조류 인플루엔자 제어기술

Control technique of avian influenza

이민화[1], 서지나[1], 서동주[1], 최창순[1,2*]

Min Hwa Lee[1], Jina Seo[1], Dong Joo Seo[1], Changsun Choi[1,2*]

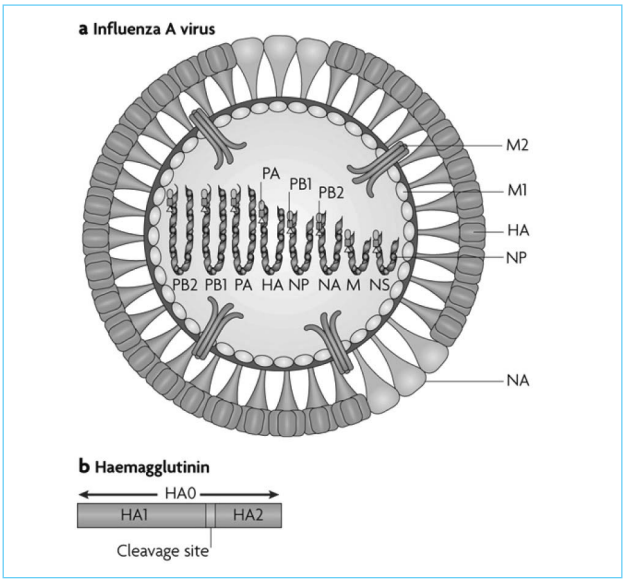
[1]중앙대학교 식품영양학과, [2]중앙대학교 식품공학부

[1]Department of Food and Nutrition, Chung-Ang University, Korea

[2]School of Food Science and Technology, Chung-Ang University, Korea

1. Avian Influenza (AI)의 구조 및 특징

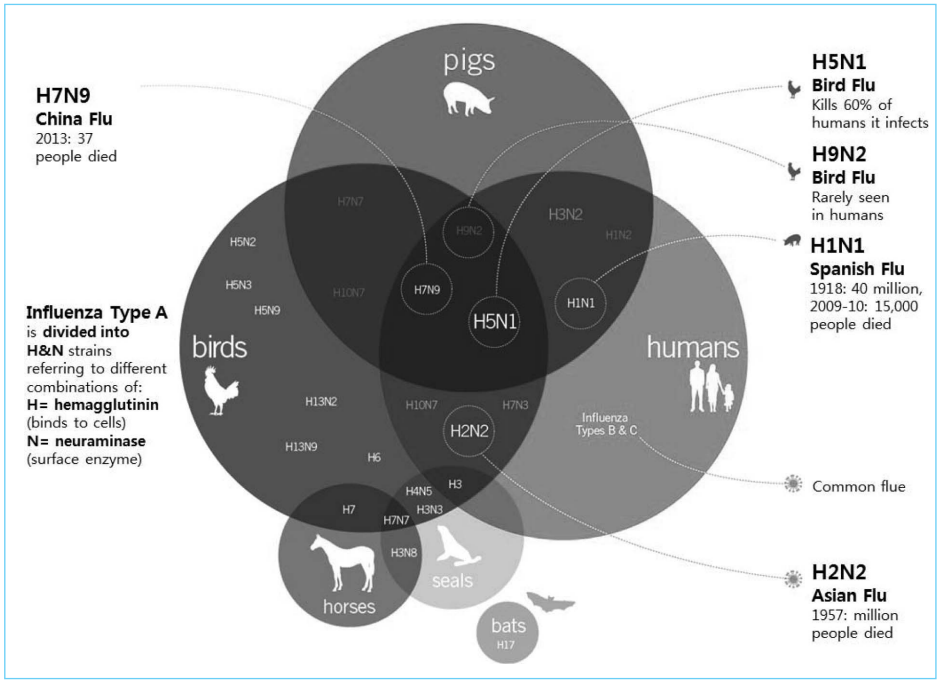
인플루엔자 바이러스는 *orthomyxoviridae*과에 속하는 음성 단일가닥 RNA 바이러스로 외피(envelope)가 있는 바이러스이다. 급성호흡기 질환을 일으키는 인플루엔자 바이러스는 A, B, C 3가지 형(type)이 있으며 이 중 사람 또는 동물에게 심각한 감염을 일으키는 것은 A형이다. 모든 AI는 A형 인플루엔자 바이러스로 분류되며 두 가지 표면 단백질인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)의 항원성 차이에 따라 아형(subtype)으로 분류된다. 현재까지 17종의 HA 아형과 9종의 NA 아형이 밝혀져 있다(Ramos and Fernandez-Sesma, 2012). 인플루엔자 바이러스는 지질막을 가지며 HA, NA, ion channel protein (matrix protein 2, M2) 3개의 막단백질들이 지질 2중층에 자리잡고 있다(그림 1). HA (rod shaped)와 NA (mushroom shaped)는 AI 바이러스의 주요 표면 glycoprotein에 위치하며 이들의 비율은 4:1-5:1 정도 된다. HA glycoprotein은 HA1과 HA2 subunit으로 이루어진 HA0에서 합성되며 HA1과 HA2 사이의 cleavage site는 바이러스 감염에 있어서 필수적인 요



