

## 경기도에서 채집한 *Apodemus peninsulae*에서 한탄바이러스 분리와 유전학적 연구

고려대학교 의과대학 미생물학교실<sup>1</sup>, 고려대학교 바이러스병연구소<sup>2</sup>,  
고려대학교 대학원<sup>3</sup>

송기준<sup>1,2</sup> · 김용수<sup>3</sup> · 이용주<sup>1,2</sup> · 송진원<sup>1,2</sup> · 강주일<sup>1,2</sup> · 백락주<sup>1,2\*</sup>

=Abstract=

### Isolation and Genetic Study of Hantavirus from *Apodemus peninsulae* Captured in Yeuncheon-gun, Kyunggi-do

Ki-Joon Song<sup>1,2</sup>, Yong Soo Kim<sup>3</sup>, Yong Ju Lee<sup>1,2</sup>, Ju Il Kang<sup>1,2</sup>,  
Jin-Won Song<sup>1,2</sup> and Luck Ju Baek<sup>1,2\*</sup>

Department of Microbiology<sup>1</sup>, College of Medicine, The Institute for Viral Diseases<sup>2</sup>,  
Graduate School of Korea University<sup>3</sup>, Korea University, Seoul 136-705, Korea

Hantaviruses are distributed in rodent population world-widely even in geographical areas where hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) has not been reported. Various species of Family Muridae and Arvicolidae serve as the natural reservoirs of hantaviruses. Hantaan virus, Seoul virus, Puumala virus, Prospect Hill virus, Sin Nombre virus and New York virus are members of genus Hantavirus and isolated from lungs of *A. agrarius*, *R. norvegicus*, *C. glareolus*, *M. pennsylvanicus*, *P. maniculatus* and *P. leucopus* respectively. This experiment was intended to find the distribution of hantavirus infection among wild rodents and isolate the hantavirus from lung tissue of seropositive *Apodemus peninsulae*, and compared the nucleotide and amino acid sequences with prototype of hantaan virus 76-118 strain. Hantaviral sequences were amplified from lung tissues of *A. peninsulae* by reverse-transcriptase polymerase chain reaction. Alignment and comparison of the 324 nucleotide of G2 region of M-genomic segment diverged 4.6% and 0% at the nucleotide and amino acid levels, and complete N protein-coding region of S-genomic segment diverged 3.7% and 1.4% nucleotide and amino acid levels, respectively. This is the report to spill-over on the hantaan virus from *A. agrarius* to *A. peninsulae* in Korea.

**Key Words:** Hantavirus, Hantaan virus, *Apodemus peninsulae*

### 서 론

한타바이러스 (hantavirus) [12,14]는 3개의 분절 (L, M, S)로 구성돼 있는 RNA 바이러스이며 분류학상 분야비리대과에 속한다 [16,22,23]. 신증  
접수 : 1998년 11월 24일

\*책임저자: 백락주, 서울 성북구 안암동 5가 126-1 고려대학교 의과대학 미생물학교실, 전화번호: 02-920-6168, FAX: 02-923-3645, e-mail: baekmicr@kucnx.korea.ac.kr

후출혈열 (Hemorrhagic fever with renal syndrome) [5]의 원인균인 한타바이러스의 자연계 숙주동물은 몇몇 Murid과와 Arvicolid과의 들쥐 [7,21, 27]가 알려져 있다. 한타바이러스속에 속하는 대표적인 바이러스는 한탄바이러스 (Hantaan virus) [13], 서울바이러스 (Seoul virus) [11], 푸말라바이

