

IHNV (Infectious Hematopoietic Necrosis Virus): 과거, 현재, 그리고 미래

박정우* · 조미영¹ · 이언화 · 최혜승²

울산대학교 생명과학부, ¹국립수산과학원 연구기획과, ²국립수산과학원 병리연구과

INH (Infectious Hematopoietic Necrosis Virus): Past, Present and Future

Jeong Woo Park*, Miyoung Cho¹, Unn Hwa Lee and Hye Sung Choi²

Department of Biological Sciences, University of Ulsan, Ulsan 44610, Korea

¹Research Planning Division, National Institute of Fisheries Science, Busan 46083, Korea

²Pathology Research Division, National Institute of Fisheries Science, Busan, 46083, Korea

A global increase in fish consumption has led to a rapid expansion of aquaculture production, which has been linked to enhancing the spread of infectious diseases. Viral diseases can cause high mortality in many cultured fish species, posing a serious threat to the aquaculture industry. Infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) is one of the primary threats to aquacultured salmonid species, causing huge economic losses. Since the first report in cultured sockeye salmon *Oncorhynchus nerka* during the 1950s in North America, IHNV has spread to other regions, including Europe, Asia, South America, and Africa by transportation of infected fish and eggs, causing disease and increasing mortality in a wide variety of salmonid species. Here, we review existing information relevant to IHNV: its phylogenetic characteristics, origin, infection history, virulence determinants, susceptible hosts, vectors, and vaccine development. This review also addresses a possible cross-species transmission of IHNV to a new host, olive flounder *Paralichthys olivaceus*, a cultured fish of economic importance in East Asian countries.

Keywords: IHNV, Virulence factor, Vaccine, Salmonids, Olive flounder

서론

유엔 보고서에 따르면 세계 인구가 2050년에는 97억 명으로 늘어날 것으로 예상되고 있는데(United Nations, 2019), 증가하는 인구에 적절한 영양분을 공급하기 위해서는 약 25-70%의 식량 증가가 필요할 것으로 예상하고 있다(Hunter et al., 2017). 인구 증가와 더불어 인구 밀집 지역인 중국 및 동남아시아 지역의 생활수준이 높아지면서 동물성 단백질 수요가 급격하게 증가하고 있다(Rathnayaka et al., 2021). 지금까지는 주로 가축으로부터 동물성 단백질을 충당하여 왔는데, 과도한 방목으로 인한 생태계 파괴, 물 부족, 동물 다양성 감소 등의 문제가 발생하고 있다(Rivera-Ferre et al., 2016; Michalk et al., 2019). 이에 대한 대안으로 어류 단백질에 대한 수요가 점점 증가하고 있다. 그러나 남획으로 인하여 어족자원이 점점 고갈되어 감에 따라 양식 어류에 대한 의존도가 점점 증가하고 있는데, 2018년도 기준 전체 수산물 생산량의 46%가 양식 어류이며, 사람이 소비

한 어류의 52%가 양식어류이다(FAO, 2020). 실제 양식 산업은 1990년대 10%, 2000-2016년대 5.8%의 연평균 성장을 보였으며(FAO, 2018), 식량 분야에서 가금류 다음으로 빠르게 성장하는 산업이 되었다(Edwards et al., 2019).

양식업의 급증 및 밀식 사육에 따라 병원체 감염이 증가하고 있는데, 특히 바이러스성 질병에 의한 양식 어종들의 대량 폐사가 양식 산업의 성장을 막는 장애 요인이 되고 있다(Lafferty et al., 2015; Rodger, 2016). 일반적으로 농작물의 경우 신품종을 재배하는 과정 중 새로운 질병이 유입된 많은 사례들이 있는데, 양식 산업의 경우도 비슷한 과정을 통하여 새로운 질병들이 유입되어 왔다(Jones et al., 2013; McDonald and Stukenbrock, 2016; Wilfert et al., 2016; Mordecai et al., 2019). 또한 지역 간 활발한 교역을 통하여 전염성 질병이 급속하게 확산되고 있다(Figueroa et al., 2019). 좋은 예로서 칠레의 경우, 양식을 위하여 연어를 수입하면서 다양한 감염성 병원체가 유입되어 연어류에 새로운 질병들이 발생하였으며(Figueroa et al., 2019), 양

*Corresponding author: Tel: +82. 52. 259. 2356 Fax: +82. 52. 259. 1694

E-mail address: jwpark@ulsan.ac.kr



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

<https://doi.org/10.5657/KFAS.2021.0596>

Korean J Fish Aquat Sci 54(5), 596-616, October 2021

Received 1 September 2021; Revised 13 September 2021; Accepted 28 September 2021

저자 직위: 박정우(교수), 조미영(연구관), 이언화(대학원생), 최혜승(과장)

식 연어에 발생한 질병이 자연 생태계의 어류에 전파되어 야생 어종의 피해까지 초래할 가능성이 커지고 있다(Garseth et al., 2013).

현재 전 세계 양식 어류에 다양한 종류의 바이러스가 감염하여 양식 산업에 큰 피해를 주고 있다(Jennings et al., 2016). 특히 전염성조혈기괴사증바이러스(infectious hematopoietic necrosis virus, IHNV)는 1950년대 미국 태평양 연안의 연어류에서 처음 발견된 이후(Rucker et al., 1953), IHNV에 감염된 연어류의 수정란 혹은 치어의 교역을 통하여 전 세계로 급속히 확산되어(Bootland and Leong, 1999), 양식 및 야생 연어류에 큰 피해를 주고 있다(Rouxel et al., 2016). 예로서, 2013년 전 세계에서 3백만 톤 이상, 175억 달러어치에 해당하는 양식 연어류를 생산했는데(FAO, 2015), 캐나다에서 1992년부터 2003년 사이에 발생한 2건의 IHNV 유행병으로 인해 2억 달러(CDN\$)의 판매 손실이 발생하였다(Garver et al., 2013). 본 논문에서는 IHNV의 분류학적 특성, 감염의 역사, 병원성을 결정하는 요인, 감염 대상 어종, 백신 개발 현황 등을 알아보고 향후 IHNV 감염 질병이 연어류 이외의 다른 어종에 확산될 가능성, 특히 국내 주요 양식 어종인 넙치에 감염하여 질병을 유발할 가능성을 알아본다.

IHNV 감염의 역사

현재 전 세계에 확산되어 있는 IHNV의 기원은 북미의 태평양 연안이라고 여겨지고 있다. 전 세계에서 분리된 IHNV의 계통지리학적(phylogeographic) 연구 결과들이 이를 뒷받침해주고 있다(Kurath et al., 2003; Kim et al., 2007; He et al., 2013). IHNV 감염에 의한 질병의 발생은 1950년대 미국 워싱턴주와 오래곤주의 홍연어(sockeye salmon *Oncorhynchus nerka*) 치어에서 처음으로 보고되었다(Rucker et al., 1953; Guenther et al., 1959; Wingfield et al., 1969). 이후 1960년대 후반까지 북미 태평양 지역에서만 IHNV가 검출되다. 하지만, 1968년과 1987년에는 각각 일본(Sano et al., 1977)과 유럽(Baudin-Laureccin, 1987; Bovo et al., 1987)에서 IHNV가 검출되었으며, 이후 1988년 중국(Niu and Zhao, 1988), 2000년 러시아(Rudakova et al., 2007), 그리고 2004년 이란(Asl et al., 2007) 등 다양한 나라에서 IHNV 검출이 보고되었다. 세계동물보건기구(World Organization for Animal Health, OIE) 자료에 따르면, 이미 북미, 아시아, 유럽, 남미 등 전 세계 걸쳐 IHNV가 확산되어 있음이 확인되었다(Hill et al., 2010; OIE, 2021). 한국의 경우, 1991년 양식 무지개송어(rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*)에서 IHNV 감염이 처음으로 확인된(Park et al., 1993) 이후, 여러 연구자들에 의하여 양식 연어류(salmonids)에서 지속적으로 IHNV가 분리되고 있어(Kim et al., 2007; Kim et al., 2016) 현재는 한국의 연어류 양식장에 상존하는 상태가 된 것으로 추정되고 있다. 이와 같이 IHNV가 전 세계 연어류에 감염하여 큰 피해를 주기 때문에 OIE (2021)와 European Union (2006)에

서 법정전염병(notifiable disease)으로 지정하여 IHNV 확산 및 IHNV 감염에 의한 피해를 줄이고자 노력하고 있다. 그러나 이러한 노력에도 불구하고 IHNV의 확산은 계속 진행되고 있는데, 최근 들어 아프리카의 케냐(Mulei et al., 2019), 마케도니아(Cvetkovikj et al., 2020)에서 IHNV가 처음으로 검출되었다는 보고들이 있었다. 또한 덴마크 수의식품청(Danish Veterinary and Food Administration, Ministry of Food, Agriculture and Fisheries of Denmark)의 보도 자료에 따르면, IHNV 청정국이었던 덴마크에서 2021년 5월 양식 연어류에서 IHNV 감염에 의한 질병이 처음으로 발생했다고 한다(DVFA, 2021). 이와 같은 IHNV 감염증의 확산은 IHNV에 감염된 연어류의 수정란 혹은 치어의 교역을 통하여 진행된 것으로 여겨지고 있다(Bootland and Leong, 1999). 따라서 IHNV의 추가 확산을 방지하고 IHNV 감염증을 억제하기 위해서는 연어류의 수정란 및 치어 교역시 철저한 검역이 필요한 상황이다. 현재 우리나라는 연어류 수정란만 수입이 되고 있고, 양식어민들이 수정란을 소독한 후에 입식하고 있지만, IHNV 감염증의 발생지역 또는 국가에서 수정란을 입식한 양식장에서는 입식 이후의 질병 발생 여부를 계속해서 추적할 필요가 있다.

IHNV에 감염된 어류의 임상증상

IHNV는 무지개송어(*O. mykiss*), 대서양연어(Atlantic salmon *Salmo salar*) 등 연어류에 감염하여 질병을 유발한다. IHNV에 감염된 어류가 보이는 임상 증상은 둔한 움직임, 검은 피부, 안구 돌출, 복부 팽만 등이며, 내부 기관들의 출혈 및 신장 팽창 등의 증상을 보인다(OIE, 2021). 일반적으로 치어의 경우 IHNV 감염에 의하여 90%에 가까운 폐사율을 보일 수 있다(Guenther et al., 1959; Lapatra and Fryer, 1990; OIE, 2021). 그러나 성어의 경우 IHNV에 감염되어도 질병이 발생하지 않지만 보균 상태로 있으며 바이러스를 전파하는 매개체 역할을 할 수 있다(Amend, 1975).

IHNV 감염 경로

IHNV는 주로 물을 통한 수평 감염을 통하여 전파된다. 즉 IHNV에 감염된 어류는 점액질 및 정액·난액을 통하여 IHNV를 물에 분비하는데, 물에 존재하는 IHNV는 주변의 건강한 어류에 감염하여 질병을 유발할 수 있다(Mulcahy et al., 1983; LaPatra et al., 1989b; Arkush et al., 2004). 수온 15°C에서 IHNV에 감염된 무지개송어(*O. mykiss*)를 대상으로 IHNV 감염 후 바이러스의 증식 및 체외 방출을 분석한 결과, IHNV는 숙주 안에서 감염 후 빠르게 증식하여 3일째에 가장 높은 수치를 보이다가 이후 점점 감소하는 것으로 나타났다(Wargo et al., 2017). IHNV에 감염된 무지개송어(*O. mykiss*)는 감염 첫째 날부터 IHNV를 체외로 방출하며 감염 2일째 절정을 이루고 이후 점점 방출하는 바이러스 양이 줄어들다가 감염 12일째에는 더

이상 바이러스를 방출하지 않는 것이 확인되었다(Wargo et al., 2017). 여러 연구자들이 물에 방출된 IHNV가 어떤 경로를 통하여 감염하는지를 확인하기 위하여 무지개송어(*O. mykiss*) 치어에 IHNV를 침지감염 시킨 후 시간대 별로 어류의 여러 조직들을 대상으로 바이러스의 분포를 확인하였다. 그 결과, 감염 1-2일 안에 아가미, 피부, 식도, 위 등에서 바이러스가 검출되다가 이후 감염 후 3-4일 째에 신장, 비장, 흉선, 간, 근육 등에서 검출되었고, 감염 5일째 정도에는 심장, 횡장 및 뇌에서도 바이러스가 검출되었다(Yamamoto and Clermont, 1990; Yamamoto et al., 1990; Drolet et al., 1994; Brudeseth et al., 2002). 루시페라제 발광효소를 지니는 재조합 IHNV를 감염시킨 무지개송어(*O. mykiss*) 치어의 경우, 바이러스 감염 후 8시간째부터 지느러미 부분에서 IHNV 증식이 관찰되며, 감염 후 3일째부터 비장과 신장에서 바이러스 증식이 관찰되었다(Harmache et al., 2006). 이와 같은 일련의 연구 결과들은 물에 존재하는 IHNV가 아가미, 피부, 지느러미 등을 통하여 어체내로 들어온 다음 비교적 빠른 시간 안에 신장 등의 장기 전체로 확산된 것을 보여 주는데, IHNV에 감염된 백혈구가 혈액을 타고 이동할 때 몸 전체로 퍼져 나가는 것으로 추측된다(Chilmonczyk and Winton, 1994).

IHNV는 난을 통하여 수직 감염 방식으로도 전염될 수 있다(Mulcahy and Pascho, 1985). 연어류의 수정란에 IHNV를 주사하여 접종한 다음 1주일 혹은 5주일 후에 분석하였을 때 IHNV가 검출되지 않았다고 보고되었는데(Yoshimizu et al., 1989), 이와 같은 결과는 IHNV가 수정란 안에서 생존하지 못함을 말하여 주며, IHNV가 수정란 안에 존재하면서 수직 감염을 유발하지 않는다는 것을 말해준다. 그러나 정자 표면(Mulcahy and Pascho, 1984) 및 알 표면에(Mulcahy and Pascho, 1985) IHNV가 붙어서 존재할 수 있는데, 이와 같이 알 표면 혹은 정자에 붙어 있는 IHNV들이 알에서 부화한 치어에 IHNV 감염을 유발할 수 있다. 따라서 iodophor 등으로 알을 소독함으로써(50-100 mg/L iodophor, 10-60분, pH 7.0-7.5), 알 표면에 존재하는 IHNV를 제거하면 알을 통한 IHNV 전염을

억제할 수 있다(Amend, 1976).

IHNV 매개체

일반적으로 매개체는 한 동물에서 다른 동물로 병원체를 전파시키는 개체를 말한다. 그러나 유럽식품안전청(European Food Safety Authority, EFSA)은 특정 질병의 매개체 역할을 하는 양식 어종의 유입 가능성을 결정하기 위하여, 다음과 같은 특성을 모두 만족하는 어종을 매개체로 규정하였다: (1) 양식 어종; (2) 양식 목적으로 활어 교역을 하는 어종; (3) 특정 질병에 대하여 내성을 보이는 어종(EFSA, 2007). 이 기준에 따르면 철갑상어(*Acipenseridae*), 잉어류(*Cyprinidae*), 잉어류 이외의 담수어(non-*Cyprinidae*), 북유럽의 해산어, 민물 갑각류 등이 IHNV 매개체 역할을 할 수 있는 어종들에 포함된다(EFSA, 2007; Dixon et al., 2016). 이들 이외에도 IHNV에 내성을 보이는 많은 어종들이 IHNV의 매개체 역할을 할 가능성이 있는 것으로 보고되었다(Oidtmann et al., 2014; Table 1).

일반적인 매개체 정의에 따른다면 무척추동물도 IHNV 매개체 역할을 할 가능성이 있다. 예로서 홍연어(*O. nerka*)에 기생하던 거머리(*Piscicola salmositica*)와 요각류(*Salminicola* sp.) (Mulcahy et al., 1990) 등에서 IHNV가 검출되었다는 보고가 있다. 아직까지 이 무척추동물들에서 IHNV가 증식하거나 전파 매개체 역할을 한다는 증거는 없지만 가능성을 배제할 수는 없다. 또 다른 예로서, IHNV에 인위 감염된 대서양연어(*S. salar*)에 기생하는 이(lice) (*Lepeophtheirus salmonis*)에서 IHNV가 검출되었는데, 비록 이에서 IHNV가 증식은 하지 못하지만 적어도 12시간 동안 존재할 수 있으며, 그 동안 다른 건강한 개체에 옮겨 가는 경우 IHNV를 전염시킬 수 있다는 것이 확인되었다(Ritchie, 1997; Jakob et al., 2011) (Table 1). 보다 많은 연구를 통하여 IHNV의 매개체들에 대한 정확한 정보를 얻게 되면, 1950년대 처음으로 나타난 IHNV의 기원이 무엇인지 알 수 있으며, 또한 이를 바탕으로 IHNV의 확산을 효율적으로 막을 수 있는 방법을 개발할 수 있을 것으로 생각된다.

