

천연물 유래의 반려동물 항바이러스활성물질 연구 동향

강병구 · 양서영 · 김영호*

충남대학교 약학대학

Research Trend of Antiviral Natural Products for Companion Animal

Byeong Ku Kang, Seo Young Yang, and Young Ho Kim*

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon34134, Korea

Abstract – Recently, companion animal culture has grown rapidly and mature, raising interest in preventing and treating animal diseases. In particular, viral infection was a serious threat to companion animal health because there was no proper antiviral drugs. Synthetic antiviral drugs have limitations such as low efficiency, toxicity, and occurrence of resistant viruses. Therefore, attempts to find new anti-viral drugs from natural sources have continued. This review focused on the natural products and active substances that exhibit antiviral activity against three viruses: canine distemper virus (CDV), canine parvovirus (CPV), and feline calicivirus (FCV) that cause fatal diseases in dogs and cats. Natural plant extracts, flavonoids, polysaccharides, alkaloids and saponins showed antiviral activity with various mechanisms and differences in activity depending on the structure. Especially, quercetin and epigallocatechin-3-gallate (EGCG) showed antiviral activity through a multi-mechanism that interferes with the attachment and penetration stages of the virus and inhibits the viral polymerase within the cell. Some natural plant extracts showed a virucidal activity and showed the potential effect as a preventative agent to prevent the viral infection. This review is expected to provide research trend on the development of antiviral natural products for companion animals.

Keywords – Companion animal, Antiviral activity, Canine distemper virus, Canine parvovirus, Feline calicivirus

바이러스는 인간의 건강을 위협하는 주요 병원체 중 하나이며 이는 동물 및 식물에 있어서도 예외가 아니다.¹⁾ 바이러스는 세균과는 다르게 스스로 살아갈 수 있는 독립체가 아니다. 바이러스는 세포 내 기생체(obligate intracellular parasite)로서 자신을 복제하고, 증식하기 위해 살아있는 숙주세포가 반드시 필요하다. 숙주세포로 침투한 바이러스는 숙주세포의 대사기능을 이용하여 자신의 DNA 혹은 RNA를 복제하고 단백질을 합성하여 새로운 바이러스를 끊임없이 생산한다.²⁾ 바이러스의 이러한 특징은 숙주세포에 독성을 초래하지 않으면서 바이러스를 직접 공격하거나 증식을 억제할 수 있는 치료제의 개발을 어렵게 만드는 요인이 된다.^{3,4)}

1972년 최초로 광범위 활성을 갖는 항바이러스제인 ribavirin이 합성되고, 1977년 herpes simplex virus(HSV)에 선택적으로 작용하는 특이적 항바이러스제인 acyclovir [9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine]가 개발되면서 본격적인 항바이러스 치료제의 시대가 열리게 되었다.⁵⁾ 현재는 다양한

기전으로 항바이러스 활성을 갖는 약물들이 개발되어 바이러스 감염증 치료에 사용되고 있다. 하지만 강한 활성과 높은 선택적 활성에도 불구하고 숙주세포에 대한 독성 및 약물에 대한 내성 바이러스의 출현은 합성 항바이러스제(synthetic antiviral drugs)의 한계점으로 지적되고 있다.^{6,7)} 한편, 감염에 대한 예방으로 백신을 이용한 면역 형성을 시도 하였지만 백신으로 개발이 가능한 바이러스는 단지 일부에 지나지 않았으며⁸⁾, 백신을 접종한다 하더라도 면역형성이 제대로 되지 않아 예방에도 실패하는 경우가 존재했다. 따라서 기존의 합성의약품 및 백신보다 효과적인 치료제나 예방물질에 대한 필요성은 계속 증가하고 있으며, 그 해답을 천연물로부터 찾고자 하는 시도가 점점 늘어나고 있다.^{9,11)}

식물은 살아있는 화학물질 합성공장이라 불릴 정도로 다양한 생리활성 물질을 생산한다.^{12,13)} 그 중 항바이러스 활성과 관련된 물질로는 flavonoids, anthocyanins, carotenoids, terpenoids, lignans, sulfides, polyphenols, coumarins, saponins, alkaloids, polyines, thiophenes, peptides 그리고 essential oils 등 다양한 phytochemicals이 알려져 있으며^{14,15)} 새로운 항바이러스 활성 화합물을 찾기 위한 연구는 각 지

*교신저자(E-mail): yhk@cnu.ac.kr
(Tel): +82-42-821-5933

역에서 자생하는 약용식물을 중심으로 활발하게 진행 중이다.¹⁶⁾ 천연물로부터 얻을 수 있는 화합물은 합성 화합물에 비해 훨씬 복잡한 구조적 다양성과 chiral center를 가지고 있어 합성이 어려운 단점이 있다.¹⁷⁾ 하지만 이러한 구조적 특성으로 인해 다양한 작용기전을 나타낼 수 있어 바이러스의 내성 발현율이 현저히 낮아지는 장점이 있다. 또한 합성 화합물에 비해 상대적으로 높은 안전성과 뛰어난 효과 그리고 저비용은 천연물로부터 의약품 개발하는 데 있어서 큰 장점이라고 생각된다.¹⁸⁾

그동안 천연물로부터 항바이러스 활성 화합물을 찾기 위한 연구는 주로 사람에게 질병을 유발하는 바이러스를 대상으로 이루어졌다. 즉 herpes simplex virus(HSV), influenza A virus, respiratory syncytial virus(RSV), hepatitis B virus(HBV), human immunodeficiency virus(HIV) 등 대부분 사람에게 치명적인 질병을 유발하는 바이러스에 대한 연구가 주를 이루고 있었다.¹⁹⁻²⁶⁾ 반면에 동물에게 질병을 일으키는 바이러스에 대한 항바이러스제 개발 연구는 상대적으로 적은 편이었다. 그마저도 주로 인수공통전염병이나 산업동물과 관련된 바이러스에 대한 연구가 대부분이었으며 반려동물과 관련된 연구는 매우 미흡한 실정이다.

전 세계적으로 반려동물의 숫자는 꾸준히 증가하고 있다. 소득수준의 향상과 1인 가구의 증가, 고령화에 따른 소외감, 외로움 등의 사회적 변화가 그 원인으로 지목되고 있으며 국내의 경우에도 반려동물을 기르는 인구가 1,000만 명을 넘어가고 있다.^{27,28)} 반려동물은 단순히 인간의 즐거움을 위한 ‘애완동물’의 의미를 벗어나 한 가족의 일원으로 더불어 살아가는 동료로서 인식되고 있다.²⁹⁾ 따라서 반려동물과 관련된 질병의 치료 및 예방은 과거에 비해 상당히 전문화, 고급화되고 있으며 앞으로도 더욱 발전할 가능성이 있다.

이에 본 종설에서는 반려동물 중 가장 많은 비중을 차지하고 있는 개와 고양이에게 치명적인 질병을 유발하는 바이러스 즉, canine distemper virus(CDV), canine parvovirus(CPV), feline calicivirus(FCV)에 대하여 항바이러스 활성을 갖는 천연물에 대한 연구들을 조사함으로써 반려동물을 위한 새로운 항바이러스제 개발에 기여하고자 한다.

