

## 설사 및 수포발생 육성유우에서 바이러스성 설사·점막병의 진단

이성효, 한수철\*, 이종오\*\*, 윤여백, 송희종\*, 채효석

전라북도 가축위생시험소, 전북대학교 생체안전성연구소\*, 수의과학연구소\*

## Diagnosis of bovine virus diarrhea-mucosal disease in breeding Holstein cows with diarrhea and vesicles

Sung-Hyo Lee, Soo-Chol Han\*, Joong-O Lee\*\*, Yea-Baek Yoon,  
Hee-Jong Song\*, Hyo-Seok Chai

*Chonbuk Veterinary Service Laboratory, Chonju, Chonbuk  
Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University\*  
National Veterinary Research Institute, RDA\*\**

### Abstract

The purpose of this study was to establish early diagnosis for bovine virus diarrhea-mucosal disease(BVD-MD). Two Holstein among 22 breeding cows were shown ulcer in the mouth and watery diarrhea. Diarrheal feces and ulcerous lesion of the mouth from 2 cows were sampled for detection of viral antigen.

BVD virus was isolated by inoculation of the samples to MDBK cells, and the cytopathic effects were observed in cultured MDBK cells which inoculated with virus isolates from the feces. Viral antigens were detected in the feces and ulcerous lesion by immunogold staining. The serum neutralization titers were shown 1 : 64 or greater in 8 blood samples by using BVD virus (NADL strain).

By the RT-PCR, using reverse primer 5'-ACTCCATGTGCCATGTACAG-3', forward primer 5'-ATGCCACAGTAGGACTAGC-3', 285 base pair band specific to BVD virus was detected.

In conclusions, the results of above tests which executed using the diarrheal feces and ulcerous lesion of the mouth and the isolates were conformed as BVD virus.

---

Key words : Breeding Holstein cow, BVD-MD viral antigen, Immunogold staining, Cytopathic effect, RT-PCR

## 서 론

소 바이러스성 설사·점막병(bovine virus diarrhea-mucosal disease, BVD-MD)은 BVD 바이러스가 원인체이며 발열, 백혈구감소증, 설사, 소화기점막의 병변, 선천성 이상, 유사산, 면역부전, 면역관용 등이 단독 또는 복합된 다양한 병태를 나타내고, 특히 어린소에서 심한 임상증상을 보이는 경우가 많아 세계 각국에서 소의 중요한 질병으로 다루고 있다<sup>1-3)</sup>. 또한 BVD 바이러스의 병원학적 특성으로 배양세포에 대한 세포변성작용에 따라 비세포변성과 세포변성주로 분류되고 있다<sup>3)</sup>.

BVD 바이러스는 RNA바이러스인 Togaviridae속하며 구형이고, 핵산은 helical구조이며 envelope를 가지고 있고, virion의 직경은 40~60nm의 크기이며, 바이러스 표면의 돌출부는 중화항체 및 cell receptor와 관련이 있는 것으로 보고 있으며<sup>2-3)</sup>, 동일 Pestivirus에 속하는 돼지 콜레라 바이러스<sup>4)</sup>나 면양의 border disease 바이러스<sup>5)</sup> 등과는 공통항원이 있다. BVD-MD는 세계 각국에서 발생되고 있으며<sup>3-10)</sup>, 국내에서는 1953년 여름부터 초겨울까지 경상남북도 지역에서 발생이 확인<sup>11)</sup>된 이래, 병원 바이러스는 1979년에 분리된 바 있다<sup>12)</sup>. 한편, 석과 서<sup>13)</sup>는 1987년 소, 돼지, 면양에서 소 바이러스성 설사병 바이러스에 대한 중화항체 분포조사시 검사대상의 소에서 41.6%가 혈중항체를 보유하고 있음을 확인하므로써 국내에서 이미 발생되고 있음을 알 수 있고, 한편 발병우로부터 BVD 바이러스의 분리 및 동정시험을 수행한 바 있다<sup>14)</sup>.

