



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월15일
(11) 등록번호 10-1329348
(24) 등록일자 2013년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/861 (2006.01) C12N 15/33 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0058410
(22) 출원일자 2012년05월31일
심사청구일자 2012년05월31일
(56) 선행기술조사문헌
US7485291 B2
US7632509 B2

(73) 특허권자
대한민국
(72) 발명자
김수미
서울특별시 영등포구 도림동 쌍용플래티넘시티아파트 102동 808호
박중현
경기도 군포시 산본동 백두동성아파트 952동 705호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
윤동열

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 조영균

(54) 발명의 명칭 돼지 인터페론 알파-돼지 인터페론 감마를 동시 발현하는 재조합 아데노바이러스

(57) 요약

본 발명은 구제역 바이러스의 억제효과를 나타내는 재조합 바이러스 벡터에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 구제역 2A 유전자의 삽입을 통해 돼지 인터페론 알파와 인터페론 감마를 동시에 발현시켜 돼지 인터페론 알파와 감마를 한 번에 처리할 수 있게 하여 구제역 바이러스에 대한 억제 효과를 증강시킬 수 있는 재조합 아데노바이러스에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이광녕

경기도 광명시 하안동 주공아파트 1007동 1505호

고영준

경기도 안양시 만안구 안양6동 432-3 미주아파트
A동 303호

이향심

경기도 안양시 동안구 비산1동 삼성래미안아파트
139동 1004호

신연경

경기도 과천시 중앙동 향교말길 8 130동 203호

김병한

서울시 서초구 동광로 18길16, 방배트리플아파트
303호

특허청구의 범위

청구항 1

돼지 인터페론 알파, 구제역 바이러스 2A 및 돼지 인터페론 감마 유전자의 순으로 배열된, 서열번호 2의 염기서열을 포함하는 재조합 바이러스 벡터.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마 유전자를 동시에 발현하는 것을 특징으로 하는 재조합 바이러스 벡터.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 재조합 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터임을 특징으로 하는 재조합 바이러스 벡터.

청구항 4

돼지 인터페론 알파, 구제역 바이러스 2A 및 돼지 인터페론 감마 유전자의 순으로 배열된, 서열번호 2의 염기서열을 포함하는 플라스미드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마 유전자를 동시에 발현하는 것을 특징으로 하는 플라스미드.

청구항 6

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항의 재조합 바이러스 벡터 또는 플라스미드를 포함하는 구제역 바이러스 억제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 구제역 바이러스의 억제효과를 나타내는 재조합 바이러스 벡터에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 구제역 2A 유전자의 삽입을 통해 돼지 인터페론 알파와 인터페론 감마를 동시에 발현시켜 돼지 인터페론 알파와 감마를 한 번에 처리할 수 있게 하여 구제역 바이러스에 대한 억제 효과를 증강시킬 수 있는 재조합 아데노바이러스에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 구제역(Foot-and-mouth disease; FMD)은 발굽이 둘로 갈라진 동물에 감염되는 바이러스 수포성 질병으로 빠른 복제와 빠른 전파력이 특징이다. 이 질병은 그 경제적 중요성으로 인하여 국제수역사무국(OIE)에 의하여 리스트(List) 질병으로 분류되어 있으며, 축산물의 국가간 교역에 있어 매우 중요한 요소로 작용하고 있다. 병원체는 단일 가닥의 양극성 RNA 바이러스로 피코나비리테과(Picornaviridae) 과, 아프소바이러스(Aphovirus) 속에 속하며 7개의 다른 혈청형(A, O, C, Asia1, SAT 1, SAT2, SAT3)으로 분류되고 있다.

[0003] 구제역은 발생상황(outbreak)시 방어 대책으로 사용되고 있는 긴급백신을 돼지에 접종했을 경우(Emergency vaccination), 평균 7일 이후 구제역 바이러스 감염에 대한 방어능이 형성된다(J.S.Salt et al, 1998, Vaccine 16:746-754). 그러나 돼지의 경우 백신에 의한 항체 형성이 늦고, 배출하는 바이러스 양이 소보다 월등히 많다. 또한 돼지는 감염 후 24시간 이내에 바이러스를 호흡기로 배출하므로 백신 접종 후 방어능 형성 전까지 바이러스의 전파의 위험성은 더욱 커지게 된다.