Table 1. IHNV vectors

	Vectors	IHNV growth within the vector	References
Fish non-susceptible to IHNV	Coho salmon <i>Oncorhynchus kisutch</i> , Pink salmon <i>Oncorhynchus gorbuscha</i>	Yes but poor	Hedrick et al. (1987), LaPatra et al. (1989a), Eaton et al. (1991)
	Pacific herring <i>Clupea pallasii</i> , Shiner perch <i>Cymatogaster aggregata</i> , Tubesnout <i>Aulorhynchus flavidus</i>	Yes but poor	Kent et al. (1998)
	<i>Acipenseridae</i> , <i>Cyprinidae</i> , non- <i>Cyprinidae</i> , northern European fish	Yes but poor	EFSA (2007), Dixon et al. (2016)
Ectoparasite of salmonis	leeches <i>Piscicola salmositica</i> , copepod <i>Salminicola</i> sp.	No	Mulcahy et al. (1990)
	Salmon louse <i>Lepeophtheirus salmonis</i>	No	Ritchie (1997), Jakob et al. (2011)

IHNV의 숙주 범위

IHNV는 다양한 종류의 연어에 감염하는 것으로 보고되는데, 어종에 따라 IHNV 감염에 대한 감수성이 다르다(Bootland and Leong, 1999; Dixon et al., 2016) (Table 2). 홍연어 (*O. nerka*; Rucker et al., 1953), 왕연어(chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha*; Sano et al., 1977), 무지개송어(*O. mykiss*; Amend et al., 1969; Yu et al., 2014), 침연어(chum salmon *Oncorhynchus keta*; Ross et al., 1960), 산천어(masou

salmon *Oncorhynchus masou*; Sano et al., 1977), 대서양연어 (*S. salar*; Mulcahy and Wood, 1986)는 IHNV에 매우 높은 감수성을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 은연어(coho salmon *Oncorhynchus kisutch*) 그리고 곱사연어(pink salmon *Oncorhynchus gorbuscha*)는 IHNV에 낮은 감수성을 보이는 것으로 보고되었다. 자연 생태계에서 이 연어들에서 IHNV 감염에 의한 대량 폐사가 발생했다는 보고는 아직 없었다. 또한 이 연어 종들에 대한 인위 감염 실험 결과 IHNV 감염이 관찰되지만 (Hedrick et al., 1987; LaPatra et al., 1989a; Eaton et al., 1991;

Table 2. Susceptibility of fish species to IHNV

Common name	Scientific name	Susceptibility to IHNV		Disease commonly occurs/produce significant mortality
		Listed by EFSA (EFSA, 2008)	Listed by OIE diagnostic manual (OIE, 2015)	
Rainbow trout	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Yes	Yes	Yes
Chinook salmon	<i>Oncorhynchus tshawytscha</i>	Yes	Yes	Yes
Coho salmon	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	Yes	Yes	Yes
Sockeye salmon	<i>Oncorhynchus nerka</i>	Yes	Yes	Yes
Chum salmon	<i>Oncorhynchus keta</i>	Yes	Yes	Yes
Amago salmon	<i>Oncorhynchus rhodurus</i>	Yes	Yes	Yes
Masu salmon	<i>Oncorhynchus masou</i>	Yes	Yes	Yes
Cutthroat trout	<i>Oncorhynchus clarki</i>	Yes	(Yes)	
Atlantic salmon	<i>Salmo salar</i>	Yes	Yes	Yes
Brown trout	<i>Salmo trutta</i>	Not assessed	(Yes)	
Marble trout	<i>Salmo marmoratus</i>	Not assessed	Not listed	
Lake trout	<i>Salmo namaycush</i>	Yes	(Yes)	
Black Sea salmon	<i>Salmo labrax</i>	Not assessed	Not listed	
Arctic char	<i>Salvelinus alpinus</i>	Yes	(Yes)	
Brook trout	<i>Salvelinus fontinalis</i>	Yes	(Yes)	
Char	<i>Salvelinus leucomaenis</i>	Yes	(Yes)	
Tube-snout	<i>Aulorhynchus flavidus</i>	Yes	(Yes)	
Grayling	<i>Thymallus thymallus</i>	Not assessed	Not listed	
Northern pike	<i>Esox lucius</i>	Yes	(Yes)	
Ayu	<i>Plecoglossus altivelis</i>	Yes	(Yes)	
White sturgeon	<i>Acipenser transmontanus</i>	Yes	(Yes)	
Shiner perch	<i>Cymatogaster aggregata</i>	Yes	(Yes)	
Pacific herring	<i>Clupea pallasii</i>	Yes	(Yes)	
Atlantic cod	<i>Gadus morhua</i>	Yes	(Yes)	
Gilthead seabream	<i>Sparus aurata</i>	Partially susceptible	No	
European seabass	<i>Dicentrarchus labrax</i>	Partially susceptible	No	
Turbot	<i>Psetta Máxima</i>	Partially susceptible	No	
European eel	<i>Anguilla anguilla</i>	Partially susceptible	(Yes)	

(Yes), described in OIE manual as “have occasionally been found to be infected in the wild or shown to be somewhat susceptible by experimental infection”. Table 2 was taken from “Epidemiological characteristics of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV): a review” (Dixon et al., 2016). OIE, World Organization for Animal Health; EFSA, European Food Safety Authority.

Kurath et al., 2003), 폐사가 유발되지 않거나 폐사가 발생하더라도 매우 낮은 정도의 폐사만이 보고되었다(Wingfield et al., 1970; Chen et al., 1990).

연어류 이외에도 다양한 어종들에서 IHNV가 검출되었다는 보고들이 있다. 예로서 캐나다의 브리티시 콜롬비아의 연어 양식장 주변에서 잡힌 청어(pacific herring *Clupea pallasii*), 반짜이 망상어(shiner perch *Cymatogaster aggregata*), 그리고 실비늘치(tubesnout *Aulorhynchus flavidus*)에서 IHNV가 검출되었다. 그러나 이 어종들에게서 IHNV의 특이적인 임상증상은 전혀 보이지 않았다(Kent et al., 1998). 또한 청어(pacific herring)에 IHNV를 인위 감염시킨 결과 질병이 발생하지 않았다(Hart et al., 2011). 이와 같은 사실은 연어류 이외의 어종에서도 IHNV 감염이 일어날 수 있으나 질병을 유발하지 않는다는 것을 알 수 있는데, 이러한 어종들이 IHNV의 매개체 역할을 할 가능성이 있다(Oidtmann et al., 2014).

IHNV의 분류학적 특성 및 구조

IHNV는 랩도바이러스(*Rhabdoviridae*) 과(Family), 노비랍도바이러스(*Novirhabdovirus*) 속(Genus), 어류 노비랍도바이러스(*Piscine novirhabdovirus*) 종(Species)에 속하는 바이러스이다(ICTV, 2020). IHNV의 바이러스 입자는 다른 랩도바이러스들과 같이 직경 50-80 nm, 길이 110-200 nm의 총알 모양을 하고 있으며 최외각에 외막을 지니고 있는 바이러스이다. IHNV는 바이러스 입자 안에 게놈(genome)으로 약 11.1-11.5 kb의 음의 방향(negative-sense), 단일 가닥(single-stranded) RNA를 지니고 있다(Hoffmann et al., 2005; Leong and Kurath 2012). IHNV의 게놈에는 핵단백질(nucleoprotein, N), 인단백질(phosphoprotein, P), 기질단백질(matrix protein, M), 당단백질(glycoprotein, G), 비비리온단백질(non-virion, NV) 그리고 RNA 중합효소(RNA polymerase protein, L) 등 6종류의 단백질들이 3'-N-P-M-G-NV-L-5'의 순서로 암호화되어 있다(Kurath and Leong, 1985; Schutze et al., 1995; Johnson et al., 2000). 이들 중 N, P, M, G, 그리고 L은 바이러스 입자를 형성하는 구조단백질 역할을 한다. 그러나 NV 단백질은, 비록 바이러스에 감염된 숙주세포에서 합성은 되지만, 구조단백질로 작용하지 않아서 바이러스 입자가 형성될 때 포함되지 않는다(Kurath et al., 1985).

일반적으로 다른 랩도바이러스는 게놈에 N, P, M, G, 그리고 L 등을 암호화 하지만 NV는 암호화하고 있지 않다. 단지 IHNV와 바이러스성 출혈성 패혈증 바이러스(viral hemorrhagic septicemia virus, VHSV), 넙치 랩도바이러스(hirame rhabdovirus, HIRRV), 가물치 랩도바이러스(snakehead rhabdovirus, SHRV) 등의 바이러스 들만 NV를 암호화하고 있으며 이러한 특성을 바탕으로 이들을 따로 노비랍도바이러스 속(Genus)으로 분류하고 있다(ICTV, 2020).

IHNV 단백질들의 역할

IHNV 입자를 형성하고 있는 N, P, M, G 그리고 L 등의 5 종류 단백질들은 바이러스 입자 형성, 세포 부착 및 침입, 핵산 합성 및 증식 등에 관여한다. IHNV G 단백질은 바이러스 외막에 3량체(trimer) 형태로 존재하는 스파이크 단백질로서 숙주 세포의 표면에 존재하는 수용체(receptor)에 결합하여 바이러스가 세포에 감염할 수 있도록 해준다(Coll, 1995). IHNV G 단백질이 결합하는 숙주 세포 표면의 수용체는 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 숙주 세포의 피브로넥틴(fibronectin)이 IHNV의 세포에 부착 및 침입을 도와준다는 결과들로부터, 피브로넥틴이 IHNV의 수용체일 가능성이 제기되고 있다(Bearzotti et al., 1999; Liu and Collodi, 2002). IHNV는 G 단백질을 통하여 세포 표면의 피브로넥틴에 결합하고, 세포내섭취(endocytosis)를 통하여 세포 안으로 들어간 다음(Nita-Lazar et al., 2016), 엔도솜(endosome)/라이소솜(lysosome)을 거쳐 세포 안으로 들어간다(Liu et al., 2011). 세포 안으로 들어간 IHNV는 바이러스 RNA와 단백질들을 합성한 후 조립(assembly)을 통하여 새로운 바이러스들을 만들고, 이후 발아(budding)를 통하여 새로운 바이러스 입자들을 세포 밖으로 방출한다. 이 과정에서 일반적으로 외막을 지니는 RNA 바이러스는 'L 도메인(late domain)'을 지니는 바이러스 단백질을 사용하여 바이러스 입자의 조립을 유도하는 것으로 알려져 있다(Freed, 2002). IHNV의 경우, M 및 G 단백질에 'L 도메인'이 존재하는데, 'L 도메인'을 지니는 M 및 G 단백질이 새로운 바이러스의 조립을 유도함으로써 바이러스 성장에 관여한다(Chen et al., 2019). IHNV M 단백질은 숙주 세포의 단백질 합성을 억제함으로써 숙주세포의 사멸(apoptosis)을 유발하는 기능도 가지고 있다(Chiou et al., 2000).

IHNV G 및 M 단백질 이외에 IHNV 입자를 구성하는 N, P, L들이 바이러스 감염에 있어서 어떤 역할을 하는지는 잘 밝혀져 있지 않다. 그러나 동물에 감염되는 vesicular stomatitis virus (VSV) 및 rabies virus 등의 랩도바이러스 들에서는 비교적 많은 것들이 밝혀져 있다. L 단백질은 RNA를 주물(template)로 하여 RNA를 합성하는 효소(RNA-dependent RNA-polymerase, RdRp)로서, 랩도바이러스의 게놈 RNA 및 mRNA를 합성한다(Ogino and Green, 2019). 랩도바이러스의 N 단백질은 바이러스의 게놈 RNA와 결합하여 리보핵단백질(ribonucleoprotein, RNP) 복합체를 형성하는데, 그 결과 총알 모양의 구조를 이룬다(Ge et al., 2010; Niu et al., 2013). 랩도바이러스의 P 단백질은 RNA 합성 효소인 L 단백질의 보조인자로 작용함으로써 바이러스 RNA 합성에 관여하는 것으로 알려져 있다. 즉, 바이러스 genomic RNA를 감싸고 있는 N 단백질과 L 단백질을 연결하는 역할을 하여 효율적인 RNA 합성이 진행되도록 도와준다(Leyrat et al., 2011; Wunner and Conzelmann, 2013). IHNV의 N, P, L 단백질들도 다른 랩도바이러스에서와 유사한 역할을 할 것으로 예상된다.

어류 랩도바이러스에만 존재하는 NV protein의 역할은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않지만 바이러스 성장에 관여하며 숙주 세포의 항바이러스 면역반응을 억제하는 기능이 있는 것으로 알려져 있다(Thoulouze et al., 2004; Choi et al., 2011; Biacchesi et al., 2017). NV에 의한 숙주세포 면역반응 조절은 뒤 부분에 자세한 설명이 있다.

IHNV 유전형(genogroup)

IHNV 분리주들을 그룹으로 나누는 방식에 있어서, 초기에는 다클론항체(Engelking et al., 1991) 및 단클론항체(Winton et al., 1988; Ristow and Amzen, 1991; Huang et al., 1994)들과의 반응성에 기초를 둔 혈청형, 그리고 전기영동을 사용한 IHNV 단백질의 크기를 바탕으로 하는 전기영동형(electrophoretotypes) (Leong et al., 1981) 등을 사용하고자 하는 시도들이 있었다. 그러나 이러한 방법들은 현재 IHNV 분리주들의 그룹을 나눌 때 사용되지 않고 대신 IHNV 유전자 염기서열 분석을 바탕으로 하는 유전형(genogroup) (Kurath et al., 2003)이 널리 사용되고 있다.

지금까지 전 세계에서 분리된 IHNV 분리주들은 U, M, L, J 그리고 E 등의 5개 유전형으로 구분된다(He et al., 2013). 이들 중 U, M 그리고 L 유전형들은 원래 북미 태평양 연안에서 기원된 바이러스들로서 L은 태평양 연안 남부지역(lower), M은 중부(middle), U는 북부 지역(upper)에 주로 분포하는 바이러스들이다(Kurath et al., 2003). 이들 3개 유전형들은 공통 조상으로부터 1950년대 초반 이후 갈라진 것으로 추측된다(He et al., 2013). 이후 U 유전형은 일본(Nishizawa et al., 2006)과 러시아 극동지역(Rudakova et al., 2007)에서도 검출되었으며, M 유전형의 경우 중국에서도 확인되었다(Niu and Zhao, 1988). J 유전형은 한국, 일본, 중국 등 아시아 지역에서만 발견되었는데(Niu and Zhao, 1988; Park et al., 1993; He et al., 2013), 일본으로 유입되었던 U 유전형이 새 환경에 적응하는 과정에서 나타난 유전형으로 추측된다(Yoshimizu, 1996). E 유전형은 유럽(Enzmann et al., 2010)과 이란(Asl et al., 2007; Adel et al., 2016)에서만 발견되었다. E 유전형의 경우, 비록 1987년에 유럽에서 처음으로 발견되었지만, 1970년대 이미 M 유전형이 유럽으로 유입되어 진화했을 것으로 추측하고 있다(He et al., 2013).

