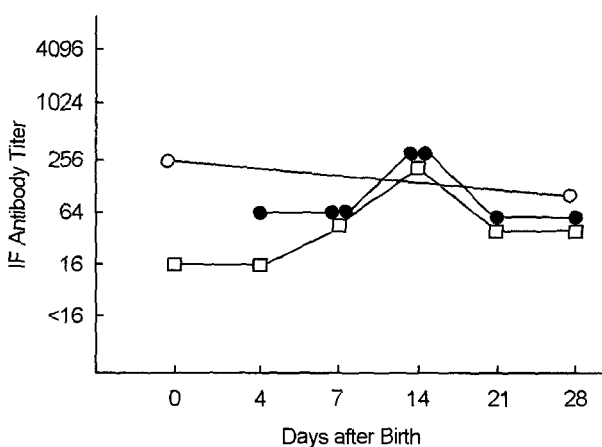


Fig. 2. Postnatal transfer of maternal antibody from immune dam (○) to their newborn rats (□). Antibody responses of newborn rats against challenge by Seoul virus strain HR80-39 (●). Dam was mated on the 60th day after inoculation with Seoul virus (MA1).

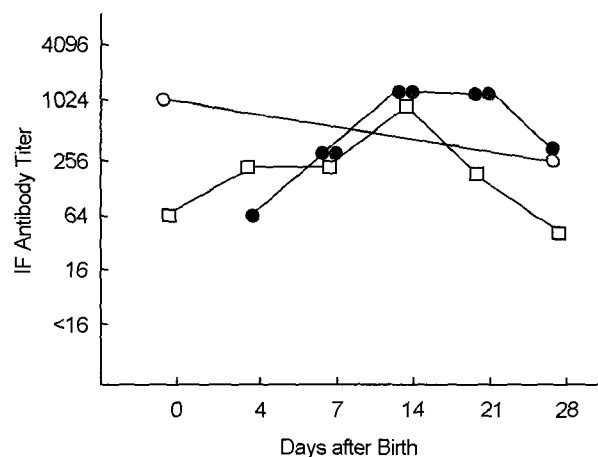


Fig. 3. Postnatal transfer of maternal antibody from immune dam (○) to their newborn rats (□). Antibody responses of newborn rats against challenge by Seoul virus strain HR80-39 (●). Dam was mated on the 30th day after inoculation with Seoul virus (MA2).

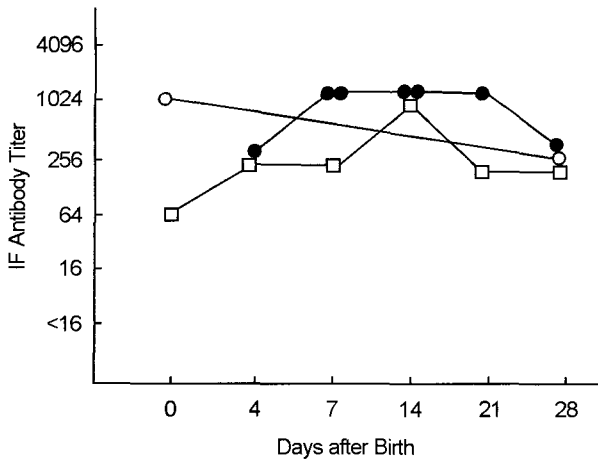


Fig. 4. Postnatal transfer of maternal antibody from immune dam (○) to their newborn rats (□). Antibody responses of newborn rats against challenge by strain Seoul virus HR80-39 (●). Dam was mated on the same day after inoculation with Seoul virus (MA3).

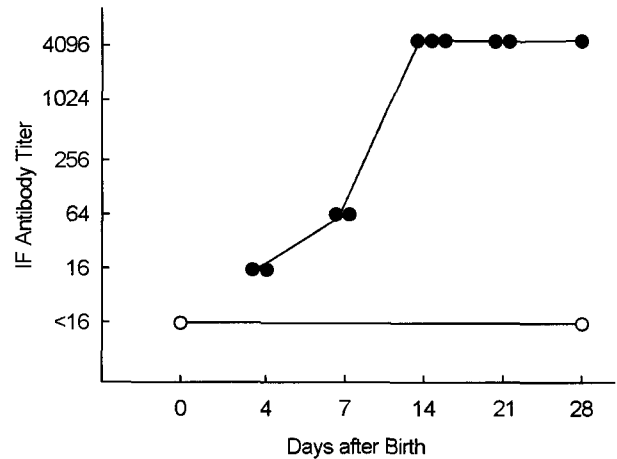


Fig. 6. Antibody responses of newborn rats (●) from nonimmune dam (○) against Seoul virus strain HR80-39 (MA5).