1. 항 CDV 활성을 나타내는 천연물

Canine distemper(CD)는 개와 기타 육식동물에게 발병할 수 있는 심각한 전신성 질환으로 전염성이 매우 높고 유병율과 치사율 또한 높은 것이 특징이다.^{30,31)} 백신 접종으로 예방이 가능하다고 알려져 있지만 상당수의 접종한 개체에서도 발병하는 경우가 있다.³²⁾ 백신의 항체 형성능 저하, 개체의 면역력 감소, 추가접종미이행 등이 원인으로 지목된다. Canine distemper virus(CDV)는 개 홍역의 원인체로 Paramyxoviridae과의 *Morbillivirus*속에 속하는 negative-single stranded RNA바이러스이다.³³⁾ 아직까지 특별한 치료

제는 없으며 nucleoside analogue 항바이러스제인 ribavirin(RBV)이 CDV의 복제를 억제하는 활성을 갖고 있다고 알려져 있다.³⁴⁾

현재까지 알려진 항CDV 활성을 나타내는 천연물은 *Rhizophora mangle*(홍수과), *Podocarpus henkelii*(나한송과), *Plumbago zeylanica*(갯질경이과), *Carissa edulis*(협죽도과), propolis 등 5종과 flavonoids, phenolic acids, polysaccharides, anthraquinones 등 여러 phytochemicals이 있다. 그리고 chitosan, 매실 농축액, 젖산 등을 함유하는 혼합물이 CDV 등 바이러스를 직접 살균하는 살바이러스 활성이 있다고 보고되었다(Table I).³⁵⁾ 항 CDV 활성을 나타내는 천연물은 다음과 같다.

Plant Extracts – González-Búrquez 등은 propolis의 CDV에 대한 항바이러스 활성을 최초로 보고하였다.³⁶⁾ Propolis는 꿀벌에 의해 생산되는 수지상 물질로써 다양한 생리활성을 나타내는 혼합물이다.³⁷⁾ 오래전부터 천연 항생제로 알려져 있어 민간에서는 주로 염증성 질환의 치료제로 사용하였으며 향미생물, 항진균, 항바이러스, 항산화, 항염증, 항암 및 면역조절기능 등의 생리활성이 보고되었다.^{38,39)} Propolis의 CDV에 대한 항바이러스 활성은 바이러스 감염 전(pre-treatment), 감염과 동시(co-treatment)에 그리고 감염 후(post-treatment) 등 시간대 별로 추출물을 처리하여 활성을 측정하였고 propolis의 ethanol extract를 CDV 감염 2시간 전에 투여(pre-treatment)하였을 때 가장 높은 활성을 나타내었다. 이는 propolis의 활성물질이 바이러스 혹은 숙주 세포의 표면 단백질에 작용하여 바이러스의 부착, 침투과정 등을 차단하는 것으로 보인다. 뿐만 아니라 González-Búrquez 등은 quercetin, pinocembrin, naringenin 등 3종의 flavonoids와 그의 혼합물에 대한 항 CDV 활성을 비교한 결과 혼합물의 활성도가 더욱 높게 나타났는데 이는 개별 성분들 간의 synergic effect에 기인한 것으로 보고했다.³⁵⁾ 따라서 flavonoids를 비롯하여 300여 가지 이상의 생리활성물질로 이루어진 propolis도 마찬가지로 높은 항바이러스 활성을 나타낸다고 볼 수 있다.

Bagla 등은 *R. mangle* L.(홍수과), *P. henkelii*(나한송과), *P. zeylanica*(갯질경이과)의 추출물로부터 항CDV 활성을 확인하였다.⁴⁰⁾ 각 식물의 추출물과 CDV를 일정시간 미리 반응시킨 후 vero cell에 감염시켜 cytopathic effect(CPE)를 억제하는 정도를 측정함으로써 추출물이 CDV를 직접적으로 불활성화 한다는 결론을 얻을 수 있었다.⁴⁰⁾ 일반적으로 50%의 효과를 나타내는 농도를 EC₅₀(50% effective concentration), 50%의 세포독성을 나타내는 농도를 CC₅₀(50% cytotoxic concentration)으로 한다. Selectivity index(SI)는 CC₅₀/EC₅₀로서 SI값이 클수록 바이러스 증식억제 효과가 크다고 할 수 있다.

특히, *P. zeylanica*의 hexane 추출물과 *P. henkelii*의

Table I. List of plants and compounds showing antiviral activity against canine distemper virus

Plant/Compound		Mode of action	Ref
Plant	Extract		
Propolis	Ethanol	Inhibition of adsorption and penetration	37
<i>Rhizophora mangle</i> L. (Rhizophoraceae)	Aqueous	Inhibition of intracellular viral replication	46
<i>Podocarpus henkelii</i> (Podocarpaceae)	Acetone	Inhibition of adsorption and penetration	41
<i>Plumbago zeylanica</i> (Plumbaginaceae)	Hexane	Inhibition of adsorption and penetration	41
<i>Carissa edulis</i> (Apocynaceae)	Hexane	Inhibition of adsorption and penetration	41
Flavonoid			
Quercetin		Inhibition of adsorption and penetration Inhibition of synthesis of viral nucleic acid	74
Morin		Inhibition of adsorption and penetration	74
Rutin		Inhibition of adsorption and penetration	74
Hesperidin		Inhibition of adsorption and penetration Inhibition of viral nucleic acid synthesis	74
Proanthocyanidine A2		Inhibition of viral RNA synthesis	54
Phenolic acid			
Cinnamic acid		Inhibition of adsorption and intracellular viral replication	74
Ferulic acid		Inhibition of adsorption and penetration	74
Caffeic acid		Inhibition of intracellular viral replication	55
Polysaccharide			
Fucoidan		Inhibition of adsorption and penetration Inhibition of cell to cell spread of virus	59
Pinon shell polysaccharide		Inhibition of intracellular and extracellular	57
Anthraquinone			
Hypericin		Inhibition of intracellular viral replication	85
Mixture			
Green-Zone ²		Virucidal	36

acetone 추출물의 SI 값은 각각 3.07과 12.01로서 3이상의 값을 갖고 있기 때문에 우수한 항바이러스 활성을 갖는다고 할 수 있다.⁴¹⁾ 이와 같은 결과는 전통적으로 CDV에 감염된 개의 치료에 나한송과의 *Podocarpus latifolius*와 *Podocarpus falcatus*를 사용하는 이유를 뒷받침 하기도 하며, *Podocarpus* 속으로부터 새로운 항바이러스제의 후보물질을 찾을 수 있다는 가능성을 제시하였다.⁴⁰⁾ 이처럼 바이러스를 직접 살균 혹은 불활성화 시키는 천연물의 효과는 감염을 미연에 차단하는 예방적 수단으로서도 가치가 있다.