[0004] 따라서 이에 대한 대비책으로 구제역 바이러스 억제제가 제시되고 있다. 이 중, 재조합 아데노바이러스를 전달

시스템으로 이용한 인터페론 알파를 포함하는 타입 I 인터페론을 적용하여 구제역 바이러스를 효과적으로 방어한 연구 결과가 보고된 이후에(Chinsangaram, J. et al., 2001, Journal of Virology 75:5498-5503), 인터페론 감마를 발현하는 재조합 아데노바이러스를 인터페론 알파 발현 아데노바이러스와 섞어 적용하여 향상된 억제 효과를 확인한 바 있다(Maraes MP et al., 2007, Journal of Virology 81:7124-7135). 인터페론 알파는 가장 잘 알려진 직접적인 바이러스 억제 물질이며, 인터페론 감마는 보조 T 세포(T-helper cell)와 자연살해세포(natural killer cell)에서 사이토카인(cytokine) 분비를 유도하는 역할을 하여 바이러스에 대한 직간접적 억제 효과를 나타낸다. 그러나 동물에서의 구제역 방어효과는 완전하지 못하므로 더 효과적인 대안의 제시가 필요한 상황이다.

[0005] 한편, 구제역 바이러스 2A 시퀀스는 구제역바이러스 유전자 내에서 자가 절단(self cleavage)이 일어나는 부분으로, 유전자 내에 삽입하였을 경우 유전자 전사 후 자가 절단을 일으켜 2개의 단백질의 발현이 가능하도록 한다. 2A 시퀀스는 비슷한 역할을 하는 IRES(Internal ribosomal internal site) 시퀀스보다 유전자 크기가 작을 뿐만 아니라 유전자가 절단되어 2개의 단백질이 되는 효율이 9배 정도 높다는 연구결과가 보고된 적이 있다(SH Ha et al, 2010, Plant biotech, 8:928-938).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본 발명자들은 현재 동물 적용에 가장 적합하며 억제 효과에 대한 가능성이 큰 인터페론을 사용하여 더 낮은 비용과 간편한 방법으로 바이러스를 동물에서 좀 더 효과적으로 억제할 수 있는 억제제를 개발하고 제시하고자 하였으며, 구제역 2A 시퀀스를 삽입함으로써 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마를 동시에 발현하게 되면 이들 인터페론을 한 번에 처리하는 효과가 있어, 보다 효율적으로 구제역 바이러스 억제 효과를 제공할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마를 동시에 발현할 수 있는 재조합 바이러스 벡터를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 돼지 인터페론 알파, 구제역 바이러스 2A 및 돼지 인터페론 감마 유전자의 순으로 배열된, 서열번호 2의 염기서열을 포함하는 재조합 바이러스 벡터 또는 플라스미드를 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명의 재조합 바이러스 벡터는 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마를 동시에 발현할 수 있어, 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마를 한 번에 처리할 수 있으며, 또한 이들 각각의 인터페론을 단독 적용 또는 혼합 적용시보다 더 경제적이면서 간편하게 사용할 수 있으며, 보다 효율적이면서 높은 수준의 구제역 바이러스 억제 효과를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 돼지 인터페론 알파와 감마를 동시 발현하는 재조합 아데노바이러스 생산을 위한 디자인 전략을 나타낸 것이다.

도 2는 재조합 아데노바이러스에서 돼지 인터페론 알파 및 감마의 발현을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 확인한 사진이다.

도 3은 재조합 아데노바이러스 역가별 구제역 바이러스 억제 정도를 비교한 그래프이다.