러스 (Puumala virus) [4,20], 프로스펙트힐바이러스 (Prospect Hill virus) [15], 신희브레바이러스 (Sin Nombrae virus)와 뉴욕바이러스 (New York virus) [6,19,25]가 알려져 있으며 이들은 등줄쥐 (*Apodemus agrarius*), 집쥐 (*Rattus norvegicus*), 대륙밭쥐 (*Clethrionomys glareosus*), 갈밭쥐 (*Microtus pennsylvanicus*), 사슴쥐 (*Peromyscus maniculatus*) 그리고 흰가슴사슴쥐 (*Peromyscus leucopus*)의 폐조직에서 분리되었다. 우리나라에 서식하고 있는 설치목 (Order Rodentia)에는 쥐과 (Family Muridae), 다람쥐과 (Family Sciuridae), 비단털쥐과 (Family Cricetidae), 뛰는쥐과 (Family Dipodidae)에 속하는 14속 18종이 알려져 있다 [1]. 한타바이러스의 숙주동물인 등줄쥐는 쥐과에 속하며 등에 검은 줄이 있는것이 특징이다. 서식지는 경작지나 야산에서 가장 흔히 볼수 있는 야생들쥐로 우리나라 들쥐의 74%를 차지하고 있다. 등줄쥐와 같은 속에 속하는 흰넓적다리붉은쥐 (*Apodemus peninsulae*)는 등에 줄이 없고, 귀가 크고 뒷다리가 길며 농경지에도 살지만 주로 고도가 높은 산악지대에서 서식하고 있다. 갈밭쥐 (*Microtus fortis*)는 건조한 곳을 싫어하여 주로 습지에서 서식하고 있다. 땃쥐 (*Crocidura suaveolens*)는 식충목에 속하며 몸은 가늘고 작으며 주둥이가 길다. 국내에서는 등줄쥐와 집쥐에서 한타바이러스와 서울바이러스가 분리 보고되었으나 이외에 여러종의 들쥐가 서식하고 있기 때문에 다른 종의 들쥐도 한타바이러스를 가지고 있을 가능성이 있으나, 흰넓적다리붉은쥐의 한타바이러스 감염이나 바이러스 분리에 대한 보고는 없었다.

이에 본 연구는 국내에 서식하고 있는 흰넓적다리붉은쥐의 한타바이러스 감염조사와 바이러스 분리를 위하여 경기도 연천군, 강원도 홍천군, 충남 예산군, 충북 음성군, 전북 무주군에서 여러종의 들쥐들을 채집하였고, 이중에 흰넓적다리붉은쥐를 대상으로 각종 한타바이러스 항원을 이용하여 일차적으로 간접형광항체법으로 항체검사를 실시하여 한타바이러스 감염상태를 조사하였고, 이중에서 항체양성인 흰넓적다리붉은쥐의 폐조직을 Vero E6 세포에 접종, 계대배양하여 바이러스 분리를 시도하였다. 또한 PCR (polymerase chain reaction)법으로 증폭된 M segment와 S segment의 염기서열과 아미노산을 분석하고 기존의 알려진 한타바이러스와의 유전학적 유연관계를 규명하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 야생들쥐 채집

야생들쥐는 신증후출혈열 환자 발생 보고가 있는 경기도 연천군, 충남 예산군, 충북 음성군, 전북 무주군과 강원도 홍천군에서 채집하였다. 채집기간은 1995년 9월부터 1997년 6월까지이며 농경지와 산림지역에서 채집하였다. 흰넓적다리붉은쥐를 생포하기 위하여 Sherman trap을 사용하였으며 채집된 들쥐는 동물실험실로 이송하여 혈청과 장기를 무균적으로 채취하여 검사시까지 -70℃ 냉동고에 보관하였다.

### 2. 혈청검사용 항원제작

정상 Vero E6 세포를 T-75 배양기에 2일간 배양하고 5가지 한타바이러스 (한타바이러스, 서울바이러스, 푸말라바이러스, 프로스펙트힐바이러스, 뉴욕바이러스)를 각각 일정량 접종하고 7~12일간 CO<sub>2</sub> 배양기에서 증식시킨 후 일정량의 세포를 10 well spotted slide에 부착시켜 항원으로 제작하였다.

