

3형 아데노바이러스의 면역조절 유전자 다양성

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 동국대학교 의과대학 소아과학교실*

최은화 · 김희섭* · 이환중

Genetic Variation in the Immunoregulatory Gene of Adenovirus Type 3

Eun Hwa Choi, M.D., Hee Sup Kim, M.D.* and Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics*, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju, Korea

Purpose : Various proteins encoded in the early region 3 (E3) of adenoviruses protect cells from being killed by cytotoxic T cells and death-inducing cytokines. We sought to find out whether the genetic heterogeneity of the E3 gene might contribute to the molecular diversity of adenoviruses.

Methods : Sequences in the E3 region were analyzed for 14 adenovirus type 3 (Ad3) strains that were isolated from children with lower respiratory tract infections in the Seoul National University Children's Hospital during the period 1991-2000. Full-length adenoviral DNA was purified from the infected A549 cell lysates using a modified Hirt procedure.

Results : There was 98% homology between 14 Korean Ad3 strains with a reference strain (M15952). Homology within the Korean Ad3 strains was 98.7%. Variation was found in the region of transcripts 20.1 kDa, 20.6 kDa, truncated 7.7 kDa, 10.3 kDa, 14.9 kDa, and 15.3 kDa. In particular, all 14 Korean strains showed a missense single point mutation at the start codon of the truncated 7.7 kDa. In addition, a deletion was found in the truncated 7.7 kDa region by 58 base pairs in 10 strains and 94 base pairs in 4 strains. Variations in amino acids were observed in the receptor internalization and degradation complex (10.3 kDa/14.9 kDa) which stimulates the clearance from the cell surface and subsequent degradation of the receptors for the Fas ligand and TRAIL, while no variations were observed in another immunoregulatory transcript, 19 kDa.

Conclusion : Sequence analysis of the immunoregulatory region of adenovirus E3 shows that genetic heterogeneities are related to genome type patterns. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:199-204)

Key Words : Adenovirus, Serotype, Genome type, Early region

서 론

아데노바이러스는 중화항체 검사에 의해 51가지의 혈청형으로 나누어지며, 흔히 인두염, 인두결막염, 폐렴 등의 호흡기 감염증을 일으킨다¹⁾. 아데노바이러스는 하기도 감염의 원인

중 빈도면에서 respiratory syncytial virus에 이어 두 번째를 차지하는 반면, 사망을 초래하는 바이러스 감염의 가장 흔한 원인으로 치사율이 높은 것으로 알려져 있다²⁻⁴⁾. 아데노바이러스 폐렴에 의한 사망률이 10% 이상으로 보고된 경우도 있으며, 생존자의 많은 수에서는 기관지확장증, bronchiolitis obliterans 및 폐섬유증 등의 후유증을 남기기도 한다^{5, 6)}.

현재까지 3형과 7형 아데노바이러스가 다른 혈청형에 비하여 심한 폐렴을 일으킨다고 알려져 있으나, 이 두 가지 혈청형이 왜 심각한 합병증을 병발하는지에 대한 기전은 아직 밝혀져 있지 않다. 이 중, 지난 10년간 7형 아데노바이러스는 제한 효소 절단 유형에 따른 유전체형이 2가지만 있었으나^{7, 8)}, 3형

접수 : 2009년 11월 30일, 수정 : 2009년 12월 9일

승인 : 2009년 12월 10일

책임저자 : 이환중, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2072-3633, Fax : 02)745-4703

E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

본 연구는 2006년 학술진흥재단 신진교수지원사업(E00166)으로 이루어졌음.

아데노바이러스는 7 가지 유전체형으로 훨씬 다양한 양상을 보였으며, 유행이 반복됨에 따라 유전체형이 변하는 분자역학적 특징을 보였다^{7, 9)}.

본 연구는 소아로부터 분리된 아데노바이러스 3형의 면역 기능 조절 부위 early region 3 (E3)의 유전적 다양성을 분석하고, 유전체형과의 연관성을 밝히기 위하여 수행되었다.

대상 및 방법

1. 바이러스 주

1990년 11월부터 2000년 11월까지 10년 동안 서울대학교 어린이병원에 하기도 감염증으로 치료받았던 소아로부터 채취한 비인두 흡인물(nasopharyngeal aspirate)을 A549 세포 단층에 배양하여 아데노바이러스를 분리한 후 혈청형 3형으로 확인된 186주 중 유전체형별로 2개씩을 선택하여 총 14주를 대상으로 하였다.