<그림 1> 인플루엔자 바이러스의 구조.
A) 인플루엔자 바이러스 입자.
B) HA glycoprotein (Subbarao *et al*., 2007).

* Correspondence to: Changsun Choi
Department of Food and Nutrition,
Chung-Ang University, Ansung 456-756, Korea
Tel: +82-31-670-4589 Fax: +82-31-676-8741 E-mail: cchoi@cau.ac.kr

소이다. HA glycoprotein은 바이러스가 sialic-acid residues를 통해서 숙주 세포 표면에 부착하는 작용을 하며 바이러스가 탈외피를 하는 동안 바이러스의 외피와 endosomal membrane의 결합을 돕는다. NA glycoprotein은 세포막에 있는 sialic-acid receptor에 붙어서 세포 표면으로 새로운 바이러스가 방출하도록 돕는다. M2는 ion channel의 pH를 조절하여 virion 내부의 pH를 산성으로 유지하고 virion의 탈피를 돕는 기능을 한다. Matrix protein 1 (M1)은 virion 내부에 많이 분포하고 있으며 바이러스 외피 형성의 기반이자 ribonucleoprotein (RNP)과 관련이 있다. M1의 안쪽으로는 8개의 단일 가닥 RNA 분자들이 negative sense로 위치하고 이들은 nucleoprotein (NP)으로 둘러 쌓여 있으며 polymerase basic protein 1 (PB1), PB2, polymerase acidic protein (PA) 이렇게 3개의 RNA polymerase protein과 관련이 있다. PB1, PB2, PA protein은 viral RNA의 전사와 복제를 가능하게 한다. Virus는 또한 non-structural protein (NS)을 감염된 세포나 nuclear export protein (NEP)에서 암호화 하며 NEP의 위치는 아직까지 밝혀지지 않았다 (Subbarao *et al.*, 2007).



<그림 2> Type 별 인플루엔자와 대표적인 유행 사례. Centers for Disease Control, WHO data (http://www.informationisbeautiful.net)

2. AI의 감염 특성

AI의 잠복기는 2-4일이며 초기 증상으로는 고열, 설사, 구토, 복통, 늑막통, 코 및 잇몸 출혈, 상부 호흡기 증세가 있으며 감염 5일 이후 호흡 곤란 및 폐렴증세를 보이며 기타 합병증으로는 폐출혈, 기흉, 범혈구감소증, 라이증후군, 패혈증 등이 있다(Lee, 2007). 일반적으로 인플루엔자 바이러스는 호흡기계 세포에 친화성을 보이나, 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스의 감염 시 뇌신경계 세포의 감염도 실험적으로 확인되고 있다(Jang *et al.*, 2012).

조류에서는 모든 HA와 NA 아형에서 바이러스가 발견되나, 사람에게 감염을 일으킨 인플루엔자에서는 6가지의 HA 아형인 H1, H2, H3, H5, H7, H9과 4가지의 NA아형인 N1, N2, N3, N7만 보고되었다. 이 중에서 BXBR motif (B=basic amino acid argenine or lysin, X=non basic amino acid, R= arginine)를 갖고 있는 H5와 H7 인플루엔자가 고병원성으로 알려져 있다(Senne *et al.*, 1996). 인플루엔자 바이러스 B형 및 C형은 사람에게 순환감염을 일으키지만 아형으로 나뉘지 않으며, 사람 이외의 다른 동물에서는 병변을 나타내지 않으므로 대유행의 가능성도 낮은 것으로 알려져 있다(Kim, 2004).

