

한국산 가토에서의 Shope Fibroma Virus에 대한 항체증명과 섬유종 형성에 관한 연구

아산생명과학연구소, 전통의학연구소, 바이러스연구소¹

양현옥 · 박건구 · 류선자¹ · 우영대¹ · 주용규¹ · 이호왕^{1*}

=Abstract=

Detection of Antibodies against Shope Fibroma Virus and Formation of Fibroma in the Korean Domestic Rabbits

Hyun-Ok Yang, Kun-Koo Park, Sun-Ja Ryu¹, Young-Dae Woo¹,
Yong-Kyu Joo¹ and Ho-Wang Lee^{1*}

*Department of Traditional Medicine and Department of Virology¹, Asan Institute for
Life Sciences, 388-1, Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-040, Korea*

In our preliminary study to find antiviral or antitumor agents from Korean natural products, we found that the Shope fibroma virus (SFV) induced fibromas reaching maximum size at 5~6 days with spontaneous disappearance at 15~20 days after SFV intracutaneous inoculation into Korean domestic rabbits. However, the sizes of fibromas of rabbits at day 5 after virus inoculation were significantly different individually. Assuming that the variation of tumor size was due to either susceptibility or the preexisting antibodies against SFV in the Korean domestic rabbits, the rabbits were checked for the antibodies against SFV by IFAT using SFV infected RK13 cells. The antibody positive rate of normal Korean domestic rabbits was 32.8% and the sizes of the fibromas of the positive rabbits were significantly smaller than those of negative rabbits ($p < 0.0001$). The fibroma sizes were dependent on the antibody titers of rabbits to SFV. The sizes of fibromas after inoculation of SFV into immunized rabbits were about one tenth of those by the first inoculation into normal rabbits. This is the first report on the antibody prevalence against SFV among normal Korean domestic rabbits and it suggest the existence of a wild fibroma virus or related virus in Korea.

Key Words: Shope fibroma virus, Rabbit, Antibodies

서 론

최근 들어 암 바이러스의 발암기전규명 연구는 큰 진전을 이루어 바이러스성이 아닌 암의 발암기전 연구에도 큰 공헌을 하였다 [4]. 즉 암 바이러스의 발암 항원인 viral oncogene이 규명되었

접수 : 1998년 10월 19일

고, 그에 대응하는 cellular proto-oncogene이 속속 발견됨에 따라 통일되고 종합적인 발암기전의 설명이 가능해지고 있다. 특히 바이러스를 이용한 양성종양과 악성종양의 발생기전 연구는 생체가 기본적으로 보유하고 있는 암발생억제 기능과도 밀접하게 관련되어 있어 차후 항암제 개발에 응용할 수 있는 길을 열어 주고 있다. 이러

*Corresponding author: Ho-Wang Lee, Asan Institute for Life Sciences, 388-1, Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea, Tel: 224-4101, Fax: 224-4182, E-mail address: hwlee@www.amc.seoul.kr

한 목적의 연구에 적합한 모델이 poxvirus라 할 수 있다. Poxvirus는 DNA virus로 감염된 세포의 원형질내에서 복제되며, 이때 핵과는 독립적으로 복제할 수 있는 모든 유전정보를 갖고 있다. Shope fibroma virus (SFV)는 가장 집중적으로 연구된 poxvirus중의 하나로 leporipoxvirus에 속하며, 접종된 부위에 양성섬유종을 형성한다 [14]. 이 바이러스는 uracil DNA glycosylase, DNA topoisomerase, DNA ligase, tyrosine/serine phosphatase, capping enzyme, serpin-like protein 등 감염된 세포와 독립적으로 복제될 수 있는 거의 모든 유전자를 coding하고 있는 것으로 알려지고 있다 [10, 11, 16, 17, 18, 19]. 생성된 섬유종은 접종 5~6일 후에 최대크기로 성장하다가 2~3주 내에 자연적으로 소실되는 양상을 보이는데 [9], 이러한 급속한 소실은 숙주의 체액성과 세포성 면역반응에 의한다고 생각한다. 이에 저자들은 천연물로부터의 항암제 및 항 바이러스제 개발의 일환으로 토끼에 SFV로 양성종양을 형성하고 이 섬유종의 성장을 억제하는 약물을 찾기위한 실험을 시도하던 중 한국산 토끼에서 SFV에 의해 유발된 섬유종의 크기가 개체와 실험시기에 따라 매우 큰 차이가 있음을 발견하였다. 이같은 원인은 한국산가토가 유전적으로 SFV에 대한 감수성이 낮거나 국내에서 사육되고 있는 토끼들이 SFV에 대한 항체를 보유하고 있을 가능성이 있다고 가정하고, 1995년부터 1998년에 걸쳐 서울 근교 양토장 4 곳으로부터 무작위로 구입한 토끼 198마리를 대상으로 SFV에 대한 항체 유무와 SFV로 유도한 양성종양 크기와의 상관관계를 검토하여 의미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