도 4는 돼지 인터페론 알파, 감마를 동시 발현하는 재조합 아데노바이러스가 각각을 단독 발현하는 재조합 아데노바이러스보다 마우스에서의 구제역 바이러스 억제 효과가 증강되었음을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 본 발명은 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마의 유전자를 하나의 유전자에 삽입하고, 구체역 2A 시퀀스를 상기 인터페론 유전자 사이에 삽입하여 2가지 인터페론이 동시에 발현하도록 고안된 재조합 바이러스 벡터를 제공하며, 특히 바이러스 벡터로서 아데노바이러스 벡터를 이용할 수 있다.
- [0012] 또한, 본 발명은 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마의 유전자를 하나의 유전자에 삽입하고, 구체역 2A 시퀀스를 상기 인터페론 유전자 사이에 삽입하여 2가지 인터페론이 동시에 발현하도록 고안된 단백질 발현 벡터를 제공하며, 특히 단백질 발현 벡터로서 플라스미드를 이용할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 재조합 바이러스 벡터 또는 플라스미드는 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 감마를 동시에 발현하므로, 인터페론을 단독 적용 또는 혼합 적용시보다 더 경제적이면서 간편하게 사용할 수 있으며, 보다 효과적으로 구체역 바이러스를 억제할 수 있다.
- [0014] 또한, 본 발명은 상기한 재조합 바이러스 벡터 또는 플라스미드를 포함하는 구체역 바이러스 억제제를 제공한다. 본 발명의 재조합 바이러스 벡터는 동일한 역가를 적용 시에 인터페론 알파, 감마를 각각 발현하는 재조합 바이러스를 이용하는 경우와 비교하여 현저하게 높은 구체역 바이러스 억제 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 재조합 바이러스 벡터는 1개의 바이러스로 2가지 효과를 내는 것이 가능하고, 적은 역가로 동일한 효과를 제공할 수 있어, 효능이 증가된 새로운 구체역 억제제로서 이용할 수 있다. 또한, 인터페론 알파와 감마를 각각 발현하는 재조합 바이러스를 사용하는 경우보다 절반의 재조합 바이러스 역가를 사용하므로 2배의 경제적 비용 절약, 간편성 획득과 함께, 고역가의 바이러스 접종으로 있을지 모를 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한, 인터페론의 광범위한 항바이러스 효과로 볼 때, 여러 가지 바이러스 질병에 적용이 가능할 것으로 예상된다.
- [0015] 이하, 본 발명을 하기 실시예를 통하여 보다 구체적으로 설명한다. 이들 실시예는 본 발명의 내용을 이해하기 위해 제시되는 것일 뿐 본 발명의 권리범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니며, 당업계에서 통상적으로 주지된 변형, 치환 및 삽입 등을 수행할 수 있고, 이에 대한 것도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0016] [실시예 1] 재조합 아데노바이러스의 제작
- [0017] CMV 프로모터 뒤에 돼지 인터페론 알파와 돼지 인터페론 알파 시퀀스를 삽입하며, 두 유전자 사이에 구체역 바이러스 2A 유전자를 넣어 동시에 발현하도록 하였으며, 이에 대해서는 도 1에 예시되어 있다.
- [0018] 이를 보다 자세히 설명하면, 돼지 인터페론 알파 유전자는 Porcine interferon alpha 1으로 Genebank no. NM_214393의 유전정보를, 돼지 인터페론 감마 유전자는 Genebank no. AY293733의 유전정보를 따랐고, 서열번호 1에 나타난 구체역 바이러스 2A 시퀀스(CAGCTGTGAACTTTGACCTGCTCAAGTTGGCAGGACGTCGAGCCCAACCTGGGCCC: 서열번호 1)를 두 개의 돼지 인터페론 유전자 사이에 배치하여 서열번호 2에 나타난 유전자를 (주) Bioneer를 통해 합성을 진행하였다. 이 때, 합성 유전자 서열의 5' 말단에는 NheI 제한효소 부위를, 3' 말단에는 XbaI 제한효소 부위를 넣어 클로닝이 가능하도록 하였으며, 인터페론 알파 부분의 정지 코돈은 제거하였고, 인터페론 감마의 3' 말단에 정지 코돈을 배치하였다. 또한 인터페론 유전자 부분의 돼지에서의 효과적인 단백질 발현을 위해 코돈 선호도(codon usage) 평가를 진행하였다.
- [0019] <돼지 인터페론 알파와 감마를 동시 발현하기 위한 유전자 서열(양 끝단에 NheI, XbaI 제한효소 서열 포함함; 서열 번호 2)>
- [0020] ATTTGCTCTCTGGGCTGTGATCTGCCACAGACCCACAGCCTGGCTCACACCCGGGCCCTG
- [0021] CGGCTCCTGGCACAGATGCGGAGAATATCCCGTTTTCCTGTCTGGACCACCGAAGGGAC
- [0022] TTCGGATCCCCTCATGAGGCTTTCGGGGGCAACCAGGTACAGAAGGCTCAGGCCATGGCT
- [0023] CTGGTGCATGAGATGCTCCAGCAGACCTTTCAGCTCTTCAGCACAGAGGGCTCGGCTGCG
- [0024] GCCTGGAATGAGAGCCTCCTGCACCAGTTCTGCACTGGACTGGATCAGCAGCTGCGCGAT