IHNV 병원성을 결정하는 요인들

숙주의 종류 및 크기

앞에서 기술한 바와 같이 IHNV의 병원성은 어종에 따라 다르다. 즉 연어류는 IHNV에 민감한 반면 연어류 이외의 어종들은 내성을 보인다. 그러나 동일한 어종 내에서도 IHNV 감염에 의한 질병 유발 정도가 다를 수 있다. 예로서 미국 알래스카의 왕연어(*O. tshawytscha*) 보다 워싱턴 주의 왕연어(*O. tshawyts-*

cha)가 IHNV 감염시 더 높은 폐사율을 보였다(Wertheimer and Winton, 1982). 또한 미국 워싱턴 주의 서로 다른 강에 사는 스틸헤드 송어(steelhead trout *Oncorhynchus mykiss irideus*)가 IHNV에 대해 서로 다른 민감도를 나타내었다(Breyta et al., 2014). 또한 동일 어종 내에서도 어류의 연령 및 크기에 따라 IHNV 감염에 의한 폐사 발생 정도가 다르게 나타났다(LaPatra et al., 1990). 무지개송어(*O. mykiss*)를 대상으로 IHNV 인위 감염 시킨 결과 연령과 몸무게가 증가함에 따라 IHNV 감염에 내성을 가지는 것으로 나타났다(Bergmann et al., 2003). 그러나 성체의 경우 IHNV 감염 결과 질병은 발생하지 않지만 IHNV 감염되어 보균 상태로 존재할 수 있다.

IHNV 유전형 및 분리주

IHNV는 유전형에 따라 연어류 어종별 다른 병원성을 보이는 것으로 알려져 있다. 예로서, IHNV U 유전형은 홍연어(*O. nerka*)에 높은 병원성을 보이지만 무지개송어(*O. mykiss*)에는 낮은 병원성을 보인다. 반대로 IHNV M 유전형은 무지개송어(*O. mykiss*)에 높은 병원성을 보이는 반면 홍연어(*O. nerka*)에는 낮은 병원성을 나타냈다. 또한 IHNV L 유전형은 왕연어(*O. tshawytscha*)에 높은 병원성을 보였다(Garver et al., 2006; Bendorf et al., 2007; Kelley et al., 2007; Penaranda et al., 2009; Purcell et al., 2009; Breyta et al., 2013). IHNV와 같이 노비랍도바이러스에 속하는 VHSV도 유전형에 따라 다른 병원성을 보이는 것으로 보고되었다. 예로서 VHSV Ia과 Ic 유전형들은 무지개송어(*O. mykiss*)에 병원성을 나타내지만 VHSV Ib, II 그리고 III 유전형 등은 무지개송어(*O. mykiss*)에 병원성을 보이지 않는다(Skall et al., 2004; Skall et al., 2005; Schönherz et al., 2018). 그리고 한국을 포함한 아시아에 주로 분포하는 VHSV IVa 유전형의 경우 넙치 등의 해산어에 높은 병원성을 나타내지만 무지개송어(*O. mykiss*)에는 병원성을 보이지 않는다(Meyers and Winton, 1995; Nishizawa et al., 2002; Kim and Faisal, 2010; Emmenegger et al., 2013). 이외에 IHNV의 특정 유전형 내에서도 분리주에 따라 연어류에 대한 병원성이 다를 수 있다는 사례가 보고된 바 있다(Mochizuki et al., 2009; Wargo et al., 2010; Breyta et al., 2014). 예로서, 홍연어(*O. nerka*)를 대상으로 한 인위감염 실험에서 U 유전형에 속한 두 종류의 IHNV 분리주 사이에 누적 폐사율이 31%와 80%로 차이를 보였다(Garver and Wade, 2017). VHSV의 경우에도 동일한 유전형 내의 분리주들이 다른 병원성을 보인 사례가 있다. 예로서, VHSV VIa 유전형에 속하는 20개 분리주들을 넙치에 인위 감염 시킨 후 병원성을 확인한 결과, 넙치에 고병원성부터 저병원성까지 다양한 병원성을 나타내었다고 보고하였다(Hwang et al., 2021). 따라서 IHNV 유전형 만으로는 특정 어종에 대한 병원성을 판단하기가 어려우며, IHNV 및 VHSV가 속해 있는 노비랍도바이러스의 병원성을 결정하는 단백질 및 변이를 확인하여 이를 바탕으로 병원성을 예측하는 것이 필요하다.

IHNV의 선천성 면역반응 조절 기능

바이러스가 새로운 숙주에 적응하기 위한 중요한 과정이 새로운 숙주 안에서 증식하는 것이다. 바이러스에 감염된 세포는 TLR, RIG, MAV, cGAS 등의 다양한 단백질들을 사용하여 바이러스 핵산을 감지한 다음 인터페론(interferon, IFN)을 합성하여 분비한다(McNab et al., 2015). 분비된 인터페론은 이웃하는 세포의 표면에 존재하는 인터페론 수용체에 결합하여 300 종류 이상의 ISGs (IFN-stimulated genes) 들의 발현을 유도하여 바이러스 증식을 억제하는 항바이러스 면역반응을 수행한다(Le et al., 2000; Haller et al., 2006; Versteeg and Garcia-Sastre, 2010). 따라서 바이러스가 숙주 세포에서 증식하기 위해서는 숙주 세포의 인터페론에 의한 항바이러스 면역반응을 억제하여야 한다. 많은 바이러스들이 인터페론에 의한 면역반응을 억제하는 기작들을 지니고 있으며(Haller et al., 2006; Randall and Goodboun, 2008), 바이러스의 병원성이 숙주 세포의 인터페론 반응을 억제하는 능력과 연관성이 있다(Ruiz-Gomez and Isaacs, 1963; Sellers, 1963; De Maeyer and Enders, 1965). IHNV가 속해 있는 노비랍도바이러스도 인터페론에 의하여 성장이 억제되는 것으로 보고되었다(Purcell et al., 2012). 이와 같은 사실은 IHNV가 가진 유전자들 중 인터페론 활성 조절에 관여하는 유전자가 IHNV의 병원성을 조절할 가능성이 높다는 것을 말해준다.

그러나 Penaranda et al. (2009)은 IHNV에 의한 숙주세포의 인터페론 생성 억제 능력이 IHNV 병원성과 연관성이 없으며, 대신 IHNV의 증식 속도가 병원성과 연관성이 있는 것으로 보고하였다. 이 주장과 일치하는 결과로서 무지개송어(*O. mykiss*)에 높은 병원성 갖는 IHNV M이 낮은 병원성을 보이는 IHNV U에 비하여 무지개송어(*O. mykiss*) 세포주에서 성장이 빠른 것으로 나타났다(Park et al., 2010). 또한 유전형이 다른 두 종류의 IHNV를 무지개송어(*O. mykiss*) 치어에 감염시킨 결과 병독성이 강한 IHNV가 단일 혹은 복합 감염의 경우 모두에서 더 빨리 자라는 것이 확인되었다(Wargo et al., 2010).

이상의 결과들을 종합하면 IHNV의 병원성은 IHNV의 성장 능력과 숙주의 인터페론 생성 억제 능력 등이 복합적으로 작용하여 나타나는 현상으로 판단된다.

NV 단백질의 변이

지금까지의 발표된 논문들에 따르면 IHNV의 NV가 숙주의 인터페론 반응을 조절하는 기능이 있는 것으로 판단된다. Thoulouze et al. (2004)은 NV가 결핍된 재조합 IHNV를 만들어 세포 및 무지개송어(*O. mykiss*)에 접종한 결과 바이러스 성장이 억제되며 병원성이 감소한다고 보고하였다. 아직까지 IHNV NV가 정확하게 어떤 기작을 통하여 바이러스 성장 및 병원성에 기여하는지는 밝혀져 있지 않다. 그러나 NV를 클로닝하여 세포에 발현시켰을 때, NV가 핵으로 이동하며 숙주의 인터페론 반응이 억제되는 것이 확인되었으며(Choi et al.,

2011), IHNV NV가 숙주 세포의 NF- κ B 활성을 억제하고(Wu et al., 2017), RIG-1에 의한 인터페론 생성 과정을 억제하였다(Biacchesi et al., 2017). IHNV와 같은 노비랍도바이러스에 속하는 VHSV의 NV도 비슷한 기능이 있는 것으로 보고되었는데, NV만을 제거한 재조합 VHSV를 제조하여 분석한 결과, 무지개송어(*O. mykiss*)에서 바이러스 성장 및 병원성이 감소하였으며(Thoulouze et al., 2004; Ammayappan et al., 2011), NV 단백질의 아미노산 하나의 변이(R116S)가 무지개송어(*O. mykiss*)에 대한 VHSV 병원성을 감소시켰다(Baillon et al., 2020). 또한 VHSV NV가 인터페론 반응을 억제하는 것이 확인되었다(Kim and Kim, 2013). 이와 같은 사실들은 IHNV 및 VHSV의 NV가 인터페론 반응을 억제함으로써 바이러스의 성장 및 병원성을 조절할 가능성이 높다는 것을 나타낸다.

G 및 L 단백질들의 변이

NV가 인터페론 반응을 억제하는 기능을 가지는 반면, G는 면역반응 유도하는 것으로 알려져 있다. IHNV의 G를 대상으로 제조한 DNA 백신을 무지개송어(*O. mykiss*) 근육에 주사한 결과 인터페론 반응이 유도되었다(Purcell et al., 2006). 최근의 연구 결과 IHNV G 단백질에 N-연결 당화부위(N-linked glycosylation site)가 존재한다는 것이 확인되었으며, 돌연변이를 사용하여 이 부위를 없앤 결과 바이러스의 성장이 억제되며 무지개송어(*O. mykiss*)에서 항체 생성이 증가하였다(Jia et al., 2019). VHSV의 경우, G 단백질을 주사한 어류에서 중화 항체가 유도되었으며(Lorenzen et al., 1990; Sanz and Coll, 1992; Boudinot et al., 2004), G 단백질 아미노산 서열 중 중화항체가 결합하는 부위에 발생한 변이가 VHSV 병원성에 영향을 주는 것으로 보고되었다(Bearzotti et al., 1995). 이와 같은 결과는, 노비랍도바이러스의 G가 숙주의 면역 세포들을 자극하여 바이러스 성장을 억제하는 항-바이러스 면역반응을 유발하는 기능이 있으며, G 단백질의 N-연결 당화부위의 변이를 통하여 중화항체 생성을 조절하고, 중화 항체가 결합하는 부위의 변이를 통하여 중화항체의 결합을 조절함으로써 병원성에 관여할 가능성이 있다는 것을 말해 준다.

지금까지 IHNV L이 병원성 결정에 관여한다는 보고는 없었다. 그러나 VHSV의 경우 L 단백질의 아미노산 하나의 변이(I1012F)가 무지개송어(*O. mykiss*) 아가미 유래 세포에서 VHSV의 성장을 증가시켰다는 보고가 있다(Kim et al., 2014). 랍도바이러스의 L 단백질은 RNA 합성 효소 활성(Ogino and Green, 2019)을 가지고 있는데, L 단백질 아미노산 변이 결과 RNA 합성 효소의 활성이 증가하여 바이러스 성장을 촉진시켰을 가능성이 있다.

이상의 결과들을 종합하면 IHNV가 포함된 노비랍도바이러스의 NV, G, L 단백질들의 변이가 바이러스 병원성을 결정하는 역할을 할 가능성이 높음을 제시한다. 그러나 고병원성 VHSV와 저병원성 VHSV의 유전자들을 교환한 재조합 VHSV를 사

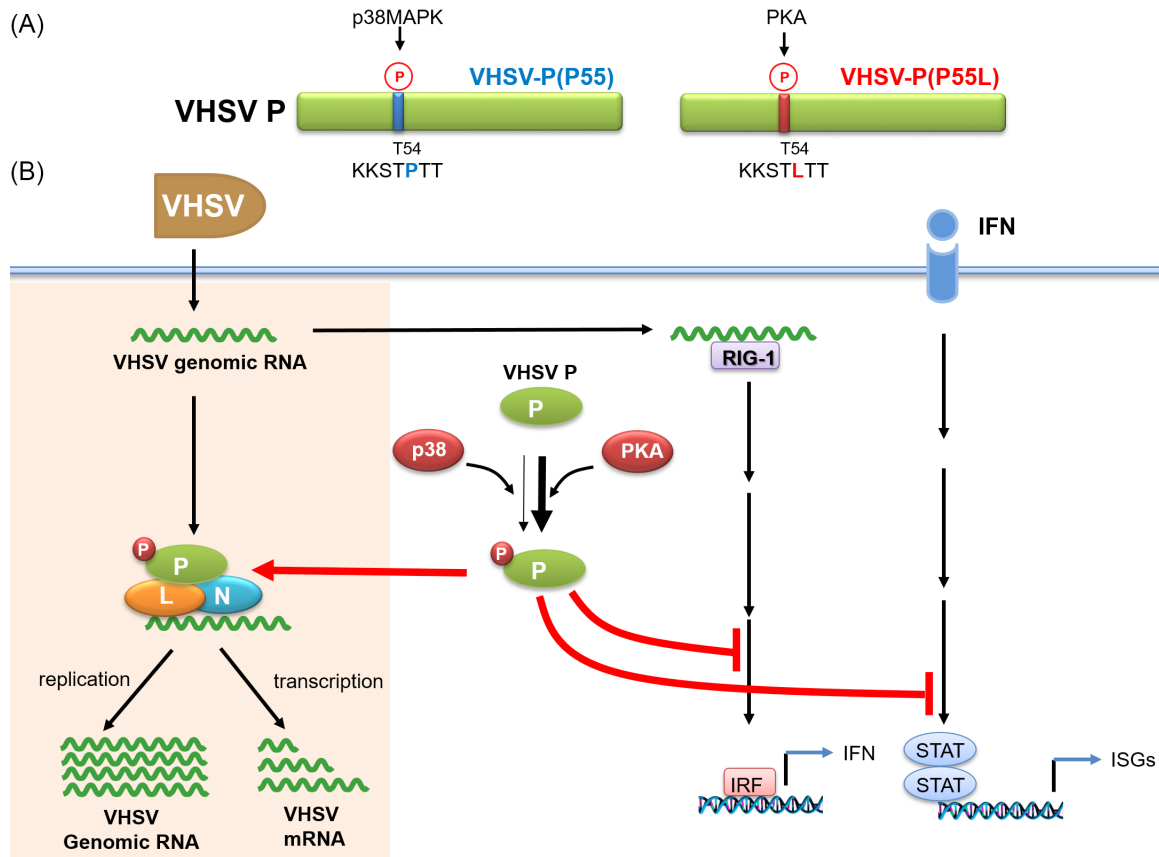


Fig. 1. Hypothetical model for the role of VHSV P^{P55L} amino acid substitution in the control of viral RNA synthesis and host interferon response. (A) NetPhosK analysis for the prediction of phosphorylation at T54 of VHSV P^{P55} and VHSV P^{P55L}. The P^{P55L} amino acid substitution could change the kinase-specificity at T54 from p38MAPK to PKA, (B) Proposed role of VHSV P^{P55L} in the regulation of viral RNA synthesis and host interferon response. VHSV P^{P55L} amino acid substitution could lead to enhanced phosphorylation of the P protein in VHSV-infected HINAE cells, which would increase the RNA polymerase activity of the VHSV L-N-P complex and block the host IFN response. VHSV, Viral Hemorrhagic Septicemia Virus; MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase, HINAE, HIRAME Natural Embryo; IFN, Interferon; STAT, Signal Transducer and Activator of Transcription; IRF, Interferon Regulatory Factor; ISGs, IFN-stimulated genes. Fig. 1 was taken from "Naturally occurring substitution in one amino acid in VHSV phosphoprotein enhances viral virulence in flounder" (Hwang et al., 2021).

용한 Yusuff et al. (2019)의 실험 결과, G, NV 그리고 L 단백질들이 무지개송어(*O. mykiss*)에서 VHSV의 병원성 결정에 관여하지 않는 것으로 나타났다. 왜 이렇게 서로 상반된 결과가 도출되었는지, 그리고 실제 NV, G, L 단백질들의 변이가 노비랍도 바이러스의 병원성 결정에 관여하는지의 여부는 추가적인 연구를 통하여 확인할 필요가 있다.