대부분의 바이러스의 경우 종 특이성을 가지고 있기 때문에 종간벽(species barrier)을 넘어 동물에서 사람으로

전파되는 일은 드물다. 그러나 AI는 HA 특성에 따라 숙주의 호흡기 세포 표면에 있는 oligosaccharide를 선택적으로 결정하여 감염을 일으키므로 species jumping이 가능하다(Lee, 2007). 조류 인플루엔자 바이러스는 sialic acid-α-2,3-Gal 부위, 사람 인플루엔자 바이러스는 sialic acid-α-2,6-Gal 부위, 돼지 인플루엔자 바이러스는 이 두 가지 sialic acid residue부위와 모두 결합하기 때문에 조류, 사람, 돼지의 인플루엔자 바이러스는 이 세 종간에 동시에 감염될 수 있으며 이들 바이러스의 유전자 재조합이 일어나면서 새로운 아형의 인플루엔자 바이러스가 나타나는 것으로 알려졌다(Lee, 2007).

3. 국내외 AI 발생 현황

1918년 스페인에서 시작된 인플루엔자 A/H1N1은 전 세계로 퍼져나가 4,000만명에 이르는 사망자를 발생시켰다. 그 후 1957년 아시아 국가에서 발생한 인플루엔자 A/H2N2는 100만명 이상의 사망자를, 1968년 홍콩에서 발생한 인플루엔자 A/H3N2는 75만명 이상의 사망자를 발생시키는 등 지난 1세기 동안 인플루엔자의 대유행이 세 번 있었으며 이로 인한 인명 피해와 경제적 손실은 막대하였다(Erkoreka, 2009; Thomas and Swayne, 2007; 임, 2008).

1997년에 발생한 홍콩 인플루엔자는 AI A/H5N1 바이러스가 중간 매개숙주 없이 종간의 벽을 뛰어넘어 조류에서 사람으로 직접 감염된 첫 번째 사례이다. AI A/H5N1에 감염된 사람은 18명, 사망자 수는 6명으로 33%의 높은 사망률을 나타내었으며 사람으로부터 분리한 A/HongKong/156/97/H5N1과 닭으로부터 분리한 A/chicken/HongKong/258/97 두 개의 바이러스 strain은 그 염기서열이 거의 비슷하여 유전학적으로 매우 밀접한 관계가 있는 것으로 확인되었다(Kim, 2004). 그 후 1999년 홍콩에서 발생한 AI A/H9N2와 2003년 네덜란드에서 발생한 AI A/H7N7 및 베트남과 태국을 포함한 아시아 8개국에서 발생한 AI A/H5N1 또한 조류에서 사람으로 전파된 예이다. 1999년 홍콩에서 발생한 AI A/H9N2는 2명의 감염자를 발생시켰으나 모두 완쾌되어 저감염성을 보였다. 반면 네덜란드에서 발생한 AI A/H7N7은 사망자가 1명으로 그 수가 적었지만 90여명의 환자들이 결막염을 일으켰으며 조류에게 병원성이 매우 높은 것으로 확인되어 대량의 가금류가 도살되었다(Kim, 2004).

사람 대 사람으로 전이되는 특징을 가진 AI A/H5N1은 1997년 홍콩에서 발생한 후 2003년 또다시 발생하였다. 같은 해 12월 중순 가금류에서 유행 하는 을 한국에서 처음으로 보고한 후 일본, 베트남, 태국, 중국, 인도네시아, 라오스,

표 1. 국내외 주요 인플루엔자 발생 현황

발생년도	아형	발생국가	Speices jumping	발병자 수(명)	사망자 수(명)
1019-1920	A/H1N1	스페인	-	5억	4,000만
1957-1958	A/H2N2	동남아시아, 유럽, 북미	-	?	100-150만
1968	A/H3N2	홍콩	-	?	75-100만
1977	A/H1N1	러시아	-	?	100만
1997	A/H5N1	홍콩	조류-사람	18	6
1999	A/H9N2	홍콩	조류-사람	2	0
2003	A/H7N7	네덜란드	조류-사람	89	1
2003	A/H5N1	홍콩	조류-사람	2	1
2003-2004	A/H5N1	아시아(한국, 일본, 베트남, 태국, 중국, 인도네시아, 라오스, 캄보디아)	조류-사람	27	20
2013	A/H7N9	중국	조류-사람	131	39