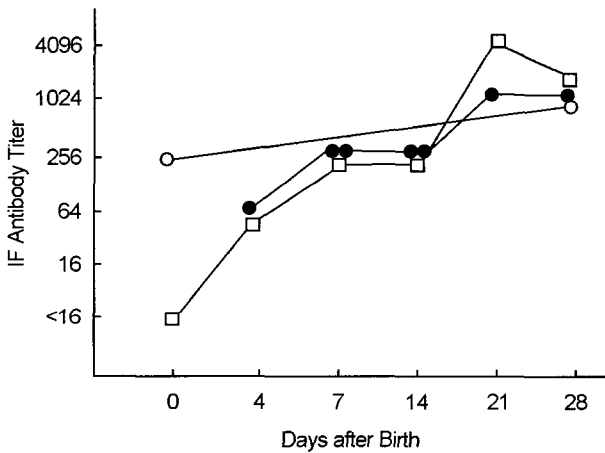


Fig. 5. Postnatal transfer of maternal antibody from immune dam (○) to their newborn rats (□). Antibody responses of newborn rats against challenge by Seoul virus strain HR80-39 (●). Dam was mated on 14th day before inoculation with Seoul virus (MA4).

항원의 전이는 Fig. 2~5와 Table 2 (day-0)와 같다. MA1 군에서 태아 rat의 서울바이러스에 대한 역가는 16 (Fig. 2), MA2와 MA3 군에서는 64로 나타났다 (Fig. 3, 4). MA4 군에서는 서울바이러스에 대한 형광항체가 음성 (<16)으로 나타났고 (Fig. 5), M1~M4 군의 태아 rat의 조직 (뇌, 폐장, 신장, 간장 그리고 비장)에서 서울바이러스에 대한 항원은 모두 음성으로 나타났다 (Table 2).

3. 모체항체와 항원의 출생 후 전이

어미가 면역된 MA1 군의 유아 rat에서 모체항체는 4일에

는 출생당시와 같게 16으로 나타났고, 7일과 14일에는 4배씩 상승하였으며, 그 후 21일과 28일에는 4배 감소하여 유지되고 있었다 (Fig. 2). MA2 군에서는 4일과 7일에는 출생당시보다 4배 상승하였으며, 그 후 14일에 1,024로 최고조에 달했으며, 21일과 28일에는 4배씩 감소되고 있었다 (Fig. 3). MA3 군에서는 4일과 7일에는 출생당시보다 4배 상승한 256으로 나타났으며, 그 후 14일에 1,024로 최고조에 달했으며, 21일과 28일에는 4배 감소되어 유지되고 있었다 (Fig. 4). MA4 군에서는 출생당시 음성이었던 유아 rat는 4일과 7일에는 4배씩 상승하였으며, 그 후 14일에 256으로 유지되고 있었으며 21일에 4,096으로 최고조에 달했으며, 28일에는 4배 감소되고 있었다 (Fig. 5). M1~M4 군의 유아 rat의 조직 (뇌, 폐장, 신장, 간장 그리고 비장)에서 서울바이러스에 대한 항원은 출생 후 28일까지 모두 음성으로 나타났다 (Table 2).

4. 출생 후 감염과 방어능력

유아 rat의 공격실험에 대해서 MA1 군에서는 4일과 7일에는 64를 유지하고 있었으며, 그 후 14일에는 256으로 상승하다가 21일과 28일에는 4배 감소하여 유지되고 있었다 (Fig. 2). MA2 군에서는 4일과 7일 그리고 14일에는 4배씩 상승하여 1,024로 최고조에 달했으며, 21일에는 최고조가 유지되고 있었으며, 28일에는 4배 감소되었다 (Fig. 3). MA3 군은 4일에 256으로 높게 시작하였으며 7일에서 21일까지 4배 상승하여 역가가 1,024로 최고조로 유지되고 있었으며, 28일에는 4배 감소되고 있었다 (Fig. 4). MA4 군에서는 4일에는 64, 7일에는 4배 상승하였으며, 그 후 14일에 256으로 유지되고 있었으며, 21일에 다시 상승하여 1,024로 최고조에 달했으며, 28일에는 그대로 유지되고 있었다 (Fig. 5). MA1~MA4 군의 유아 rat의 조직 (뇌, 폐장, 신장, 간장 그리고 비장)에서 서울

Table 2. Detection of Seoul virus (HR80-39) antigen in tissues from the newborn rat.