2. 아데노바이러스의 배양

하기도 감염을 가진 소아의 비 흡인물에서 분리하여 -70°C에 냉동 보관중인 아데노바이러스 3형 중 각 유전체형별로 선택한 2주를 해빙하여 A549 세포가 단층 배양된 75 cm² plastic flask에 접종하여 배양하였다. 2-3일 후 A549 세포에 세포독성 효과가 75% 이상 진행되면 세포를 수확하였다.

3. 염기 서열 분석

바이러스가 증식하여 수확한 세포로부터 modified Hirt 방법으로 세포내의 바이러스 DNA를 추출한 후 정량하였다. 3형 아데노바이러스의 E3 유전자에 대한 시발체는 표준주 (AF65065와 x01998)의 서열을 토대로 Table 1과 같이 제작하여 사용하였다. 염기 서열 반응은 추출된 바이러스 DNA 3-5 µg을 template로 하여 BigDyeTM Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit를 사용하여 dideoxy chain termination법으로 DNA Engine (MJ research, Waltham, USA)에서 시행하였다. 반응 후에 반응 산물을 Sephadex column을 이용하여 정제한 후에 ABI 3100 automated sequencer

(Applied Biosystems, Inc, Foster City, USA)에서 전기영동한 후 자료는 Sequencing analysis v3.3 (Applied Biosystems, Inc)으로 분석하였다. 염기 서열의 변이 분석에는 Sequencher 4.1.1 (Gene Codes Co, Ann Arbor, USA)를 사용하였고, 국내 분리주의 염기 서열을 GenBank에 이미 보고된 주들의 서열과 비교할 수 있도록 ClustalW Alignment를 시행하였다.

결 과

1. 3형 아데노바이러스 E3 유전자 변이

국내에서 분리되었던 3형 아데노바이러스 중 14주를 선택하여 E3 유전자의 염기 서열을 분석한 결과, 전체 4,379쌍의 염기서열 중 표준 주 3형 아데노바이러스(M15952)와 비교하여 98%의 유전자 일치도를 보였으며 국내에서 분리된 14주간의 일치도는 98.7%로 나타났다. 제한효소로 분석된 유전체형과 비교하여 분석한 결과, 서로 다른 유전체형이 동일한 E3 염기서열을 가진 경우도 있었으나(유전체형 A, C 및 F), 유전체형 내에 속하는 바이러스 주는 한 가지 형(유전체형 B)만을 제외하고 같은 염기서열을 나타냈었다. 3형 아데노바이러스의 9개 putative coding sequence별로 분석하였을 때 20.1 kDa, 20.6 kDa, truncated 7.7 kDa, 10.3 kDa, 14.9 kDa,

Table 1. Oligonucleotide Sequences for Early Region 3

Primers	Sequence
E3F01	GGCCATAAGTTACAGCCGCA
E3F02	GCTGTAACCTATGGCCGTTT
E3F03	GCTTTGGCACTGCTGCTAGA
E3F04	GCAGCAGTGCCAAAGCAAGC
E3F05	GCATAGGAGGTAGTGTGGTTTT
E3F06	CCACACTACCTCCTATGCATAC
E3F07	AGACTATGCTACACACGCAGA
E3F08	GTGTAGCATAGTCTGCCTGGT
E3F09	CCCACATACTGGATAGTGAT
E3F10	TGGTCAGTAGCGGTGATCTCG
E3F11	CCTACGAGATCACCGCTACTG
E3F12	TCTTCCCAACTCTGGTATTC
E3F13	GTGGGAGGGGGTCTTACAATAGA
E3F14	TGGAGGCCTTGCTACTGCATTTGT
E3F16	ACAGCGTATCCATTTGTCC
E3F17	TAACGCTAATGGGAGCCTC

그리고 15.3 kDa에 아미노산 서열의 변화가 동반된 유전자 변이가 나타났다(Fig. 1).