천연물은 바이러스의 세포 부착 및 침투를 억제하기도 하지만 바이러스 복제에 필요한 효소를 억제하는 기전으로 항바이러스 활성을 나타내기도 한다. Polyphenol은 고등식물에 의해 생산되는 2차 대사산물으로써 강력한 항산화, 항염

증, 항암, 항알러지 그리고 항미생물 활성 등 다양한 생리 활성을 갖고 있는 것으로 알려져 있다.⁴²⁾ 특히 항바이러스 활성에 있어서는 바이러스와 세포에 직접 작용하여 침투과정을 억제하고, 바이러스 복제에 필요한 효소인 reverse transcriptase, RNA polymerase, poly(ADP-ribose) glycohydrolase등을 억제하여 항바이러스 활성을 나타낸다고 알려져 있다.⁴³⁾ 쿠바의 전통적 약용식물로 알려진 *R. mangle*의 수용성 껍질 추출물은 다양한 polyphenol을 함유하고 있다.⁴⁴⁾ Armas등은 이 추출물이 항CDV 활성을 나타낸다고 보고하였으며, CDV의 세포 내 복제를 억제한다고 설명하고 있다.⁴⁵⁾ 뿐만 아니라 polyphenol은 IL-2, interferon gamma (IFN-gamma)와 같은 cytokine의 생산을 조절하는 기능을 갖고 있어 면역기능 활성화를 통해 항바이러스 활성을 나타

낸다고 알려져 있다.⁴⁶⁾

Flavonoids and Phenolic Acids – Flavonoids와 phenolic acids는 대표적인 polyphenol group으로써 1940년대 이후부터 현재까지 HIV를 비롯해 다양한 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 보고되었다.^{47,48)} Carvalho등은 4가지 flavonoids (quercetin, morin, rutin, hesperidin)과 3가지 phenolic acids (cinnamic acid, trans-cinnamic acid, ferulic acid)의 항CDV 활성을 보고하면서 유사 구조를 갖고 있는 물질들 간의 활성도 차이와 구조에 따른 상관관계를 분석하였다.⁴⁹⁾ Flavonoid 4종 모두 CDV replication cycle의 early stage에서 부착과 침투단계를 저해하는 활성을 나타냈으며, viral envelope glycoprotein에 결합함으로써 숙주세포와의 결합 및 상호작용을 방해한다고 보고하였다.^{50,51)} 이 중 quercetin과 hesperidin은 세포 외뿐만 아니라 세포 내에서도 CDV 복제를 억제하는 활성을 보였으며, 이는 quercetin 등 몇몇 flavonoids가 viral polymerase를 억제하고 viral nucleic acid의 합성을 방해하는 기전으로 활성을 나타낸다고 밝힌 기존 연구결과를 뒷받침하기도 한다.⁵²⁾ 또한 Gallina등은 *Aesculus hippocastanum*으로부터 분리한 flavonoid인 proanthocyanidine A2가 CDV의 viral RNA 합성을 억제 한다고 최초로 보고하기도 하였다.⁵³⁾

Flavonoids의 항CDV 활성은 구조적 차이에 따라 다른 양상을 보였다(Fig. 1). Morin의 경우 B ring의 C-2'과 C-4'위치(meta)에 hydroxyl기를 갖고 있으며 quercetin은 C-3'과 C-4'위치(ortho)에 hydroxyl기를 갖고 있어 morin이 세포내 활성이 나타나지 않는 이유가 C-2' 위치의 hydroxyl기와 관련이 있다고 볼 수 있다. 또한 quercetin과 hesperidin의 경우 바이러스의 부착 및 침투과정을 억제하는 활성에 있어 hesperidin이 훨씬 강력한 것으로 나타났는데 둘 다 B ring의 같은 위치(C-3', C-4')에 치환기를 갖고 있고 A ring의 C-

7 위치에 당의 존재 유무가 다른 것으로 보아 당이 활성도의 차이에 영향을 주었다고 예상된다. Cinnamic acid, trans-cinnamic acid, ferulic acid 등 3가지 phenolic acids 중 부착, 침투 단계에서 가장 강력한 억제 활성을 나타낸 ferulic acid(IC₅₀ 3.63 µg/ml, SI 40.8)의 경우 활성을 보이지 않은 trans-cinnamic acid와 구조적 차이를 비교하였을 때 aromatic ring에 존재하는 치환기의 유무가 다른 것으로 보아 이 부분이 바이러스 혹은 숙주세포의 표면 단백질과 친화도를 높이는 것으로 분석된다.⁴⁹⁾ Wu 등은 대표적인 phenolic acid 중 하나인 caffeic acid가 세포내에서 CDV 복제를 억제한다고 보고하며 정확한 기전은 알 수 없지만 viral RNA의 감소를 확인할 수 있었다고 밝혔다.⁵⁴⁾ Caffeic acid(IC₅₀ 32.3 µg/ml, SI 6.2)는 세포내에서만 항CDV 활성을 보였으며 구조적으로 ferulic acid와 거의 유사하지만 ferulic acid의 경우 세포내 활성은 나타나지 않았다. Ferulic acid의 경우 aromatic ring의 C-3'과 C-4' 위치에 각각 methoxy기와 hydroxyl기를 갖고 있으며 caffeic acid의 경우 같은 위치에 hydroxyl기를 갖고 있어 치환기의 종류에 따라 작용기전이 달라질 수 있음을 알 수 있었다(Fig. 1). 이처럼 물질의 구조에 따라 항바이러스 활성의 기전과 활성도는 달라질 수 있기 때문에 천연물로부터 분리한 항CDV 물질에 대한 구조 분석과 그에 따른 활성도 차이에 대한 더 많은 연구가 필요하며 이는 효과적인 CDV 치료제 개발에 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

Polysaccharides – 강력한 항바이러스 활성을 갖고 있는 것으로 알려진 polysaccharides는 분자량의 크기에 따라 바이러스의 세포부착 및 침투를 억제하거나 세포 내에서 복제를 억제하는 것으로 보고되었다.^{55,56)} 최근에는 해양식물로부터 분리한 물질들의 항바이러스 활성 및 다양한 생리활성

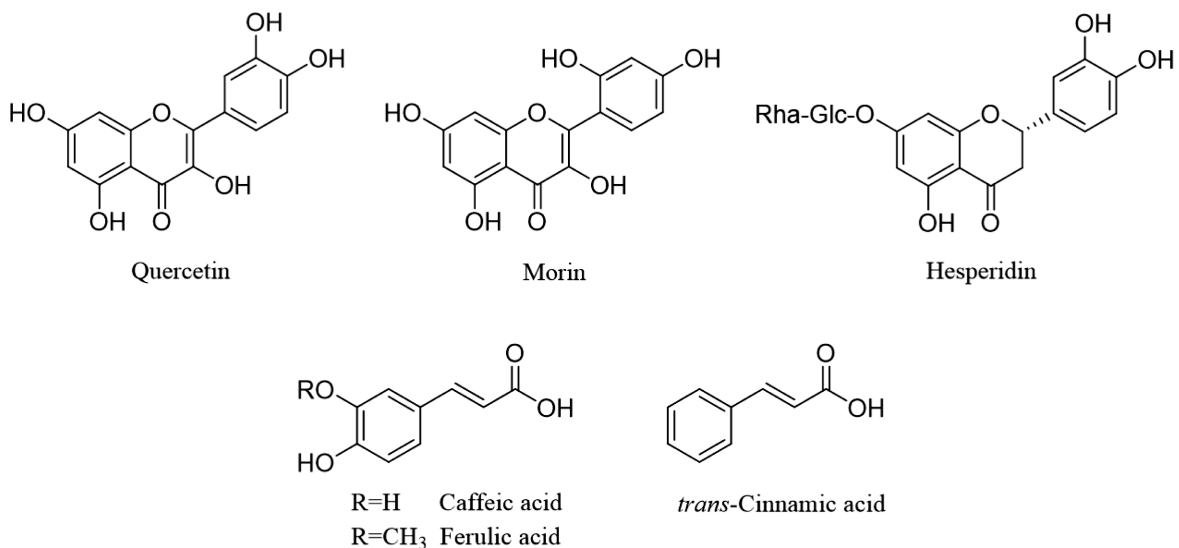


Fig. 1. The structure of compounds exhibiting anti-CDV activity.