### 3. 항체검사

야생들쥐의 항체검사는 간접형광항체법을 이용하였다. 항원 슬라이드를 아세톤으로 7분간 고정하고 1:16으로 희석한 각각의 혈청을 항원에 25μl씩 가하고 37℃에서 30분간 반응 후 PBS에서 60회, 증류수에서 30회 흔들어 세척하였다. 건조 후 FITC-conjugated goat anti-mouse IgG (ICN Co.)를 일정량 가하여 같은 방법으로 반응시킨 후 형광현미경 (zeiss, Axioscop)하에서 한타바이러스로 감염시킨 Vero E6세포의 세포질내에 특이형광반점을 관찰하여 한타바이러스에 대한 감염유무를 판정하였다. 양성인 혈청은 4배 계단희석하여 반응시킨 후 특이형광반점이 나타나는 최고희석배수를 항체가로 정하였다.

### 4. 바이러스 분리

한타바이러스에 대한 항체양성인 흰넓적다리붉은쥐 (*A. peninsulae* 95-2)의 폐조직을 10% 용액으로 만들고, T-25 flask에서 배양한 정상 Vero E6 세포에 1 ml의 폐조직 용액을 접종하고 90분간 흡착시켰다. 그리고 5% DMEM 용액 4 ml를 첨가하고 약 2주일 간격으로 계대배양하면서 한타

바이러스의 증식을 간접형광항체법과 RT-PCR 방법으로 검사하였다.

5. 폐조직에서 RNA 분리 및 RT-PCR

1995년 9월 경기도 연천군에서 채집한 흰넓적다리붉은쥐 (*A. peninsulae* 95-2)의 폐조직에서 전체 RNA를 추출하여 RT-PCR 방법으로 바이러스 존재여부를 확인하였다. 폐조직으로부터 전체 RNA는 Trizol LS (Gibco BRL)를 이용하여 제시된 방법으로 분리하였고 바이러스 RNA에 대한 cDNA는 Superscript II reverse transcriptase (GIBCO BRL Grand Island, N.Y., USA)를 사용하여 42°C에서 50분간 반응시켜 합성하였다. PCR 반응은 hantaan virus 76-118 strain의 염기서열에 근거하여 합성된 primer를 이용하여 2차에 걸친 nested PCR법으로 원하는 부위를 증폭하였다. M segment의 G2 단백질 유전자의 아미노말단 부위의 324bp를 PCR하기 위해 사용된 primer는 1차 PCR에는 G2F1 (5'-TGGGCTGCAAGTGC-3')과 G2-2 (5'-ACATGCTGTACAGCCTGTGCC-3')가 사용되었고, 2차 PCR에서는 G2-1(5'-TGGGCTGCAAGTGCATCAGAG-3')과 G2-4(5'-ATGGATTACAACCCCAGCTCG-3')이 사용되었다. S segment는 전체를 RT-PCR방법으로 증폭하여 pT7Blue(R) vector (Novagen)에 TA cloning하였다. cDNA를 만드는데 HTS1 (5'-TAGTAGTAGACTCCCTAAA-3') primer를 사용하였고 PCR에서는 HTS1과 HTS2 (5'-TAGTAGTATGCTCCCTAAAA-3')를 사용하였다. 증폭된 DNA는 Wizard purification system을 사용하여 0.8% agarose gel에서 정제하였다. 정제

된 S segment는 pT7Blue(R) vector (Novagen)에 cloning하였다.

6. 염기서열 분석

폐조직에서 증폭된 PCR 산물의 염기서열 분석은 ABI PRISM™ Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (PERKIN ELMER)를 이용하여 반응시킨 후, ABI PRISM™377 DNA Sequencer로 염기서열을 판독하였다. LaserGene program (DNASTAR, Madison, WI)을 사용하여 기존의 한타바이러스와 염기서열과 아미노산서열의 차이를 확인하였다.

결 과

1. 채집한 야생들쥐의 한타바이러스 감염율

1995년 9월부터 1997년 6월까지 채집한 들쥐는 총 394수이었으며 한타바이러스에 대한 감염율은 등줄쥐가 18.3% (54/295), 흰넓적다리붉은쥐는 13.2% (5/38), 대륙밭쥐는 10% (4/40), 밭쥐는 7.1% (1/14)이었으며 갈밭쥐와 생쥐에서는 항체가 증명되지 않았다 (Table 1).