BVD 바이러스의 감염률은 혈청학적 진단법에 따르면 혈중항체 보유율이 증가되는 추세이고<sup>3,8,12,13,15)</sup>, 또한 국내에서는 근래에 비육우 등에서 소 rotavirus와 소 coronavirus에 의한 송아지 설사병의 발생이 많아 이에 대한 감별진단과 백신투여의 필요성도 절실히 요구되고 있다.

BVD 바이러스에 대한 백신개발을 위하여

Lee와 Gillespie<sup>9)</sup>는 조직배양에 의한 바이러스 증식성을, Coggins 등<sup>10)</sup>은 오리건주를 이용하여 attenuated virus vaccine을 개발하였다. 국내에서도 특이적 진단을 위한 방안으로 여등<sup>16)</sup>은 BVD 바이러스의 유전자 재조합 DNA clone을 작성하였고, Kweon 등<sup>17,18)</sup>은 세포독성을 나타내지 않는 바이러스주에 대한 biophysical 특성파악과, 또한 바이러스의 구조단백에 대한 단일항체를 개발 및 insect cell에서 BVD 바이러스의 envelope protein(E2)의 expression에 대한 연구<sup>19)</sup>를 수행하여 최신의 진단방법을 제시하고 있다. 한편 Stadler 등<sup>20)</sup>과 류 등<sup>21)</sup>도 이 질병을 진단할 수 있는 최신 진단기법을 제시하였다.

저자는 1997년 7월 관내 부안군 지역에서 젓소 육성우 53두를 사육하고 있는 농장에서 2두가 극심한 수양성 설사, 구강점막의 농포, 유연, 식욕절폐, 안구함몰 등의 임상증세를 보여 이의 원인 규명을 위한 재료를 의뢰받았다. 이 실험에서는 병원체의 신속한 동정을 위하여 역전사-효소중합연쇄반응(RT-PCR), 혈청학적 검색, 세포배양법에 의한 바이러스 분리 및 전자현미경 검사 등을 실시하여 BVD-MD로 확인하였으므로 그 결과를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 송아지에서 검사재료채취

생검재료는 환축의 잇몸에서 농포조직을, 기타 실험재료는 비즙 및 타액, 설사분변, 혈액(동거우 8두 포함) 등을 채취하였다.

### 2. Primers 제작

역전사-효소중합연쇄반응(RT-PCR)을 이용, BVD 바이러스의 untranslated region(UTR) gene을 증폭하기 위하여 UTR forward primer와 reverse primer 1쌍을 제작(DNA intern. Inc.) 하였으며<sup>20)</sup>, 증폭할 유전자의 size는 285bp가 되도록 설계하였다(Table 1).

Table 1. RT-PCR primers design from BVDV UTR gene

Primer	Length (mer)	Nucleotide sequence 5' to 3'	Expected product size
UTR-Forward P.	20	5'-ATGCCACAGTAGGACTAGC-3'	285bp
UTR-Reverse P.	20	5'-ACTCCATGTGCCATGTACAG-3'	

### 3. Total RNA 추출

가검물내에 존재하는 BVD 바이러스의 total RNA는 Sambrook 등<sup>22)</sup>의 방법에 준하여 추출하였다. 먼저 구강의 농포액 등의 가검물에 2배용량의 RNA추출액(ULTRASPEC-II, Biotecx Co)을 혼합하고 다시 동량의 chloroform을 첨가하여 15초간 진탕혼합하였다. 이 액을 5분간 ice내에서 보존한 후 4°C에서 15분간 12,000rpm으로 원심분리시키고 상층부에 존재하는 total RNA를 회수하였다. 회수된 total RNA를 정제하기 위하여 1/2용량의 isopropanol과 1/20용량의 RNA Tack<sup>TM</sup> resin을 첨가하여 혼합하였다. 이 혼합액을 12,000rpm으로 1분간 원심분리하여 RNA를 침전시킨 후 70% ethanol로 washing하였다. Ethanol은 진공원심분리기를 이용하여 증발시켰고, 건조된 RNA를 20 $\mu$ l의 diethylpyrocarbonate(DEPC) TE buffer에 녹인 후 -20°C로 보관하며 사용하였다.