에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며 그중 polysaccharides에 대한 관심도 높아지고 있다.⁵⁷⁾ Trejo-Avila 등은 갈조류에 속하는 해양식물인 *Cladosiphon okamuranus*(민가지말과)로부터 분리한 fucoidan의 항CDV 활성에 대해 보고하며 CDV 감염의 예방 및 치료에 매우 유용할 것이라고 주장하였다.⁵⁸⁾ Fucoidan은 sulfated polysaccharide로써 항염증, 항응고, 항바이러스 등 다양한 생리활성을 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 특히 몇몇 sulfated polysaccharides는 HIV, HSV, RSV, human cytomegalovirus(HCMV), dengue virus 등의 enveloped virus에 항바이러스 활성을 갖고 있으며 바이러스와 세포의 결합을 방해하여 부착 및 침투과정을 저해한다고 보고된 바 있다.⁵⁹⁾ Fucoidan의 경우에도 같은 기전으로 항CDV 활성을 나타내었으며, 추가로 세포 간 확산을 방지하는 기전도 확인되었다. CDV 표면 단백질인 F(fusion)단백질과 H(haemagglutinin)단백질은 숙주세포와의 막 융합 및 감염된 세포의 주변 세포와 syncytia를 형성하는 데 중요한 역할을 담당한다.⁶⁰⁾ Fucoidan은 이러한 단백질을 억제하여 현저하게 syncytia 형성을 저해함으로써 바이러스의 세포 간 확산을 억제하는 것으로 추측되고 있다. 이러한 복합적인 작용기전으로 fucoidan(SI>20,000)은 ribavirin(SI<9)에 비해 훨씬 강력한 항CDV 활성을 보였으며, 세포독성 또한 상대적으로 낮아 CDV 감염증 치료제 개발에 있어 매우 유망한 물질로 기대된다.⁵⁸⁾

2. 항CPV 활성을 나타내는 천연물

Canine parvovirus(CPV)는 파보바이러스과의 *Protoparvovirus* 속에 속하는 single stranded DNA바이러스로 주로 CPV-2를 일컫는다.^{61,62)} 대부분 6개월령 이하의 어린 개 혹은 면역이 저하된 개에게 감염되어 출혈성 장염, 구토, 설사, 식욕저하 등을 동반한 급격한 백혈구 감소증을 나타낸다.⁶³⁾ CPV 감염 시 특별한 치료제는 없으며 재조합 고양이 인터페론- ω (rFeIFN- ω)가 임상증상을 개선시키고 사망률을 낮춘다는 보고가 있지만 높은 비용으로 인해 일반적인 치료제로 사용하기엔 한계가 있다.⁶⁴⁾ 때문에 주로 항생제 투여 및 수액처치 등의 대증치료를 시행하며 치료받지 못하는 경우 사망률이 92% 이상에 달한다.⁶⁵⁾ CDV와 마찬가지로 예방접종을 통해 면역을 형성시킬 수 있지만 면역획득의 실패 및 모견으로부터 충분한 항체를 얻지 못한 자견의 경우 쉽게 감염되기 때문에 CPV에 대한 예방 및 치료용 의약품의 개발이 필요한 실정이다.

그동안 항CPV 활성을 갖는 천연물에 대한 연구는 그리 많지 않았다. 기존 연구는 주로 장염과 같은 소화기질환 증상에 사용되던 민속식물을 대상으로 이루어졌다.⁶⁶⁾ 현재까지 항CPV 활성이 있다고 알려진 천연물 유래 성분은 polysaccharides, flavonoids, alkaloids 등이 있다(Table II).⁶⁷⁾ Feng 등은 4종의 polysaccharides 즉, 황기 다당체(APS), 삽

주 다당체(RAPS), 바이칼 황금 다당체(BSPS), 금은화다당체(FLPS) 등이 뛰어난 항CPV 활성을 갖고 있다고 보고하였다.⁶⁸⁾ 특히 F81(cat fetal kidney cells) cell에 CPV를 감염시키기 전에 해당 물질들을 처리하였을 때 CPV 감염에 대한 저항력이 높게 나타나는 것으로 보아 바이러스 부착 및 침투 단계를 저해하는 활성이 높은 것으로 보인다. Polysaccharides의 항바이러스 활성은 인산화(phosphorylation)를 통해 더욱 높아질 수 있다고 알려져 있다. Wang 등은 APS, pAPS(phosphorylated form), sAPS(sulfated form)의 Duck hepatitis A virus(DHAV)에 대한 항바이러스 활성을 비교분석한 결과 pAPS가 APS나 sAPS에 비하여 강력한 활성을 나타냈으며 *in vitro*, *in vivo* 모두에서 같은 결과를 보여주었다고 보고하였다.⁶⁹⁾ 마찬가지로 천우슬 다당체(RCPS)를 인산화하여 얻은 pRCPS의 경우에도 RCPS에 비하여 강력한 항CPV 활성을 보였다.⁷⁰⁾ Feng 등은 pRCPS의 항CPV 활성 및 기전을 확인하기 위해 바이러스 감염 전과 감염 후 그리고 바이러스와 혼합하여 2시간 동안 반응시킨 후 F81 cell에 처리한 결과 모든 그룹에서 항CPV 활성이 나타남을 확인하였다. 특히 CPV에 감염된 F81 cell에서도 현저한 항바이러스 활성을 보여 CPV 감염증의 새로운 치료제로서 잠재적인 가능성을 보여주었다.⁷⁰⁾

Quercetin은 자연에 매우 풍부하게 존재하는 flavonoid로서 강력한 항산화 활성을 바탕으로 세포증식 억제, 항종양, 항균 및 항바이러스 활성이 알려져 있다.⁷¹⁾ CPV를 억제하는 기전으로는 CPV 표면의 glycoprotein 혹은 capsid에 결합하여 숙주세포와의 결합을 방해하고 바이러스에 쉽게 감염되지 않도록 세포를 유도함으로써 항CPV 활성을 나타낸다.^{72,73)} 뿐만 아니라 세포 내에서도 바이러스 복제를 억제하는 것으로 알려져 있다. CDV(RNA virus)와 CPV(DNA virus) 모두에 항바이러스 활성을 갖고 있는 quercetin은 반려동물 바이러스성 질환의 치료제로 개발할 가능성이 높다고 보이며 향후 꾸준한 연구가 필요해 보인다.