바이러스 및 조직배양 세포

Shope fibroma virus (SFV, VR113)는 ATCC (American Type Culture Collection)에서 구입하였다. RK13 (Kidney, Rabbit) 세포주는 American Type Culture Collection (ATCC, No. CCL-37)에서 구입하였으며 10% 우태아혈청 (Fetal calf serum, FCS)이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)으로 5% CO₂ incubator에서 배양하였다.

바이러스의 배양

RK13 세포를 10 ml 세포배양병에서 배양하여

monolayer가 형성된 것을 확인한 후 ATCC에서 구입한 SFV 용액 0.3 ml를 접종하여 1 시간동안 37°C에서 흡착시키고 10%의 우태아혈청이 첨가된 DMEM 10 ml를 가하여 37°C, CO₂ 부란기에서 배양하였다. 그리고 7일동안 SFV에 의한 토끼신장세포의 cytopathic effect (CPE)를 관찰하였다.

SFV에 의한 토끼신장세포의 CPE가 관찰될 때까지 배양하여 다량의 바이러스를 얻은 후 중간 바이러스로 사용하였다. 이 중간바이러스는 -60°C에 보관하였으며, 바이러스감염역가는 토끼에서 10^{5.3}/0.1 ml ID₅₀이었다

토끼

국내에서 사육되고 있는 토끼 (0.5~1.5 Kg)를 1995년부터 1998년까지 무작위로 경기도 일대의 신갈, 연암, 내촌, 서울 양토장 등 네곳에서 구입하였고, 실험에 사용할 때까지 아산생명과학연구소의 동물실에서 표준방법에 따라 사육하였다. 실험에 사용하기 전 모든 토끼는 SFV에 대한 항체를 검사하였다.

Fibroma 형성

SFV는 토끼 등부위의 털을 전기이발기로 깎은 후 일정한 양을 피내 (intracutaneous route, i.c.)로 주사하였다 (20,000 ID₅₀/0.1 ml). 바이러스를 주사한 후 매일 토끼의 몸무게와 섬유종의 크기를 측정하였으며, 섬유종의 크기는 지름과 높이를 자로 측정한 후 부피로 환산하여 평가하였다 [17]. 첫번째 접종결과 섬유종의 크기가 큰 토끼 5마리를 선택하여 1차 접종으로 인한 섬유종이 사라진 후 2차 접종을 시도하였다.

항체검사

1) 간접면역 형광항체법

토끼에 SFV를 접종하기 전과 후에 토끼의 귀에서 혈액을 주사기로 채취하여 혈청을 분리한 다음 SFV에 대한 항체를 간접면역형광항체법 [7, 8]으로 검사하였다. 혈청을 2 배씩 단계적으로 0.01 M PBS로 희석한 희석액 15 µl를 슬라이드에 아세톤으로 고정한 SFV 감염세포 spots에 점적하였다. 슬라이드를 37°C moist chamber에서 30분간 반응시킨 후 0.01 M PBS로 2번 세척하였다. 그 후 슬라이드를 실온에서 완전히 건조시키고, 8 units의 FITC-labeled anti-rabbit antibody를 가하였다. 슬라이드를 moist chamber에서 30분 동

Table 1. Distribution of IF antibody positive rabbits against Shope fibroma virus (VR113) in Korean domestic rabbits during 1995-1998

Location and rabbitry name	No. of antibody positive/no. of tested	Antibody positive rate (%)
Kyungki-Shingal	34/126	27.0
Kyungki-Naechon	18/ 46	39.1
Chungbuk-Yeunam	7/ 15	46.1
Seoul-Seoul	6/ 11	54.5
Total	65/198	32.8

안 반응시킨 다음 0.01 M PBS로 완전히 세척하고, buffered glycerin을 점적한 후 형광현미경으로 형광항체 반응결과를 관찰한다. 항체가 양성으로 나타난 최고혈청 희석배수의 역수로 표시하였다. 항체역가가 16 이상일 경우를 "antibody positive", 항체역가가 16 미만일 경우를 "antibody negative"로 판정하였다.