표 2. 국내 주요 AI 발생 현황

발생 시기	발생 시군 수	발생 건 수	가금류 살처분 수	예산 투입 금액(원)	사람 감염
2003.12.10-2004.03.20	10	109	500만 마리	1,531억	0
2006.11.22-2007.03.06	5	7	280만 마리	582억	0
2008.04.01-2008.05.12	19	33	1,000만 마리	3,070억	0

캄보디아 총 8개 국가에서 AI가 유행하여 총 20명의 사망자가 발생하였다. 사망자로부터 분리한 바이러스의 유전자는 조류에서 유래된 것으로 확인되었으며 AI가 사람에게 직접 전파되었음이 확인되었다(Kim, 2004).

2013년 3월 중국 상하이에서 사람의 감염으로 처음 보고된 AI A/H7N9은 2013년 6월 현재 총 131명이 감염되었으며 39명이 사망하였다고 중국 보건 당국이 발표하였다. 중국 보건 당국은 AI A/H7N9에 감염된 환자와 접촉한 사람 중 AI A/H7N9에 감염된 사람은 있었지만 사람에서 사람으로 전이된 증거는 없는 것으로 보고하였다.

국내에서 발생한 AI는 총 세 번의 대유행이 있었으며 2003년, 2006년, 2008년에 각각 10개, 5개, 19개 시군에서 109건, 7건, 33건의 AI가 발생하여 수백만 마리의 가금류가 살처분 되었다. 그러나 조류에서 사람으로의 전이 감염은 아직까지 보고되지 않았다(임, 2008). 국내에서 발생한 AI의 전염을 막기 위해 총 5,000억 원 이상의 예산이 투입되었는데, 이러한 질병발생으로 인한 손실을 최소화하기 위해서는 차단방역을 강화하고, 효과적인 제어기술을 확보하는 것이 요구되고 있다.

4. AI에 대한 물리 · 화학적 제어기술

현재까지 인플루엔자 바이러스의 생존성에 대한 연구는 제한적이다. Paek 등(2010)은 4℃ 조건에서 930~3,213일, 30℃에서는 51~58일 생존 할 수 있다고 보고하였다. Davison 등(2010)이 봄/가을(20℃), 여름(37℃), 겨울(4℃) 조건으로 AI H9N2의 생존성을 평가한 연구에서도 Paek 등(2010)의 연구와 동일한 양상을 나타내었다. pH 7조건에서는 AI 생존성 감소가 거의 없었으며, pH 5조건에서는 AI 생존성 감소가 분명하였다. 또한, 환경 중에 오염된 AI의 생존성을 평가하는 연구들이 일부 수행 중인 것으로 알려져 있다.

표 3과 같이 인플루엔자 바이러스를 제어하는 방법들로 열처리, pH, 자외선조사, 초고압처리 그리고 화학소독제 등의 효과와 관련된 연구들이 보고되었다. 인플루엔자 바이러스의 여러 가지 제어방법 중 현재까지 가장 많이 고려되는 기술은 열처리이다. 식품에 오염된 인플루엔자 바이러스의 온도에 의한 제어는 73.9℃, 1초 그리고 70℃, 5.5초의 처리가 가장 확실하고 효율적인 것으로 보고되고 있다(Thomas, 2006). 현재 U.S Department of Agriculture Food Safety and Inspection Service (USDA FSIS)에서 제안하는 인플루엔자 바이러스의 제어 지침에서는 73.9℃, 10초 그리고 70℃, 21.9초가 권장된다(Thomas, 2006). 열처리에 의한 AI제어 시 식품 중에 함유된 수분과 지방이 바이러스 제어에 영향을 줄 수 있다. 선행연구에서 닭고기, 수분함량이 6.5%~8%인 난백 그리고 건조 난백에 오염된 AI에 대한 열처리 효과를 비교한 결과, 수분함량이 높을수록 바이러스의 생존성이 높아짐을 확인할 수 있었다(Thomas, 2009). 식품속에 지방이 존재할 경우, 지방은 온도 변화에 대한 저항을 발생시켜 열 전달을 방해한다(Chemielewski, 2009). 따라서 수분이 많을수록, 지방함량이 낮을수록 열처리 효과가 높다. 또한, 인플루엔자 바이러스가 자연 감염 된 계육의 경우 인위 감염시킨 계육보다 열처리에 의한 제어가 더 어렵다는 연구 결과가 보고되었다(Thomas and Swayne, 2009). 이는 인플루엔자 바이러스 인위감염 시 바이러스 손실율 등의 요인이 발생하기 때문인 것으로 보인다. 따라서 향후 제어기술 관련 연구를 진행함에 있어 선행연구들을 고려할 필요가 있다.