3. 항FCV 활성을 나타내는 천연물

Feline calicivirus(FCV)는 고양이 호흡기 질환을 유발하는 바이러스로서 칼리시바이러스과의 *Vesivirus* 속에 속하는 positive-single stranded RNA 바이러스이다. FCV에 감염 시 구강이나 상부호흡기 등에 가벼운 증상부터 전신감염으로 치명적인 상태에 이르기까지 다양한 양상을 보인다. FCV의 경우 변이가 심한 RNA 바이러스의 특징으로 인해 백신 접종으로 항체가 형성되었다 하더라도 감염되는 경우가 많기 때문에 FCV에 효과적인 항바이러스제의 개발이 필요하다.⁷⁴⁾ FCV에 대한 항바이러스 활성과 관련된 연구는 주로 norovirus의 대체제로서 이루어졌다. 물이나 음식으로부터 감염되어 사람의 식중독을 유발하는 norovirus의 경우 cell culture가 불가능하기 때문에 유전학적, 생화학적, 물리

Table II. List of plants and compounds showing antiviral activity against canine parvovirus

Plant/Compound		Mode of action	Ref
Plant	Extract		
<i>Bauhinia thonningii</i> (Fabaceae)	Ethanol	Inhibition of penetration and intracellular viral replication	67
<i>Anacardium occidentale</i> (Anacardiaceae)	Ethanol	Inhibition of penetration and intracellular viral replication	67
<i>Boswellia dalzielii</i> (Burseraceae)	Ethanol	Inhibition of penetration and intracellular viral replication	67
<i>Dichrostachys glomerata</i> (Leguminosae)	Ethanol	Inhibition of penetration and intracellular viral replication	67
<i>Sterculia setigera</i> (Sterculiaceae)	Ethanol	Inhibition of penetration and intracellular viral replication	67
Polysaccharide			
phosphorylated Radix <i>Cyathulae officinalis</i> Kuan polysaccharides (pRCPS)		Inhibition of intracellular and extracellular	69
Astragalus polysaccharide(APS)		Inhibition of adsorption and penetration	69
Rhizoma <i>Atractylodes</i> polysaccharide (RAPS)		Inhibition of adsorption and penetration	69
Baikal Skullcap polysaccharide (BSPS)		Inhibition of adsorption and penetration	69
Flos <i>Lonicerae</i> polysaccharide (FLPS)		Inhibition of adsorption and penetration	69
Pinon shell polysaccharide		Inhibition of intracellular and extracellular	57
Flavonoid			
Quercetin		Inhibition of adsorption and penetration Virucidal activity	50

Table III. Inhibition of FCV in CRFK cells pre-treated with herbal extracts for 24h

Extract	Plant	Concentration($\mu\text{g/ml}$)			
		10	20	50	100
Ethanol	<i>Camellia sinensis</i>	-	-	55.29 \pm 9.27	86.89 \pm 2.01
	<i>Ficus carica</i>	-	-	7.67 \pm 7.20	48.71 \pm 7.38
Methanol	<i>Pleuropterus multiflorus</i>	11.11 \pm 19.25	53.33 \pm 5.77	-	-
	<i>Alnus japonica</i>	27.78 \pm 4.81	50.00 \pm 16.67	-	-
				50 μM	100 μM
Control	Ribavirin	-	-	52.51 \pm 11.68	77.69 \pm 10.40

화학적으로 가장 비슷한 FCV를 대체 바이러스로 이용하여 연구가 이루어졌다.⁷⁵⁻⁷⁷⁾

FCV를 저해하는 천연물과 관련하여 Seo 등은 차나무(*Camellia sinensis*), 하수오(*Pleuropterus multiflorus*), 오리나무(*Alnus japonica*), 무화과(*Ficus carica*)에서 우수한 항 FCV 활성이 나타났다고 보고하였다(Table III).⁷⁸⁾ 모두 바이러스 감염 전 처리(pre-treatment)에서 활성을 보였으며, 추출물이 숙주세포에 작용하여 바이러스가 부착하는 과정을

차단하는 것으로 분석됐다. 가장 높은 활성을 보인 차나무(*C. sinensis*)의 경우 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 FCV의 역가를 86.89 \pm 2.01% 감소시켰는데 이는 차나무에 포함되어 있는 polyphenol과 밀접한 관련이 있는 것으로 보인다. 또한 차나무 추출물은 FCV에 직접 작용하여 항바이러스 활성을 나타내기도 한다. Kim 등은 차나무 추출물 6.25 mg/ml를 FCV와 3시간 이상 반응 시킨 결과 FCV가 완전히 불활성화 되는 것을 확인하였다.⁷⁹⁾ 차나무 추출물에는 epigallocatechin-

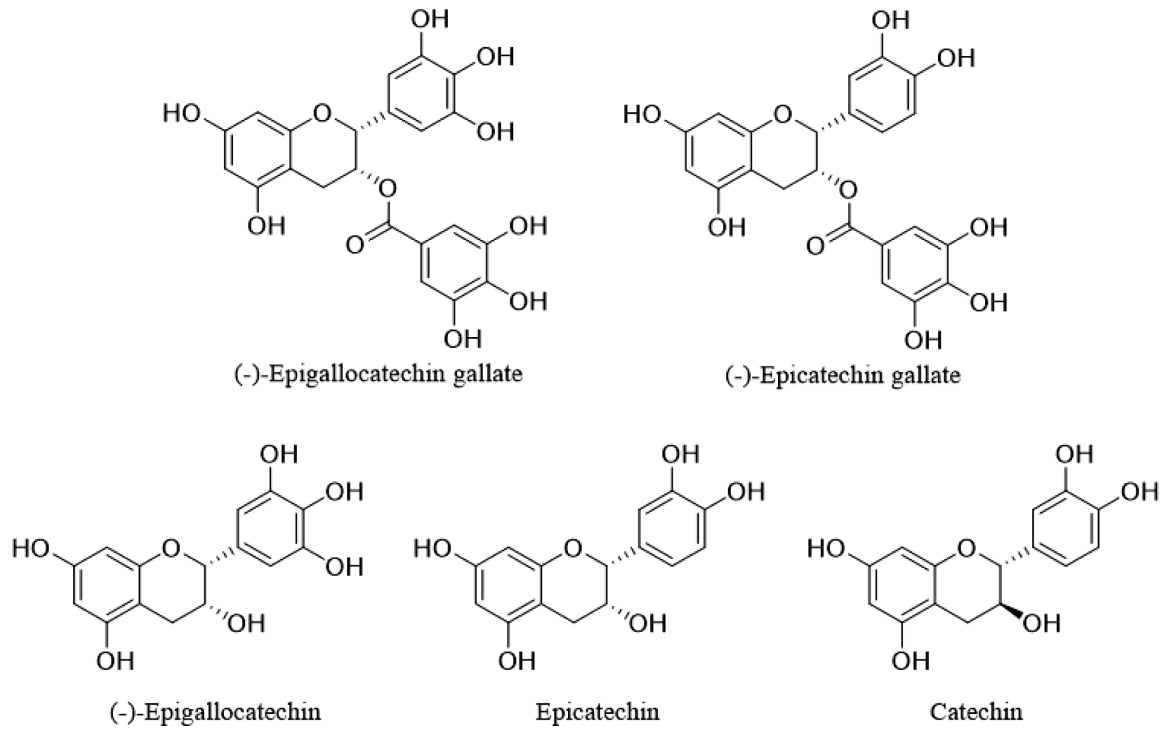


Fig 2. Structures of green tea catechin.