Day ^a	MA1					MA2					MA3					MA4					MA5				
	Br.	Lu.	K.	Li.	Sp. ^b	Br.	Lu.	K.	Li.	Sp.	Br.	Lu.	K.	Li.	Sp.	Br.	Lu.	K.	Li.	Sp.	Br.	Lu.	K.	Li.	Sp.
0	- ^c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ ^d	+	-	-	+
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

^a: Day after challenge inoculation, ^b: brain (Br), lung (Lu), kidney (K), liver (Li), spleen (Sp),
^c: No viral detection, ^d: Seoul virus detection

바이러스에 대한 항원은 모두 음성으로 나타났다 (Table 2). 한편 면역되지 않은 어미 (MA5)로부터 출생한 유아 rat 에서는 4일에는 16, 7일에는 4배 상승하였으며, 14일부터는 4,096으로 최고조에 달했으며, 그 후 28일까지 그대로 유지되고 있었다 (Fig. 6). MA5의 유아 rat의 조직에서 서울바이러스에 대한 항원은 4일과 7일에 적출한 모든 조직에서 음성 반응을 나타냈고, 14일에는 뇌, 폐장 그리고 비장에서만 양성 반응을 나타내었으며 21일과 28일에는 검사한 모든 조직에서 양성 반응을 나타냈다 (Table 2).

고 찰

신증후출혈열 (Haemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)은 해마다 전 세계적으로 수십만 명의 환자가 발생하여 이 중 약 3~7%가 사망하는 질환으로 한국에서는 매년 수백 명의 환자가 민간인과 군인들에게서 발생하고 있는 급성 출혈성 질환이다 (Lee et al., 1989).

감염된 설치류의 배설물에 섞여 있는 한타바이러스가 공기 중에 부유되면서 인체의 호흡기를 통하여 감염되는 한타바이러스 감염질환은 아시아와 유럽에서 발생하고 있는 신증후출혈열 (HFRS)과, 미국과 남미 대륙에서 발생하고 있는 한타바이러스 폐증후군 (HPS)으로 양분된다 (Padula et al., 1998).

한타바이러스는 감염된 설치류에서 오랫동안 유지되는 것으로 보이고, 또한 한타바이러스 풍토지역에 있는 설치류에서 약 2년 동안 지속되며, 이러한 연구에서 한타바이러스는 상대적으로 높은 항체를 가진 야생 들쥐에서 분리되었다 (Arikawa et al., 1986; Tanishita et al., 1986). 야생 들쥐인 등줄쥐에서 한타바이러스 전파 경로가 다량의 바이러스가 감염된 쥐의 뇨 및 타액에서 분비됨을 증명하였으며, 수평감염과 수직감염의 연구에서 감염된 등줄쥐와 정상 등줄쥐를 동일한 사육통에 10일간 혼합 사육 후 분리하여 1개월 후에 정상 등줄쥐의 한타바이러스 감염유무를 검사한 결과 수평감염이

성립됨을 규명하였다 (Lee et al., 1981).

본 연구에서는 서울바이러스를 임신 60일전, 임신 30일전, 임신과 동시 그리고 임신 14일 후 등 기간별로 SD rat에 각각 접종한 후, 임신을 시킨 다음 모체항체를 가지고 있는 유아 rat에 서울바이러스를 공격 실험한 후 모체항체의 지속기간과 방어효과를 혈청학적 및 조직학적으로 조사하였다.