P 단백질의 변이

최근에 한국과 미국의 연구자들이 VHSV의 P 단백질이 각각 넙치와 무지개 송어에서 VHSV의 병원성을 결정하는 단백질임을 보고하였다. Vakharia et al. (2019)은 무지개송어(*O. mykiss*)에 고병원성을 보이는 VHSV 분리주와 저병원성을 보이는 VHSV 분리주의 유전자들을 교체한 재조합 VHSV의 병

원성을 분석한 결과 P 단백질이 병원성 결정에 관여한다는 것을 확인하였다. 특히 P 단백질의 39번째 아미노산 잔기의 변이 (T39P 혹은 T39S)가 무지개송어(*O. mykiss*)에서의 병원성과 연관성이 있다고 보고하였다. 또 Hwang et al. (2021)은 한국 양식 넙치에서 분리된 20개 VHSV 분리주 전체의 염기서열 및 아미노산 서열을 확인하고 각 분리주의 병원성을 분석하였다. 이후 VHSV의 병원성과 연관된 VHSV 단백질의 아미노산 변이를 비교 분석한 결과, VHSV P 단백질의 55번째 아미노산 잔기 변이(P55L)가 병원성을 결정한다는 것을 확인하였다(Fig. 1). 이상의 결과들은 VHSV의 P 단백질이 병원성을 결정하는 단백질임을 말해준다. 다만 무지개송어(*O. mykiss*)를 대상으로 한 연구에서는 VHSV P 단백질의 39번째 아미노산 잔기의 변이가 VHSV 병원성을 결정하는 반면(Vakharia et al., 2019), 넙치

에서는 VHSV P 단백질의 55번째 아미노산 잔기가 병원성 결정에 중요한 역할을 하였는데(Hwang et al., 2021), 숙주 종류에 따라 P 단백질과 결합하는 숙주 단백질 혹은 P 단백질의 인산화에 관여하는 숙주 단백질의 특성 차이 때문에 나타나는 현상으로 판단된다.

일반적으로 랫도바이러스의 P 단백질은 바이러스 RNA 합성과 숙주 세포의 선천성 면역반응 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. 랫도바이러스의 P 단백질은 RNA 합성 효소인 L 단백질의 보조인자로 작용함으로써 바이러스 RNA 합성에 관여하는 것으로 알려져 있다. 즉, 바이러스의 게놈 RNA를 감싸고 있는 N 단백질과 L 단백질을 연결하는 역할을 하여 효율적인 RNA 합성이 진행되도록 도와준다(Wunner and Conzelmann, 2013). 또한 랫도바이러스의 P 단백질은 숙주세포의 인터페론 반응을 억제함으로써 바이러스의 성장을 도와주는 것으로 알려져 있다(Brzozka et al., 2005, 2006; Vidy et al., 2007; Ito et al., 2010; Rieder et al., 2011). 예로서, 랫도바이러스의 P 단백질은 인터페론 유도에 중요한 역할을 하는 interferon regulatory factor 3 (IRF-3) 활성을 억제하며(Brzozka et al., 2005; Rieder et al., 2011), 인터페론에 의하여 유도되는 유전자들(IFN-stimulated genes, ISGs)의 발현에 중요한 역할을 하는 전사조절인자들(signal transducers and activator of transcription 1, STAT1과 STAT2)을 억제한다(Brzozka et al., 2006; Vidy et al., 2007). 아직 어류에 감염하는 VHSV의 P 단백질이 어떤 기작으로 VHSV의 병원성을 조절하는 지는 명확하게 밝혀져 있지 않다. 그러나 VHSV P 단백질의 55번 아미노산 잔기 변이 결과 VHSV RNA 합성이 증가하며, 숙주세포의 인터페론 반응이 억제된다는 것이 확인되어(Hwang et al., 2021), 다른 랫도바이러스의 P 단백질과 같이 바이러스 RNA 합성 및 숙주세포의 인터페론 반응 억제를 통하여 병원성을 조절할 가능성이 높다.

N 및 M 단백질의 변이

최근 들어 VHSV의 N 단백질이 바이러스의 병원성 결정에 중요한 역할을 한다는 결과들이 발표되었다. Baillon et al. (2020)은 고병원성 VHSV로부터 N 단백질 아미노산 서열중 하나의 아미노산만 변이시킨(K46G 혹은 A241E) 재조합 VHSV의 병원성이 감소한 것을 확인하였다. 또한, Vakharia et al. (2019)은 무지개송어(*O. mykiss*)에 고병원성인 VHSV 분리주와 저병원성을 보이는 VHSV 분리주의 유전자들을 교체하여 재조합 VHSV (recombinant VHSV, rVHSV)를 제조한 다음 병원성을 분석한 결과 N 단백질이 병원성 결정에 관여한다는 것을 확인하였다(Vakharia et al., 2019). 아직까지 N 단백질의 변이가 어떤 기작을 통하여 병원성을 조절하는지 밝혀져 있지 않다. 그러나 일반적으로 랫도바이러스의 N 단백질이 바이러스의 게놈 RNA와 결합하여 리보핵단백질 복합체를 형성하며(Ge et al., 2010; Niu et al., 2013), L 및 P와 복합체를 형성하여 바이러스 RNA 합성에 관여(Leyrat et al., 2011; Wunner and Con-

zelmann, 2013) 하는 것으로 알려져 있다. 이로부터 노비랍도 바이러스의 N 단백질의 변이가 리보핵단백질 복합체의 안정성 및 바이러스 RNA 합성 효율에 영향을 주어 바이러스의 병원성을 조절할 가능성이 있음을 추측할 수 있다.

IHNV M 단백질은 숙주 세포의 단백질 합성을 억제함으로써 숙주세포의 사멸(apoptosis)을 유발하는 기능도 가지고 있다(Chiou et al., 2000). 그러나 이러한 M 기능이 IHNV 병원성 조절에 관여하는 지는 명확하지 않다.

IHNV 백신 개발 현황

양식업의 성장 및 활성화를 위해서는 IHNV의 질병을 효율적으로 예방할 수 있는 백신의 개발이 필수적이다. IHNV 감염 후 살아남은 어류들이 바이러스에 대한 면역반응, 특히 IHNV에 대한 중화항체를 형성하고 있음이 보고되었다(Amend and Smith, 1974). 또한 IHNV에 감염된 후 살아남은 어류의 혈청을 무지개송어(*O. mykiss*)에 주사한 경우, IHNV 감염을 예방할 수 있는 것으로 보고되었다(LaPatra et al., 1993). 이와 같이 연어류가 IHNV 감염에 의한 질병을 억제할 수 있는 면역반응을 유도한다는 보고가 있는 이후로 IHNV 감염에 대한 질병을 예방하는 백신 개발을 위한 많은 시도들이 있었다. 백신의 종류에는 바이러스 입자의 사멸화 백신, 바이러스 입자의 약독화 백신, 재조합단백질 백신, 바이러스 벡터를 사용한 백신, DNA 백신, 그리고 RNA 백신 등이 있다(Krammer, 2020). 이들 중 사멸화 백신, 약독화 백신, 재조합단백질 백신, DNA 백신 등이 IHNV 백신 개발에 사용되었다. 지금까지 시도된 IHNV 백신의 종류 및 특성들에 대하여 간단히 소개한다.

IHNV 사멸화 백신 및 약독화 백신

IHNV의 사멸화 백신은 바이러스 입자를 β propiolactone (Amend, 1976) 혹은 formalin (Nishimura et al., 1985)을 처리하여 만들어진다. IHNV 사멸화 백신을 연어류의 복강에 주사하는 경우 예방 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 실제 양식 현장에서 백신효과가 나타나지 않는 경우도 보고되었는데, 예로서, 캐나다의 양식 연어에 처리한 IHNV 사멸화 백신이 2001-2003년 사이 발생한 IHNV 질병에 대하여 거의 예방 효과를 나타내지 않았다(Saksida, 2006). Fryer et al. (1976)은 IHNV를 세포주에 여러 번 계대 배양해 IHNV의 약독화 백신을 개발하였으며, Rouxel et al. (2016)은 재조합 IHNV (recombinant IHNV)를 만들어 백신으로 사용하고자 하였다. 그러나 이 경우 바이러스들이 살아 있는 것이기 때문에 다시 독성을 갖게 되는 위험성이 있어서 실제 양식 현장에서는 사용되지 않았다.

IHNV 재조합 단백질 백신

IHNV 입자로부터 분리한 G 단백질이 연어류를 IHNV 감염에 대한 예방 효과가 있다는 것이 보고되었다(Engelking and

Leong, 1989). 또한 IHNV G 단백질 단독만으로도 IHNV 감염을 막을 수 있는 면역반응을 유도할 수 있다는 연구 결과도 보고된 바 있다(Corbeil et al., 1999). 이러한 결과들을 바탕으로 유전공학 기술을 사용하여 IHNV G 단백질을 세균이나 효모 등에서 발현시켜서 얻은 재조합 단백질을 백신으로 개발하려는 다양한 시도들이 있었다(Yong et al., 2019). 그러나 이와 같은 많은 노력 들에도 불구하고, IHNV 감염에 의한 폐사를 효율적으로 막을 수 있을 만큼 강력한 항바이러스 면역반응을 유도하지 못해서 상업화에는 성공하지 못하였다(Romero et al., 2011).

IHNV DNA 백신

DNA 백신은 병원체의 단백질을 유전자를 지닌 플라스미드를 직접 숙주세포에 주입하는 개념의 백신이다. 세포 속으로 들어간 플라스미드 DNA로부터 병원체 단백질이 만들어지면 이 단백질이 면역반응을 유도함으로써 백신 효과를 보게 된다(Van Drunen Littel-Van Den Hurk et al., 2001). IHNV의 경우도 DNA 백신을 개발하고자 하는 많은 시도들이 있었다(Alonso et al., 2003; Tonheim et al., 2008; Ferraro et al., 2011). DNA 백신의 경우, 단백질의 낮은 발현, 단백질 분리시 이물질 제거, 낮은 용해도 및 단백질의 적절한 3차 구조 형성의 어려움 등과 같은, 단백질에 기반을 둔 백신이 가지고 있는 문제점들이 발생하지 않는다(Leitner et al., 1999). 가장 중요한 장점 중의 하나로 DNA 백신은, 약독화 시킨 바이러스 백신의 문제점인 바이러스가 다시 독성을 지니는(Pliaka et al., 2012) 현상을 보이지 않으면서, 약독화 시킨 바이러스 백신과 거의 비슷한 정도로 세포성 및 체액성 면역반응 모두를 활성화시키는 특성을 가지고 있다(Wang et al., 1998). 또한 플라스미드 DNA에 존재하는 CpG가 면역증강 효과를 줄 수 있기 때문에 자주 독성 효과를 나타내는 면역증강제를 따로 첨가하지 않아도 되는 장점이 있으며(Coombes and Mahony, 2001), 필요한 경우 두 종류 이상의 바이러스 단백질을 동시에 발현하는 DNA 백신을 개발할 수 있다(Tonheim et al., 2008).

IHNV의 G 단백질이 항바이러스 면역반응 유발하는 주요 단백질임이 확인된(Engelking and Leong, 1989; Corbeil et al., 1999) 이후, 대부분의 IHNV DNA 백신은 IHNV의 G 단백질을 플라스미드에 클로닝하여 개발하였는데, 이들은 높은 백신 효과를 보이는 것으로 보고되었다(Nichol et al., 1995; Penaranda et al., 2011). 어류의 근육에 주사한 DNA 백신은 어류의 근육 세포 안에서 직접 IHNV G 단백질을 만들어 어류의 면역세포들을 활성화시킴으로써 항바이러스 면역반응을 유발할 수 있게 된다. 이와 같은 개념의 IHNV에 대한 DNA 백신을 무지개송어(*O. mykiss*) (Anderson et al., 1996; Corbeil et al., 1999; Corbeil et al., 2000a, 2000b; LaPatra et al., 2000, 2001), 여러 종류의 태평양 연어류(Garver et al., 2005b), 그리고 대서양연어(*S. salar*) (Traxler et al., 1999) 등에 처리하였을

때 IHNV 감염에 의한 질병을 매우 효과적으로 억제하였다. 또한 DNA 백신 처리 후 항바이러스 면역반응이 오랫동안 지속되었으며(Kurath et al., 2006), 백신으로 사용한 DNA가 어체에 오랫동안 남아 있지 않는다는 것이 확인되었다(Garver et al., 2005a). 이러한 특징들은 IHNV에 대한 DNA 백신이 상업화가 가능하다는 것을 말해준다.

이와 같은 DNA 백신의 많은 장점에도 불구하고 DNA가 사람의 게놈에 들어가서 돌연변이를 유발할 가능성 때문에 사람의 음식에 적용하는 것에 대한 논란이 있어왔다(Alonso and Leong, 2013). 예로서 노르웨이의 경우, DNA 백신을 처리한 동물의 경우 유전자변형동물(genetically modified organisms, GMO)에 포함시켜 사용할 수 없도록 규제하고 있다. 초기에 개발된 IHNV DNA 백신의 경우, IHNV G 유전자가 거대세포 바이러스(cytomegalovirus, CMV)의 프로모터(promoter)에 의하여 발현이 유도되도록 개발되었다(Anderson et al., 1996; Heppell and Davis, 2000). 그러나 이 DNA 백신이 사람의 병원체인 거대세포바이러스의 프로모터를 사용하기 때문에 DNA 백신을 접종한 어류를 사람이 먹었을 경우 사람 세포에서도 발현이 유도되어 해로운 영향을 줄 수 있다는 우려가 제기되었다. 따라서 이 문제를 해결하기 위하여 거대세포바이러스의 프로모터 대신에 무지개송어(*O. mykiss*)의 유전자(예, interferon regulatory factor 1A, IRF1A)의 프로모터에 의하여 발현이 유도되는 IHNV DNA 백신이 개발되었다(Alonso et al., 2003).

이와 같은 결과들을 바탕으로 2005년 Novartis (현, Elanco)가 APEX-IHN® 라는 상품의 IHNV DNA 백신을 개발하여 캐나다 Food Inspection Agency로부터 사용 허가를 받았으며, 2013년 미국 U.S. Department of Agriculture (USDA)로부터 사용 허가를 받아 사용 중에 있다(Salonius et al., 2007; USDA APHIS, 2013; Garver and Wade, 2017). 2015년부터 캐나다의 양식 대서양연어(*S. salar*) 6천만 마리 이상에 대하여 백신 접종을 하였는데, APEX-IHN® 백신을 맞은 양식 대서양연어(*S. salar*)에서 IHNV 질병이 발생하지 않았다. 현재 양식 대서양연어(*S. salar*)에 APEX-IHN® 백신을 접종하고 있다(Wade, 2017).

지금까지 개발된 DNA 백신은 주로 근육 주사를 통하여 주입하는 것이었는데, 비록 면역반응 유도 효율이 매우 높고 백신 효과가 좋지만 어류에 많은 스트레스를 주며 전문가의 노동력이 필요하고, 특히 크기가 작은 어린 어류의 근육에 주사하는 것이 어렵다는 문제점이 있다(Plant and LaPatra, 2013). 따라서 대안으로 경구용 DNA 백신을 개발하고자 하는 시도들이 있었다. 경구용 백신의 경우 소화기관을 통과할 때 분해되는 문제를 해결해야 하는데, poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) (Adomako et al., 2012)와 alginate microsphere (Ballesteros et al., 2015)를 사용하여 DNA 백신의 분해를 막은 경구백신을 개발하였다. 그러나 주사를 통한 DNA 백신 처리와 비교하였을 때 아직까지 백신 효과가 높지 않아서 실용화되기 위해서는 백신 효율을 더

높일 필요가 있다.

바이러스의 새로운 숙주 감염을 위한 조건 및 넙치에 IHNV 감염 가능성

IHNV는 연어류에 감염하여 높은 폐사율을 보이지만 연어류 이외의 어종의 경우 질병을 유발하지 않는 것으로 알려져 있다(Dixon et al., 2016). 그러나 노비랍도바이러스에 속하는 VHSV의 경우, 유럽의 무지개 송어에서 처음 발견된 이후(Jensen, 1965) 전 세계로 확산되어 연어류 및 연어류 이외의 다양한 어종들에 질병을 유발하고 있다(Wolf, 1988; Mortensen et al., 1999; Hedrick et al., 2003). 특히 아시아 지역의 경우, 1996년 일본에서 양식 중인 넙치(*Paralichthys olivaceus*)에서 처음 발견된(Takano et al., 2000) 이후 일본(Isshiki et al., 2001; Takano et al., 2001)과 한국(Kim et al., 2003; Kim et al., 2009)의 양식 넙치에 질병을 유발하여 많은 경제적 손실을 유발하고 있다. 이로부터, 비록 아직까지는 IHNV가 연어류에만 질병을 유발하고 있지만 VHSV와 마찬가지로 넙치 등 연어류 이외의 어종에도 감염될 가능성이 있다는 것을 배재할 수 없다.

