

## 국내 에이즈환자에서 발견된 새로운 인간면역부전 바이러스 아형

서울대학교 의과대학 내과학교실, Department of Medicine and Microbiology, University of Alabama\*

김남중 · 이선희 · 박상원 · 최희정 · 김도마 · 최정윤 · 김진욱 · 김의석 · Feng Gao\* · 오명돈 · 최강원

### Identificaton of New Subtype of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in a Korean Patient

Nam Joong Kim, M.D., Sun Hee Lee, M.D., Sang Won Park, M.D., Hee Jung Choi, M.D.  
Thoma Kim, Jeong Yun Choi, Jin Wook Kim, M.D., Ui Seok Kim, M.D.  
Feng Gao\*, Myoung Don Oh, M.D. and Kang Won Choe, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Korea*  
*Department of Medicine and Microbiology\*, University of Alabama, USA*

**Background :** In the previous study, we determined subtypes of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) in Korean patients by partial sequence analysis. We showed that eighteen of the nineteen sequences of HIV-1 from Korean fell into subtype B and one fell into subtype A. At that study, HIV-1 identified as subtype A showed 40% diversity from reference sequences and presumed to be a variant of subtype A. The aim of present study is to determine the molecular biological characteristics of HIV-1 previously identified as subtype A.

**Methods :** Growth curve was determined. SI/NSI phenotype was determined using a cocultivation assay using MT-2 cells. A complete genome sequence was obtained by amplifying overlapping PCR fragments. Cowork was done to identify the subtype of HIV-1 previously identified as variant A from Korea (97-KR004), Cyprus (94CY017), Democratic Republic of Congo (97CDKTB48, 97CDKFE4, 97CDKS10, 97-CDKP58). Phylogenetic analysis, distance analysis,

diversity plot analysis, bootstrap analysis were done to identify the subtype of these newly characterized strains.

**Results :** We found that 97KR004 was SI phenotype. Complete sequence of 97KR004 was determined (AF286239). Phylogenetic analysis showed that the four newly characterized strains (94CY017, 97CDKTB48, 97CDKFE4, 97CDKS10) were closely related to subtype A. Subtype distance tool showed that these four strains fell to sub-subtype A2. Diversity plot analysis and bootstrap analysis were done to identify subtype of 97KR004. Nine subtype reference strains and 94CY017 strain were used as reference sequences. These analyses confirmed that 97KR004 represented sub-subtype A2/subtype D recombinant.

**Conclusion :** We showed that 97KR004 fell into newly identified sub-subtype A2. (Korean J Infect Dis 33:71~77, 2001)

**Key Words :** HIV-1, Subtype, Sub-subtype A2

## 서 론

\* 본 연구는 97년도 보건 의료기술개발 연구사업(HMP-97-B-2-0012)의 지원에 의하여 이루어진 것임.  
접수: 2000년 12월 14일, 승인: 2000년 1월 14일  
교신저자: 최강원. 서울대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)760-2212, Fax: 02)762-9662  
E-mail: choekw@snu.ac.kr

인간면역부전 바이러스(Human Immunodeficiency Virus type 1: 이하 HIV-1으로 표기함)는 유전학적으로 매우 다양하며, M (main), N (non-M/non-O), O (outlier) 3가지의 group으로 구분된다. M group에 속하는 HIV-1은 다시 9개

의 subtype으로 구분되고, 일부 subtype은 다시 sub-subtype으로 구분된다<sup>1)</sup>. 지역별로 subtype의 분포가 서로 다르다는 사실은 잘 알려져 있다. 예컨대, 서아프리카나 중앙아프리카에는 subtype A형이, 유럽, 북아메리카, 남아메리카에는 subtype B형이 분리 바이러스주의 대부분을 차지한다. 따라서 특정지역에서 유행하는 subtype을 분석하면 그 지역에 HIV-1 감염이 유행하게 된 경로를 추정할 수 있는 역학적 중요성이 있다<sup>2)</sup>. 저자들은 국내에서 분리된 HIV-1 env gene의 V3 region의 염기서열을 분석하고 이로부터 국내에서 유행하는 HIV-1의 subtype에 대한 연구를 시행한 바 있다. 연구 결과 대상환자 19예 중 18예의 분리주는 subtype B에 속하고, 1예의 분리주는 subtype A에 속한다고 보고하였다<sup>3)</sup>.

당시 시행한 연구에서 subtype A에 속한다고 발표하였던 1예의 분리주는 phylogenetic tree에서 subtype A와 가장 큰 상동성을 보였으나, subtype A의 reference sequence와 약 40%의 diversity를 보여서 subtype A의 변종(variant)일 가능성을 의심하였다. 저자들은 국내환자에서 subtype A가 분리되었고, subtype A의 reference주에 비해 diversity가 컸다는 점에서 역학적 중요성이 있다고 판단하여, 해당 바이러스주의 형태학적, 유전학적 특성을 밝히는 것이 필요하다고 생각하였다. 당시 연구에서 subtype의 결정은 HIV-1의 partial sequence analysis (env gene의 V3 region)를 통해 이루어졌다. 본 연구의 목적은 complete sequence analysis를 통해 이전의 연구에서 subtype A의 변종으로 분석하였던 HIV-1의 분자생물학적 특성을 밝히는 것이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

저자들이 이전에 시행하였던 국내 환자에서 분리된 HIV-1의 유전적 유형에 관한 연구<sup>3)</sup>에서 subtype A에 속한다고 발표하였던 1예를 대상으로 연구를 진행하였다.