[0025] CTGGAAGCCTGCGTCATGCAGGAAGCAGGGCTGGAAGGGACCCCTGTGGAGGAAGAC
 [0026] TCCATCCTGGCTGTGCGGAAGTACTTCCACAGGCTCACCTCTATCTGCAAGAGAAGTCC
 [0027] TACAGCCCCTGTGCCTGGGAGATCGTCAGGGCCGAGGTGATGCGCTCGTTCTCTCCAGC
 [0028] AGAAACCTGCAGGATAGACTTCGCAAGAAGGAGCAGCTGTTGAACCTTTGACCTGCTCAAG
 [0029] TTGGCAGGAGACGTCGAGCCCAACCCTGGGCCCATGAGCTACACAACCTATTCTTAGCC
 [0030] TTTCAGCTTTGCGTGACTTTGTGTTTCTCCGGCTCTTACTGCCAGGCGCCCTTTTTTAAG
 [0031] GAGATCAGATCCTAAAGGACTATTTTAACGCAAGTACCTCAGATGTCCTAACGGTGGC
 [0032] CCTCTTTTCTAGAAATTTGAAGAATTGGAAGAGGAGAGTGACAAGAAAATCATCCAG
 [0033] AGCCAGATCGTTTCTTCTACTTTAAATTCTTTGAGATCTTCAAAGACAACCAGGCCATT
 [0034] CAAAGGAGTATGGACGTGATTAAGCAAGACATGTTTCAGCGCTTCTTAACGGTAGCTCT
 [0035] GGCAAATGAATGACTTCGAGAAGCTGATTAATAATCCCGTTGATAATCTGCAGATCCAG
 [0036] CGCAAAGCGATCAGCGAACTCATCAAGGTGATGAATGATCTGTACCACGTTCTAACCTA
 [0037] AGGAAGCGGAAGCGAAGTCAGACAATGTTCCAGGGCCAGAGAGCATCAAAATAATCTAGA

[0038] 재조합 아데노바이러스 제작을 위해 pShuttle 벡터(clontech)에 NheI, XbaI 제한효소 부분을 통한 유전자 클로닝을 진행한 뒤, 유전자 분석(Sequencing)을 통하여 확인하였다. 그 후, 이 클로닝된 pShuttle 벡터 플라스미드를, 매우 드물게 존재하는 PI-Sce I와 I-Ceu에 대한 제한효소 사이트를 PI-Sce I와 I-Ceu를 이용하여 자르고, 선형화된 목적 유전자 단편을 Adeno-X Viral DNA(PI-Sce I와 I-Ceu 전처리)에 결찰(ligation)하였다. 이어서 제한효소 Swa I로 처리하여 삽입이 이루어지지 않은 자가결찰(self-ligation)이나 비재조합 아데노바이러스 DNA를 제거하였다. 그 후 형질전환(transformation)과 유전자 프랩(preps)을 진행하여 재조합된 플라스미드(발현하고자 하는 유전자가 아데노바이러스 DNA와 재조합됨)를 선택하였다. 확인된 유전자를 Pac I 효소로 처리하여 선형화시킨 후 293 A 세포에 형질감염(transfection)시켰다. 세포에서 80% 이상 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)가 보이면 재조합 아데노바이러스를 수확하였다. 생산된 아데노바이러스는 Virabind Adenovirus Purification Mini Kit(Cellbiolabs)를 이용하여 바이러스만을 정제한 후 역가(TCID₅₀)를 측정하여 보관하였다.