2. 3형 아데노바이러스의 E3 유전자 염기 서열 변이

3형 아데노바이러스의 9개 putative coding sequence별로 분석하였을 때 20.1 kDa, 20.6 kDa, truncated 7.7 kDa, 10.3 kDa, 14.9 kDa, 그리고 15.3 kDa에 아미노산 서열의 변화가 동반된 유전자 변이가 나타났다(Table 2). 이 중 3형 아데노바이러스 14개의 모든 주는 표준 주에 비하여 단일 염기의 변화 이외에도 58개(10주) 혹은 94개(4주)의 염기쌍이 소실되는 변이가 동반되어 이 부위의 염기 서열이 표준 주에 비하여 큰 차이를 보였다.

3. 3형 아데노바이러스의 E3 유전자 아미노산 서열 변이

3형 아데노바이러스 14개의 모든 주는 표준 주에 비하여 truncated 7.7 kDa의 시작 코돈의 missense 변이와 58개(10주) 혹은 94개(4주)의 염기쌍이 소실되는 변이가 동반되어 이 부위의 아미노산으로의 번역에 큰 변화를 나타내었다(Table 3).

4. E3 비구조 단백질 부위에 따른 유전자 변이 정도

3형 아데노바이러스 E3 유전자에서 MHC class I 항원을 down regulation하여 세포독성 파괴를 저해하는 19 kDa에는 변이가 없었고, Tumor necrosis factor에 의한 바이러스에 감염된 세포 파괴를 막고 apoptosis를 저해하는 기능이 있는 receptor internalization and degradation (RID) complex (10.3 kDa/14.9 kDa)에는 변이가 나타났다(Fig. 1, Table 2). 그러나, 이 변이는 표준 주에 비교한 국내 분리 주 모두에서 나타난 공통 변이인 반면, 국내 분리 주간의 변이로 나타나지

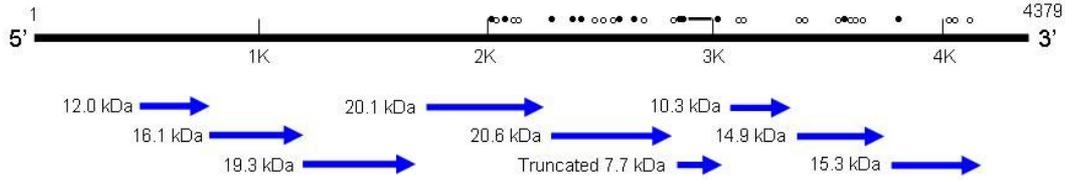


Fig. 1. Genetic organization of E3 region of adenovirus type 3 and nucleotide variation site. ○, Indicate variation sites common to all adenovirus type 3 strain isolated in Korea compared to reference strain (M15952). ●, Indicate variation sites within the Korean adenovirus type 3 isolates.

Table 2. Nucleotide Variations in Early Region 3 (E3) among 14 Strains of Adenovirus Type 3 Strain

Strain	Genome Type	Nucleotide diversity at each position*																										
		E3 20.1K				E3 20.6K					Truncated E3 7.7K				E3 10.3K		E3 14.9K				E3 15.3K							
		2043	2087	2128	2144	2427	2514	2589	2706	2711	2732	2773	2795	2803	2809	2820-2996	3105	3110	3376	3394	3628	3639	3652	3676	4066	4072	4178	
M15952		A	C	C	A	C	T	G	T	T	G	A	G	T	C	177 bp	C	T	T	C	G	T	A	C	T	G	A	
98500	A	G		T	G	T	G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
98676	A	G		T	G	T	G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
91353	B	G	T	T	G		G	T	C			G	T			83 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
99531	B	G	T	T	G		G	T	C		C	G	T			83 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
92159	C	G		T	G	T	G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
98554	C	G		T	G	T	G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
92165	D	G	T	T	G		G	T	C			G	T			83 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
93415	D	G	T	T	G		G	T	C			G	T			83 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
98494	E	G		T	G		G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
99896	E	G		T	G		G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
98640	F	G		T	G	T	G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
98819	F	G		T	G	T	G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
99453	G	G		T	G		G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C
99840	G	G		T	G		G	T	C	C		G	T	C		119 bp	G	C	C	G	A	C	G	G	C	C	C	C

*Blank spaces indicate the same nucleotide sequences of a reference strain M15952 at the given positions
 *Nucleotide positions correspond to those of strain M15952

Table 3. Amino Acid Variations of Early Region 3 among 14 Strains of Adenovirus Type 3