### 2. HIV-1의 분리 및 표현형결정

환자의 말초혈액 단핵구(peripheral blood mononuclear cell: PBMC)와 PHA (phytohemagglutinin), IL-2로 자극한 정상인의 PBMC를 함께 배양하면서 macroculture assay와 microculture assay를 시행하였다. Macroculture assay는 25 mL 멸균플라스크에 환자 PBMC  $10^7$ 개와 정상 공여자 동수의 PBMC를 섞어 최종적으로 mL당  $2 \times 10^6$ 개의 농도로 배양하였다. 상청액으로부터 HIV-1 p24 항원을 정량하여 바이

러스의 증식여부를 파악하였다. Reed and Meench법으로 TCID<sub>50</sub>을 결정하였으며, 공여자 PBMC에 multiplicity of infection이  $4,000 \text{ TCID}_{50}/4 \times 10^6 \text{ PBMC/mL}$ 이 되도록 감염시킨 후 2주간 배양하여 상청액에 대한 p24 antigen assay를 통해 증식곡선을 파악하였다. NIH AIDS Research and Reference Reagent Program으로부터 분양 받은 MT-2 cell assay를 통해 광학현미경상 세포융합을 관찰하여 표현형을 결정하였다.

### 3. 바이러스의 유전형 결정

#### 1) Partial sequence analysis

이전의 연구에서 저자들은 PBMC culture 후 분리한 genomic DNA에 대해 nested PCR을 시행하여 env gene의 V3 region의 염기서열 결정하였다<sup>3)</sup>.

#### 2) Complete sequence analysis

##### (1) PCR amplification

Short term PBMC culture 후 PBMC로부터 genomic DNA를 분리하였다. GeneAmp XL kit (Perkin-Elmer Cetus, Foster City, California)를 이용하여 4개의 overlapping PCR fragment를 증폭한 후, PCR product를 agarose gel electrophoresis에서 확인하였다. PCR의 primer와 조건은 이전에 기술된 바대로 시행하였다<sup>4)</sup>. PCR product를 Qiagen PCR purification kit (Qiagen Inc., Valencia, CA)를 이용하여 분리한 다음 vector pCR2.1 (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA)을 이용하여 cloning하였다.

##### (2) Sequence analysis

Primer walking method를 이용하여 PCR 증폭산물의 염기서열을 분석하였다. Automatic sequencer ABI 377 (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)을 이용하여 염기서열을 분석하였으며, Sequencher 3.1 (Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI)을 이용하여 염기서열을 편집하였다.

### 4. 바이러스의 subtype 결정

#### 1) 이전의 연구에서 subtype 결정

Partial sequence analysis로 결정된 env gene의 V3 region의 염기서열을 아미노산서열로 해독한 후 등록된 reference sequences와의 alignment를 시행하였다.

#### 2) HIV-1 아형결정을 위한 공동연구의 수행

Subtype A로 분류되었으나 diversity가 컸던 국내 환자의 바이러스 1주를 포함하여 variant A형으로 분류되었던 키프로스(Cyprus) 분리주 1주, 콩고공화국 분리주 4주에 대해 알라바마 대학의 연구진과 함께 공동연구를 수행하였다. 국내

분리주는 97KR004로, 키프로스 분리주는 94CY017로, 콩고 공화국 분리주는 각각 97CDKTB48, 97CDKP58, 97CDKS10, 97CDKFE4로 명명되었다.

### 3) Subtype distance tool

Reference sequence들과 비교하려는 sequence의 genetic distance를 구하기 위해 Los Alamos National Laboratory web site (<http://hiv-web.lanl.gov>)에서 사용이 가능한 Subtype Distance Tool (SUDI)을 이용하였다. Subtype A (Q23-CXCCG, SOSE7253, TZSE8538, UGSE6594, UGSE7535, UGSE8891, 92UG037, U455, UG273A), subtype B (HAN, CAMI, JH32, MN, NY5CG, P896, RF, SF2, YU2), subtype C (92BR025, BW96BW0525, DJ259A, ETH2220, 301904, 301905, 301999, SE364A, UG268A2), subtype D (SE365A2, 94UG1141, C971412, UG266A2, UG274A2, 84ZR085, JY1, NDK, Z2Z6), sub-subtype F1 (93BR020.1, BZ126A, BZ163A, FIN9363), sub-subtype F2 (MP255, MP257), subtype G (DRCBL, HH8793, LBV217, 92NG083, SE6165), subtype H (90CF056, VI991, VI997), subtype J (SE91733, SE92809), subtype K (EQTBI1, MP535), outgroup (SIVcpzGABI)을 reference sequence로 사용하였다.