3-gallate(EGCG)를 포함하여 5가지 타입의 catechin이 포함되어 있으며 특히 EGCG의 경우 DNA virus, RNA virus 모두에 강력한 항바이러스 활성이 있는 것으로 알려져 있다 (Fig. 2).⁸⁰⁾ EGCG는 바이러스 혹은 숙주세포의 표면 단백질과 강력한 결합을 통해 바이러스의 부착 및 침투를 억제하고 세포내에서 viral genome의 복제를 억제함으로써 항바이러스 활성을 나타낸다고 알려져 있어 FCV를 비롯해 반려동물 바이러스 질환의 치료제로써 발전 가능성이 높다고 볼 수 있다.⁸¹⁾ 이외에도 kaempferol, quercetin, fisetin, daidzein 과 같은 flavonoids가 농도의존적으로 항FCV 활성을 나타낸다는 보고가 있었으며, 특히 kaempferol과 daidzein은 200 μ M에서 FCV 역가를 각각 69.76 \pm 8.71%, 63.47 \pm 9.82% 감소시켜 강력한 항FCV 활성을 나타냈다.⁷⁸⁾

Lee 등은 고려홍삼(KRG)의 추출물과 gensenoside Rg₁, gensenoside Rb₁이 농도의존적으로 FCV를 저해한다고 보고하였으며, 기전은 알 수 없었지만 오직 감염 전처리(pre-treatment) group에서만 활성이 나타났다고 하였다.⁸²⁾ 이후 Lee 등은 KRG를 처리한 CRFK cell에서 antiviral cytokines 즉, interferon- α (IFN- α), interferon- β (IFN- β), interferon- ω (IFN- ω), interferon(IFN)으로 유도한 Mx protein 그리고 zinc finger antiviral protein(ZAP)의 shorter isoform(ZAPS) 등의 발현이 증가하고 이로 인해 항FCV 활성이 나타났다고 보고하였다.⁸³⁾ KRG의 이러한 면역조절 기능은 FCV 외에도 CDV, CPV 등 반려동물 바이러스의 저해 효과에 대

한 가능성을 시사하며, 감염의 예방 목적으로 투여할 수 있는 의약품이나 반려동물용 건강보조제로서의 개발 가능성도 높아 보인다.

결론

그동안 천연물로부터 항바이러스 활성을 나타내는 물질에 대한 연구는 활발히 이루어져 왔다. 하지만 대부분 인간에게 질병을 유발하는 바이러스에 대한 연구가 주를 이루었으며 개나 고양이 등 반려동물에게 심각한 질병을 초래하는 바이러스에 대한 항바이러스제 개발연구는 상대적으로 저조한 편이었다. CDV, CPV, FCV는 개나 고양이에게 치명적인 질병을 유발하는 바이러스에 속한다. 이에 대한 항바이러스 활성을 갖는 천연물에 관한 연구는 반려동물의 질병 치료와 예방에 목적을 두었다는 점에서 중요한 의미를 가진다고 볼 수 있다. 초기 연구들은 대부분 전통적 약용식물의 추출물을 대상으로 항바이러스 활성을 확인하는데 그쳤다. 하지만 최근에는 주 활성 물질들 즉, flavonoids, polysaccharides, alkaloids, saponins 등의 항바이러스 활성과 그 기전을 밝히는데 중점을 두고 구조에 따른 활성도의 차이를 비교, 분석하고 있다. 대부분의 천연물은 바이러스 또는 숙주세포에 직접 작용하여 서로간의 부착 및 침투를 저해하는 기전으로 활성을 나타냈다. 일부 천연물은 숙주세포 내에서 viral polymerase 등을 저해하여 바이러스 복제를 억

제하기도 하였는데, quercetin과 EGCG의 경우 이러한 기전들을 복합적으로 나타내 CDV, CPV, FCV 모두에 항바이러스 활성을 나타냈다. KRG의 추출물은 숙주세포의 antiviral cytokines 분비를 증가시켜 FCV 활성을 억제하는 기전이 밝혀졌는데, 이는 CDV, CPV 등 다른 바이러스도 억제할 가능성이 높다. 또한 *P. henkelii*, *P. zeylanica* 등 몇몇 천연물의 추출물은 바이러스를 직접적으로 살균하는 살바이러스 활성을 보여 감염을 최소화 할 수 있는 반려동물용 소독제와 같은 예방적 제제의 개발 가능성을 보여주기도 하였다. 이처럼 다양한 기전으로 바이러스 감염 및 복제를 억제하는 천연물의 특성은 내성 바이러스 억제에도 기여할 것으로 보인다. 따라서 천연물 유래의 항바이러스 활성과 관련된 연구는 지속적으로 이루어져야 할 것이며, 이러한 연구들이 반려동물 항바이러스제 개발에 필요한 기초자료 및 정보를 제공할 것으로 기대한다.

사 사

이 연구는 충남대학교 학술연구비에 의해 지원되었으며, 이에 감사드립니다.

인용문헌

- Sohail, M. N., Rasul, F., Karim, A., Kanwal, U. and Attitalla, I. H. (2011) Plant as a source of natural antiviral agents. *Asian J. Anim. Vet. Adv.* **6**: 1125-1152.
- Wagner, E. K., Hewlett, M. J., Bloom, D. C. and Camerini, D. (1999) Basic virology (Vol. 3). Blackwell Science, San Francisco.
- Kitazato, K., Wang, Y. and Kobayashi, N. (2007) Viral infectious disease and natural products with antiviral activity. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* **1**: 14-22.
- Perera, C. and Efferth, T. (2012) Antiviral medicinal herbs and phytochemicals. *J. Pharmacogn.* **3**: 45-48.
- De Clercq, E. R. I. K. (1997) In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**: 674-693.
- Barros, A. V., Melo, M. S. and Simoni, I. C. (2012) Screening of Brazilian plants for antiviral activity against animal herpesviruses. *J. Med. Plants Res.* **6**: 2261-2265.
- Martin, K. W. and Ernst, E. (2003) Antiviral agents from plants and herbs: a systematic review. *Antivir. Ther.* **8**: 77-90.
- Lin, L. T., Hsu, W. C. and Lin, C. C. (2014) Antiviral natural products and herbal medicines. *J. Tradit. Complement. Med.* **4**: 24-35.
- Mukhtar, M., Arshad, M., Ahmad, M., Pomerantz, R. J., Wigdahl, B. and Parveen, Z. (2008) Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Res.* **131**: 111-120.
- Abad, M. J., Bermejo, P., Palomino, S. S., Carrasco, L. and Chiriboga, X. (1999) Antiviral activity of some South American medicinal plants. *Phytother. Res.* **13**: 142-146.
- Sumithira, P., Mangala, S. D., Sophie, A. M. and Latha, C. P. (2012) Antiviral and antioxidant activities of two medicinal plants. *Int. J. Curr. Sci.* 256-261.
- Min, S. K., Park, Y. K., Park, J. H., Jin, S. H. and Kim, K. W. (2004) Screening of antibacterial activity from hot water extracts of indigenous plants. *J. Life Sci.* **14**: 951-962.
- Agrios, G. N. (1988) In Plant Pathology. 325-450, Academic Press. Inc., New York.
- 권순배 (2005) 식물기원의 천연물 항바이러스 소재(素材) 탐색의 연구동향. 생물학연구정보센터 *BioWave*. **7**: 1-2.
- Baxter, H., Harborne, J. B. and Moss, G. P. (1998) Phytochemical dictionary: a handbook of bioactive compounds from plants. 483-498, CRC press, Philadelphia.
- 민상기, 박은희, 박연경, 권순목, 김남호, 정영아, 진성현, 유평중 (2009) 자생식물 열수추출액의 항바이러스 효능검색. 보건환경연구원보 **19**: 9-19.
- Oh, Y. I., Kim, N. A., Kim, Y. H., Lee, T. H. and Lee, Y. S. (2013) Recent advances on the study of Hsp90 inhibitory natural products. *Kor. J. Pharmacogn.* **44**: 209-219.
- Zheng, J., He, J. G., Ji, B. P., Li, Y. and Zhang, X. F. (2007) Antihyperglycemic activity of *Prunella vulgaris* L. in streptozotocin-induced diabetic mice. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **16**: 427-431.
- Schnitzler, P., Schon, K. and Reichling, J. (2001) Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie* **56**: 343-347.
- De Logu, A., Loy, G., Pellerano, M. L., Bonsignore, L. and Schivo, M. L. (2000) Inactivation of HSV-1 and HSV-2 and prevention of cell-to-cell virus spread by *Santolinainsularis* essential oil. *Antiviral Res.* **48**: 177-185.
- Ahmad, A., Davies, J., Randall, S. and Skinner, G. R. B. (1996) Antiviral properties of extract of *Opuntia streptacantha*. *Antiviral Res.* **30**: 75-85.
- Glatthaar-Saalmüller, B., Sacher, F. and Esperester, A. (2001) Antiviral activity of an extract derived from roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Antiviral Res.* **50**: 223-228.
- Rajbhandari, M., Wegner, U., Jülich, M., Schoepke, T. and Mentel, R. (2001) Screening of Nepalese medicinal plants for antiviral activity. *J. Ethnopharmacol.* **74**: 251-255.
- De Clercq, E. (2000) Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Med. Res. Rev.* **20**: 323-349.
- Lin, Y. M., Flavin, M. T., Schure, R., Chen, F. C., Sidwell, R., Barnard, D. I., Huffmann, J. H. and Kern, E. R. (1999) Antiviral activities of biflavonoids. *Planta Med.* **65**: 120-125.
- Wang, G. F., Shi, L. P., Ren, Y. D., Liu, Q. F., Liu, H. F., Zhang, R. J., Li, Z., Zhu, F. H., He, P. L., Tang, W., Tao, P. Z., Li, C., Zhao, W. M. and Zuo, J. P. (2009) Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro. *Antiviral Res.* **83**: 186-190.
- 이서윤 (2009) 현대 학국사회에서 '애완동물'의 사회학적