Strain	Genome Type	Amino acid variations at each codon*													
		20.1K			20.6K				7.7K	10.3K	14.9K				15.3K
		144	158	163	127	168	175	189	1	14	17	95	103	111	110
		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Mis	NS	NS	NS	NS	NS	NS
M15952		ala	leu	tyr	met	met	arg	ile	met	pro	pro	asp	ile	gln	gln
98500	A		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
98676	A		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
91353	B	val	phe	cys	ile			val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
99531	B	val	phe	cys	ile		thr	val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
92159	C		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
98554	C		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
92165	D	val	phe	cys	ile			val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
93415	D	val	phe	cys	ile			val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
98494	E		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
99896	E		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
98640	F		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
98819	F		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
99453	G		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his
99840	G		phe	cys	ile	thr		val	Unt	ala	ala	asn	val	glu	his

Abbreviations : NS, nonsynonymous mutation; Mis, missense mutation; Unt, untranslated
 Blank spaces indicate the same amino acid sequences of a reference strain M15952 at the given positions
 *Codon numbers correspond to those of strain M15952

는 않았다. 특히, 모든 임상 주에서 truncated 7.7 kDa의 시작 코돈에 missense 단일 변이가 있고 58쌍과 94쌍의 염기가 결실되는 큰 변이가 동반된 것으로 나타났다.

고찰

본 연구는 우리나라에서 지난 1991년부터 2000년까지 10년간 소아 하기도 감염증의 유행에서 분리되었던 아데노바이러스 중 혈청형 3형의 E3 유전자 변이를 분석하여, 유전자 변이의 특징과 면역조절 부위 및 유전체형과의 연관성을 밝히 고자 시행되었다.

아데노바이러스는 double-stranded DNA 바이러스로 숙주의 핵산으로 바이러스 DNA가 이송된 후 early (E1, E2, E3, 및 E4)와 late (hexon, fiber 단백질 등) 생산물로 시기에 따라 유전자가 협동적으로 발현된다¹⁾. 이 중 early 생산물은 바이러스의 증식이나 생존에는 필수적이지 않지만, 바이러스가 숙주의 방어 기전을 피할 수 있도록 면역 조절 기능을 주로

하거나, 세포 주기(cell cycle)의 변화를 일으키는 기능을 하며, late 생산물은 바이러스의 구조나 중화 항체 형성에 필요한 단백을 만드는데 관여한다^{10, 11)}.

아데노바이러스 3형의 E3 region은 약 4,600 base pairs의 염기 서열로 이루어져 있으며, 9개의 비구조 단백을 만드는 것으로 알려져 있다. 즉, 12.0 kDa, 16.1 kDa, 19.3 kDa, 20.1 kDa, 20.6 kDa, truncated 7.7 kDa, 10.3 kDa, 14.9 kDa, 15.3 kDa 등이다^{12, 13)}. E3 유전자 산물은 바이러스 genome 중 아데노바이러스의 생존과 증식에는 필수적이지 않지만 바이러스 감염증의 면역을 조절하는 인자로 알려져 있다. 인간의 아데노바이러스 중 소위 cassette of genes, E3는 선천성(innate) 및 특이(specific) 면역 반응을 변화시킬 수 있다^{14, 15)}. E3 유전자 산물은 면역 반응을 변화시켜서 생체 내에서 발병 기전을 조절할 수 있는 단백들을 코딩하기 때문에 E3 region의 염기서열에 차이를 보이는 아데노바이러스의 아형들은 병독성, 숙주의 범위 등에서 차이가 있어서 E3 region이 병독성에 관여할 가능성이 있다.

아데노바이러스의 E3 유전자는 주로 숙주의 면역 반응을 억제하는 단백을 코딩하는데, 이러한 단백질은 현재까지 크게 3가지 기전으로 숙주의 면역기능을 조절할 수 있다고 알려져 있다.

19 kDa 단백질은 MHC class I 항원을 down regulation하여 세포독성 세포(cytotoxic cell)의 파괴를 저해하고¹⁶⁾, 둘째, 14.7 kDa와 10.4 kDa는 tumor necrosis factor에 의한 바이러스에 감염된 세포 파괴를 막음으로써 바이러스 병변을 줄이며^{17, 18)}, 셋째, apoptosis를 방해한다고 알려져 있는데, 그 기전으로는, fas, tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1), 및 TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 1 (TRAIL-R1)에 유발된 세포사를 방해한다. 이를 담당하는 E3 부위 단백질은 14.7 kDa 그리고 E3 RID complex이다^{19, 20)}. 이러한 기전들은 숙주의 아데노바이러스에 대한 면역원성을 감소시키거나 혹은 지속적인 바이러스 감염증을 야기하는 중요한 원인일 것으로 추측된다.