### 4. cDNA Construction

cDNA를 제작하기 위하여 분리한 total RNA 10 $\mu$ l와 UTR reverse primer 1 $\mu$ l를 첨가한 후 37°C에서 5분간 반응시키고 ice내에 보존하였다. 여기에 cDNA sol(5x first strand buffer 4 $\mu$ l, 0.1M DTT 2 $\mu$ l, 10mM dNTP 1 $\mu$ l, RNase inhibitor 1 $\mu$ l, RTase 1 $\mu$ l)를 첨가하여 43°C에서 50분간 반응시켜 cDNA를 제작하였다.

### 5. 역전사-중합효소연쇄반응(RT-PCR)

제작된 cDNA를 이용하여 RT-PCR을 실시하였다. 반응액은 forward와 reverse primer를 각각 1 $\mu$ l, 10x PCR buffer 5 $\mu$ l, 10mM dNTP 1 $\mu$ l, template cDNA 5 $\mu$ l 그리고 Taq DNA polymerase 1.5IU (TAKARA Co.)를 혼합하였으며

여기에 증류수를 첨가하여 총량이 50 $\mu$ l가 되도록 하였다. 반응조건으로는 94°C에서 5분간 predenaturation을 실시한 후 denaturation, annealing, polymerization을 각각 94°C에서 30초, 50°C에서 30초, 72°C에서 1분간 30cycle을 수행하였고 72°C에서 5분간 postextension을 하였다. 유전자 증폭기는 Perkin-Elmer 9600(Perkin-Elmer Co., USA)을 사용하였다. 증폭된 유전자의 size를 확인하기 위하여 반응액 10 $\mu$ l를 1.5% agarose gel에서 30분간 전기영동을 실시하였고, ethidium-bromide 염색을 실시한 후, UV transilluminator로 관찰하였다.

### 6. 가검물로부터 BVD 바이러스 분리<sup>21,23)</sup>

구강의 농포 및 설사분변을 면봉으로 채취한 후 5ml의  $\alpha$ -MEM이 들어있는 스크류캡 시험관에 넣어 실험실로 냉장수송하였다. 신선 가검재료를 2,000g로 30분간 원심 후 상층액을 disposable filter(녹십자의료공업, A25B, 0.2 $\mu$ m)로 여과하여 얻어진 여액 1ml를 시험에 사용하고 나머지는 -20°C에 보존하였다. 바이러스 분리를 위하여 MDBK cell이 배양중인 culture flask (Costar, 75cm<sup>2</sup>)에 접종하여 3~4일간 배양하면서 세포변성효과(cytopathic effects, CPE)를 확인하였다. 이 때 CPE가 확인된 세포를 3회 동결 용해한 다음 2,000g에 20분간 원심침전시켜 얻은 상층액을 MDBK cell이 배양된 24-well tissue culture plate(Costar, USA)에 다시 접종하여 5% CO<sub>2</sub>배양기에서 5일간 배양하여 CPE를 관찰하였다.

### 7. 가검혈청의 바이러스 중화시험(S-VN test)

임상증상을 보이는 육성우 2두와 동거우 8두에서 분리한 혈청을 56°C에 30분 동안 비등

화시킨 후  $\alpha$ -MEM 배지에 2배 계단희석한 다음, 200TCID<sub>50</sub>/0.1ml의 BVD 바이러스(NADL주)와 혼합하여 동량의 MDBK cell( $1 \times 10^6$  cells/ml)을 넣고 배양하면서 매일 현미경으로 CPE 형성 유무를 관찰하였고, 접종 후 5일에 최종 판독하였다. 이 때 검사혈청을 첨가하지 않고 바이러스만을 접종하였던 세포배양을 대조로 비교하였다.