서울바이러스를 기간별로 접종해서 면역된 어미에서 서울바이러스에 대한 항체 역가는 모든 군에서 접종 3~4주에서 최고치 (1:1,024)를 나타냈으며, 이 후에는 감소하기 시작했다. 기간별로 면역된 어미에서 출생된 태아 rat의 모체항체는 16과 64의 항체 역가를 보였는데, 다만 MA4에서는 서울바이러스에 대한 형광항체가 음성 (<16)으로 나타났고, 모든 군에서 태아 rat의 폐장 및 다른 조직들에서 서울바이러스에 대한 항원은 모두 음성으로 나타났다. 이들 결과에서 태아 rat에서 모체항체는 Simpson-Morgan 등이 발표한 바와 같이 난황낭 상피세포와 난황 순환, 용모요막 태반, 양수와 태아의 장을 통해서 어미에서 태아로 전이되는 것으로 사료되며 (Simpson-Morgan et al., 1972), MA4 경우에는 모체항체가 미처 형성되지 않은 것으로 판단되고, 항원은 태반을 통과하지 못하는 것으로 볼 수 있다.

어미가 면역된 군에서 대조군으로 공격실험을 하지 않은 유아 rat에서 순수한 모체항체로만 보여지는 역가는 생후 14일에 최고조로 상승하였으며, 그 후에는 감소하기 시작하였다. 다만 MA4 군에서만 21일에 4,096으로 최고조에 달했으며, 그 후에는 감소되었다. 공격실험을 하지 않은 유아 rat의 5가지 조직에서 서울바이러스에 대한 항원은 모두 음성으로 나타났다. 유아 rat에서 모체항체는 초유를 통해 면역된 어미에서 유아로 전이된 것으로 볼 수 있다. 이와 같은 결과는 유아 rat의 혈청에서 IFA 역가는 출생 후 2주에 최고치에 도달하고 출생 후 8주부터 점차적으로 감소하다가 없어진다는 발표와 일치한다 (Zhang XK et al., 1989). 또한 유아 rat에서 출생 후 18일 동안 현저한 량으로 면역글로불린 흡수를 지속하고 이런 면역글로불린은 출생 후 7일째부터 14일까지 대

부분 선택적으로 흡수된다는 논리와 일치한다 (Jordan et al., 1968).

모든 면역군에서 유아 rat의 공격실험에서는 7일 이내에는 낮은 항체가를 보였고 14일에서 21일에 최고의 역가를 보이다가 이 후 감소하기 시작하였다. 다만 MA4에서는 최고 항체가가 28일까지 유지되고 있었다. 모든 면역군의 유아 rat 조직 (뇌, 폐장, 신장, 간장 그리고 비장)에서 서울바이러스에 대한 항원은 모두 음성으로 나타났다. 바이러스감염을 저지할 수 있는 면역작용에는 체액성 면역반응에 의한 방어효과로서 바이러스 감염능의 중화는 혈류내에 생산된 중화항체나 점막 표면 점액내에 생산된 IgA 항체에 의하여 바이러스의 감염능이 상실되는 것을 볼 수 있는데, 특히 중화항체에 의한 바이러스 감염능의 상실기전으로는 항체와 바이러스간의 결합으로 바이러스와 세포표면 수용체간의 효율적인 결합의 방해와 바이러스-중화항체 복합체는 감수성이 있는 세포와 흡착되고 세포질내로 투과가 되지만 탈외피과정에서 감염능을 제대로 갖춘 핵산이 유리되지 못하여 증식억제 효과가 나타나는 것으로 되어있다 (Crowell, 1987).

한편 면역되지 않은 어미 (MA5) 군에서 출생한 유아 rat의 공격 실험에서는 접종 14일에 4,096으로 최고조였으며, 기간별로 적출한 조직에서 서울바이러스에 대한 항원은 21일과 28일에는 검사한 모든 조직에서 서울바이러스를 검출되었다.

이상의 결과를 요약하면, 면역된 어미에서 생성된 모체항체는 모든 군에서 접종 3~4주에서 최고치를 나타냈으며, 모든 면역군에서 유아 rat의 공격실험에서는 접종 2~3주에 최고의 역가를 나타냈고, 공격실험을 하지 않은 대조군 유아 rat에서 모체항체의 전이 역가는 생후 2주에 최고조로 상승되었다. 면역된 모든 군에서 태아 및 유아 rat의 폐장 및 다른 조직들에서 서울바이러스에 대한 항원은 모두 음성으로 나타났다. 대조군은 3주 이후 모든 조직에서 서울바이러스가 검출되었다. 모체항체는 출생 전에는 태반을 통하여 전이되고 출생 후에는 초유를 매개체로 하여 전이되며, 면역된 모든 군은 서울바이러스에 대하여 완벽히 방어되었다.