IHNV가 넙치를 새로운 숙주로 삼아 질병을 유발하기 위해서는 어떤 변화가 필요할까? 일반적으로 바이러스가 새로운 숙주에 감염하여 질병을 유발하기 위해서는 3가지 조건들이 갖추어져야 한다. 첫 번째, 바이러스가 새로운 숙주와 접촉을 하여야 한다. 두 번째, 바이러스가 새로운 숙주에 감염하여야 한다. 이 단계는 숙주 세포 표면의 수용체에 결합, 세포 안으로 침입, 세포 안에서 증식, 숙주 면역반응의 회피 등을 포함하는 복잡한 과정이다. 마지막 세 번째로 새로운 숙주에 지속적으로 전파가 되어야 한다(Bonneaud and Longdon, 2020). 이와 같이 바이러스가 새로운 숙주에 감염하여 질병을 유발하기 위해서는 돌연변이를 통하여 새로운 숙주에서 겪는 수많은 변화에 적응할 수 있어야 하는데, 대부분의 경우, 잘 일어나지 않는다. 그러나 돌연변이가 잘 일어나는 RNA 바이러스들의 경우(Jenkins et al., 2002; Sanjuan, 2012), 돌연변이를 통하여 새로운 숙주에 적응하는 변종이 나올 가능성이 높다(Moya et al., 2004). 따라서 만약 RNA 바이러스가 새로운 숙주에 자주 접하는 환경에 놓이는 경우 새로운 숙주에 적응한 변종들이 질병을 유발할 가능성이 높다.

IHNV가 새로운 숙주 넙치에서 3가지 조건들을 충족시키면서 질병을 유발할 수 있을까? 첫 번째, IHNV가 넙치와 접촉할 가능성을 알아본다. 넙치를 양식하고 있는 일본 및 한국의 경우 각각 1968년(Sano et al., 1977)과 1991년(Park et al., 1993)에 이미 IHNV가 유입되어 양식 무지개송어(*O. mykiss*)에 널리 확산되어 있는 상태이다. 따라서 넙치와 무지개송어(*O. mykiss*)를 동시에 양식하는 경우, IHNV가 무지개송어(*O. mykiss*)로부터 직접 넙치에 전파될 가능성이 매우 높다. 또한 회 문화가 발달되어 활어의 이동이 활발한 일본과 한국의 경우, 활어 이

동 수단에 의하여 넙치가 IHNV와 접촉할 가능성이 있다. 그리고 무지개송어(*O. mykiss*) 양식장에서 나오는 물로부터 IHNV에 감염된 자연 생태계의 어류를 통하여 넙치가 IHNV에 노출될 가능성이 있다. 둘째, IHNV가 넙치에 세포에 감염할 가능성이 있는지의 여부를 알아본다. RNA 바이러스인 IHNV는 돌연변이를 통하여 다양한 종류의 변종들을 만든다. 따라서 IHNV 변종들 중에 새로운 숙주 넙치에 적응 가능한 변종이 나올 가능성이 높다. 실제 한국에서 분리된 IHNV 분리주를 넙치에서 유래된 세포주에 접종한 결과 VHSV와 비슷한 정도로 성장한다는 것이 보고되었다(Kim et al., 2020). 이와 같은 사실은 IHNV가 넙치 세포의 방어 시스템인 인터페론 반응을 회피 혹은 무력화시키면서 넙치 세포의 소기관들을 이용해 증식할 수 있도록 이미 적응을 마쳤음을 의미하며, 이미 넙치와 접촉했었을 가능성이 높다는 것을 의미한다. 또한 무지개송어(*O. mykiss*) 유래 IHNV를 넙치 복강에 주사하여 감염 시켰을 때, 비록 폐사는 관찰되지 않았으나 넙치의 신장과 비장 조직에 IHNV가 검출됨이 보고되었다(Kim et al., 2015). 아직 IHNV가 넙치 개체 내에서 증식하거나 넙치의 B 세포 및 T 세포가 보이는 면역 시스템을 회피하는 능력을 보유하고 있는지에 대하여는 확인된 바 없다. 그러나 이미 넙치 개체에도 이미 적응을 했거나 조만간 적응할 가능성이 높다. 마지막 세 번째, IHNV가 넙치 사이에서 지속적으로 전파될 수 있는지에 대한 정보는 아직 없다. IHNV의 지속적인 전파가 이루어지기 위해서는 IHNV에 감염된 넙치에서 적절한 양의 IHNV를 주변에 방출하여야 한다. 또한 주변 환경, 주로 물에 방출된 IHNV가 주변의 건강한 넙치에 효율적으로 재감염할 수 있어야 한다. 현재 한국에 존재하는 IHNV가 넙치 사이에 어느 정도의 전파능력을 보유하고 있는지에 대한 연구가 필요한 상황이다.

고 찰

1950년대 미국 태평양 연안의 홍연어(*O. nerka*)에서 처음 발견된 IHNV는 감염된 연어류의 수정란 혹은 치어의 교역을 통하여 전 세계로 급속히 확산되었다. 이후 IHNV는 각 지역의 환경 및 다양한 종류의 연어류에 적응하는 과정을 거쳐 현재 전 세계적으로 U, M, L, E 그리고 J 등의 5가지 유전형이 존재하고 있다. IHNV는 유전형에 따라 어종 특이성이 다르다. 예로써, U 유전형은 홍연어(*O. nerka*)에, M, E 및 J 유전형들은 무지개 송어, 그리고 L은 왕연어(*O. tshawytscha*)에 높은 병원성을 보인다. 그러나 동일한 유전형 내에서도 특정 어종에 대하여 다른 병원성을 보이는 분리주들이 보고되고 있는데, 이로부터 유전형 만으로는 특성 어종에 대한 병원성을 예측할 수 없다는 것을 말해 준다.

지금까지 보고된 IHNV의 연구 결과와 VHSV의 병원성 결정 요인 관련 연구 결과를 종합하면, 바이러스가 만드는 6개의 단백질이 각각 다른 기작을 통하여 병원성에 기여할 가능성을 제

시하고 있다. 예로서 NV는 숙주의 인터페론 반응 억제, G는 바이러스의 세포내 침입 촉진, L 및 N은 바이러스 RNA 합성 촉진, M은 바이러스의 조합 촉진 및 숙주세포 사멸 유도, 마지막으로 P는 바이러스 RNA 합성 및 숙주세포의 인터페론 생성 조절 등의 역할을 통하여 바이러스의 성장 속도 및 병원성에 기여할 가능성이 있다. 이들 중 최근에 한국과 미국의 서로 다른 연구진이 각각 VHSV에 감염된 넙치와 무지개송어(*O. mykiss*)를 대상으로 병원성 결정인자 연구를 수행한 결과 공통적으로 P 단백질이 병원성 결정에 중요한 역할을 하며 특히 P 단백질의 아미노산 1개의 변이만으로도 병원성이 결정될 수 있음을 보고하였다. 비록 VHSV 관련 연구이지만, VHSV와 IHNV가 동일한 노비랍도바이러스에 속하는 바이러스인 점으로부터 IHNV도 P 단백질의 변이가 병원성 결정에 중요한 역할을 할 가능성이 매우 높다.

IHNV 백신의 경우, 불활화 백신, 약독화 백신, 재조합단백질 백신, DNA 백신 등 다양한 종류의 백신들이 개발되었다. 그러나 DNA 백신을 제외한 나머지 백신들은 여러 가지 이유로 양식 현장에서 사용되고 있지 않고 있다. IHNV에 대한 DNA 백신은 2005년 캐나다, 그리고 2013년 미국에서 사용 허가를 받고 양식 연어에 사용 중에 있는데, 질병 억제효과가 매우 뛰어난 것으로 보고된다. 그러나 캐나다 및 미국 이외에 다른 나라에서는 GMO 관련 문제로 인하여 사용 승인 획득에 어려움을 겪고 있다. 캐나다와 미국에서의 DNA 백신 효과 및 부작용 등에 대한 분석 결과, GMO 등에 대한 우려가 해소되면 DNA 백신 사용이 전 세계적으로 확대될 가능성이 높다.

IHNV는 처음 보고된 이래 지금까지 주로 연어류에 감염하여 질병을 유발하는 것으로 알려져 있다. 그러나 돌연변이가 많이 발생하는 RNA 바이러스인 IHNV는 변이와 적응 과정을 통하여 새로운 어종, 특히 양식 넙치에 감염할 가능성이 있다. IHNV와 비슷한 특성을 지니는 VHSV도 연어류에서 처음으로 보고되었는데, 이후 전 세계로 확산되면서 다양한 어종에 감염하는 것으로 보고된다. 특히 한국 및 일본 등에서 양식되고 있는 넙치에 감염하여 많은 피해를 유발하고 있다. 아직까지는 IHNV가 넙치에 감염하여 폐사를 유발한다는 보고는 없다. 그러나 국내에서 분리된 IHNV가 넙치 세포에서 VHSV 만큼 빠른 속도로 성장할 수 있음이 보고되었는데, 이는 이미 국내의 IHNV가 오랜 기간 동안 넙치와 접촉을 통하여 상당한 정도의 적응을 하고 있음을 말해 준다. 앞으로 IHNV에 어떤 종류의 변이가 어느 정도 진행되어야 넙치에 질병을 유발할 수 있을지는 아무도 모른다. 다만 현재의 적응 정도 및 VHSV 경우에 비추어 보았을 때 멀지 않은 미래에 IHNV가 넙치에 적응하여 질병을 유발할 가능성이 있다. 따라서 IHNV에 의한 넙치의 폐사를 막기 위한 다양한 대비책을 마련할 필요가 있다. 이를 위해서는 넙치에 감염하는 질병을 대상으로 하는 능동예찰(target surveillance or active surveillance) 뿐만 아니라 수동예찰(passive surveillance)을 통해 잠재적 위험이 존재하는 질병에 대한 감시가 병행될 필

요가 있다. 또한 잠복된 상태이거나 감염강도가 낮은 검사시료에서도 IHNV를 효과적으로 검출할 수 있도록 진단방법이 지속적으로 개선되어야 할 것이다.

사 사

본 논문은 국립수산물과학원 “수산생물질병 특성연구(R2021065)” 연구개발비 지원에 의해 수행되었습니다.

References

- Adel M, Amiri AB, Dadar M, Breyta R, Kurath G, Laktarashi B and Ghajari A. 2016. Phylogenetic relationships of Iranian infectious hematopoietic necrosis virus of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* based on the glycoprotein gene. Arch Virol 161, 657-663. <https://doi.org/10.1007/S00705-105-2684-8>.
- Adomako M, St-Hilaire S, Zheng Y, Eley J, Marcum RD, Sealey W, Donahower BC, LaPatra S and Sheridan PP. 2012. Oral DNA vaccination of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), against infectious haematopoietic necrosis virus using PLGA [poly(D,L-lactico-glycolic acid)] nanoparticles. J Fish Dis 35, 203-214. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2011.01338.x>.
- Alonso M, Johnson M, Simon B and Leong JA. 2003. A fish specific expression vector containing the interferon regulatory factor 1A (IRF1A) promoter for genetic immunization of fish. Vaccine 21, 1591-1600. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00749-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00749-1).
- Alonso M and Leong JA. 2013. Licensed DNA vaccines against infectious hematopoietic necrosis virus (IHN). Recent Pat DNA Gene Seq 7, 62-65. <https://doi.org/10.2174/1872215611307010009>.
- Amend DF, Yasutake WT and Mead RW. 1969. A hematopoietic virus disease of rainbow trout and sockeye salmon. Trans Am Fish Soc 98, 796-804. [https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1969\)98](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1969)98).
- Amend DF. 1975. Detection and transmission of infectious hematopoietic necrosis virus in rainbow trout. J Wildlife Dis 11, 471-478. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-11.4.471>.
- Amend DF. 1976. Prevention and control of viral diseases of salmonids. J Fish Res Board Can 33, 1059-1066. <https://doi.org/10.1139/f76-134>.
- Amend DF and Smith L. 1974. Pathophysiology of infectious hematopoietic necrosis virus disease in rainbow trout *Salmo gairdneri*: early changes in blood and aspects of the immune response after injection of IHN virus. J Fish Res Bd Can 31, 1371-1378. <https://doi.org/10.1139/f74-162>.
- Ammayappan A, Kurath G, Thompson TM and Vakharia VN. 2011. A reverse genetics system for the Great Lakes strain of viral hemorrhagic septicemia virus: the NV gene is required for pathogenicity. Mar Biotechnol 13, 672-683. <https://doi.org/10.1007/s12042-011-9171-1>.

- org/10.1007/s10126-010-9329-4.
- Anderson ED, Mourich DV, Fahrenkrug SC, LaPatra S, Shepherd J and Leong JA. 1996. Genetic immunization of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* against infectious hematopoietic necrosis virus. *Mol Mar Biol Biotechnol* 5, 114-122.
- Arkush KD, Mendonca HL, McBride AM and Hedrick RP. 2004. Susceptibility of captive adult winter-run chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha* to waterborne exposures with infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV). *Dis Aquat Org* 59, 211-216. <https://doi.org/10.3354/dao059211>.
- Asl AHK, Soltani M, Kazemi B, Haghdoost S and Sharifpour I. 2007. Use of immunohistochemical and PCR methods in diagnosis of infectious haematopoietic necrosis disease in some rainbow trout hatcheries in Iran. *Pak J Biol Sci* 10, 230-234. <http://doi.org/10.3923/pjbs.2007.230.234>.
- Baillon L, Mérour E, Cabon J, Louboutin L and Vigouroux E. 2020. The viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) markers of virulence in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Front Microbiol* 11, 574231. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.574231>.
- Ballesteros NA, Alonso M, Saint-Jean SR and Perez-Prieto SI. 2015. An oral DNA vaccine against infectious haematopoietic necrosis virus (IHNV) encapsulated in alginate microspheres induces dose-dependent immune responses and significant protection in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Fish Shellfish Immunol* 877-888. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.05.045>.
- Baudin-Laurencin F. 1987. IHN in France. *Bull Eur Ass Fish Pathol* 7, 104.
- Bearzotti M, Delmas B, Lamoureux A, Loustau AM, Chilmonec S and Bremont M. 1999. Fish rhabdovirus cell entry is mediated by fibronectin. *J Virol* 73, 7703-7709. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.9.7703-7709.1999>.
- Bearzotti M, Monnier AF, Vende P, Grosclaude J, de Kinkelin P and Benmansour A. 1995. The glycoprotein of viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV): antigenicity and role in virulence. *Vet Res* 26, 413-422.
- Bendorf CM, Kelley GO, Yun SC, Kurath G, Andree KB and Hedrick RP. 2007. Genetic diversity of infectious hematopoietic necrosis virus from Feather River and Lake Oroville, California, and virulence of selected isolates for chinook salmon and rainbow trout. *J Aquat Anim Health* 19, 254-269. <https://doi.org/10.1577/H07-003.1>.
- Bergmann SM, Fichtner D, Skall HF, Schlotfeldt HJ and Olesen NJ. 2003. Age- and weight dependent susceptibility of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* to isolates of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) of varying virulence. *Dis Aquat Org* 55, 205-210. <https://doi.org/10.3354/dao055205>.
- Biacchesi S, Mérour E, Chevret D, Lamoureux A, Bernard J and Brémont M. 2017. NV proteins of fish novirhabdovirus recruit cellular PPM1Bb protein phosphatase and antagonize RIG-I-Mediated IFN induction. *Sci Rep* 7, 44025. <https://doi.org/10.1038/srep44025>.
- Bonneaud C and Longdon B. 2020. Emerging pathogen evolution-Using evolutionary theory to understand the fate of novel infectious pathogens. *EMBO Rep* 21, e51374. <https://doi.org/10.15252/embr.202051374>.
- Bootland LM and Leong JC. 1999. Infectious hematopoietic necrosis virus. In: *Fish diseases and disorders*. Woo PTK and Bruno DW, eds.. CAB International, New York, NY, U.S.A., 57-121.
- Boudinot P, Bernard D, Boubekeur S, Thoulouze M, Bremont M and Benmansour A. 2004. The glycoprotein of a fish rhabdovirus profiles the virus specific T-cell repertoire in rainbow trout. *J Gen Virol* 85, 3099-3108. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80135-0>.
- Bovo G, Giorgetti G, Jørgensen REV and Nelson NJ. 1987. Infectious hematopoietic necrosis: First detection in Italy. *Bull Eur Ass Fish Pathol* 7, 124.
- Breyta R, Jones A and Kurath G. 2014. Differential susceptibility in steelhead trout populations to an emergent MD strain of infectious hematopoietic necrosis virus. *Dis Aquat Organ* 112, 17-28. <https://doi.org/10.3354/dao02781>.
- Breyta R, Jones A, Stewart B, Brunson R, Thomas J, Kerwin J, Bertolini J, Mumford S, Patterson C and Kurath G. 2013. Emergence of MD type infectious hematopoietic necrosis virus in Washington State coastal steelhead trout. *Dis Aquat Org* 104, 179-195. <https://doi.org/10.3354/dao02596>.
- Brudeseth BE, Castric J and Evensen O. 2002. Studies on pathogenesis following single and double infection with viral hemorrhagic septicemia virus and infectious hematopoietic necrosis virus in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Vet Pathol* 39, 180-189. <https://doi.org/10.1354/vp.39-2-180>.
- Brzozka K, Finke S and Conzelmann KK. 2005. Identification of the rabies virus alpha/beta interferon antagonist: phosphoprotein P interferes with phosphorylation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 79, 7673-7681. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.12.7673-7681.2005>.
- Brzozka K, Finke S and Conzelmann KK. 2006. Inhibition of interferon signaling by rabies virus phosphoprotein P: activation-dependent binding of STAT1 and STAT2. *J Virol* 80, 2675-2683. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2675-2683.2006>.
- Chen Y, Li J, Li D, Guan X, Ren X, Zhou Y, Feng Y, Gao S, Wang N, Guan X, Shi W and Liu M. 2019. The L-domains in M and G proteins of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) affect viral budding and pathogenicity. *Fish Shellfish Immunol* 95, 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.10.030>.
- Chen MF, Aikens CM, Fryer JL and Rohovec JS. 1990. Virulence of four isolates of infectious hematopoietic necrosis virus in salmonid fishes and comparative replication in salmonid fish cell lines. *Calif Fish Game* 76, 137-145.
- Chilmonec S and Winton JR. 1994. Involvement of rainbow