- 의미. 부산대학교 대학원 석사학위논문.
28. 농림축산식품부 (2015) 동물보호에 대한 국민의식 조사결과. 서울
 29. 강병구 (2018) 수의사처방제 시행 후 인식현황 및 개선방안. 충남대학교 대학원 석사학위논문.
 30. Anis, E., Newell, T. K., Dyer, N. and Wilkes, R. P. (2018) Phylogenetic analysis of the wild-type strains of canine distemper virus circulating in the United States. *Virology* **15**: 118.
 31. Silin, D., Lyubomska, O., Ludlow, M., Duprex, W. P. and Rima, B. K. (2007) Development of a challenge-protective vaccine concept by modification of the viral RNA-dependent RNA polymerase of canine distemper virus. *J. Virology* **81**: 13649-13658.
 32. Ek-Kommonen, C., Sihvonon, L., Pekkanen, K., Rikula, U. and Nuotio, L. (1997) Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Vet. Rec.* **141**: 380-382.
 33. Martella, V., Elia, G. and Buonavoglia, C. (2008) Canine distemper virus. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* **38**: 787-797.
 34. Elia, G., Belloli, C., Cirone, F., Lucente, M. S., Caruso, M., Martella, V., Decaro N., Buonavoglia C. and Ormas, P. (2008) In vitro efficacy of ribavirin against canine distemper virus. *Antiviral Res.* **77**: 108-113.
 35. 라정찬, 이종은, 송대섭, 권남훈, 박봉균, 박용호 (2003) 천연물을 이용한 살균 및 살바이러스 효과에 관한 연구. 한국식품위생안전성학회지. **18**: 183-188.
 36. González-Búrquez, M. D. J., González-Díaz, F. R., García-Tovar, C. G., Carrillo-Miranda, L., Soto-Zárate, C. I., Canales-Martínez, M. M., Penieres-Carrillo, J. G., Cruz-Sánchez, T. A. and Fonseca-Coronado, S. (2018) Comparison between in vitro antiviral effect of Mexican propolis and three commercial flavonoids against canine distemper virus. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* **2018**: 1-8
 37. Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q. and Hu, F. L. (2014) Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules* **19**: 19610-19632.
 38. Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R. and Popov, S. (1999) Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J. Ethnopharmacol.* **64**, 235-240.
 39. Chan, G. C. F., Cheung, K. W. and Sze, D. M. Y. (2013) The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **44**: 262-273.
 40. Bagla, V. P., McGaw, L. J. and Eloff, J. N. (2012) The antiviral activity of six South African plants traditionally used against infections in ethnoveterinary medicine. *Vet. Microbiol.* **155**, 198-206.
 41. Chattopadhyay, D., Chawla-Sarkar, M., Chatterjee, T., Dey, R. S., Bag, P., Chakraborti, S. and Khan, M. T. H. (2009) Recent advancements for the evaluation of anti-viral activities of natural products. *N. Biotechnol.* **25**: 347-368.
 42. Daglia, M. (2012) Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr. Opin. Biotechnol.* **23**: 174-181.
 43. Jassim, S. A. and Naji, M. A. (2003) Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *J. Appl. Microbiol.* **95**: 412-427.
 44. Sanchez, L. M., Melchor, G., Alvarez, S. and Bulnes, C. (1998) Caracterización química y toxicológica de una formulación cicatrizante de *Rhizophora mangle* L. *Rev. Salud. Anim.* **20**: 69-72.
 45. de Armas, E., Scagliarini, A., Battilani, M., Alfonso, P. and Marrero, E. (2018) In vitro antiviral activity of *Rhizophora mangle* L. aqueous bark extract and the butanolic fraction against canine distemper virus and bovine herpes virus type 1. *Rev. Salud. Anim.* **40**.
 46. de Armas, E., Escobar, A., Faure, R., Marrero, E., Bligh, A. S., Branford-White, C. J. and White, K. N. (2016) Stimulation of Interleukin-2 [IL] Release by *Rhizophora mangle* Bark Aqueous Extracts and its Fractions. *Eur. J. Med. Plants.* **15**: 1-10.
 47. Tapas, A. R., Sakarkar, D. M. and Kakde, R. B. (2008) Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Trop. J. Pharm. Res.* **7**: 1089-1099.
 48. Thapa, M., Kim, Y., Desper, J., Chang, K. O. and Hua, D. H. (2012) Synthesis and antiviral activity of substituted quercetins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**: 353-356.
 49. Carvalho, O. V., Botelho, C. V., Ferreira, C. G. T., Ferreira, H. C. C., Santos, M. R., Diaz, M. A. N., Oliveira, T. T., Soares-Martins, J. A. P., Almeida, M. R. and Junior, A. S. (2013) In vitro inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: implications of structural differences for antiviral design. *Res. Vet. Sci.* **95**: 717-724.
 50. Formica, J. V. and Regelson, W. (1995) Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food. Chem. Toxicol.* **33**: 1061-1080.
 51. Kim, Y., Narayanan, S. and Chang, K. O. (2010) Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Res.* **88**: 227-235.
 52. Cushnie, T. T. and Lamb, A. J. (2005) Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents* **26**: 343-356.
 53. Gallina, L., Dal Pozzo, F., Galligioni, V., Bombardelli, E. and Scagliarini, A. (2011) Inhibition of viral RNA synthesis in canine distemper virus infection by proanthocyanidin A2. *Antiviral Res.* **92**: 447-452.
 54. Wu, Z. M., Yu, Z. J., Cui, Z. Q., Peng, L. Y., Li, H. R., Zhang, C. L., Shen, H. Q., Yi, P. F. and Fu, B. D. (2017) In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microb. Pathog.* **110**: 240-244.
 55. Gonzalez, M. E., Alarcon, B. and Carrasco, L. (1987) Polysaccharides as antiviral agents: antiviral activity of carrageenan. *Antimicrob. Agents Chemother.* **31**: 1388-1393.
 56. Mu, L., Zhang, Y., Zhang, M., Li, L., Zhang, Y. and Liu, S. (2009) Antiviral activities of pinon shell polysaccharide on CDV and CPV in vitro. *Chin. J. Vet. Sci.* **29**: 1111-1114.