앞으로 중화항체의 역가와 작용, 또한 한타바이러스 교차 감염에 대한 방어효과의 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Arikawa J, Takashima I, Hashimoto N, Takahashi K, Yagi K, Hattori K. Epidemiological studies of haemorrhagic fever with renal syndrome related virus infection among urban rats in Hokkaido, Japan. Arch Virol. 1986. 88: 231-240.
- Chu YK, Rossi C, Lee HW, Schmaljohn CS, Dalrymple JM. Serological relationships among viruses in the Hantavirus Genus, Family Bunyaviridae. Virology. 1994. 198: 196-204.
- Crowell RL. Cellular receptors in virus infections. A. S. M. News 1987. 53: 422-425.
- Elliott LH, Kiley MP, McCormick JB. Hantaan virus: Identification of virion proteins. J Gen Virol. 1983. 65: 1285-1293.
- Jordan SM, Morgan EH. The development of selectivity of protein absorption from the intestine during suckling in the rat. Aust J Exp Biol Med Sci. 1968. 46: 465-472.
- Lee HW, Baek LJ, Johnson KM. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean haemorrhagic fever from wild urban rats. J Infect Dis. 1982. 146: 638-644.
- Lee HW, Baek LJ, Joo YK, Ahn IS, Park KK. Study of horizontal and vertical transmission of hantaan and seoul virus in *Apodemus agrarius* and in rats. J Kor Soc Virol. 1985. 15: 55-63.
- Lee HW, Dalrymple JM. Manual of haemorrhagic fever with renal syndrome. WHO Collaborating Centre for Virus Reference and Research (HFRS). Institute for viral disease. 1989. 13-17.
- Lee HW, Lee PW. Korean haemorrhagic fever I. Demonstration of causative antigen and antibodies. Kor J Internal Med. 1976. 19: 371-383.
- Lee HW, Lee PW, Baek LJ, Song CK, Seong IW. Intraspecific transmission of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean haemorrhagic fever, in *Apodemus agrarius*. J Trop Med and Hyg. 1981. 30: 1106-1112.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean haemorrhagic fever. J Infect Dis. 1978. 137: 298-308.
- McCormick JB, Sasso DR, Palmer EL, Kiley MP. Morphological identification of the agent of Korean haemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. Lancet. 1984. 1: 765-768.
- Padula PJ, Eldelstein A, Miguel SDL, Lopez NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus Pulmonary Syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. Virology. 1998. 241: 323-330.
- Schmaljohn CS, Dalrymple JM. Analysis of Hantaan virus RNA: Evidence for a new genus of Bunyaviridae. Virology. 1983. 131: 482-491.
- Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, von Bonsdorff CH, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Tsai TF, Regnery HL, Goldgaber D, Lee PW. Antigenic and genetic properties of viruses linked to haemorrhagic fever with renal syndrome. Science. 1985. 227: 1041-1044.
- Simpson-Morgan MW, Smeaton TC. The transfer of antibodies by neonates and adults. Adv Vet Sci Comp Med. 1972. 16: 355-386.

- Tanishita O, Takahashi Y, Ocuno Y, Tamura M, Asada H, Dantas JR, Jr, Yamanouchi T, Domae K, Kurata T, Yamanishi K. Persistent infection of rats with haemorrhagic fever with renal syndrome virus and their antibody response. *J Gen Virol.* 1986. 67: 2819-2824.
- White JD, Shirey FG, French GR, Huggins JW, Brand OM, Lee HW. Hantaan virus, aetiologic agent of Korean haemorrhagic fever, has Bunyaviridae like morphology. *Lancet.* 1982. 1: 768-771.
- Xiao SY, Chu YK, Schmaljohn CS. Phlogenetic analyses of virus isolates in the genus Hantavirus, Family Bunyaviridae. *Virology.* 1994. 198: 205-217.
- Zhang XK, Takashima I, Hashimoto N. Role of maternal antibody in protection from haemorrhagic fever with renal syndrome virus infection in rats. *Arch Virol.* 1988. 103: 253-265.
-