열처리 이외의 AI 제어관련 연구는 매우 제한적이다. 현재까지 보고된 바에 의하면 AI는 중성조건에서 장기간 바이러스 감염력을 유지하는 반면, 산성 또는 염기성 조건에서는 바이러스 생존성이 감소한다(Shahid, 2009). 따라서 향후 AI에 대한 산성 또는 염기성 조건을 추가하면 효과적인 제어

표 3. AI에 대한 물리·화학적 제어기술

제어기술	Virus	처리조건 및 효과	참고문헌
Heat treatment	HPAI H5N2 LPAI H7N2	Fat-free egg product에 AI H5N2 또는 H7N2를 오염시킨 후 55℃~61℃까지 열처리 한 경우 D-value가 점차적으로 낮아지는 경향이 보였으며, H5N2 경우 56℃에서 가장 큰 변화를 보임.	Chemielewski *et al.*, 2009
	HPAI H5N2	7.5% 수분을 보유한 건조난백에 54.4, 60, 65.5, 71.1℃의 열처리를 하였을 때 D-value가 각각 400.6, 160.7, 109.4, 43.7분으로 나타났음.	Thomas and Swayne, 2009
	HPAI H5N1 HPAI H5N2	AI를 인위적으로 오염시킨 계육을 57.8, 58.9, 60, 61.1, 70, 73.9℃로 열처리 하였을 때 D-value가 각각 243.6, 130.7, 70.1, 37.6, 0.24, 0.027초로 나타났으며, 70℃ 0.5초, 73.9℃ 0.5초 열처리로 H5N1이 효과적으로 불활화 됨.	Thomas and Swayne, 2008
	HPAI H5N1	H5N1에 자연감염된 계육에 57, 58, 59, 60, 61℃의 열처리 하였을 때 D-value가 각각 241.2, 146.8, 89.3, 54.4, 33.1초로 조사되었음.	Thomas and Swayne, 2006
	HPAI H5N1	56℃ 열처리를 15, 30, 45, 60분간 실시할 경우 30분 이후 바이러스가 불활화 됨.	Shahidet *et al.*, 2009
	HPAI H5N1	60℃ 60분, 65℃ 30분, 70℃ 15분, 75℃ 10분 가열처리 시 H5N1 바이러스가 불활화 됨.	Wanaratanaet *et al.*, 2010
High pressure	HPAI H7N7	63℃ 2분간 열처리와 500 MPa 15℃ 15초간 초고압 처리를 병용한 경우 10^5 PFU/ml 이상 불활화 됨.	Isbarnet *et al.*, 2006
pH	HPAI H5N1	pH 1, pH 3, pH 11, pH 13조건에서 6시간 이내 불활화 되었으며, pH 5 조건에서는 24시간 이후 불활화 됨.	Shahidet *et al.*, 2009
	HPAI H5N1	pH 3, 5, 7, 9, 12조건으로 5분 또는 10분 처리한 결과 pH 3과 pH 12 조건으로 처리한 경우에만 바이러스 불활화가 관찰됨.	Wanaratanaet *et al.*, 2009
UV	HPAI H5N1	UV등에 15, 30, 45, 60분 처리한 경우 45분 부터 감소효과가 관찰됨(UV 조사량 불분명).	Shahidet *et al.*, 2009
Chemicals	HPAI H5N1	Formalin 0.2%, Iodine crystals 0.4%, Phenol crystals 0.4%, CID 20 0.5%, Virkon®-S 0.2%, Zeptin 10% 0.5%, KEPCIDE 300 0.5%, KEPCIDE 400 0.2% Surf Excel, Life buoy®, Caustic soda 0.1% 농도로 15분간 처리 시 불활화 됨.	Shahidet *et al.*, 2009
	HPAI H5N1	Formalin과 quaternary ammonium compound에 노출 시 50%의 감염력 감소효과가 있었음. Quaternary ammonium compound, chlorine, phenol과 glutaraldehyde를 혼합 처리한 경우 H5N1이 불활화되었으나, hydrogen peroxide와 iodine은 효과가 없었음.	Wanaratanaet *et al.*,2010