2) 중화항체시험

2배씩 단계적으로 희석된 혈청 0.1 ml에 동량의 SFV (20,000 ID₅₀/0.1 ml)를 혼합하여 37℃에서 15분 간격으로 잘 흔들어 주면서 1시간동안 반응시킨 후 반응액의 0.1 ml를 10 ml 조직배양 시험관에 배양한 RK13 세포에 가하여 1시간동안 흡착시킨 후 DMEM을 0.9 ml 가하여 37℃ CO₂ 부란기에서 배양하면서 7일간 CPE를 관찰 하였다. 그리하여 CPE를 저지하는 최종 혈청희석배수의 역수를 중화항체가로 산정하였다.

결 과

Shope Fibroma Virus (SFV)에 대한 항체 검출

Table 1에서 보는 바와 같이, 경기도 일대 4곳의 서로 다른 양토장에서 임의로 선택한 토끼들의 SFV에 대한 항체를 간접면역형광항체법으로 검사한 결과 평균항체양성률은 32.8%였다. 양토장 별로 보면 신갈양토장이 27.0%, 내촌양토장이 39.1%, 연암양토장이 46.7%, 그리고 서울양토장이 54.5%의 SFV에 대한 항체 보유율을 나타내었다. 이는 항체역가가 16 이상일 때를 "antibody positive"로 판정했을 때의 결과이며, 항체역가는 16에서 최고 128까지 나타내었다. SFV를 접종한 4주 후의 항체역가는 모든 토끼에서 4,000 이상을 나타내었다. 또한 중화항체법으로도 SFV에 대한 중화항체를 검사하였으나 항체역가가 낮기

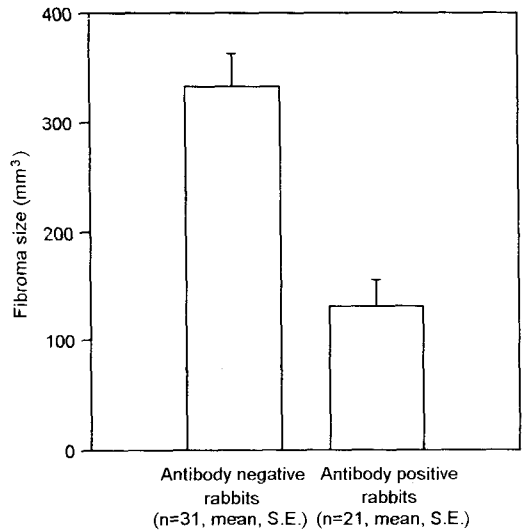


Figure 1. The fibroma sizes at day 5 after Shope fibroma virus inoculation intracutaneously into the Korean domestic rabbits (p<0.0001).

때문에 뚜렷한 결과는 얻지 못하였다.

항체양성과 섬유종의 크기와의 상관관계

토끼를 양토장에서 구입한 직후 채혈하여 SFV에 대한 항체유무를 간접면역형광항체법으로 검사하고, SFV를 접종하여 섬유종의 크기를 관찰하였다. Figure 1에서 보는 바와 같이, 항체양성 가토그룹에서는 섬유종의 크기가 평균 333.2 ± 30.3 mm³인 것에 비하여 항체양성 가토그룹은 132.4 ± 25.6 mm³으로 유의하게 섬유종의 크기가 1/2.5 만큼 작았다 (p<0.0001). 또한 항체역가와 섬유종 크기와의 상관관계를 알아보기 위하여, 각 토끼들의 항체역가와 섬유종 크기의 분포를 Figure 2에 나타내었다. 그 결과, 항체역가가 높을 수록 섬유종의 크기가 작아지는 경향을 보였다

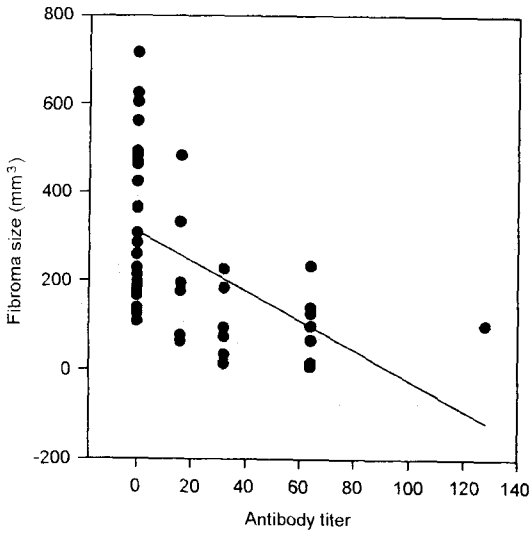


Figure 2. The relationship of the antibody titers and the fibroma sizes in the Korean domestic rabbits at day 5 after Shope fibroma virus inoculation intracutaneously (n=52, r=-0.52).