[0039] [실시예 2] 돼지 인터페론 알파 또는 감마 발현 확인

[0040] 재조합 아데노바이러스에서 돼지 인터페론 알파 및 감마의 발현 여부를 확인하기 위하여 웨스턴 블롯팅 방법을 사용하였다. 웨스턴 블롯팅을 실시하기 전날 IBRS-2(돼지 신장 세포)를 준비하여 75cm² 플라스크에 깔고 다음날 90%의 세포단층이 형성되면, 새배지에 희석한 약 1×10^8 TCID의 아데노바이러스를 각각 접종하였다. 접종 48시간 후 배지를 수거하여 Amicon ultracentrifugal filter(Millipore)을 통해 농축한 뒤 웨스턴 블롯팅에 사용하였다. 단백질 발현 비교를 위해 돼지 인터페론 알파를 발현하는 아데노바이러스(Ad-porcine IFN- α), 돼지 인터페론 감마를 발현하는 아데노바이러스(Ad-porcine IFN- γ), 돼지 인터페론 알파와 감마를 동시 발현하는 아데노바이러스(Ad-porcine IFN- α γ)를 함께 실험하였다. 돼지 인터페론 알파의 확인을 위해서 항-IFN 알파 단일클론 항체 K9(Thermoscientific)를 500배로 희석하여 사용하였고, 돼지 인터페론 감마의 확인을 위해서는 항-돼지 IFN-감마 다중클론 항체(Thermoscientific)를 500배 희석하여 사용하였다. ECLTM 프라임 웨스턴 블롯팅 검출 시약(GE healthcare life science)을 사용하여 발색하고, Imagequant LAS 4000 system(GE healthcare)을 이용하여 이미지를 얻었으며, 이를 도 2에 나타내었다.

[0041] [실시예 3] ELISA를 이용한 돼지 인터페론 알파 또는 감마의 정량과 단백질 확인

[0042] 상기 제조한 재조합 아데노바이러스에서 발현되는 돼지 인터페론 알파와 감마를 Porcine IFN- α ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay) kit(Usn life science Inc.)와 Porcine IFN- γ ELISA kit(Thermoscientific)를

사용하여 정량하였다. 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0043]

감염된 아데노바이러스 역가 (TCID ₅₀)	Ad-IFN α	Ad-IFN γ	Ad-IFN α γ
돼지 인터페론 알파 ELISA(pg/ml)			
1×10 ⁴	309.8 ± 9.0	-	288.9 ± 19.2
1×10 ³	154.3 ± 20.5	-	59.8 ± 21.8
돼지 인터페론 감마 ELISA(pg/ml)			
1×10 ⁴	-	78.2 ± 0.4	167.8 ± 35.7
1×10 ³	-	65.8 ± 5.4	65.8 ± 0.4

[0044]

상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 1×10⁴ 역가의 Ad-porcine IFN α γ에서 Ad-porcine IFN-α 또는 Ad-porcine IFN-γ에서의 단백질 양과 동등수준으로 단백질이 발현되는 것이 확인되었으며, Ad-porcine IFN α γ에서는 의도한 대로 인터페론 알파와 감마가 모두 발현되는 것을 확인하였다.

[0045]

[실시예 4] 재조합 아데노바이러스의 역가별 구제역 바이러스 억제 정도 평가(시험관내 분석)

[0046]