본 연구 결과, 3형 아데노바이러스 14주는 E3 유전자 전체 4,379쌍의 염기서열 중 표준 주 3형 아데노바이러스(M15952)와 비교하여 98%의 유전자 일치도를 보였으며 국내에서 분리된 12주간의 일치도는 98.7%로 나타났다. 제한효소로 분석된 유전체형과 비교하여 분석한 결과, 동일한 유전체형은 대체로 유사한 E3 유전자의 변이 양상을 나타냈었다. 3형 아데노바이러스의 9개 putative coding sequence별로 분석하였을 때 20.1 kDa, 20.6 kDa, truncated 7.7 kDa, 10.3 kDa, 14.9 kDa, 그리고 15.3 kDa에 아미노산 서열의 변화가 동반된 유전자 변이가 나타났다. 이 중 3형 아데노바이러스 14개의 모든 주는 표준 주에 비하여 truncated 7.7 kDa의 시작 코돈의 missense 변이와 58개(18주) 혹은 94개(11주)의 염기쌍이 소실되는 변이가 동반되어 이 부위의 아미노산으로의 번역에 큰 변화를 나타내었다.

면역조절 부위와의 연관성을 살펴보면, 3형 아데노바이러스 E3 유전자에서 MHC class I 항원을 down regulation하여 세포독성 파괴를 저해하는 19 kDa에는 변이가 없었고, tumor necrosis factor에 의한 바이러스에 감염된 세포 파괴를 막고 세포자멸사를 저해하는 기능이 있는 RID complex (10.4 kDa/14.5 kDa)에는 변이가 나타났다. 특히, 임상 주에서 20.6 kDa

과 truncated 7.7 kDa이 없이도 바이러스 증식과 감염력이 나타나는 것으로 보아 이 두 부위가 바이러스 병인에 크게 기여하지 않거나 혹은 변이된 transcript의 기능이 오히려 병독성을 강화하여 심한 폐렴의 원인이 되었을 가능성을 시사할 수 있다고 보이나 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 E3 유전자 변이 유무를 우선적으로 파악하고자 하였기 때문에, 극히 제한된 숫자의 바이러스만을 선택하여 연구를 진행하였다. 이로 인하여 본 연구에서 밝혀진 E3 유전자 변이의 정도는 실제의 변이 정도보다 더 낮게 검출되었을 가능성이 있으며, 또한, 유전체와의 연관성에 관한 연구 결과도 더 많은 바이러스 주를 대상으로 하여 평가할 필요가 있다. 그럼에도 불구하고, 본 연구 결과는 유전체형에 따른 E3 유전자의 변이가 주로 특정 면역조절 부위에서 발견되는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 향후, 더 많은 바이러스 주를 대상으로 하여 계통수 분석을 함으로써 바이러스의 진화 양상을 밝히는데 도움을 줄 수 있으며, E3 유전자의 변이가 아데노바이러스 폐렴의 임상 경과 및 예후에 미치는 영향을 분석하는데도 이용될 수 있을 것으로 보인다.

요 약

목적: 아데노바이러스 early region 3 (E3) 유전자 단백질은 세포독성 세포와 다양한 싸이토키린이 매개하는 세포파괴를 저해하는 기능을 한다. 본 연구는 E3 유전자의 다양성이 아데노바이러스의 분자생물학적 다양성을 설명할 수 있는지 밝히기 위하여 시행되었다.

방법: 1990년부터 2000년까지 10년 동안 서울대학교 어린이병원에서 하기도 감염증으로 치료받은 소아로부터 분리된 3형 아데노바이러스 14 주를 대상으로 하여 E3 유전자의 변이와 유전체형과의 연관성을 분석하였다.