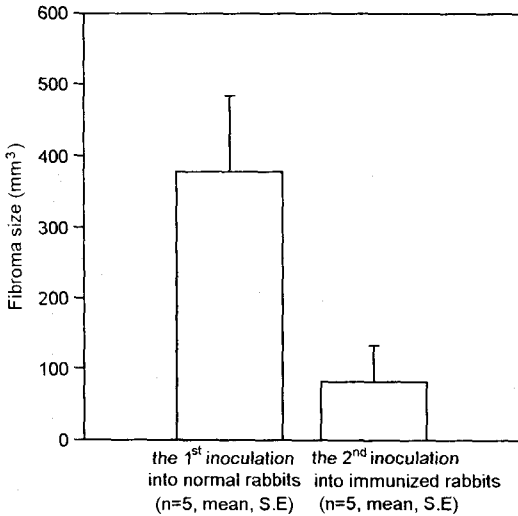


Figure 3. The fibroma sizes at day 5 after the first and the second inoculation of SFV into the Korean domestic rabbits.

(r=-0.52).

바이러스의 2차 접종과 섬유종의 크기

바이러스의 첫번째 접종으로 생긴 토끼의 섬유종이 완전히 사라진 후에 처음과 같은 양의 바이러스를 다시 토끼피하에 주사하였다. 첫번째 접종 후 5일째의 섬유종 크기와 두 번째 접종 후

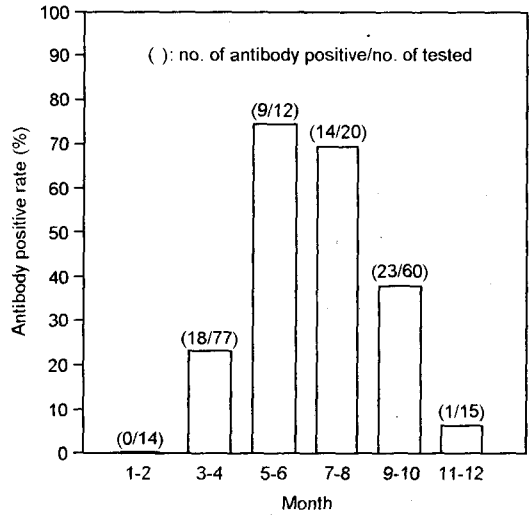


Figure 4. Seasonal distribution of antibodies against Shope fibroma virus in the Korean domestic rabbits during 1995-1998.

5일째의 크기를 비교하였다 (Figure 3). 첫번째 접종 후의 섬유종 크기가 $415 \pm 96 \text{ mm}^3$ 이었으나 두 번째 접종 후에는 $42 \pm 9.1 \text{ mm}^3$ 으로 최대 크기가 처음의 약 1/10 만큼 작았다.

계절에 따른 항체보유율의 변화

1995년부터 1998년사이에 국내 양토장에서 사육되고 있는 토끼들을 계절별로 구입한 후 SFV에 대한 항체 보유율을 검사한 결과를 Figure 4에 나타내었다. 그림에서 보는 바와 같이 5~6월에 항체보유율이 75%로 가장높게 관찰되었으며, 7~8월에 70%, 9~10월에 38%, 11~12월에 7%로 점차 낮아지다가 1~2월에는 전혀 관찰되지 않았다.

체중과 섬유종의 크기와의 상관관계

토끼의 체중과 섬유종의 크기와의 상관관계를 알아보기 위하여 체중별로 토끼 (0.5~1.5 kg)를 양토장에서 구입하여 실험하였다. SFV 접종 후 5일째의 섬유종의 크기를 비교한 결과 (data are not shown) 섬유종의 크기는 체중이 증가할수록 커지는 경향은 있었으나 linearity는 관찰 되지 않았다.