### 8. 가검물로부터 바이러스 입자 확인

설사분변으로부터 바이러스 입자를 확인하기 위하여 신선분변을 PBS(pH 7.4)로 10배 희석하고 10,000g로 30분간 원심 침전한 후 상층액을 수거하여 다시 100,000g로 3시간 원심침전시키고, 침전물에 소량의 증류수를 가하여 부유시킨 후 formvar coated carbon grid에 얹은 다음 1% phosphotungstic acid로 염색하여 전자현미경(H-7100FA, Hitachi, Japan)으로 관찰하였다. 이때 관찰되는 바이러스 입자가 BVD 바이러스임을 명확하게 확인하기 위하여 BVD 바이러스의 1차 항체를 반응시킨 다음 gold 입자를 이용한 면역전자현미경기법을 응용하였다.

## 결 과

### 1. 감염우의 임상증상

육성중인 젖소 송아지(환축, 12개월령, 250 kg)는 발병 20일전에 경기도 지역에서 구입하여 입식하였고, 예방접종은 하지 않았다. 임상증상은 식욕이 없고 죽과 같은 설사와 혈변, 잇몸과 구강내 충출혈, 농포 및 궤양형성, 침흘림, 안구함몰, 질점막의 충혈, 체온 38.8°C 등이 관찰되었다. 이때 기타의 동거우 8두 및 다른 육성우에서는 임상증상이 관찰되지 않았다.

### 2. MDBK cell 배양에서 BVD 바이러스 분리

구강의 농포 및 설사분변에서 바이러스 분리를 위하여 농축한 가검물을 배양중인 MDBK cell에 접종 배양한 바 CPE가 관찰되었다. 따라서 CPE가 관찰된 바이러스의 배양특성 및



Fig 1. Cytopathic effect noted in cultured MDBK cells.

분리를 위하여 배양하였던 세포를 3회 동결융해한 후 원심침전시켜 분리한 상층액을 동일 cell line에 접종하여 배양한 결과 CPE 형성을 재확인하였다 (Fig 1).

### 3. Immunofluorescent assay에 의한 혈중 VN 항체가

임상증상을 보이는 육성우 2두와 동거우 8두의 가검혈청을 비동화한 다음 2배 계단희석하고 여기에 동량의 200TCID<sub>50</sub>/0.1ml의 BVD 바이러스(NADL주)와 혼합처리하고, 이를 배양중인 MDBK 세포에 접종하여 배양하면서 CPE형성 유무를 관찰한 바 가검혈청 모두에서 64배 이상의 VN역가를 보였다.

### 4. 역전사-중합효소연쇄반응(RT-PCR)에 의한 BVD 바이러스의 항원 검색

가검물을 배양하여 분리한 바이러스, BVD 바이러스, 기지의 바이러스 및 표준분자량을 갖는 표지물에서 RNA를 각각 추출하여 RT-PCR을 실시한 결과, 285bp의 야외 BVD 바이러스 UTR gene이 증폭되는 것을 확인할 수 있었다(Fig 2).

### 5. 분변 재료로부터 바이러스 입자 증명

가검재료에서 바이러스 입자를 증명하기 위하여 전자현미경 관찰 시료를 제작하였고 여

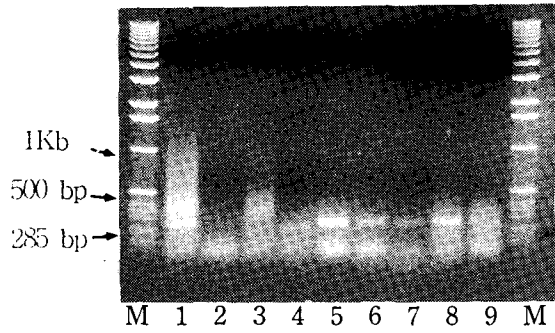


Fig 2. Electrophoretic analysis of RT-PCR products of the samples. Lane M : marker, lane 1 : feces-1, lane 2 : saliva, lane 3 : nasal discharge, lane 4 : feces-2, lane 5-7 : standard strain(106, 105, 104), lane 8-9 : correlated strains.