결과: 3형 아데노바이러스의 E3 유전자는 표준 주(M15952)와 비교하여 98%의 일치도를 보였으며, 국내 분리 주간의 일치도는 98.7%이었다. 아미노산 서열의 변이는 20.1 kDa, 20.6 kDa, truncated 7.7 kDa, 10.3 kDa, 14.9 kDa, 그리고 15.3 kDa에 나타났다. 또한, 14 주 모두에서 truncated 7.7 kDa의

시작 코돈에 missense 변이가 있었으며, 58개(10주) 혹은 94개(4주)의 염기쌍이 소실되는 변이가 동반되었다. 유전체형에 따른 E3 유전자의 변이는 대개 유전체형에 특이하게 나타나 연관성이 높은 것을 알 수 있었다.

결론: 3형 아데노바이러스 주의 면역기능 조절 유전자 E3의 다양성은 유전체형과의 연관성이 높은 것으로 나타났다.

References

- 1) Wold WSM, Horwitz MS. Adenoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007:2395-436.
- 2) Assaad F, Borecka I. Nine-year study of WHO virus reports on fatal viral infections. *Bull World Health Organ* 1977;55:445-53.
- 3) Yun BY, Kim MR, Park JY, Choi EH, Lee HJ, Yun CK. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1054-9.
- 4) Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, Choi EH, Park KH, Koh YY, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1423-9.
- 5) Gerber SI, Erdman DD, Pur SL, Diaz PS, Segreti J, Kajon AE, et al. Outbreak of adenovirus genome type 7d2 infection in a pediatric chronic-care facility and tertiary-care hospital. *Clin Infect Dis* 2001;32:694-700.
- 6) Erdman DD, Xu W, Gerber SI, Gray GC, Schnurr D, Kajon AE, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966-2000. *Emerg Infect Dis* 2002;8:269-77.
- 7) Kim YJ, Hong JY, Lee HJ, Shin SH, Kim YK, Inada T, et al. Genome type analysis of adenovirus types 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 2003;41:4594-9.
- 8) Choi EH, Kim HS, Eun BW, Kim BI, Choi JY, Lee HJ, et al. Adenovirus type 7 peptide diversity during outbreak, Korea, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 2005;11:649-54.
- 9) Choi EH, Kim HS, Park KH, Lee HJ. Genetic heterogeneity of the hexon gene of adenovirus type 3 over a 9-year period in Korea. *J Med Virol* 2006;78:379-83.
- 10) Kornuc M, Kliewer S, Garcia J, Harrich D, Li C, Gaynor R. Adenovirus early region 3 promoter regulation by E1A/E1B is independent of alterations in DNA binding and gene activation of CREB/ATF and AP1. *J Virol* 1990;64:2004-13.
- 11) Berk AJ. Adenoviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007: 2355-94.
- 12) Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendano LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol* 1996;48:151-6.
- 13) Yeh HY, Pieniazek N, Pieniazek D, Luftig RB. Genetic organization, size, and complete sequence of early region 3 genes of human adenovirus type 41. *J Virol* 1996;70:2658-63.
- 14) Basler CF, Droguett G, Horwitz MS. Sequence of the immunoregulatory early region 3 and flanking sequences of adenovirus type 35. *Gene* 1996;170:249-54.
- 15) Basler CF, Horwitz MS. Subgroup B adenovirus type 35 early region 3 mRNAs differ from those of the subgroup C adenoviruses. *Virology* 1996;215:165-77.
- 16) Bergert H, Kvist S. An adenovirus type 2 glycoprotein blocks cell surface expression of human histocompatibility class I antigens. *Cell* 1985;41:987-97.
- 17) Friedman JM, Horwitz MS. Inhibition of tumor necrosis factor alpha-induced NF-kappa B activation by the adenovirus E3-10.4/14.5K complex. *J Virol* 2002;76:5515-21.
- 18) Sparer TE, Tripp RA, Dillehay DL, Hermiston TW, Wold WS, Gooding LR. The role of human adenovirus early region 3 proteins (gp19K, 10.4K, 14.5K, and 14.7K) in a murine pneumonia model. *J Virol* 1996;70:2431-9.
- 19) Hilgendorf A, Lindberg J, Ruzsics Z, Höning S, Elsing A, Löfqvist M, et al. Two distinct transport motifs in the adenovirus E3/10.4-14.5 proteins act in concert to down-modulate apoptosis receptors and the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2003;278:51872-84.
- 20) McNees AL, Garnett CT, Gooding LR. The adenovirus E3 RID complex protects some cultured human T and B lymphocytes from Fas-induced apoptosis. *J Virol* 2002;76:9716-23.