- trout leukocytes in the pathogenesis of infectious hematopoietic necrosis. *Dis Aquat Organ* 19, 89-94
- Chiou PP, Kim CH, Ormonde P and Leong JA. 2000. Infectious hematopoietic necrosis virus matrixprotein inhibits host-directed gene expression and induces morphological changes of apoptosis in cell cultures. *J Virol* 74, 7619-7627. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.16.7619-7627.2000>.
- Choi MK, Moon CH, Ko MS, Lee UH, Cho WJ, Cha SJ, Do JW, Heo GJ, Jeong SG, Hahm YS, Harmache A, Bremont M, Kurath G and Park JW. 2011. A nuclear localization of the infectious haematopoietic necrosis virus NV protein is necessary for optimal viral growth. *PLoS One* 6, e22362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022362>.
- Coll JM. 1995. The glycoprotein G of rhabdoviruses. *Arch Virol* 140, 827-851. <https://doi.org/10.1007/BF01314961>.
- Coombes BK and Mahony JB. 2001. Dendritic cell discoveries provide new insight into the cellular immunobiology of DNA vaccines. *Immunol Lett* 78, 103-111. [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(01\)00242-5](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(01)00242-5).
- Corbeil S, Kurath G and LaPatra SE. 2000a. Fish DNA vaccine against infectious hematopoietic necrosis virus: efficacy of various routes of immunisation. *Fish Shellfish Immunol* 10, 711-723. <https://doi.org/10.1006/fsim.2000.0286>.
- Corbeil S, LaPatra SE, Anderson ED, Jones J, Vincent B, Hsu YL and Kurath G. 1999. Evaluation of the protective immunogenicity of the N, P, M, NV and G proteins of infectious hematopoietic necrosis virus in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* using DNA vaccines. *Dis Aquat Org* 39, 29-36. <https://doi.org/10.3354/dao039029>.
- Corbeil S, LaPatra SE, Anderson ED and Kurath G. 2000b. Nanogram quantities of a DNA vaccine protect rainbow trout fry against heterologous strains of infectious hematopoietic necrosis virus. *Vaccine* 18, 2817-2824. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00078-5).
- Cvetkovikj A, Radosavljevic V, Cuenca A, Strojmanovska B, Maksimovic-Zoric J, Cvetkovikj I and Olesen NJ. 2020. First detection of infectious haematopoietic necrosis virus in farmed rainbow trout in North Macedonia. *Dis Aquat Organ* 140, 219-225. <https://doi.org/10.3354/dao03507>
- De Maeyer E and Enders JF. 1965. Growth characteristics, interferon production and plaque formation with different lines of Edmonston measles virus. *Arch Gesamte Virusforsch* 16, 151-160. <https://doi.org/10.1007/BF01253804>.
- Dixon P, Paley R, Alegria-Moran R and Oidtmann B. 2016. Epidemiological characteristics of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV): a review. *Vet Res* 47, 63. <https://doi.org/10.1186/s13567-016-0341-1>.
- Drolet BS, Rohovec JS and Leong JC. 1994. The route of entry and progression of infectious haematopoietic necrosis virus in *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum): a sequential immunohistochemical study. *J Fish Dis* 17, 337-347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1994.tb00229.x>.
- DVFA (Danish Veterinary and Food Administration). 2021. Latest news about outbreaks of the fish disease IHNV. Retrieved from <https://www.foedevarestyrelsen.dk/english/Animal/AnimalHealth/Animal%20diseases/IHN/Pages/default.aspx> on Aug 20, 2021.
- Eaton WD, Hulett J, Brunson R and True K. 1991. The first isolation in North America of infectious, hematopoietic necrosis virus (IHNV) and viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) in coho salmon from the same watershed. *J Aquat Anim Health* 3, 114-117. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1991\)003<0114:TFIINA>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1991)003<0114:TFIINA>2.3.CO;2).
- Edwards P, Zhang WB and Belton B. 2019. Little. Misunderstandings, myths and mantras in aquaculture: its contribution to world food supplies has been systematically over reported. *Mar Policy* 106, 103547. <https://doi.org/10.1016/j.marpol.2019.103547>.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2007. Scientific opinion of the panel on animal health and welfare on a request from the European commission on possible vector species and live stages of susceptible species not transmitting disease as regards certain fish diseases. *EFSA J* 584, 1-163. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.584>.
- EFSA (European Food Safety Authority). 2008. Scientific opinion of the panel on AHAW on a request from the European commission on aquatic animal species susceptible to diseases listed in the council directive 2006/88/EC. *EFSA J* 808, 1-144. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.808>.
- Emmenegger EJ, Moon CH, Hershberger PK and Kurath G. 2013. Virulence of viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) genotypes Ia, IVa, IVb, and IVc in five fish species. *Dis Aquat Org* 107, 99-111. <https://doi.org/10.3354/dao02671>.
- Engelking HM, Harry JB and Leong JC. 1991. Comparison of representative strains of infectious hematopoietic necrosis virus by serological neutralization and cross-protection assays. *Appl Environ Microbiol* 57, 1372-1378. <https://doi.org/10.1128/aem.57.5.1372-1378.1991>.
- Engelking HM and Leong JC. 1989. Glycoprotein from infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) induces protective immunity against five IHNV types. *J Aquat Anim Health* 1, 291-300. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1989\)0012.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1989)0012.3.CO;2).
- Enzmann PJ, Castric J, Bovo G, Thiery R, Fichtner D, Schutze H and Wahli T. 2010. Evolution of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV), a fish rhabdovirus, in Europe over 20 years: Implications for control. *Dis Aquat Organ* 89, 9-15. <https://doi.org/10.3354/dao02182>.
- European Union. 2006. Minimum control measures in the event of a suspicion or outbreak of certain diseases. Retrieved from http://ec.europa.eu/food/animal/liveanimals/aquaculture/council_200-88EC_en.htm on Aug 20, 2021.
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Na-

- tions). 2015. Global production statistics. Retrieved from <http://www.fao.org/fishery/statistics/en> on Oct 11, 2020.
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). 2020. The state of world fisheries and aquaculture 2020. Sustainability in action, Rome, Italy. <https://doi.org/10.4060/ca9229en>.
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). 2018. The state of world fisheries and aquaculture 2018-Meeting the sustainable development goals. Retrieved from <http://www.fao.org/3/i9540en/i9540en.pdf> on Aug 20, 2021.
- Ferraro B, Morrow MP, Hutnick NA, Shin TH, Lucke CE and Weiner DB. 2011. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clin Infect Dis* 53, 296-302. <https://doi.org/10.1093/cid/cir334>.
- Figueroa J, Cárcamo J, Yañez A, Olavarria V, Ruiz P, Manríquez R, Muñoz C, Romero A and Avendaño-Herrera R. 2019. Addressing viral and bacterial threats to salmon farming in Chile: Historical contexts and perspectives for management and control. *Rev Aquac* 11, 299-324. <https://doi.org/10.1111/raq.12333>.
- Freed EO. 2002. Viral late domains. *J Virol* 76, 4679-4687. <http://10.1128/JVI.76.10.4679-4687.2002>.
- Fryer JL, Rohovec JS, Tebbit GL, McMichael JS and Pilcher KS. 1976. Vaccination for control of infectious diseases in Pacific salmon. *Fish Pathol* 10, 155-164. <https://doi.org/10.3147/jsfp.10.155>.
- Garseth AH, Ekrem T and Biering E. 2013. Phylogenetic evidence of long distance dispersal and transmission of piscine reovirus (PRV) between farmed and wild Atlantic salmon. *PLOS ONE* 8, e82202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082202>.
- Garver KA, Batts WN and Kurath G. 2006. Virulence comparisons of infectious hematopoietic necrosis virus U and M genogroups in sockeye salmon and rainbow trout. *J Aquat Animal Health* 18, 232-243. <https://doi.org/10.1577/H05-038.1>.
- Garver KA, Conway CM, Elliott DG and Kurath G. 2005a. Analysis of DNA-vaccinated fish reveals viral antigen in muscle, kidney and thymus, and transient histopathologic changes. *Marine Biotech* 7, 540-553. <https://doi.org/10.1007/s10126-004-5129-z>.
- Garver KA, LaPatra SE and Kurath G. 2005b. Efficacy of an infectious hematopoietic necrosis (IHN) virus DNA vaccine in chinook *Oncorhynchus tshawytscha* and sockeye *O. nerka* salmon. *Dis Aquat Org* 64, 13-22. <https://doi.org/10.3354/dao064013>.
- Garver KA, Mahony AAM, Stucchi D, Richard J, Woensel CV and Foreman M. 2013. Estimation of parameters influencing waterborne transmission of infectious hematopoietic necrosis virus (IHN) in Atlantic salmon *Salmo salar*. *PLoS One* 8, e82296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082296>.
- Garver KA and Wade J. 2017. Characterization of infectious hematopoietic necrosis virus (IHN). *Can Sci Advis Sec Res Doc* 2017/073. Retrieved from <https://waves-vagues.dfo-mpo.gc.ca/Library/4065378x.pdf> on Aug 20, 2021.
- Ge P, Tsao J, Schein S, Green TJ, Luo M and Zhou ZH. 2010. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. *Science* 327, 689-693. <https://doi.org/10.1126/science.1181766>.
- Guenther RW, Watson SW and Rucker RR. 1959. Etiology of sockeye salmon "virus" disease. In: Special scientific report on fisheries No. 296. Western Fish Disease Laboratory, Seattle, Washington D.C., U.S.A., 1-10. Retrieved from <https://spo.nmfs.noaa.gov/sites/default/files/legacy-pdfs/SSRF296.pdf> on Aug 20, 2021.
- Haller O, Kochs G and Weber F. 2006. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 344, 119-130. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.09.024>.
- Harmache A, LeBerre M, Droineau S, Giovannini M and Bremont M. 2006. Bioluminescence imaging of live infected salmonids reveals that the fin bases are the major portal of entry for Novirhabdovirus. *J Virol* 80, 3655-3659. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.7.3655-3659.2006>.
- Hart LM, Traxler GS, Garver KA, Richard J, Gregg JL, Grady CA, Kurath G and Hershberger PK. 2011. Larval and juvenile Pacific herring *Clupea pallasii* are not susceptible to infectious hematopoietic necrosis under laboratory conditions. *Dis Aquat Org* 93, 105-110. <https://doi.org/10.3354/dao02294>.
- He M, Ding NZ, He CQ, Yan XC and Teng CB. 2013. Dating the divergence of the infectious hematopoietic necrosis virus. *Infect Genet Evol* 18, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.05.014>.
- Hedrick R, Batts W, Yun S, Traxler G, Kaufman J and Winton J. 2003. Host and geographic range extensions of the North American strain of viral hemorrhagic septicemia virus. *Dis Aquat Org* 55, 211-220. <https://doi.org/10.3354/dao055211>.
- Hedrick RP, LaPatra SE, Fryer JL, McDowell TS and Wingfield WH. 1987. Susceptibility of coho *Oncorhynchus kisutch* and chinook *Oncorhynchus tshawytscha* salmon hybrids to experimental infections with infectious hematopoietic necrosis virus (IHN). *Bull Eur Ass Fish Pathol* 7, 97-100.
- Heppell J and Davis HL. 2000. Application of DNA vaccine technology to aquaculture. *Adv Drug Deliv Rev* 43, 29-43. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00075-2](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00075-2).
- Hill B, Reese A, Dixon P, Oidtmann B, Paley R, Peeler E, Stentiford G, Stone D, Way K, Hine M, Calistri P, Ippoliti C, Di Lorenzo A, Savini L, Haenen O and Engelsma M. 2010. Epidemiology of different agents causing disease in aquatic animals: Scientific review and database development. *EFSA Support Publ* 7, 1-21. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2010.EN-37>.