기에 BVD 바이러스에 대한 항체와 gold 입자를 부착시킨 바 gold 입자가 부착된 BVD 바이러스가 확인되었다 (Fig 3).

### 고 찰

BVD-MD의 진단은 동일 개체에서 채혈한 paired serum을 분리하여 혈중항체가의 변화를 확인하는 방법이 통상적으로 이용되고 있으며, 이때 혈청중화시험 및 간접형광항체법을 이용한 항체가의 측정법이 널리 쓰이고 있다<sup>2,13,20</sup>. 일반적으로 국내에서 사육하고 있는 성우에서는 대부분 BVD 바이러스에 대한 항체를 보유하고 있고<sup>13</sup>, 초유섭취 전의 송아지에서도 항체가 검출될 수 있어 혈청학적검사 즉 혈중항체가 측정은 병의 진단보다는 우군내의 면역수준을

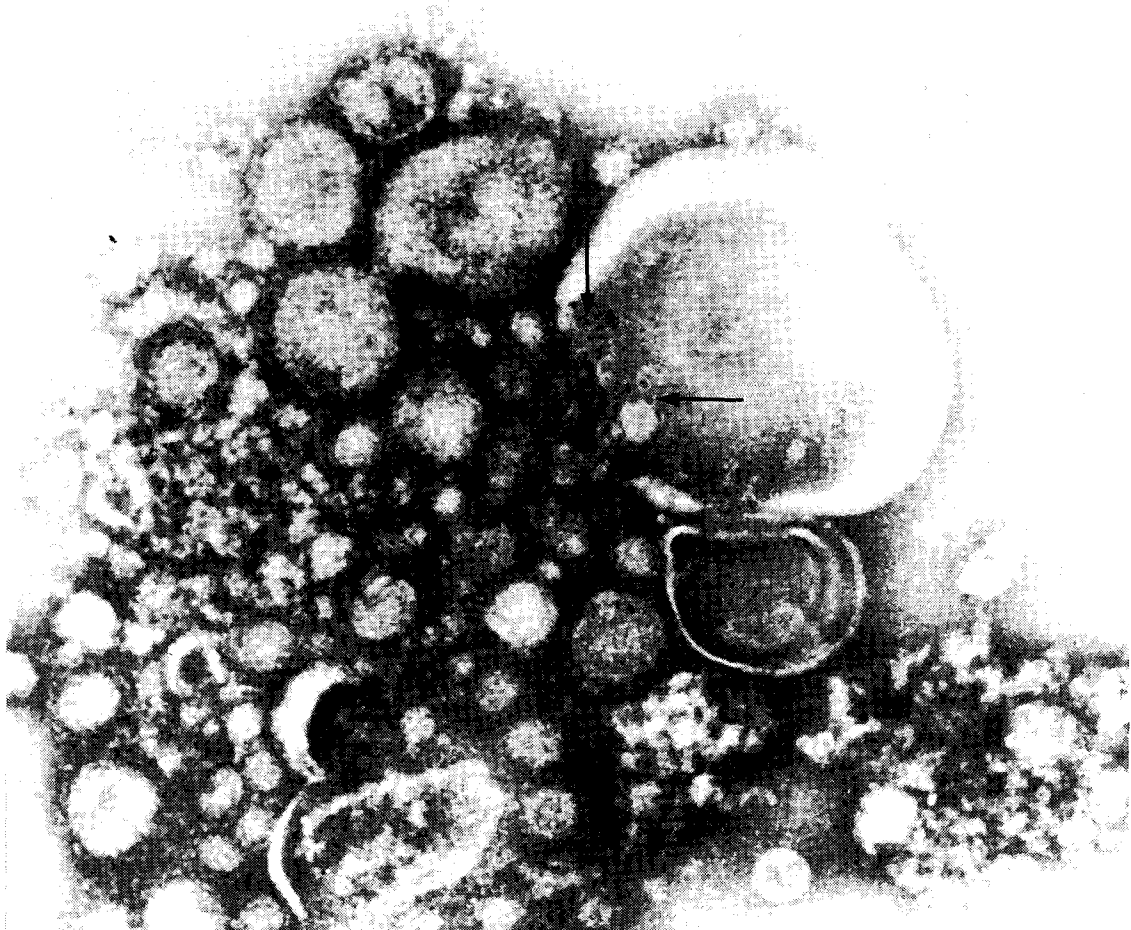


Fig 3. Immunogold attached BVD virus particles(arrow,  $\times 130,000$ ).

확인하여 질병상태를 파악하고 예찰목적으로 주로 이용되고 있다<sup>12,13,15,21</sup>). 또한 감염된 동일 개체로부터 2~3주 간격으로 채혈하여 항체가 4배 이상 상승되었을 경우에는 동일 바이러스의 감염임을 확인할 수 있다. 그러나 가축 위생시험소에서는 축주로부터 검진의뢰를 접하는 케이스 대부분이 임상증상이 발현된 상태이므로 단 1회에 혈액 및 기타 필요한 가검물을 채취하는 경우가 대부분이다. 서론에서 언급된 바와 같이 BVD-MD의 병태가 매우 다양하기 때문에 진단에 적합한 재료를 선별하여 채취하여야 되고, 혈청학적검사와 더불어 BVD 바이러스의 분리동정, 임상 및 병리학적 소견 등의 결과를 종합하여 최종 판정하여야 된다. 