2. 채집지역별 흰넓적다리붉은쥐의 한타바이러스 감염

경기도 연천군, 강원도 홍천군, 전북 무주군에서 채집한 흰넓적다리붉은쥐에서는 한타바이러스의 감염을 증명할 수 있었으나 충북 음성군에서 채집한 흰넓적다리붉은쥐는 1수뿐이었으나 감염을 증명할 수 없었다 (Table 2).

Table 1. Seroprevalence of hantavirus infection in indigenous wild rodents captured in Korea, Oct. 1995 - Sep. 1997

Species	No. of antibody positive / No. of serum tested to				
	HTNV	SEOV	PUUV	PHV	NYV
<i>Apodemus agrarius</i>	54/295	31/295	20/295	4/295	6/295
<i>Apodemus peninsulae</i>	5/38	4/38	3/38	0/38	0/38
<i>Clethrionomys regulus</i>	4/40	3/40	3/40	3/40	2/40
<i>Microtus fortis</i>	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
<i>Mus musculus</i>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<i>Crocidura lacitura</i> *	1/14	0/14	0/14	0/14	0/14

HTNV: prototype hantaan virus strain 76-118, SEOV: Seoul virus strain HR 80-39, PUUV: Puumala virus strain Hallnass B-1, PHV: Prospect Hill virus strain 405, NYV: New York virus isolated from *Peromyscus leucopus*, \*: Nonrodent species

3. 흰넓적다리붉은쥐 혈청의 한타바이러스에 대한 교차반응

흰넓적다리붉은쥐 38수중 5수가 한타바이러스에 대한 항체양성이었으며 이중 대부분은 서울

바이러스와 교차반응이 있었고 일부는 푸말라바이러스, 프로스펙트힐바이러스, 뉴욕바이러스와도 교차반응이 있었다. 한타바이러스에 대한 항체가 1:16부터 1:1,024까지 다양하게 분포하였다 (Table 3).

**Table 2.** Seroepidemiologic survey of *Apodemus peninsulae* for hantavirus infection in Korea, Oct. 1995 - Jun. 1997

Area	Date of collection	Species	No. of antibody positive / no. of serum tested to				
			HTNV	SEOV	PUUV	PHV	NYV
Kyunggi-do Yeonchon-gun	Nov. 1995	<i>Apodemus peninsulae</i>	2/2	2/2	2/2	0/2	0/2
Kangwon-do Hongchon-gun	Apr. 1996	<i>Apodemus peninsulae</i>	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Chungbuk-do Umsung-gun	Oct. 1996	<i>Apodemus peninsulae</i>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Chunbuk-do Muju-gun	Oct. 1996	<i>Apodemus peninsulae</i>	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Chunbuk-do Muju-gun	Apr. 1997	<i>Apodemus peninsulae</i>	2/8	1/8	0/8	0/8	0/8
Kangwon-do Hongchon-gun	Jun. 1997	<i>Apodemus peninsulae</i>	1/7	1/7	1/7	0/7	0/7

**Table 3.** Serological cross-reactivity of *Apodemus peninsulae* sera to hantaviruses by IFA

Code No.	Immunofluorescent antibody titers to				
	HTNV	SEOV	PUUV	PHV	NYV
<i>A. peninsulae</i> 95-1	256	256	256	256	16
<i>A. peninsulae</i> 95-2	1,024	1,024	256	64	256
<i>A. peninsulae</i> 97-6	16	-	-	-	-
<i>A. peninsulae</i> 97-7	16	16	-	-	-
<i>A. peninsulae</i> 97-17	256	256	16	-	-

IFA antibody titers are expressed as reciprocals of highest serum dilution yielding positive reaction

**Table 4.** Isolation of hantavirus from lung tissue of *Apodemus peninsulae* 95-2 in vero E6 cells

Passage No.	Cumulative days postinoculation	Hantavirus detection	
		IFA	RT-PCR
1	14	-	ND
2	28	+	(20%)
3	39	++	(60%)
4	52	+++	(80%)
5	66	+++	(80%)
6	80	+++	(80%)
7	94	++++	(90%)