- Hoffmann B, Beer M, Schutze H and Mettenleiter TC. 2005. Fish rhabdoviruses: Molecular epidemiology and evolution. *Curr Top Microbiol Immunol* 292, 81-117. https://doi.org/10.1007/3-540-27485-5_5.
- Huang C, Chien MS, Landolt M and Winton J. 1994. Characterization of the infectious hematopoietic necrosis virus glycoprotein using neutralizing monoclonal antibodies. *Dis Aquat Organ* 18, 29-35. <https://doi.org/10.3354/DAO018029>.
- Hunter MC, Smith RG, Schipanski ME, Atwood LW and Mortensen DA. 2017. Agriculture in 2050: recalibrating targets for sustainable intensification. *Bioscience* 67, 386-391. <https://doi.org/10.1093/biosci/bix010>.
- Hwang JY, Lee UH, Heo MJ, Kim MS, Jeong JM, Kim SY, Kwon MG, Jee BY, Kim KH, Park CI and Park JW. 2021. Naturally occurring substitution in one amino acid in VHSV phosphoprotein enhances viral virulence in flounder. *PLoS Pathog* 17, e1009213. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009213>.
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). 2020. Virus taxonomy: 2020 release. Retrieved from <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> on Aug 20, 2021.
- Isshiki T, Nishizawa T, Kobayashi T, Nagano T and Miyazaki T. 2001. An outbreak of VHSV (viral hemorrhagic septicemia virus) infection in farmed Japanese flounder *Paralichthys olivaceus* in Japan. *Dis Aquat Org* 47, 87-99. <https://doi.org/10.3354/dao047087>.
- Ito N, Moseley GW, Blondel D, Shimizu K, Rowe CL, Ito Y, Masatani T, Nakagawa K, Jans DA and Sugiyama M. 2010. Role of interferon antagonist activity of rabies virus phosphoprotein in viral pathogenicity. *J Virol* 84, 6699-6710. <https://doi.org/10.1128/JVI.00011-10>.
- Jakob E, Barker DE and Garver KA. 2011. Vector potential of the salmon louse *Lepeophtheirus salmonis* in the transmission of infectious haematopoietic necrosis virus (IHNV). *Dis Aquat Organ* 97, 155-165. <https://doi.org/10.3354/dao02414>.
- Jenkins GM, Rambaut A, Pybus OG and Holmes EC. 2002. Rates of molecular evolution in RNA viruses: a quantitative phylogenetic analysis. *J Mol Evol* 54, 156-165. <https://doi.org/10.1007/s00239-001-0064-3>.
- Jennings S, Stentiford GD, Leocadio AM, Jeffery KR, Metcalfe JD, Katsiadaki I, Auchterlonie NA, Mangi SC, Pinnegar JK, Ellis T, Peeler EJ, Luisetti T, Baker-Austin C, Brown M, Catchpole TL, Clyne FJ, Dye SR, Edmonds NJ, Hyder K, Lee J, Lees DN, Morgan OC, O'Brien CM, Oidtmann B, Posen PE, Ribeiro Santos A, Taylor NGH, Turner AD, Townhill BL and Verner-Jeffreys DW. 2016. Aquatic food security: insights into challenges and solutions from an analysis of interactions between fisheries, aquaculture, food safety, human health, fish and human welfare, economy and environment. *Fish Fish* 17, 893-938. <https://doi.org/10.1111/faf.12152>.
- Jensen MH. 1965. Research on the virus of egtved disease. *Ann NY Acad Sci* 126, 422-426. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb14292.x>.
- Jia S, Ding G, Wang C, Feng B, Wang Z, Wang L, Jiang Y, Cui W, Qiao X, Tang L, Li Y and Xu Y. 2019. N-linked glycosylation sites in G protein of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) affect its virulence and immunogenicity in rainbow trout. *Fish Shellfish Immunol* 89, 537-547. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.04.038>.
- Johnson MC, Simon BE, Kim CH and Leong JAC. 2000. Production of recombinant snakehead rhabdovirus: the NV protein is not required for viral replication. *J Virol* 74, 2343-2350. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.5.2343-2350.2000>.
- Jones BA, Grace D, Kock R, Alonso S, Rushton J, Said MY, McKeever D, Mutua F, Young J, McDermott J and Pfeiffer DU. 2013. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proc Natl Acad Sci USA* 110, 8399-8404. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208059110>.
- Kelley GO, Bendorf CM, Yun SC, Kurath G and Hedrick RP. 2007. Genotypes and phylogeographical relationships of infectious hematopoietic necrosis virus in California, USA. *Dis Aquat Org* 77, 29-40. <https://doi.org/10.3354/dao01811>.
- Kent ML, Traxler GS, Kieser D, Richard J, Dawe SC, Shaw RW, Prospero-Porta G, Ketcheson J and Evelyn TPT. 1998. Survey of salmonid pathogens in ocean-caught fishes in British Columbia, Canada. *J Aquat Anim Health* 10, 211-219. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1998\)010<0211:SOSPIO>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1998)010<0211:SOSPIO>2.0.CO;2).
- Kim KI, Lee UH, Cho M, Jung SH, Min EY and Park JW. 2020. Transcriptome analysis based on RNA-seq of common innate immune responses of flounder cells to IHNV, VHSV, and HIRRV. *PLoS ONE* 15, e0239925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239925>.
- Kim MS and Kim KH. 2013. The role of viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) NV gene in TNF- α and VHSV infection-mediated NF- κ B activation. *Fish Shellfish Immunol* 34, 1315-1319. <http://10.1016/j.fsi.2013.02.026>.
- Kim R and Faisal M. 2010. Comparative susceptibility of representative Great Lakes fish species to the north American viral hemorrhagic septicemia virus sublineage IVb. *Dis Aquat Org* 91, 23-34. <https://doi.org/10.3354/dao02217>.
- Kim SH, Thu BJ, Skall HF, Vendramin N and Evensen Ø. 2014. A single amino acid mutation (I1012F) of the RNA polymerase of marine viral hemorrhagic septicemia virus changes in vitro virulence to rainbow trout gill epithelial cells. *J Virol* 88, 7189-7198. <https://doi.org/10.1128/JVI.00423-14>.
- Kim SM, Lee JI, Hong MJ, Park HS and Park SI. 2003. Genetic relationship of the VHSV (viral hemorrhagic septicemia virus) isolated from cultured olive flounder *Paralichthys olivaceus* in Korea. *J Fish Pathol* 16, 1-12.
- Kim WS, Jang MS, Kim JO, Jeon YH and Oh MJ. 2015. Effect of fish pathogenic viruses on mariculture of rainbow trout

- Oncorhynchus mykiss*. Kor J Ichthyol 27, 183-188. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1118.6000>.
- Kim WS, Kim SR, Kim D, Kim JO, Park MA, Kitamura SI, Kim HY, Kim DH, Han HJ, Jung SJ and Oh MJ. 2009. An outbreak of VHSV (viral hemorrhagic septicemia virus) infection in farmed olive flounder *Paralichthys olivaceus* in Korea. Aquaculture 296, 165-8. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.07.019>.
- Kim KI, Cha SJ, Lee C, Baek H, Hwang SD, Cho MY, Jee BY and Park MA. 2016. Genetic relatedness of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) from cultured salmonids in Korea. Arch Virol 161, 2305-2310. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2913-9>.
- Kim WS, Oh MJ, Nishizawa T, Park JW, Kurath G and Yoshimizu M. 2007. Genotyping of Korean isolates of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) based on the glycoprotein gene. Arch Virol 152, 2119-2212. <https://doi.org/10.1007/s00705-007-1027-9>.
- Krammer F. 2020. SARS-CoV2 vaccines in development. Nature 586, 516-527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- Kurath G, Ahern KG, Pearson GD and Leong JC. 1985. Molecular cloning of the six mRNA species of infectious hematopoietic necrosis virus, a fish rhabdovirus, and gene order determination by R-loop mapping. J Virol 53, 469-476. <https://doi.org/10.1128/JVI.53.2.469-476.1985>.
- Kurath G, Garver KA, Corbeil S, Elliott DG, Anderson ED and LaPatra SE. 2006. Protective immunity and lack of histopathological damage two years after DNA vaccination against infectious hematopoietic necrosis virus in trout. Vaccine 24, 345-354. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.068>.
- Kurath G, Garver KA, Troyer RM, Emmenegger EJ, Einer-Jensen K and Anderson ED. 2003. Phylogeography of infectious haematopoietic necrosis virus in North America. J Gen Virol 84, 803-814. <https://doi.org/10.1099/vir.0.18771-0>.
- Kurath G and Leong JC. 1985. Characterization of infectious hematopoietic necrosis virus mRNA species reveals a non-virion rhabdovirus protein. J Virol 53, 462-468. <https://doi.org/10.1128/JVI.53.2.462-468.1985>.
- Lafferty KD, Harvell CD, Conrad JM, Friedman CS, Kent ML, Kuris AM, Powell EN, Rondeau D and Saksida SM. 2015. Infectious diseases affect marine fisheries and aquaculture economics. Annu Rev Mar Sci 7, 471-496. <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-010814-015646>.
- LaPatra SE and Fryer JL. 1990. Susceptibility of brown trout (*Salmo trutta*) to infectious hematopoietic necrosis virus. Bull Eur Ass Fish Pathol 10, 125-127.
- LaPatra SE, Corbeil S, Jones GR, Shewmaker WD, Lorenzen N, Anderson ED and Kurath G. 2001. Protection of rainbow trout against infectious hematopoietic necrosis virus four days after specific or semi-specific DNA vaccination. Vaccine 19, 4011-4019. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00113-x](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00113-x).
- LaPatra SE, Corbeil S, Jones GR, Shewmaker WD and Kurath G. 2000. The dose-dependent effect on protection and humoral response to a DNA vaccine against infectious hematopoietic necrosis (IHNV) virus in subyearling rainbow trout. J Aquat Anim Health 12, 181-188. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(2000\)0122.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(2000)0122.0.CO;2).
- LaPatra SE, Fryer JL, Wingfield WH and Hedrick RP. 1989a. Infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) in coho salmon. J Aquat Anim Health 1, 277-280. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1989\)001<0277:IHNVII>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1989)001<0277:IHNVII>2.3.CO;2).
- LaPatra SE, Groberg WJ, Rohovec JS and Fryer JL. 1990. Size-related susceptibility of salmonids to two strains of infectious hematopoietic necrosis virus. Trans Am Fish Soc 119, 25-30. [https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1990\)119<0025:SSOSTT>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1990)119<0025:SSOSTT>2.3.CO;2).
- LaPatra SE, Rohovec JS and Fryer JL. 1989b. Detection of infectious hematopoietic necrosis virus in fish mucus. Fish Pathol 24, 197-202. <https://doi.org/10.3147/jsfp.24.197>.
- LaPatra SE, Turner T, Lauda KA, Jones GR and Walker S. 1993. Characterization of the humoral response of rainbow trout to infectious hematopoietic necrosis virus. J Aquat Anim Health 5, 165-171. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1993\)005<0165:COTHRO>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1993)005<0165:COTHRO>2.3.CO;2).
- Le CP, Genin P, Baines M and Hiscott J. 2000. Interferon activation and innate immunity. Rev Immunogenet 2, 374-386.
- Leitner WW, Ying H and Restifo NP. 1999. DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. Vaccine 18, 765-777. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00271-6).
- Leong JC, Hsu YL, Engelking HM and Mulcahy D. 1981. Strains of infectious hematopoietic necrosis (IHNV) virus may be identified by structural protein differences. Dev Biol Stand 49, 43-55.
- Leong JC and Kurath G. 2012. Novirhabdovirus, Rhabdoviridae. In: The springer index of viruses, 2nd edn. Tidona CA and Darai G, eds. Springer-Verlag, Heidelberg and New York, Germany and U.S.A., 1731-1740.
- Leyrat C, Yabukarski F, Tarbouriech N, Ribeiro EA Jr, Jensen MR, Blackledge M, Ruigrok RW and Jamin M. 2011. Structure of the vesicular stomatitis virus N^e-P complex. PLoS Pathog 7, e1002248. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002248>.
- Liu H, Liu Y, Liu S, Pang DW and Xiao G. 2011. Clathrin-mediated endocytosis in living host cells visualized through quantum dot labeling of infectious hematopoietic necrosis virus. J Virol 85, 6252-6262. <https://doi.org/10.1128/JVI.00109-11>.
- Liu X and Collodi P. 2002. Novel form of fibronectin from zebrafish mediates infectious hematopoietic necrosis virus infection. J Virol 76, 492-498. <https://doi.org/10.1128/>

- JVI.76.2.492-498.2002.
- Lorenzen N, Olesen NJ and Jørgensen PEV. 1990. Neutralization of Egtved virus pathogenicity to cell cultures and fish by monoclonal antibodies to the viral G protein. *J Gen Virol* 71, 561-567. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-71-3-561>.
- McDonald BA and Stukenbrock EH. 2016. Rapid emergence of pathogens in agro-ecosystems: Global threats to agricultural sustainability and food security. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371, 20160026. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0026>.
- McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A and O'garra A. 2015. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol* 15, 87-103. <https://doi.org/10.1038/nri3787>.
- Meyers TR and Winton JR. 1995. Viral hemorrhagic septicemia virus in North America. *Ann Rev Fish Dis* 5, 3-24. [https://doi.org/10.1016/0959-8030\(95\)00002-X](https://doi.org/10.1016/0959-8030(95)00002-X).
- Michalk DL, Kemp DR, Badgery WB, Wu J, Zhang Y and Thomassin PJ. 2019. Sustainability and future food security—a global perspective for livestock production. *Land Degrad Dev* 30, 561-573. <https://doi.org/10.1002/ldr.3217>.
- Mochizuki M, Kim HJ, Kasai H, Nishizawa T and Yoshimizu M. 2009. Virulence change of infectious hematopoietic necrosis virus against rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* with viral molecular evolution. *Fish Pathol* 44, 159-165. <https://doi.org/10.3147/jfsfp.44.159>.
- Mordecai GJ, Miller KM, Di Cicco E, Schulze AD, Kaukinen KH, Ming TJ, Li S, Tabata A, Teffer A, Patterson DA, Ferguson HW and Suttle CA. 2019. Endangered wild salmon infected by newly discovered viruses. *eLife* 8, e47615. <https://doi.org/10.7554/eLife.47615>.
- Mortensen HF, Heuer OE, Lorenzen N, Otte L and Olesen NJ. 1999. Isolation of viral haemorrhagic septicaemia virus (VHSV) from wild marine fish species in the Baltic Sea, Kattegat, Skagerrak and the North Sea. *Virus Res* 63, 95-106. [https://doi.org/10.1016/s0168-1702\(99\)00062-3](https://doi.org/10.1016/s0168-1702(99)00062-3).
- Moya A, Holmes EC and Gonza'lez-Candelas F. 2004. The population genetics and evolutionary epidemiology of RNA viruses. *Nat Rev Microbiol* 2, 279-288. <https://doi.org/10.1038/nrmicro863>.
- Mulcahy D and Pascho RJ. 1984. Adsorption to fish sperm of vertically transmitted fish viruses. *Science* 225, 333-335. <https://doi.org/10.1126/science.6740314>.
- Mulcahy D and Pascho RJ. 1985. Vertical transmission of infectious hematopoietic necrosis virus in sockeye salmon *Oncorhynchus nerka* (Walbaum)—isolation of virus from dead eggs and fry. *J Fish Dis* 8, 393-396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1985.tb00962.x>.
- Mulcahy D and Wood J. 1986. A natural epizootic of infectious hematopoietic necrosis in imported atlantic salmon *Salmo salar* L., reared in the enzootic region. *J Fish Dis* 9, 173-175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1986.tb01001.x>.
- Mulcahy D, Klaybor D and Batts WN. 1990. Isolation of infectious hematopoietic necrosis virus from a leech *Piscicola salmositica* and a copepod (*Salmincola* sp.), ectoparasites of sockeye salmon *Oncorhynchus nerka*. *Dis Aquat Org* 8, 29-34. <https://doi.org/10.3354/dao008029>.
- Mulcahy D, Pascho RJ and Jenes CK. 1983. Titre distribution patterns of infectious haematopoietic necrosis virus in ovarian fluids of hatchery and feral salmon populations. *J Fish Dis* 6, 183-188. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1983.tb00065.x>.
- Mulei IR, Nyaga PN, Mbuthia PG, Waruiru RM, Xu C, Evensen Ø and Mutoloki S. 2019. First detection and isolation of infectious haematopoietic necrosis virus from farmed rainbow trout in Nyeri County, Kenya. *J Fish Dis* 42, 751-758. <https://doi.org/10.1111/jfd.12979>.
- Nichols WW, Ledwith BJ, Manam SV and Troilo PJ. 1995. Potential DNA vaccine integration into host cell genome. *Ann N Y Acad Sci* 772, 30-39. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44729.x>.
- Nishimura T, Sasaki H, Ushiyama M, Inoue K, Suzuki Y, Ikeya F, Tanaka M, Suzuki H, Kohara M, Arai M, Shima N and Sano T. 1985. A trial of vaccination against rainbow trout fry with formalin killed IHN virus. *Fish Pathol* 20, 435-443. <https://doi.org/10.3147/JSFP.20.435>.
- Nishizawa T, Iida H, Takano R, Isshiki T, Nakajima K and Muroga K. 2002. Genetic relatedness among Japanese, American and European isolates of viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) based on partial G and P genes. *Dis Aquat Org* 48, 143-148. <https://doi.org/10.3354/dao048143>.
- Nishizawa T, Kinoshita S, Kim WS, Higashi S and Yoshimizu M. 2006. Nucleotide diversity of Japanese isolates of infectious hematopoietic necrosis virus (IHN) based on the glycoprotein gene. *Dis Aquat Org* 71, 267-272. <https://doi.org/10.3354/dao071267>.
- Nita-Lazar M, Mancini J, Feng C, Gonzalez-Montalban N, Ravindran C, Jackson S, De Las Heras-Sanchez A, Giomarelli B, Ahmed H, Haslam SM, Wu G, Dell A, Ammayappan A, Vakharia VN and Vasta GR. 2016. The zebrafish galectins Drgal1-L2 and Drgal3-L1 bind in vitro to the infectious hematopoietic necrosis virus (IHN) glycoprotein and reduce viral adhesion to fish epithelial cells. *Dev Comp Immunol* 55, 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.09.007>.
- Niu F, Shaw N, Wang YE, Jiao L, Ding W, Li X, Zhu P, Upur H, Ouyang S, Cheng G and Liu ZJ. 2013. Structure of the Leanyer orthobunyavirus nucleoprotein-RNA complex reveals unique architecture for RNA encapsidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 9054-9059. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300035110>.
- Niu L and Zhao Z. 1988. The epidemiological IHN and IPN of rainbow trout in Northeast China. *J Fish China* 1, 351-352.
- Ogino T and Green TJ. 2019. Transcriptional control and mRNA capping by the GDP polyribonucleotidyltransferase domain of the rabies virus large protein. *Viruses* 11, 504. <https://doi.org/10.3390/v11050504>.