고 찰

일반적으로 살아있는 바이러스에 감염된 숙주

는 이에 대하여 여러가지 면역반응을 유발한다. 숙주체내에서의 바이러스 제거반응에는 비특이반응과 특이반응이 있으며 CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTL), NK cell 등이 중요한 역할을 한다 [12]. 이들은 세포표면의 class I major histocompatibility complex (MHC) 분자와 결합된 바이러스 peptide를 인식 제거한다. 이 과정에는 interferon- γ , TNF α , TNF β , TGF- β , IL6 등의 cytokine이 항바이러스 작용에 큰 역할을 하고 있다 [1, 2, 3, 15].

Shope fibroma virus는 1932년 Shope가 미국에서 처음 발견하고 [13], 그 후 브라질, 유럽 및 호주 지역에서 모기에 의해 자연상태에서 전염되는 myxoma virus가 바로 SFV라는 사실이 보고 [5] 되고 있으나, 우리나라 토끼에서는 보고된 바 없었으며, 현재까지도 우리나라 토끼가 SFV에 대한 항체를 갖고 있다는 어떠한 보고도 없다.

저자 등이 천연물에서 항암물질을 찾고자 토끼의 등에 SFV를 접종하여 섬유종을 형성하는 과정에서, 생성된 섬유종의 크기가 개체에 따라 매우 다르게 나타나는 현상에 주목하고, 그 원인규명의 하나로 국내에서 사육하고 있는 토끼 (0.5~1.5 Kg)를 경기도 일대의 여러 양토장에서 구입하여 SFV에 대한 항체보유 여부를 간접면역형광항체법으로 검사하였다. 그 결과, 항체역가가 16 이상일 경우를 "antibody positive"로 판정하였을 때, 3년간 198마리의 토끼를 검사한 결과, 항체 양성률이 32.8%로 대단히 높았다. 이 항체가 SFV의 자연감염에 의한 것인지 또는 유사 바이러스의 감염에 의한 교차반응인지는 확실하지 않지만 [6], 국내에서 사육되고 있는 토끼의 약 절반가량이 매년 여름 이미 SFV 혹은 이와 유사한 바이러스에 노출된 적이 있다는 것으로 해석할 수 있다. 또한 중화항체법으로도 SFV에 대한 항체를 검사하였으나 중화항체가 있다는 뚜렷한 결과는 얻지 못하였다. 이는 중화항체의 역가가 너무 낮기 때문일 수도 있고, 혹은 SFV와 유사한 바이러스가 있기 때문에 이와 특이성이 약한 형광항체와 교차반응을 일으켰을 수도 있음을 의미한다. 바이러스를 접종하였을 때 이들 항체양성군의 토끼들은 항체음성군의 토끼들에 비하여 유의적으로 섬유종의 크기가 작았다. (약 1/2.5, $p < 0.0001$) 또한, 이들 항체양성군의 토끼들의 항체역가는 최저 16에서 최고 128까지 나타났으며, 항체역가와 섬유종 크기는 항체역가가

높을수록 섬유종의 크기가 작아지는 경향을 보여 주었으나 linearity는 크지 않았다 ($r = -0.52$). 이는 아마도 항체가 전반적으로 섬유종의 크기감소에는 기여하지만, 역가 차이보다는 항체보유의 유,무에 의한 차이일 것으로 사료된다. 그러나 항체음성군에서 종양의 표준편차는 여전히 커서 섬유종의 크기차이는 여전히 개체에 따라 차이가 존재하였다. 이는 항체가 이미 형성되어 있지만 그 역가가 16이하인 토끼들이 항체음성군으로 분류되어 섬유종 크기의 감소에 기여한 것으로 해석할 수도 있고, 또한, 개체간의 MHC의 다양성에 의한 차이일 수도 있을 것이다.