57. Blunden, G. (2001) Biologically active compounds from marine organisms. *Phytother. Res.* **15**: 89-94.
58. Trejo-Avila, L. M., Morales-Martinez, M. E., Ricque-Marie, D., Cruz-Suarez, L. E., Zapata-Benavides, P., Moran-Santibanez, K. and Rodriguez-Padilla, C. (2014) In vitro anti-canine distemper virus activity of fucoidan extracted from the brown alga *Cladosiphon okamuranus*. *Virusdisease* **25**: 474-480.
59. Damonte, E. B., Matulewicz, M. C. and Cerezo, A. S. (2004) Sulfated seaweed polysaccharides as antiviral agents. *Curr. Med. Chem.* **11**: 2399-2419.
60. Singethan, K., Hiltensperger, G., Kendl, S., Wohlfahrt, J., Plattet, P., Holzgrabe, U. and Schneider-Schaulies, J. (2010) N-(3-Cyanophenyl)-2-phenylacetamide, an effective inhibitor of morbillivirus-induced membrane fusion with low cytotoxicity. *J. Gen. Virol.* **91**: 2762-2772.
61. Mira, F., Purpari, G., Lorusso, E., Di Bella, S., Gucciardi, F., Desario, C., Macaluso, G., Decaro, N. and Guercio, A. (2018) Introduction of Asian canine parvovirus in Europe through dog importation. *Transbound. Emerg. Dis.* **65**: 16-21.
62. Miranda, C., Parrish, C. R. and Thompson, G. (2016) Epidemiological evolution of canine parvovirus in the Portuguese domestic dog population. *Vet. Microbiol.* **183**: 37-42.
63. Goddard, A., Leisewitz, A. L. (2010) Canine parvovirus. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* **40**: 1041-1053.
64. Martin, V., Najbar, W., Gueguen, S., Grousson, D., Eun, H. M., Lebreux, B. and Aubert, A. (2002). Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. *Vet. Microbiol.* **89**: 115-127.
65. Mylonakis, M. E., Kalli, I. and Rallis, T. S. (2016) Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Vet. Med.* **7**: 91.
66. Kudi, A. C. and Myint, S. H. (1999) Antiviral activity of some Nigerian medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* **68**: 289-294.
67. Qiu, H., Xie, H., Liu, J. and Zhu, Z. (2016) Review of traditional chinese herbs used in the clinical treatment of canine parvovirus infection. *Am. J. Tradit. Chin. Vet. Med.* **11**: 63-69
68. Feng, H. B., Zeng, X. Y., Liu, J., Zhu, Z. R., Du, L. L. and Lv, X. (2012) Study on activity of antivirus of eight Chinese herbal medicine ingredients on canine parvovirus in vitro [J]. *Chin. J. Vet. Sci.* **6**: 18.
69. Wang, Y., Chen, Y., Du, H., Yang, J., Ming, K., Song, M. and Liu, J. (2017) Comparison of the anti-duck hepatitis A virus activities of phosphorylated and sulfated Astragalus polysaccharides. *Exp. Biol. Med.* **242**: 344-353.
70. Feng, H., Fan, J., Yang, S., Zhao, X. and Yi, X. (2017) Antiviral activity of phosphorylated Radix *Cyathulae officinalis* polysaccharide against Canine Parvovirus in vitro. *Int. J. Biol. Macromol.* **99**: 511-518.
71. Wu, W., Li, R., Li, X., He, J., Jiang, S., Liu, S. and Yang, J. (2015) Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. *Viruses* **8**: 6.
72. Choi, H. J., Song, J. H., Park, K. S. and Kwon, D. H. (2009) Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *Eur. J. Pharm. Sci.* **37**: 329-333.
73. Carvalho, O. V., Oliveira, F. S., Saraiva, G. L., Botelho, C. V., Ferreira, H. C. C., Santos, M. R., Silva Júnior, A. and Almeida, M. R. (2013) Antiviral potencial of quercetin in canine parvovirus. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* **65**: 353-358.
74. Radford, A. D., Coyne, K. P., Dawson, S., Porter, C. J. and Gaskell, R. M. (2007) Feline calicivirus. *Vet. Res.* **38**: 319-335.
75. Jimenez, L., Chiang, M. (2006) Virucidal activity of a quaternary ammonium compound disinfectant against feline calicivirus: a surrogate for norovirus. *Am. J. Infect. Control.* **34**: 269-273.
76. Tree, J. A., Adams, M. R. and Lees, D. N. (2005) Disinfection of feline calicivirus (a surrogate for Norovirus) in wastewaters. *J. Appl. Microbiol.* **98**: 155-162.
77. Aboubakr, H. A., El-Banna, A. A., Youssef, M. M., Al-Sohaimy, S. A. and Goyal, S. M. (2014) Antiviral effects of Lactococcus lactis on feline calicivirus, a human norovirus surrogate. *Food. Environ. Virol.* **6**: 282-289.
78. 서동주 (2017) 허브추출물과 플라보노이드의 식중독바이러스 억제 효과 및 항바이러스기전. 중앙대학교 대학원 박사학위논문.
79. Kim, K. L., Kim, Y. M., Lee, E. W., Lee, D. S. and Lee, M. S. (2009) Screening of antiviral activity from natural plants against feline calicivirus. *J. Life Sci.* **19**: 928-933.
80. Xu, J., Xu, Z. and Zheng, W. (2017) A review of the antiviral role of green tea catechins. *Molecules* **22**: 1337.
81. Mahmood, M. S., Martínez, J. L., Aslam, A., Rafique, A., Vinet, R., Laurido, C., Hussain, I., Abbas, R. A., Khan, A. and Ali, S. (2016) Antiviral effects of green tea (*Camellia sinensis*) against pathogenic viruses in human and animals (a mini-review). *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **13**: 176-184.
82. Lee, M. H., Lee, B. H., Jung, J. Y., Cheon, D. S., Kim, K. T. and Choi, C. (2011) Antiviral effect of Korean red ginseng extract and ginsenosides on murine norovirus and feline calicivirus as surrogates for human norovirus. *J. Ginseng. Res.* **35**: 429.
83. Lee, M. H., Seo, D. J., Kang, J. H., Oh, S. H. and Choi, C. (2014) Expression of antiviral cytokines in Crandell-Reese feline kidney cells pretreated with Korean red ginseng extract or ginsenosides. *Food. Chem. Toxicol.* **70**: 19-25.
84. Guo, Z., Chen, S., Liang, J. and Luo, X. (2010) Study on hypericin soluble powder against canine distemper virus in vitro. *Vet. Sci. China* **40**: 201-204.
- (2019. 3. 4 접수; 2019. 3. 25 심사; 2019. 3. 27 게재확정)