Vero E6 cells inoculated with 1 ml of 10% lung suspension from hantavirus seropositive *Apodemus peninsulae* captured on Yeonchon-gun, Kyunggi-do. Hantaviral antigen were detected by the indirect immunofluorescent antibody technique., ND: not done

**Table 5.** Nucleotide and amino acid sequence homologies of the 324 nucleotide region of M segment between Hantaan virus and isoalte from *A. peninsulæ* 95-2

Virus strain	G2 glycoprotein (%)	
	324 nt	108 aa
HTNV 76-118	100	100
<i>A. pen</i> 95-2	95.4	100

#### 4. 바이러스 분리

흰넓적다리붉은쥐의 폐조직을 접종한 Vero E6 세포를 약 2주일 간격으로 계대배양하면서 한타바이러스의 증식을 조사하였는데 (Table 4), 2차 계대배양 세포에서 약 20%의 세포가 항원 양성이었으며 7대에서는 약 90% 이상의 세포가 바이러스에 감염되어 있어 바이러스를 분리할 수 있었다.

#### 5. 염기서열 및 아미노산서열 분석

*A. pen* 95-2 폐조직으로부터 nested PCR법으로 증폭된 M segment mRNA 1991 -2321 사이를 Sequencing한 결과 76-118 strain과 nucleotide 수준에서 총 324bp 중 15bp 차이로서 약 4.6%차이를 보였고, 아미노산 수준에서는 차이를 보이지 않았다 (Table 5). S segment 전체를 Sequencing한 결과 76-118 strain과 nucleotide 수준에서는 총 1696bp 중 62bp 차이로서 약 3.7% 차이를 보였고, 아미노산 수준에서는 총 429 아미노산 중 6 아미노산 차이로 약 1.4% 차이를 보였다 (Figure 1). 특징적인 것은 nucleocapsid protein의 변이위치가 아미노말단 부위에 집중되어 있었다.

### 고 찰

신증후출혈열의 병원체는 1976년 이등에 의해 최초로 분리되었고 한타바이러스라고 명명하였다. 이후 이 바이러스에 대한 연구가 세계적으로 활발히 진행되어 왔으며 분류학적으로 분야비리데과 (family Bunyaviridae) [28]에 속하는 한타바이러스속 (genus Hantavirus)은 한타바이러스, 서울바이러스, 푸말라바이러스, 프로스펙트힐바이러스, 신놈브레바이러스가 대표적으로 이 외에도 토타팔리암바이러스, 벨그레이드 혹은 도브

라바바이러스 [2,8], 타일랜드바이러스, 리키바이러스 그리고 이외에 유사한 바이러스들이 여러 종의 들쥐에서도 분리 보고 [10,18,21,26]되고 있으며 또한 혈청학적으로 증명되었으며 [9,24], 1993년부터 미국에서 발생하고 있는 페렴성출혈열의 원인바이러스는 신놈브레바이러스와 뉴욕바이러스로 명명되었다. 지금까지 신증후출혈열은 한타바이러스에 감염된 들쥐의 대,소변을 통해 분비되는 바이러스가 공기감염을 일으키는 것으로 알고 있었으나 1996년에는 남미 (우루과이, 알젠티나, 볼리비아, 파라과이)에서 발생하고 있는 신증후출혈열은 22명 (야외감염 5명, 단독주택 거주자 8명, 환자와 접한 이웃사람 4명, 의사 5명)의 입원환자중 12명이 사망하였다 [17]. 특이한 것은 이때 치료를 담당했던 의사나 환자를 방문한 가족에 감염되어 사망하는 사례가 발생하였다. 이는 사람에서 사람으로 직접감염을 일으키는 병원성과 전파경로가 다른 바이러스로 알려지고 있다. 원인 바이러스는 안데스산맥에서 채집한 쌀쥐 (*Oligoryzomus longicaudatus*)에서 바이러스를 분리하여 안데스바이러스 (Andes virus)라고 명명하였다. 이 바이러스는 이미 알려진 *Oligoryzomus microtis*에서 분리한 Rio Mamore virus와 유사하며 [17], 또한 미국 남부에서 분리된 Bayou virus와도 유사한 것으로 밝혀지고 있다. 설치류는 포유류 전체 종의 40% (30과 390속 1703종)가 속하는 그룹으로 우리나라에 서식하고 있는 설치목 (Order Rodentia)에는 쥐과 (Family Muridae), 다람쥐과 (Family Sciuridae), 비단털쥐과 (Family Cricetidae), 뛰는쥐과 (Family Dipodidae)에 속하는 14속 18종이 알려져 있다.