재조합 아데노바이러스의 역가별 구제역 바이러스 억제 정도를 평가하였다. 이를 위해 IBRS-2(돼지 신장 세포)를 준비하여 75cm² 플라스크에 깔고 다음날 90%의 세포단층이 형성되었을 때, 각 역가별로 10배 단계희석하여 재조합 아데노바이러스를 접종하였다. 다음날 상층액을 제거한 뒤 600 TCID₅₀의 구제역 바이러스를 접종하고 접종 1시간 후 배지를 교체하였다. 구제역 바이러스 접종 48시간 후 상층액을 수거하여 실시간 RT-PCR로 구제역 바이러스의 복제수를 측정하였다. 실시간 RT-PCR은 구제역의 3D 부분을 목적으로 하는 프라이머 센스5'-GGAACYGGGTTTAYAACTGTRAT-3'(서열번호 3), 안티센스 5'-CCTCTCCTTGCAGCCGTGGGA-3'(서열번호 4)와 프로브 5'-FAM-CCCADCGAGGTAAAGYGATCTGTA-TAMRA-3'(서열번호 5)와 ABI 7500 Real-time PCR system(Applied Biosystems)을 사용하여 실시하였다(Su-Mi Kim et al., Multiple shRNAs driven by U6 and CMV promoter enhances efficiency of antiviral effects against foot-and-mouth disease virus, 2010, Antiviral Research 87:307-317). 본 결과는 도 3에 나타내었다.

[0047]

도 3을 보면, Ad-porcine IFN α γ은 역가 값에 관계없이 Ad-porcine IFN-γ보다 우수한 구제역 바이러스 억제 효과를 나타내며, 1000TCID₅₀ 이하에서는 Ad-porcine IFN-α보다도 우수한 구제역 바이러스 억제 효과를 나타내고, 특히 100TCID₅₀에서는 Ad-porcine IFN-α 및 Ad-porcine IFN-γ와 비교하여 현저하게 우수한 구제역 바이러스 억제 효과를 제공함을 확인할 수 있다.

[0048]

[실시예 5] 재조합 아데노바이러스에 따른 구제역 바이러스 억제 효과 평가(생체 내 분석)

[0049]

본 실험을 위해 실험군당 15마리 또는 14마리(Ad-null 대조군)로, 총 59마리의 ICR 마우스 6일령 개체를 준비하고, 개체당 2×10⁷ TCID₅₀의 아데노바이러스를 접종하였다. 접종 24시간 후 구제역 바이러스를 250LD₅₀ 접종한 뒤 7일 동안 생존률을 관찰하였으며, 결과는 도 4에 나타내었다.

[0050]

도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이, 관찰 결과 초기인 3일째부터 Ad-porcine IFN α γ를 접종한 마우스 군(80% 생존률)이 Ad-porcine IFN-α(60% 생존률) 또는 Ad-porcine IFN-γ(33% 생존률) 접종군 보다 높은 생존률을 보였고, 접종 7일째에는 Ad-porcine IFN α γ이 약 40%의 생존률을 보인 반면, Ad-porcine IFN-α 과 Ad-porcine IFN-γ 접종군은 20% 대의 생존률을 보였다. 따라서 본 발명의 생산물인 Ad-porcine IFN α γ 접종시에 동일 역

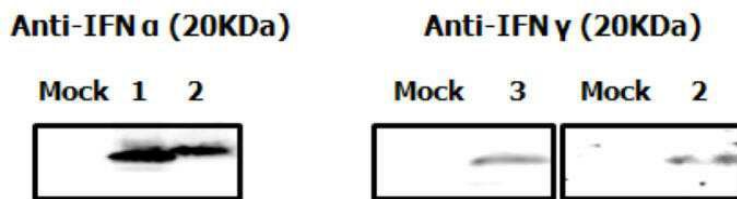
가의 인터페론을 따로 접종하였을 때보다 향상된 구제역 항바이러스 효과를 보인다는 것이 마우스 실험에서도 증명되었다.