항체 음성군에서 바이러스의 처음 감염에 의한 섬유종이 형성되고 약 2주일 후 완전히 종양이 소실된 후 바이러스의 2차 감염을 시키면 섬유종의 성장이 극적으로 저해되었다. 이는 바이러스에 대한 중화항체가 형성되어 면역되었기 때문이다. 또한 2차 접종한 후 섬유종의 크기는 1차 접종시의 약 1/10이었고, 표준편차 또한 약 1/10로 크게 낮아졌음을 알 수 있었다. 이 결과는 1차 접종의 결과 생긴 후천적 면역이 2차 접종된 바이러스의 성장을 강력히 억제한 결과임을 말해준다. 토끼의 몸무게에 따른 섬유종의 크기에 대한 연구에서 몸무게가 증가할수록 섬유종이 크게 생성되는 경향을 보였으나 linearity는 없었다. 저자 등은 불행히도 어미 토끼에서 새끼 토끼로 넘어 오는 모체 항체에 대한 검사는 시행하지 못하였다. 또한 계절에 따른 항체보유율의 분포에서 보는 바와 같이 주로 하절기, 즉 5월에서 10월에 항체보유율이 75~38%로 높게 나타났는데 이는 여름에 체외기생체나 모기 혹은 벼룩에 의한 자연감염을 받았을 가능성이 높으며, 이에 반해 동절기에는 항체가 거의 증명되지 않았다.

조사결과, 한국산 가토가 SFV에 대한 항체를 보유하고 있다는 사실은 한국에도 SFV나 이와 유사한 바이러스가 존재한다는 것을 의미한다. 따라서 저자들은 이러한 바이러스의 존재를 확인하기 위하여 여름철에 한국산 가토의 혈액 중에서 이러한 바이러스를 분리하기 위한 실험을 진행하고 있다.

결 론

천연물로부터의 항암제 및 항 바이러스제 개발의 일환으로 토끼에 SFV로 양성종양을 형성

하고 이 섬유종의 성장을 억제하는 약물을 찾기 위한 실험을 시도하던 중 한국산 토끼에서 SFV에 의해 유발된 섬유종의 크기가 개체와 실험시기에 따라 매우 큰 차이가 있음을 발견하였다. 이같은 원인은 한국산 가토가 유전적으로 SFV에 대한 감수성이 낮거나 국내에서 사육되고 있는 토끼들이 SFV에 대한 항체를 보유하고 있을 가능성이 있다고 가정하고, 1995년부터 1998년에 걸쳐 서울 근교 양토장으로부터 무작위로 구입한 토끼 198 마리를 대상으로 SFV에 대한 항체 유무와 SFV로 유도한 양성종양 크기와의 상관관계를 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Shope fibroma virus (SFV)에 대한 항체 검출: 경기도 일대 4 곳의 서로 다른 양토장에서 임의로 선택한 토끼들의 SFV에 대한 항체를 간접면역형광항체법으로 검사한 결과 평균항체양성률은 32.8%였다.

2. 항체양성과 섬유종의 크기와의 상관관계: 항체음성 가토그룹에서는 섬유종의 크기가 평균 $333.2 \pm 30.3 \text{ mm}^3$ 인 것에 비하여 항체양성 가토그룹은 $132.4 \pm 25.6 \text{ mm}^3$ 으로 유의하게 섬유종의 크기가 1/2.5 만큼 작았다 ($p < 0.0001$). 또한 항체역가와 섬유종 크기와의 상관관계는 항체역가가 높을수록 섬유종의 크기가 작아지는 경향을 보였다 ($r = -0.52$).

3. 바이러스의 2차 접종과 섬유종의 크기: 바이러스를 첫번째 접종하여 생긴 토끼의 섬유종이 완전히 사라진 후에 처음과 같은 양의 바이러스를 다시 토끼피하에 주사하였다. 첫 번째와 두 번째 접종후 각각 5일째의 섬유종 크기를 비교하였다. 첫번째 접종 후의 섬유종 크기가 $415 \pm 96 \text{ mm}^3$ 이었으나 두 번째 접종 후에는 $42 \pm 9.1 \text{ mm}^3$ 으로 최대 크기가 처음의 약 1/10 만큼 작았다.

4. 계절에 따른 항체보유율의 변화: 1995년부터 1998년 사이에 국내 양토장에서 사육되고 있는 토끼들을 계절별로 구입한 후 SFV에 대한 항체 보유율을 검사한 결과, 5~6월에 항체보유율이 75%로 가장높게 관찰되었으며, 7~8월에 70%, 9~10월에 38%, 11~12월에 7%로 점차 낮아지다가 1~2월에는 전혀 관찰되지 않았다.

5. 체중과 섬유종의 크기와의 상관관계: 섬유종의 크기는 체중이 증가할수록 커지는 경향은 있었으나 linearity는 관찰 되지 않았다.