기술 개발과 연계될 수 있을 것이다. 또한 UV 제어효과는 표면에만 작용되기 때문에 여러 제어기술을 접목한 hurdle technology 적용이 고려되어야 할 것으로 판단된다(Shahid, 2009).

마지막으로 제시된 화학적 소독제의 적용은 경제적인 제어기술로 현장에 활용될 수 있다. 자주 사용되는 소독제인 formalin, iodine crystals, phenol crystals을 비롯한 화학적 소독제들은 짧은 시간의 반응에서도 높은 효율성을 보였다(Shahid, 2009). 그러나 Quaternary ammonium compound (QAC)가 25℃에서는 제어 효과가 없으나 37℃에서는 제어효과가 있는 것처럼 온도에 민감하거나 pH에 민감한 물질들이 있기 때문에 보다 효율적인 조건을 찾아야 할 것이다. 또한 iodine과 hydrogen peroxide는 AI를 불활화 할 수 없는 것으로 조사되어 AI제어에는 적합하지 않는 것으로 판단된다.

5. AI와 항바이러스 식품소재

선행연구에 따르면 제한적이기는 하나 인플루엔자 바이러스에 항바이러스 활성을 갖는 식품소재 관련 보고가 있었다(표 4). 그 중에서 catechin과 그 유도체들은 AI에 대한 항바이러스 활성을 보였다(Song *et al.*, 2007). Catechin의 유도체인 3-O-alkyl-(-)-epigallocatechin과 3-O-alkyl-(+)-catechin은 사람 인플루엔자 바이러스인 A/H1N1, A/H3N2, B type 3개의 strain과 조류 인플루엔자 바이러스인 H2N2, H9N2 2개의 strain에 대하여 적혈구에서 강력한 바이러스 저해 효과가 있었으며 embryonated egg에서 minimum inhibition concentration (MIC)이 5-10 μM로 기존의 치료제인 oseltamivir 또는 amantadine보다 효과가 높은 것으로 나타났다(Song *et al.*, 2007). Pinon shell polysaccharide (PSP) 또한 AI H9N2에 대하여 항바이러스 활성이 보고되었다(Xie *et al.*, 2012). 5, 10, 20 mg/kg의 PSP를 닭의 피하에 5일간 투여하거나 primary chick embryo fibroblast (CEF) cell에 PSP를 투여한 후 림프구와 혈청에서 항체를 조사하거나 CEF cell의 cytokine을 조사하였다. 그 결과 PSP 투여군이 음성 대조군에 비하여 Intereukine-6 (IL-6)의 발현과 항체 titer가 증가한 것으로 나타나 PSP의 면역 증강에 의해서 AI 감염을 방어할 수 있음을 증명하였다(Xie *et al.*, 2012). Taha 등(2010)은 AI H5N1에 대한 유청단백질(whey proteins)의 항바이러스 활성에 대하여 보고하였다. α-lactalbumin, β-lactoglobulin, lactoferrin 세 가지 유청단백질을 native, esterified 형태로 각각 AI H5N1에 처리한 후 Madin-Darby canine kidney (MDCK) cell에서 plaque를 측정한 결과, esterified lactoferrin의 항바이러스 활성이 가장 큰 것으로 나타났다. 반면 α-lactalbumin은 AI H5N1에 대하여 항바이러스 활성이 거의 없는 것으로 나타났다(Taha *et al.*, 2010). Lee 등(2010)은 30가지 약용식물 중 관동(*Tussilago farfara*), 갓(*Brassica juncea*), 살구(*Prunus armeniaca*), 황기(*Astragalus membranaceus*), 패장(*Patrinia villosa*), 귤피(*Citrus unshiu*)가 AI H1N1에 대하여 항바이러스 효과가 있는 것으로 보고하였다. 그 외에도 Zhang 등(2010)은 산당화(*Chaenomeles speciosa*)로부터 분리한 13가지 성분 중 3,4-dihydroxybenzoic acid, quercetin, methyl 3-hydroxybutanedioic ester, roseoside, vomifoliol 등의 항산화성, inflammatory cytokine의 발현, nitric oxide (NO), NA의 발현을 증명하면서 인플루엔자 바이러스 H1N1에 대한 항바이러스 효과가 있음을 보고하였다.