도면

도면1



도면2



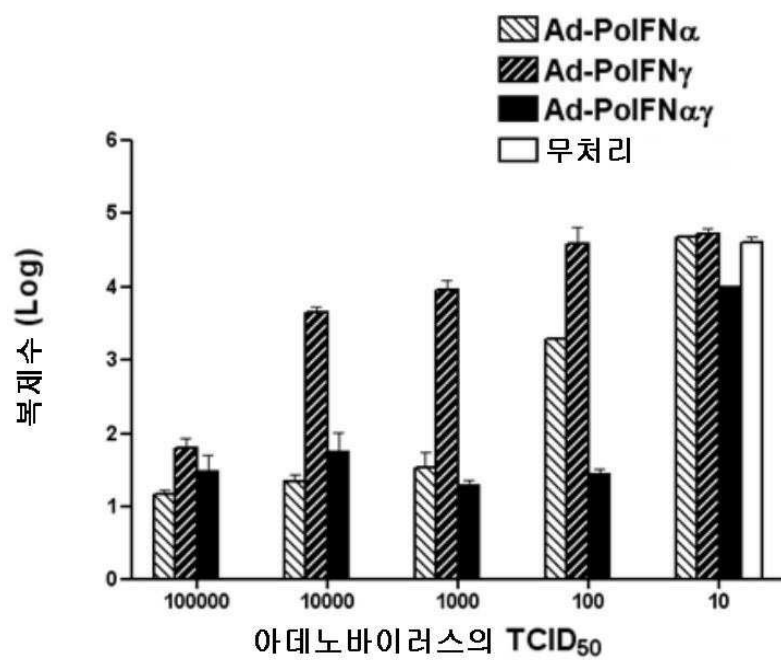
Mock: IBRS-2 세포

1: Ad-IFN α

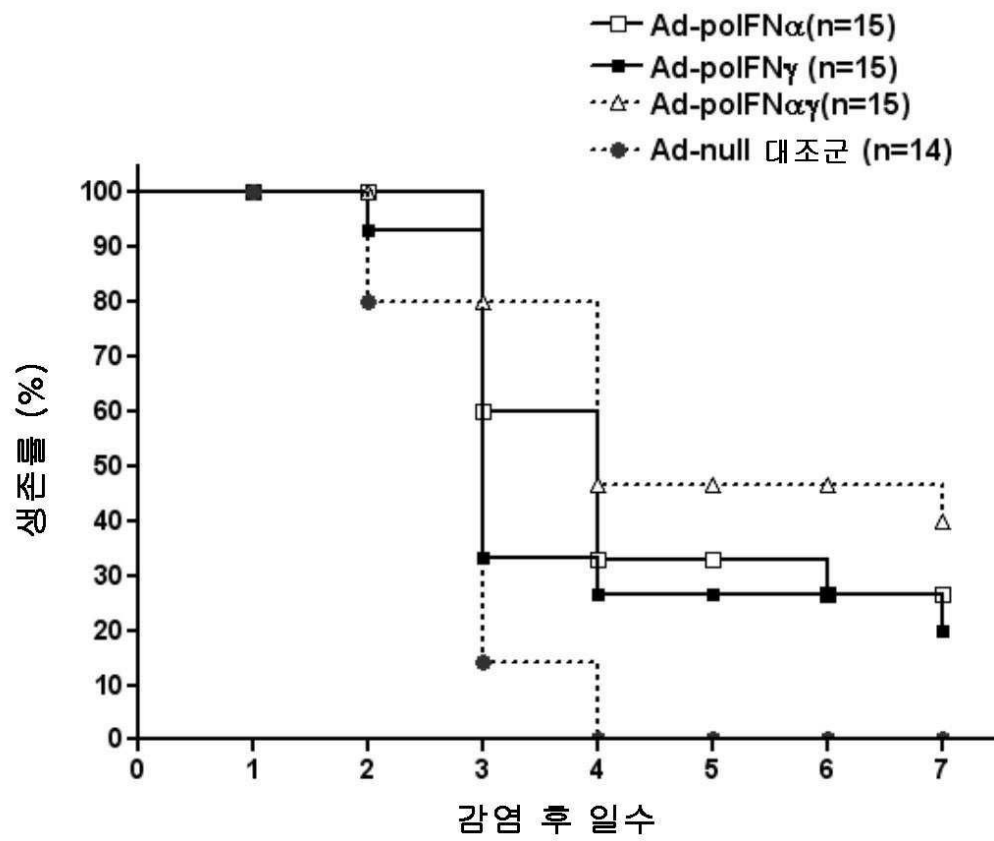
2: Ad-IFN γ

3: Ad-IFN γ

도면3



도면4



서열 목록

[서열목록 전자파일 첨부](#)