- org/10.3390/v11060504.
- Oidtmann BC, Peeler EJ, Thrush MA, Cameron AR, Reese RA, Pearce FM, Dunn P, Lyngstad TM, Tavornpanich S, Brun E and Stärk KDC. 2014. Expert consultation on risk factors for introduction of infectious pathogens into fish farms. *Prev Vet Med* 115, 238-254. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.03.017>.
- OIE (World Organisation for Animal Health). 2021. Chapter 2.3.5 infectious haematopoietic necrosis virus in manual of diagnostic tests for aquatic animals. Retrieved from <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/aquatic-manual-online-access/> on Aug 20, 2021.
- Park MA, Sohn SG, Lee SD, Chun SK, Park JW, Fryer JL and Hah YC. 1993. Infectious haematopoietic necrosis virus from salmonids cultured in Korea. *J Fish Dis* 16, 471-478. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1993.tb00880.x>.
- Park JW, Moon CH, Wargo AR, Purcell MK and Kurath G. 2010. Differential growth of U and M type infectious haematopoietic necrosis virus in a rainbow trout-derived cell line, RTG-2. *J Fish Dis* 33, 583-591. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2010.01153.x>.
- Penaranda MM, Lapatra SE and Kurath G. 2011. Specificity of DNA vaccines against the U and M genogroups of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Fish Shellfish Immunol* 31, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2011.03.003>.
- Penaranda MMD, Purcell MK and Kurath G. 2009. Differential virulence mechanisms of infectious hematopoietic necrosis virus in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* include host entry and virus replication kinetics. *J Gen Virol* 90, 2172-2182. <https://doi.org/10.1099/vir.0.012286-0>.
- Plant KP and LaPatra SE. 2013. Advances in fish vaccine delivery. *Dev Comp Immunol* 35, 1256-1262.
- Pliaka V, Kyriakopoulou Z and Markoulatos P. 2012. Risks associated with the use of live-attenuated vaccine poliovirus strains and the strategies for control and eradication of paralytic poliomyelitis. *Expert Rev Vaccines* 11, 609-628. <https://doi.org/10.1586/erv.12.28>.
- Purcell M, Nichols K, Winton J, Kurath G, Thorgaard G, Wheeler P, Hansen JD, Herwig RP and Park LK. 2006. Comprehensive gene expression profiling following DNA vaccination of rainbow trout against infectious hematopoietic necrosis virus. *Mol Immunol* 43, 2089-2106. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.12.005>.
- Purcell MK, Laing KJ and Winton JR. 2012. Immunity to fish rhabdoviruses. *Viruses* 4, 140-166. <https://doi.org/10.3390/v4010140>.
- Purcell MK, Garver KA, Conway CM, Elliott DG and Kurath G. 2009. Infectious haematopoietic necrosis virus genotype-specific virulence mechanisms in sockeye salmon, *Oncorhynchus nerka* (Walbaum), from Redfish Lake, Idaho. *J Fish Dis* 32, 619-631. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2009.01045.x>.
- Randall RE and Goodbourn S. 2008. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 89, 1-47. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0>.
- Rathnayaka SD, Selvanathan S and Selvanathan EA. 2021. Demand for animal-derived food in selected Asian countries: A system-wide analysis. *Agric Econ* 52, 97-122. <https://doi.org/10.1111/agec.12609>.
- Rieder M, Brzozka K, Pfaller CK, Cox JH, Stitz L and Conzelmann KK. 2011. Genetic dissection of interferon antagonistic functions of rabies virus phosphoprotein: inhibition of interferon regulatory factor 3 activation is important for pathogenicity. *J Virol* 85, 842-852. <https://doi.org/10.1128/JVI.01427-10>.
- Ristow SS and Arzen de Avila J. 1991. Monoclonal antibodies to the glycoprotein and nucleoprotein of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) reveal differences among isolates of the virus by fluorescence, neutralization and electrophoresis. *Dis Aquat Organ* 11, 105-115. <https://doi.org/10.3354/dao011105>.
- Ritchie G. 1997. The host transfer ability of *Lepeophtheirus salmonis* (Copepoda: Caligidae) from farmed Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *J Fish Dis* 20, 153-157. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2761.1997.00285.x>.
- Rivera-Ferre MG, López-i-Gelats F, Howden M, Smith P, Morton JF and Herrero M. 2016. Re-framing the climate change debate in the livestock sector: mitigation and adaptation options. *Wiley Interdiscip. Rev Clim Change* 7, 869-892. <https://doi.org/10.1002/wcc.421>.
- Rodger HD. 2016. Fish disease causing economic impact in global aquaculture. In: *Fish vaccines*. Springer, Basel, Switzerland, 1-34. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0980-1_1.
- Romero A, Dios S, Bremont M, Figueras A and Novoa B. 2011. Interaction of the attenuated recombinant rIHNV-Gvhsv GFP virus with macrophages from rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Vet Immunol Immunopathol* 140, 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.12.001>.
- Ross AJ, Pelnar J and Rucker RR. 1960. A virus-like disease of chinook salmon. *Trans Am Fish Soc* 89, 160-163. [https://doi.org/10.1577/1548-8659\(1960\)89\[160:AVDOCS\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8659(1960)89[160:AVDOCS]2.0.CO;2).
- Rouxel RN, Tafalla C, Mérour E, Leal E, Biacchesi S and Brémont M. 2016. Attenuated infectious hematopoietic necrosis virus with rearranged gene order as potential vaccine. *J Virol* 90, 10857-10866. <https://doi.org/10.1128/JVI.01024-16>.
- Rucker RR, Whipple WJ, Parvin JR and Evans CA. 1953. A contagious disease of salmon possibly of virus origin. *US Fish Wildl Serv Fish Bull* 54, 35-46.
- Rudakova SL, Kurath G and Bochkova EV. 2007. Occurrence and genetic typing of infectious hematopoietic necrosis vi-

- rus in Kamchatka, Russia. *Dis Aquat Organ* 75, 1-11. <https://doi.org/10.3354/dao075001>.
- Ruiz-Gomez J and Isaacs A. 1963. Interferon production by different viruses. *Virology* 19, 8-12. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(63\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0042-6822(63)90018-7).
- Saksida SM. 2006. Infectious haematopoietic necrosis epidemic (2001 to 2003) in farmed Atlantic salmon *Salmo salar* in British Columbia. *Dis aquat Org* 72, 213-223. <https://doi.org/10.3354/dao072213>.
- Salonius K, Simard N, Harland R and Ulmer JB. 2007. The road to licensure of a DNA vaccine. *Curr Opin Investig Drugs* 8, 635-641.
- Sanjuan R. 2012. From molecular genetics to phylogenetics: evolutionary relevance of mutation rates across viruses. *PLOS Pathog* 8, e1002685. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002685>.
- Sano T, Nishimura T, Okamoto N, Yamazaki T, Hanada H and Watanabe Y. 1977. Studies on viral disease of Japanese fishes. VI. Infectious hematopoietic necrosis (IHN) of salmonids in the Mainland of Japan. *J Tokyo Univ Fish* 63, 81-85.
- Sanz F and Coll JM. 1992. Neutralizing-enhancing monoclonal antibody recognizes the denatured glycoprotein of viral haemorrhagic septicaemia virus. *Arch Virol* 127, 223-232. <https://doi.org/10.1007/BF01309586>.
- Schönherz AA, Forsberg R, Guldbrandtsen B, Buitenhuis AJ and Einer-Jensen K. 2018. Introduction of viral hemorrhagic septicemia virus into freshwater cultured rainbow trout is followed by bursts of adaptive evolution. *J Virol* 92, e00436-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00436-18>.
- Schutze H, Enzmann PJ, Kuchling R, Mundt E, Niemann H and Mettenleiter TC. 1995. Complete genomic sequence of the fish rhabdovirus infectious haematopoietic necrosis virus. *J Gen Virol* 76, 2519-2527. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-76-10-2519>.
- Sellers R. 1963. Multiplication, interferon production and sensitivity of virulent and attenuated strains of the virus of foot-and-mouth disease. *Nature* 198, 1228-1229. <https://doi.org/10.1038/1981228a0>.
- Skall HF, Olesen NJ and Mellergaard S. 2005. Viral haemorrhagic septicaemia virus in marine fish and its implications for fish farming—a review. *J Fish Dis* 28, 509-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2005.00654.x>.
- Skall HF, Slierendrecht WJ, King JA and Olesen NJ. 2004. Experimental infection of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* with viral haemorrhagic septicaemia virus isolates from European marine and farmed fishes. *Dis Aquat Org* 58, 99-110. <https://doi.org/10.3354/dao058099>.
- Takano R, Mori K-i, Nishizawa T, Arimoto M and Muroga K. 2001. Isolation of viruses from wild Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*. *Fish Pathol* 36, 153-160. <https://doi.org/10.3147/jsfp.36.153>.
- Takano R, Nishizawa T, Arimoto M and Muroga K. 2000. Isolation of viral haemorrhagic septicaemia virus (VHSV) from wild Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*. *Bull Eur Assoc Fish Pathol* 20, 186-192.
- Thoulouze MI, Bouguyon E, Carpentier C and Bremont M. 2004. Essential role of the NV protein of novirhabdovirus for pathogenicity in rainbow trout. *J Virol* 78, 4098-4107. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.8.4098-4107.2004>.
- Tonheim TC, Bogwald J and Dalmo RA. 2008. What happens to the DNA vaccine in fish? A review of current knowledge. *Fish Shellfish Immunol* 25, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.03.007>.
- Traxler GS, Anderson E, LaPatra SE, Richard J, Shewmaker B and Kurath G. 1999. Naked DNA vaccination of Atlantic salmon *Salmo salar* against IHN. *Dis Aquat Org* 38, 183-190. <https://doi.org/10.3354/dao038183>.
- United Nations. 2019. World population prospects. Retrieved from <https://population.un.org/wpp/> on Aug 21, 2021.
- USDA APHIS (U.S. Department of Agriculture Animal and Plant Health Inspection Service). 2013. For issuance of a permit for distribution and sale of an imported infectious hematopoietic necrosis virus vaccine, DNA. *Federal Register* 78, 79657.
- Vakharia VN, Li J, McKenney DG and Kurath G. 2019. The nucleoprotein and phosphoprotein are major determinants of the virulence of viral hemorrhagic septicemia virus in rainbow trout. *J Virol* 93, e00382-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00382-19>.
- Van Drunen Littel-Van Den Hurk S, Loehr BI and Babiuk LA. 2001. Immunization of livestock with DNA vaccines: current studies and future prospects. *Vaccine* 19, 2474-2479. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00476-X](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00476-X).
- Versteeg GA and Garcia-Sastre A. 2010. Viral tricks to grid-lock the type I interferon system. *Current Opinion Microbiol* 13, 508-516. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.05.009>.
- Vidy A, El Bougrini J, Chelbi-Alix MK and Blondel D. 2007. The nucleocytoplasmic rabies virus P protein counteracts interferon signaling by inhibiting both nuclear accumulation and DNA binding of STAT1. *J Virol* 81, 4255-4263. <https://doi.org/10.1128/JVI.01930-06>.
- Wade J. 2017. British Columbia farmed Atlantic salmon health management practices. *DFO Can Sci Advis Sec Res Doc* 2017/2072. Retrieved from <https://waves-vagues.dfo-mpo.gc.ca/Library/40653109.pdf> on Aug 20, 2021.
- Wang B, Godillot AP, Madaio MP, Weiner DB and Williams WV. 1998. Vaccination against pathogenic cells by DNA inoculation. *Curr Topics Microbiol Immunol* 226, 21-35. https://doi.org/10.1007/978-3-642-80475-5_2.
- Wargo AR, Scott RJ, Kerr B and Kurath G. 2017. Replication and shedding kinetics of infectious hematopoietic necrosis virus in juvenile rainbow trout. *Virus Res* 227, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.10.011>.
- Wargo AR, Garver KA and Kurath G. 2010. Virulence correlates

- with fitness in vivo for two M group genotypes of Infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV). *Virology* 404, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.04.023>.
- Wertheimer AC and Winton JR. 1982. Differences in susceptibility among three stocks of chinook salmon *Oncorhynchus tshawytscha* to two isolates of infectious hematopoietic necrosis virus. In: NOAA technical memorandum NMFS F/NWC-22. Wertheimer AC and Winton JR, eds. National Oceanic and Atmospheric Administration, Auke Bay, AK, U.S.A.
- Wilfert L, Long G, Leggett HC, Schmid-Hempel P, Butlin R, Martin SJM and Boots M. 2016. Deformed wing virus is a recent global epidemic in honeybees driven by Varroa mites. *Science* 351, 594-597. <https://doi.org/10.1126/science.aac9976>.
- Wingfield WH, Fryer JL and Pilcher KS. 1969. Properties of the sockeye salmon virus (Oregon strain). *Proc Soc Exp Biol Med* 130, 1055-1059. <https://doi.org/10.3181/00379727-130-33719>.
- Wingfield WH, Nims JL, Fryer JL and Pilcher KS. 1970. Species specificity of the sockeye salmon virus (Oregon strain) and its cytopathic effect in salmonid cell lines. In: A symposium on diseases of fish and shellfishes. Snieszko SF, ed. *Am Fish Soc Spec Publ* 5, 319-326.
- Winton JR, Arakawa CK, Lannan CN and Fryer JL. 1988. Neutralizing monoclonal antibodies recognize antigenic variants among isolates of infectious hematopoietic necrosis virus. *Dis Aquat Org* 4, 199-204. <https://doi.org/10.3354/DAO004199>.
- Wolf K. 1988. *Viral hemorrhagic septicemia. Fish viruses and fish viral diseases.* Cornell University Press, Ithaca, NY, U.S.A., 217-249.
- Wu Y, Guo M, Hua X, Duan K, Lian G, Sun L, Tang L, Xu Y, Liu M and Li Y. 2017. The role of infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV) proteins in the modulation of NF- κ B pathway during IHNV infection. *Fish Shellfish Immunol* 63, 500-506. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.02.041>.
- Wunner WH and Conzelmann KK. 2013. *Rabies virus.* 3rd ed. Academic Press, London, U. K., 17-60.
- Yamamoto T, Batts WN, Arakawa CK and Winton JR. 1990. Multiplication of infectious hematopoietic necrosis virus in rainbow trout following immersion infection whole-body assay and immunohistochemistry. *J Aquat Anim Health* 2, 271-280. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1990\)0022.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1990)0022.3.CO;2).
- Yamamoto T and Clermont TJ. 1990. Multiplication of infectious hematopoietic necrosis virus in rainbow trout following immersion infection: organ assay and electron microscopy. *J Aquat Anim Health* 2, 261-270. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1990\)002<0261:MOIHNV>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1990)002<0261:MOIHNV>2.3.CO;2).
- Yong CY, Ong HK, Tang HC, Yeap SK, Omar AR, Ho KL and Tan WS. 2019. Infectious hematopoietic necrosis virus: advances in diagnosis and vaccine development. *PeerJ* 7, e7151. <https://doi.org/10.7717/peerj.7151>.
- Yoshimizu M, Sami M and Kimura T. 1989. Survivability of infectious hematopoietic necrosis virus in fertilized eggs of masu and chum salmon. *J Aquat Anim Health* 1, 13-20. [https://doi.org/10.1577/1548-8667\(1989\)001<0013:SOIHNV>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1577/1548-8667(1989)001<0013:SOIHNV>2.3.CO;2).
- Yoshimizu M. 1996. Disease problems of salmonid fish in Japan caused by international trade. *Rev Sci Tech* 15, 533-549. <https://doi.org/10.20506/rst.15.2.937>.
- Yu Zh, Deng Ml, Geng Y, Zhou Y, Wang KY, Chen DF, Zhong ZJ, Peng X and Huang XL. 2014. An outbreak of infectious haematopoietic necrosis virus (IHNV) infection in cultured rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* in Southwest China. *Aquaculture Res* 20, 1-8. <https://doi.org/10.1111/are.12680>.
- Yusuff S, Kurath G, Kim MS, Tesfaye TM, Li J, McKenney DG and Vakharia VN. 2019. The glycoprotein, non-virion protein, and polymerase of viral hemorrhagic septicemia virus are not determinants of host-specific virulence in rainbow trout. *Virology J* 16, 31. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1139-3>.