따라서 이 실험에서는 병성을 보인 젖소의 구강점막에 산재해 있는 미란, 궤양부위의 생검시료, 비점막, 타액, 비루, 설사분변 등에서 각각 검사재료를 채취하여 바이러스 분리를 시도하였다.

BVD 바이러스 분리주는 세포배양하였을 때 세포변성작용이 있는 것과 없는 것이 있다. NY-1주는 우터자피부근육세포 및 신세포에서 세포변성없이 증식한다<sup>9</sup>). 이와 유사한 유형은 Indiana 46주와 Saunders주를 우태자 신세포에 배양하였을 때에도 관찰된다<sup>10</sup>). 세포변성 작용이 없는 주는 흔히 1) 간접현상 2) ND virus 접종에 의한 증폭효과 및 3) 면역형광염색법에 의해 세포배양에서 쉽게 증명되고 있다<sup>9</sup>). 이 실험에서 분리된 BVD 바이러스는 MDBK세포주에서 초기배양하였을 때, 세포변성작용이 관찰되었고 (Fig 1), 임상증상이 나타나지 않았던 동거우 8두를 대상으로 혈중항체를 측정하였던 바 모두에서 64배 이상의 양성반응을 보였다.

한편 BVD 바이러스와 hog cholera (HC) 바이러스와의 항원적인 관련성은 면역확산법, 형광항체법 및 중화항체법 등에 의해 교차반응이 있음으로써 알 수 있다<sup>34</sup>). 또 돼지가 HC 바이러스와 BVD 바이러스의 어떤 strain에 노출될 때는 이들 두 바이러스에 대한 중화항체를 형성함도 알려져 있으며, 또 BVD 바이러스로 면역된 돼지는 병원성 HC바이러스로 공격하였을 때 방어할 수도 있다<sup>2-4</sup>). 일본에서는 HC의 박멸대책시 HC 바이러스 백신을 접종하고 BVD