결론적으로 국내에서 사육되고 있는 토끼에서 SFV에 대한 항체보유율이 여름에 높게 나타나

는 원인으로서는, SFV의 전염경로 중의 하나가 모기와 벼룩에 의한 감염이 보고되고 있는 바 [5], 우리나라 대부분의 양토장이 야외에 방치되고 있는 상황으로 볼 때 사육 중에 자연감염 되었을 가능성이 높다하겠다. 이러한 문제점들을 해결하기 위하여는 SPF (specific pathogen free) 상태에서 번식하고 사육된 토끼들을 실험에 사용하는 것이 필요하리라 생각된다.

감사의 글

이 연구는 아산생명과학연구소의 1996-1998년도 학술연구비에 의하여 수행되었습니다. (과제번호 96/98-02-155, 97-117) 이 연구를 위하여 도움을 주신 김수암, 염정호, 유재원, 최정윤님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Akira S, Kishimoto T: IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection. *Immunol Rev* **127**: 25-50, 1992.
2. Heard HK, O'Connor K, Strayer DS: Molecular analysis of immunosuppression induced by virus replication in lymphocytes. *J Immunol* **144**: 3992-3999, 1990.
3. Hughes TK, Kasper TA, Copenhagen DH: Synergy of antiviral actions of TNF and IFN- γ : Evidence for the major role of TNF induced IFN- γ . *Antiviral Res* **10**: 1-9, 1988.
4. Hunter T: Cooperation between oncogenes. *Cell* **64**: 249-270, 1991.
5. Kilham L, Woke PA: Laboratory transmission of fibromas (Shope) in cottontail rabbits by means of fleas and mosquitos (20339). *Proc Soc Exp Biol Med* **83**: 296, 1953.
6. Kimamoto N, Tanimoto S, Hiroi K, Miyamoto H, Wakamiya N, Ueda S, Kato S: Cross-reactivity among cowpox, ectromelia and vaccinia viruses with monoclonal antibodies recognizing distinct antigenic determinants in A-type inclusion bodies. *Arch Virol* **91**: 357-356, 1986.
7. Lee, Ho W, Lee, Pyung W: Korean Hemorrhagic fever. I. Demonstration of causative antigen and antibodies. *Korean J Intern Med* **19**: 371, 1976.
8. Lee, Ho W, Lee, Pyung W, Johnson KM: Iso-

- lation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* **137**: 298, 1978.
9. **Lee, Ho W, Park, Kun K, Ryu, Sun J, Yang, Hyun O**: Study on the inhibition of growth of Shope fibroma virus, 1. Inhibitory effects of Coix seeds on the fibroma growth. *National Academy of Sciences, Korea (Natural Science)*, **35**: 143-154, 1996.
 10. **Mossman K, Ostergaard H, Upton C, McFadden G**: Myxoma virus and Shope fibroma virus encode dual-specificity tyrosine/serine phosphatases which are essential for virus viability. *Virology* **206**: 572-582, 1995.
 11. **Parks RJ, Lichty D, Karakis C, Evans DH**: Characterization of the Shope fibroma virus DNA ligase gene. *Virology* **202**: 642-650, 1994.
 12. **Ramshaw I, Ruby J, Ramsay A, Ada G, Karupiah G**: Expression of cytokines by recombinant vaccinia viruses: a model for studying cytokines in virus infections *in vitro*. *Immunol Rev* **127**: 157-182, 1992.
 13. **Shope RE**: A transmissible tumor-like condition in rabbits. *J Exp Med* **56**: 793-8, 1932.
 14. **Shope RE**: A filtrable virus causing a tumor-like condition in rabbits and its relationship to virus myxomatosis. *J Exp Med* **56**: 803-822, 1932.
 15. **Thanos D, Maniatis T**: Virus induction of human IFN β gene expression requires the assembly of an enhancer. *Cell* **83**: 1091-1100, 1995.
 16. **Upton C, Macen JL, Wishart DS, McFadden G**: Myxoma virus and malignant rabbit fibroma virus encode a serpin-like protein important for virus virulence. *Virology* **179**: 618-631, 1990.
 17. **Upton C, Oppenorth A, Traktman P, McFadden G**: Identification and DNA sequence of the Shope fibroma virus DNA topoisomerase gene. *Virology* **176**: 439-447, 1990.
 18. **Upton C, Stuart D, McFadden G**: Identification of a poxvirus gene encoding a uracil DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 4518-4522, 1993.
 19. **Upton C, Stuart D, McFadden G**: Identification and DNA sequence of the large subunit of the capping enzyme from Shope fibroma virus. *Virology* **183**: 773-777, 1991.
-