본 실험에 사용한 흰넓적다리붉은쥐 (*Apodemus peninsulæ*)는 우리나라에서 두번째로 흔한 들쥐로서 농경지에서는 찾아보기 드물고, 고도가 600미터 이상인 산림지역에서 흔히 볼 수 있다. 흰넓적다리붉은쥐에 대한 한타바이러스 감염에 대한 혈청학적 연구는 1996년에 백등에 의해 처음 보고되었으나 [3] 바이러스의 분리나 유전학적 연구는 없었다. 1995년 경기도 연천군에서 채집한 *Apodemus peninsulæ* 95-2에서 분리한 바이러스는 국내에서 알려져 있는 한타바이러스의 염기서열과 아미노산에서 많은 차이를 보이지 않았다. 즉 M 절편의 일부를 Sequencing한 결과 76-118 strain과 nucleotide 수준에서는 총 324bp 중 15bp 차이로서 약 4.6%차이를 보였고 아미노산

Majority	MATMEELQREINAHEGQLV I ARQKVRDAEKQYEKDPDELNKRALTDREGVAVSIQA KIDE	10	20	30	40	50	60
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	LKRLADRIA TGNL GKEQDPTGV EPGDHLKER SMLSYGNVLDLNLHLDI DEPTGQTADWL	70	80	90	100	110	120
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	SIVVY L T S F V V P I L L K A L Y M L T T R G R Q T T K D N K G A R I R F K D D S S F E D V N G I R K P K H L Y V S	130	140	150	160	170	180
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	L P N A Q S S M K A E E I T P G R Y R T A V C G L Y P A Q I K A R Q M I S P V M S V I G F L A L A K D W S D R I E Q W L	190	200	210	220	230	240
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	I E P C K L L P D T A A V S L L G G P A T N R D Y L R Q R Q V A L G N M E T K E S K A I R Q H A E A A G C S M I E I E	250	260	270	280	290	300
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	S P S S I W V F A G A P D R C P P T C L F I A G I A E L G A F F S I L Q D M R N T I M A S K T V G T S E E K L R K K S S	310	320	330	340	350	360
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	F Y Q S Y L R R T Q S M G I Q L D Q R I I V L F M V A W G K E A V D N F H L G D D M P E L R T L A Q S L I D V K V K E	370	380	390	400	410	420
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						
Majority	I S N Q E P L K L						
HTN76-118 [Naa]	.....						
A. pen95-2 [Naa]	.....						

Decoration 'Decoration #1': Hide (as '-') residues that match the Consensus exactly.

Figure 1. Comparison of N protein amino acid sequence of *A. peninsulae* borne hantavirus with Hantaan virus 76-118.

수준에서는 차이를 없었다. S 절편 mRNA 전체를 Sequencing한 결과 76-118 strain과 nucleotide 수준에서는 총 1696bp 중 62bp 차이로서 약 3.7% 차이를 보였다. 아미노산 수준에서는 총 429 아미노산 중 6 아미노산의 차이로 약 1.4%의 차이를 보였다. 일반적으로 새로운 바이러스는 기존의 바이러스와 아미노산 수준에서 10% 이상 차이가 있을 때 새로운 바이러스로 인정하고 있다. 따라서 경기도 연천군에서 채집한 흰넓적다리붉은쥐에서 분리한 바이러스는 등줄쥐가 가지고 있는 한탄바이러스가 spill-over되어 있는 것으로 판단된다.