바이러스 백신을 투여하지 않았음에도 불구하고 BVD 바이러스에 대한 항체가 출현함을 확인하고, 이들 바이러스간에 공통항원으로 작용하는 항원결정기(epitopes)가 있어 면역학적 반응을 보인 것으로 표현하였다<sup>24</sup>). 따라서 HC와 BVD-MD의 정확한 감별진단을 위해서는 혈청학적 진단은 물론 PCR법에 의한 진단이 동시에 이루어져야만 한다. 본 실험에서는 BVD 바이러스 특이 primer를 이용하여 RT-PCR을 실시한 바 285bp에 특이적인 band를 확인(Fig 2)하였고, 또한 혈중항체의 확인 및 immunogold particle을 부착시키는 면역전자현미경 기법으로 바이러스 입자를 확인하여 진단하였다.

본 실험은 전국적으로 분포되어 있는 가축위생시험소에서 가축질병 진단시에 교차반응을 보이는 바이러스의 감염을 효과적으로 진단할 수 있는 실험실적 기법의 기술축적이 선행되어야 하겠기에 이의 기술습득을 위한 과정으로 BVD-MD의 진단을 다각적으로 실시하게 되었다.

앞으로 질병유발 바이러스에만 각각 특이적으로 반응할 수 있는 단클론성 항체를 제작할 필요성이 강조된다<sup>24</sup>). 즉 이들 바이러스에만 특이적으로 반응하는 단클론항체가 개발되면 PCR기법을 병행하거나 또는 가검물에 형광물질이 결합된 단클론항체를 이용한 직접 및 간접 면역형광염색법으로 손쉽게 병인학적 진단을 할 수 있게 되기 때문이다.

## 결 론

바이러스성 설사-점막병 (BVD-MD)이 상재화되어 그 결과 경제적 손실이 극심하다. 따라서 이의 신속하고 정확한 진단이 실험실적으로 이루어져야만 한다. 저자는 관내 젖소사육농가에서 극심한 수양성 설사 및 혈변, 구강점막의 농포, 유연, 식욕절폐, 안구함몰 등 BVD-MD 증상을 보이는 케이스를 접하고 바이러스의 신속한 분리동정을 위하여 혈청학적 검색, 세포배양법에 의한 세포변성효과 및 바이러스 분리, 전자현미경적 검색, RT-PCR 등을 실시하였다.

육성 송아지 22두 중 동일사육사에 속해있는

8두의 송아지의 BVD 바이러스에 대한 항체가는 1 : 64 이상으로 양성반응을 보였다. 또한 구강의 농포 및 설사 분변 재료를 배양중인 MDBK cell에 접종한 결과 세포변성효과가 관찰되었으며, 계대배양하여 BVD 바이러스를 분리하였다.

분변시료를 대상으로 BVD 바이러스에 대한 표준항체를 이용한 immunogold염색을 실시하여 바이러스에 부착된 gold particle을 확인하였다. 가검물로부터 분리한 바이러스를 RT-PCR을 적용한 바 BVD 바이러스에 특이적으로 반응하는 285bp band를 확인하였다.

이상의 결과로 임상증상을 보였던 육성우들은 BVD 바이러스에 의한 소 설사-점막병으로 진단되었다.

### 참고문헌

1. 최원필, 송희중, 김순재 등. 1997. 수의전염병학 (개정판). 수의전염병학교수협의회, 경북대학교 출판부. 32-35.
2. Timoney JF, Gillespie JH, Scott FW, et al. 1988. *Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals*. 8 ed, Comstock Publishing Assoc. Ithaca : 729-774.
3. Kobrak A. 1997. Bovine diarrhea virus : an update. *Rev Argent Microbiol* 29(1) : 47-61.
4. Gutelkunst DE, Malmquist WA. 1963. Separation of a soluble antigen and infectious particles of bovine viral diarrhea virus and their relationship to hog cholera. *Can J Comp Med* 28 : 19-20.
5. Tijssen P, Pellerin C, Lecomte J, et al. 1996. Immunodominant E2(gp53) sequences of highly virulent bovine viral diarrhea group II viruses indicate a close resemblance to subgroup of border disease viruses. *Virology* 217(1) : 356-361.
6. Graham DA. 1997. Standardization of enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA)