표 4. 인플루엔자 바이러스에 대한 항바이러스 식품

식품(성분)명	Subtype	숙주동물	참고문헌
Astragalus membranaceus	A/H1N1	Avian	Lee *et al.*, 2010
Brassica juncea	A/H1N1	Avian	Lee *et al.*, 2010
Catechin derivatives	A/H1N1 A/H2N2 A/H3N2 A/H9N2 type B	Human Avian	Song *et al.*, 2007
Chaenomeles speciosa	A/H1N1	Human	Zhang *et al.*, 2010
Citrus unshiu	A/H1N1	Avian	Lee *et al.*, 2010
Esterified whey proteins fractions	A/H5N1	Avian	Taha *et al.*, 2010
Patrinia villosa	A/H1N1	Avian	Lee *et al.*, 2010
Pinon shell polysaccharide	A/H9N2	Avian	Xie *et al.*, 2012
Prunus armeniaca	A/H1N1	Avian	Lee *et al.*, 2010
Tussilago farfara	A/H1N1	Avian	Lee *et al.*, 2010

젖산균 또한 AI에 대해서 항바이러스 활성이 있는 것으로 보고된 바 있다. *Leuconostoc mesenteroides* YML003 strain은 저병원성인 AI A/H9N2에 대해서 *in vitro, in vivo*에서 모두 항바이러스 활성을 보였으며(Seo *et al.*, 2012) *Lactobacillus plantarum* KFCC1189P 또한 AI A/H9N2에 대해서 항바이러스 활성이 있음이 보고되었다(Chon *et al.*, 2008). 지금까지 알려진 젖산균 관련 연구는 제한적이므로, 향후 연구에서는 젖산균과 AI 제어와 관련된 항바이러스 기작 규명과 최적의 균주 개발 등과 관련된 연구

가 필요할 것으로 보인다.

6. 결론

AI는 사람과 동물에게 감염될 수 있는 공통인수 전염병으로 특히 H5와 H7 아형에서 고병원성이 나타나며 가축 피해뿐만 아니라 인명 피해 및 이로 인해 야기되는 사회적 · 경제적 손실이 막대하여 큰 문제가 되고 있다. 이러한 대유행을 막기 위하여 철저한 백신 접종과 방역체계의 구축이 무엇보다 중요하다. 그 밖에 AI를 효과적으로 억제하고 제어할 수 있는 소독제 및 제어기술 개발이 병행될 필요가 있다. 현재까지 알려진 열처리와 일부 물리 · 화학적 제어법과 더불어 AI를 효과적으로 불활화할 수 있는 hurdle technology의 개발이 필요할 것이다. 현재까지 식품 등 천연 소재로부터 AI를 제어할 수 있는 연구는 극히 드문 실정이다. 선행연구에서 소개된 일부 항바이러스 식품소재 또는 프로바이오틱스, 프리바이오틱스 등 천연 소재를 통한 AI의 제어법 연구도 필요할 것이다.

참고 문헌

1. Chon H, Choi B, Jeong G, Mo I. Evaluation system for an experimental study of low-pathogenic avian influenza virus (H9N2) infection in specific pathogen free chickens using lactic acid bacteria, Lactobacillus plantarum KFCC11389P. Avian Pathol. 2008 37(6): 593-597.

2. Chmielewski RA, Beck JR, Swayne DE. Thermal inactivation of avian influenza virus and Newcastle disease virus in a fat-free egg product. J Food Prot. 2011 74(7):1161-1168.

3. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. Annu Rev Med. 2000 51:407-421.

4. Erkoreka A. Origins of the Spanish Influenza pandemic (1918-1920) and its relation to the First World War. J Mol Genet Med. 2009 3(2):190-194.

5. Isbarn S, Buckow R, Himmelreich A, Lehmacher A, Heinz V. Inactivation of avian influenza virus by heat and high hydrostatic pressure. J Food Prot. 2007 70(3):667-673.

6. Jang H, Boltz D, McClaren J, Pani AK, Smeyne M, Korff A, Webster R, Smeyne RJ.Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice. J Neurosci. 2012 32(5):1545-1559.

7. Kim WJ. Avian influenza. Korean J Med 2004 66(3): 243-249.

8. Lee JH, Dinh Van N, Ma JY, Kim YB, Kim SK, Paik HD. Screening of Antiviral Medicinal Plants against Avian Influenza Virus H1N1 for Food Safety. Korean j food sicaniresour 2010 30(2): 345-350.

9. Lee MS. New Threat: Avian Influenza in Humans. J Kyung HeeUniv Med Cent 2007 23(1): 15-20.

10. Ramos I, Fernandez-Sesma A. Innate immunity to H5N1 influenza viruses in humans.Viruses. 2012 4(12):3363-3388.

11. Senne DA, Panigraphy B, Kawaoka Y, Pearson JE, Suss J, Lipkind M, Kida H, Webster RG. Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential. Avian Dis. 1996 40(2): 425-437.

12. Seo BJ, Rather IA, Kumar VJ, Choi UH, Moon MR, Lim JH, Park YH. Evaluation of Leuconostocmesenteroides YML003 as a probiotic against low-pathogenic avian influenza (H9N2) virus in chickens. J ApplMicrobiol. 2012 113(1): 163-171.

13. Shahid MA, Abubakar M, Hameed S, Hassan S. Avian influenza virus (H5N1) ; effects of physico-chemical factors on its survival. Virol J. 2009 6:38.

14. Song JM, Park KD, Lee KH, Byun YH, Park JH, Kim SH, Kim JH, Seong BL. Biological evaluation of anti-influenza viral activity of semi-synthetic catechin derivatives. Antiviral Res. 2007 76(2):178-185.

15. Subbarao K, Joseph T. Scientific barriers to developing vaccines against avian influenza viruses. Nat Rev Immunol. 2007 7(4): 267-278.

16. Taha SH, Mehrez MA, Sitohy MZ, AbouDawood AG, Abd-El Hamid MM, Kilany WH. Effectiveness of esterified whey proteins fractions against Egyptian Lethal Avian Influenza A (H5N1). Virol J. 2010 7: 330.

17. Thomas C, King DJ, Swayne DE.Thermal inativation of H5N2 high-pathogeniity avian influenza virus in dried egg white with 7.5% moisture. J Food Prot. 2009 72(9):1997-2000.

18. Thomas C, King DJ, Swayne DE. Thermal inativation of avian influenza and Newastle disease viruses in chiken meat. J Food Prot. 2008 71(6):1214-1222.

19. Thomas C, Swayne DE. Thermal inactivation of H5N1 high pathogenicity avian influenza virus in naturally infected chicken meat. J Food Prot. 2007 70(3):674-680.

20. Xie Q, Li X, Sanpha K, Ji J, Xi Q, Xue C, Ma J, Zhang Y. Pinon shell polysaccharide enhances immunity against H9N2 avian influenza virus in chickens. Poult Sci. 2012 91(11): 2767-2773.

21. Wanaratana S, Tantilertcharoen R, Sasipreeyajan J, Pakpinyo S. The inactivation of avian influenza virus subtype H5N1 isolated from chickens in Thailand by chemical and physical treatments. Vet Microbiol. 2010 140(1-2):43-48.

22. Zhang L, Cheng YX, Liu AL, Wang HD, Wang YL, Du GH.Antioxidant, anti-inflammatory and anti-influenza properties of components from Chaenomelesspeciosa. Molecules. 2010 15(11): 8507-8517.

23. 임현술, 조류인플루엔자의 역학과 대응 방안. 대한보건연구. 2008 34(1):25-37.