## 결 론

1. 채집한 야생들쥐의 종별 분포는 등줄쥐가 74.9%, 대륙밭쥐 10.2%, 흰넓적다리붉은쥐 9.6%, 땃쥐 3.6%, 갈밭쥐 1.5%, 생쥐 0.3% 순이었다.

2. 흰넓적다리붉은쥐의 한탄바이러스에 대한 항체가는 1:16부터 1:1,024까지 다양하게 분포하였으며 대부분은 서울바이러스와 일부는 푸말라바이러스, 프로스펙트힐바이러스, 뉴욕바이러스와도 교차반응이 있었다.

3. Vero E6 세포에서 바이러스는 2계대에서 분리되었고 7계대에서는 세포의 90% 이상이 바이러스에 감염되어 있었다.

4. M segment mRNA 1991 - 2321 사이를 Sequencing한 결과 76-118 strain과 nucleotide 수준에서 총 324bp 중 15bp 차이로서 약 4.6%차이를 보였고, 아미노산 수준에서는 차이를 보이지 않았다.

5. S segment 전체를 Sequencing한 결과 76-118 strain과 nucleotide 수준에서는 총 1696bp 중 62bp 차이로서 약 3.7% 차이를 보였고, 아미노산 수준에서는 총 429 아미노산 중 6개 아미노산 차이로 약 1.4%의 차이를 보였다.

국내에서 한탄바이러스의 숙주동물은 등줄쥐로 보고되었으나, 경기도 연천군에서 채집한 흰넓적다리붉은쥐도 한탄바이러스에 감염되어 있음을 혈청학적으로 증명하고 폐조직에서 한탄바이러스를 분리함으로써 흰넓적다리붉은쥐도 서식지에 따라 한탄바이러스가 spill-over 될 수 있음을 증명한 것이다.

## 참 고 문 헌

1. 윤명희: 야생동물. 대원사 1994.

2. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, LeDuc JW: Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* 38: 132-137, 1992.

3. Baek, Luck J, Song, Ki J, Kim, Sang Y, Choi, Yeong J, Park, Kwang S, Lee, Yong J: Seropidemiological evidence of hantavirus infection of small mammals in Korea in 1995. *ASV abstract*, W22-5. 1996.

4. Burmmer-Korvenkonitio M, Vaheri A, Hovi T, von Bonsdorff CH, Vuorimies J, Manni T, Penttinen K, Oker-Blom N and Laehdevirta J: Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infec Dis* 141: 131-134, 1980.

5. Chu YK, Baek LJ, Kang CY, Tkachenko EA, Dzagurova T, Drozdov SG, Lee YJ, Lee HW: Study od ecology and etiologic agents of hemorrhagic fever with renal syndrome II. Comparison of hantavirus isolates from world-wide geographical distribution by reverse transcriptase-polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *J Kor Soc Micro* 29(1): 97-108, 1994.

6. Feldmann H, Sanchez A, Morzunov S, Spiropoulou CF, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Nichol ST: Utilization of autopsy RNA for the synthesis of the nucleocapsid antigen of a newly recognized virus associated with hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res* 30: 351-367, 1993

7. Glass GE, Johnson JS, Hodenbach GA, Disalvo CJ, Peters CJ, Childs JE, Mills JN: Experimental evaluation of rodent exclusion methods to reduce hantavirus transmission to humans in rural housing. *Am J Trop Hyg* 56(4): 359-364, 1997.

8. Gligic A, Dimkovic N, Xiao S-Y, Buckle GJ, Jovanovic D, Velimirovic D, Stojanovic R, Obradovic M, Diglisic G, Micic J, Asher DM, LeDuc JW, Yanagihara R, Gajdusek DC: Belgrade Virus. A new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J Infec Dis* 166: 113-120, 1992.