for quantitative estimation of antibodies specific for infectious bovine rhinotracheitis virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza-3 virus, and bovine diarrhea virus. *J Vet Diagn Invest* 9(1) : 24-31.

7. Paton D. 1997. Establishment of serial persistent infections with bovine diarrhoea virus in cattle and sheep and changes in epitope expression related to host species. *Arch Virol* 142 (5) : 929-938.
8. Shimizu M, 정운익. 1992. Bovine diarrhoea-mucosal disease virus의 태아감염과 점막병. 대한수의사회지 28(12) : 705-709.
9. Lee KM, Gillespie JH. 1957. Propagation of virus diarrhea virus of cattle in tissue culture. *Am J Vet Res* 18 : 952-953.
10. Coggins L, Gillespie JH, Robson DS, et al 1961. Attenuation of virus diarrhea virus(strain Oregon C24V) for vaccine purposes. *Cornell Vet* 51 : 540-545.
11. 이현수, 이택수, 김동성 등. 1954. 영남일대에 발생한 축우의 전염성 하리증에 대하여. 농림부 중앙가축위생연구소 연구보고 2 : 11-22.
12. 이상범, Davis CH, 김길수 등. 1978. 도입 육우 능력검정. 국립종축장 사업보고서 78 : 490- 500.
13. 석호봉, 서익수. 1987. 한국에서 소 바이러스성 설사병(BVD)에 관한 연구. 2. 소, 돼지, 면양에서 BVD 바이러스 중화항체 분포조사. 서울대학교 수의대논문집 12 : 63-81.
14. 석호봉, 서익수. 1987. 한국에서 소 바이러스성 설사병(BVD)에 관한 연구. 1. 발병우로부터 BVD 바이러스 분리 및 동정시험. 서울대학교 수의대논문집 12 : 151-169.
15. 배상호, 오명호, 김홍집 등. 1994. 강릉지역 축우 bovine virus diarrhea 발생 보고. 대한수의사 회지 30(6) : 345-350.
16. 여상건, Cho HJ, Masri SA. 1992. 소 바이러스성 설사병 바이러스의 유전자 재조합 DNA clone의 작성에 관한 연구. 대한수의학회지 32(3) : 389-398.

17. Kweon CH, Anthony CE, Woo HJ. 1992. Biophysical characteristics of a noncytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Korean J Vet Res* 32(1) : 77-8
18. Kweon CH, Chun ZY, Woo HJ. 1992. Monoclonal antibodies against structural proteins of bovine viral diarrhoea virus. *Korean J Vet Res* 32(1) : 83-90.
19. Kweon CH, Yoon YD, An SH, et al. 1997. Expression of envelope protein(E2) of bovine viral diarrhoea virus in insect cells. *J Vet Med Sci* 59(5) : 415-419.
20. Stadler HP, Strasser M, Meier P, et al. 1996. PCR : a look behind the scenes at bovine viral diarrhoea virus. *Schweiz Arch Tierheilkd* 138(2) : 63-66.
21. 류영수, 박최규, 장정호. 1997. 가축질병진단. 이공 World, 서울. 143-150.
22. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. 1989. *Molecular cloning. A laboratory manual*. 2 ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1.1-18.88.
23. 채효석. 1997. 바이러스 실험법. 문정사, 전주 : 23-48.
24. Nishimori T. 1996. Production of monoclonal antibodies against classical swine fever virus and their use for antigenic characterization of Japanese isolates. *J Vet Med Sci* 58(7) : 707-710.