9. Goldgaber D, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Svedmyr A: Definition of three serotypes of Hantaviruses by a double sandwich ELISA with biotin- avidin amplification system. *J Gen Virol* 66: 1733-1740, 1985.
10. Hjelle B, Anderson B, Torrez-Martinez N, Song W, Gannon WL, Yates TL: Prevalence and geographic genetic variation of hantaviruses of new world harvest mice (*Reithrodonthomys*): identification of a divergent genotype from a Costa Rican *Reithrodonthomys mexicanus*. *Virology* 207: 452-459, 1995.
11. Lee HW, Baek, Luck J, Johnson KM: Isolation of hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever from wild urban rats. *J Infect Dis* 146: 638-664, 1988.
12. Lee, Ho W, Lee, Pyung W: Korean hemorrhagic fever. I. Demonstration of causative antigen and antibodies. *Kor J Intern Med* 19: 371-394, 1976.
13. Lee HW, Lee, Pyung W, Johnson KM: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 137: 298-308, 1978.
14. Lee, Ho W, Lee Pyung W, Baek, Luck J, Chu YK: Geographical distribution of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantaviruses. *Arch Virol (Suppl)*: 5-18, 1990.
15. Lee PW, Amyx HL, Gajdusek DC, Yanagihara R, Goldgaber D, Gibbs CJ Jr: New hemorrhagic fever with renal syndrome-related virus in indigenous wild rodents in United States. *Lancet* ii: 1405, 1982.
16. McCormick JB, Sasso DR, Palmer EL, Kiley MP: Morphological identification of the agent of Korean hemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. *Lancet* i: 765-768, 1982.
17. Mercedes C. Weissenbacher, Estela Cura, Elsa L. Segura, Maria Hortal, Luck Ju Baek, Yong Kyu Chu, Ho Wang Lee: Serological evidence of human hantavirus infection in Argentina, Bolivia and Uruguay. *Medicina* 56: 17-22, 1996.
18. Morzunov SP, Feldmann H, Spiropoulou CF, Semenova VA, Rollin PE, Ksiazek TG, Peters CJ, Nichol ST: A newly recognized virus associated with a fatal case of hantavirus pulmonary syndrome in Louisiana. *J Virol* 69: 1980-1983, 1995.
19. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann HSA, Childs J, Zaki S, Peters CJ: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262: 914-917, 1993.
20. Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, Lehtvaslainen H, Apekina N, Myasnikov Y, Kallio-Kokko H, Henttonen H, Lundkvist A, Brummer-Korvenkontio M, Gavrillovskaya I and Vaheri A: Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J Virol* 68: 7833-7839, 1994.
21. Yanagihara R: Hantavirus infection in the United States: Epizootiology and epidemiology. *Rev Infect Dis* 12(3): 449-457, 1990.
22. Schmaljohn CS, Dalrymple JM: Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of Bunyaviridae. *Virology* 131: 482-491, 1983.
23. Schmaljohn CS, Hastly SE, Dalrymple JM, LeDuc JW, Lee HW, von Bonsdorff CH, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Tsai TF, Regnery HL, Goldgaber D, Lee PW: Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science* 227: 1041-1044, 1985.
24. Seong, In W, Song, Ki J, Park, Dong W, Lee, Ho W: Serologic differential diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan and Seoul viruses by hemagglutination-inhibition test. *J Kor Soc Virol* 16: 121-129, 1986.
25. Song J-W, Baek LJ, Gajdusek DC, Yanagihara R, Gavrillovskaya I, Luft BJ, Mackow ER, Hjelle B: Isolation of pathogenic hantavirus from white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*). *Lancet* 344: 1637, 1994.
26. Song J-W, Baek LJ, Nagle JW, Schlitter DA, Yanagihara R: Phylogenetic analysis of hantaviral sequences amplified from archival tissues of deer mice (*Peromyscus maniculatus nuttallianus*) captured in the eastern United States.



- 3rd Inter Confer HFRS Hanta* 30, 1995. (abstract)
27. **Song, Ki J:** Hatviruses and their hosts. *J Korean Infec Disea* **28(2)**: 95-104, 1996.
28. **White JD, Shirey FG, French GR, Huggins**

**JW, Brand OM, Lee HW:** Hantaan virus, aetiologic agent of Korean hemorrhagic fever, has Bunyaviridae-like morphology. *Lancet* **i**: 768-771, 1982.

---