### 4) Phylogenetic analysis

Neighbor-joining method를 이용하여 phylogenetic tree를 작성하였다<sup>5,6</sup>. 염기서열에 gap이 있거나, 염기서열이 불확실한 부분은 염기서열분석에서 제외하였다. Phylogenetic relationship은 maximum-likelihood법을 이용하였다.

### 5) Diversity plot과 bootstrap plot analysis

Sequence간의 percent diversity는 400 bp 크기의 비교창을 10 bp씩 이동시켜가면서 결정하였다. Diversity value는 400 bp segment의 중앙위치에 표시하였다. SEQBOOT, DNADIST (Kimura two-parameter correction), NEIGHBOR, PHYLIP package를 이용하여 bootstrap plot을 시행하였다. Bootstrap plot을 위해 400 bp 크기의 비교창을 10 bp씩 이동시켜가면서 Bootscanning을 시행하였다. Bootstrap value는 400 bp segment의 중앙위치에 표시하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자의 특성

33세 여자환자로 97년 2월 기침과 호흡곤란으로 서울대학교병원에 입원하였으며 western blot으로 HIV-1 감염을 진단 받았다. 환자는 20세에서 23세 사이에 여수지역에서 매

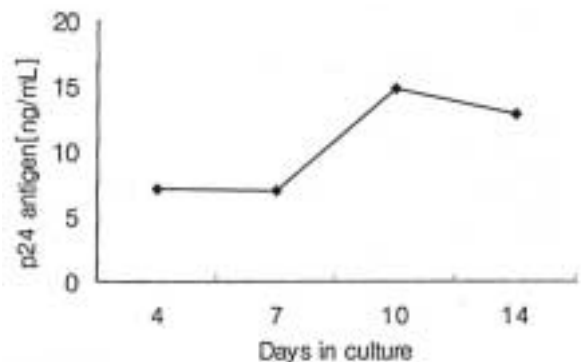
춘부로 일한 적이 있으며 당시 이성간 성접촉력이 있었다. 수혈 받은 바 없으며, 동성간의 성접촉력도 없었다. 97년 2월 주폐포자충 폐렴, 구강칸디다증, 회음부 궤양으로 치료받았으며 이때 시행한 혈액검사상 CD4 림프구수가  $0/\text{mm}^3$ 이었다. 97년 2월에 있었던 회음부 궤양은 거대세포바이러스 감염 증으로 밝혀졌으며 국내에 보고한 바 있다<sup>7</sup>. Zidovudine과 didanosine을 투약 받던 중 97년 4월 호흡곤란으로 다시 서울대학교병원에 입원하였으며 거대세포바이러스 망막염을 진단 받고 ganciclovir로 치료받았다. 97년 8월 발열과 기침으로 다시 서울대학교병원에 입원하였으며 객담 AFB 도말검사상 양성소견 보였고, 배양검사상 isoniazide, rifampin, ethambutol, pyrazinamide에 내성인 다제내성 결핵균이 증명되었다. 항결핵제 투여 중 치료에 반응하지 않아 사망하였고, 부검을 시행하였다. 부검소견상 여러 장기를 침범한 파종성 결핵과 위, 폐, 갑상선을 침범한 카포시육종이 발견되었다.

### 2. 바이러스의 분리 및 표현형 결정

분리한 바이러스로 공여자의 PBMC를 multiplicity of infection이  $4,000 \text{ TCID}_{50}/4 \times 10^6 \text{ PBMC/mL}$ 이 되도록 감염시킨 후 2주간 배양하며 상청액에 대한 p24 antigen assay를 통해 증식곡선을 그렸다(Figure 1). MT-2 cell assay를 통해 광학현미경상 세포융합을 관찰한 결과 5-7일이 경과된 후 세포융합이 관찰되어 SI (syncytium-inducing) phenotype임을 알 수 있었다.

### 3. 바이러스의 유전형 결정

이전의 연구에서는 중합효소연쇄반응을 통하여 대상환자에서 분리한 바이러스주의 env gene의 V3 region의 염기서



**Figure 1.** Growth curve. The x-axis indicates days in culture and the y-axis indicates the concentration of p24 of supernatant from coculture assay.

열을 결정하였다. 아미노산 서열로 GenBank에 등록하였으며, GenBank accession number는 AF132052이다. 이번 연구에서는 중합효소연쇄반응을 통하여 대상환자에서 분리한 바이러스주(97KR004)의 complete sequence를 결정하였다. Complete sequence의 GenBank accession number는 AF-286239이다.

#### 4. 바이러스의 Subtype 결정

##### 1) 이전의 연구에서 subtype의 결정

Partial sequence analysis로 얻은 *env* gene의 V3 region의 염기서열을 아미노산서열로 해독한 후 reference sequence와 alignment를 시행하여 subtype A와 가장 상동성이 큰 것을 확인하였다. Phylogenetic tree는 이전의 연구에 제시되어 있다<sup>3)</sup>.

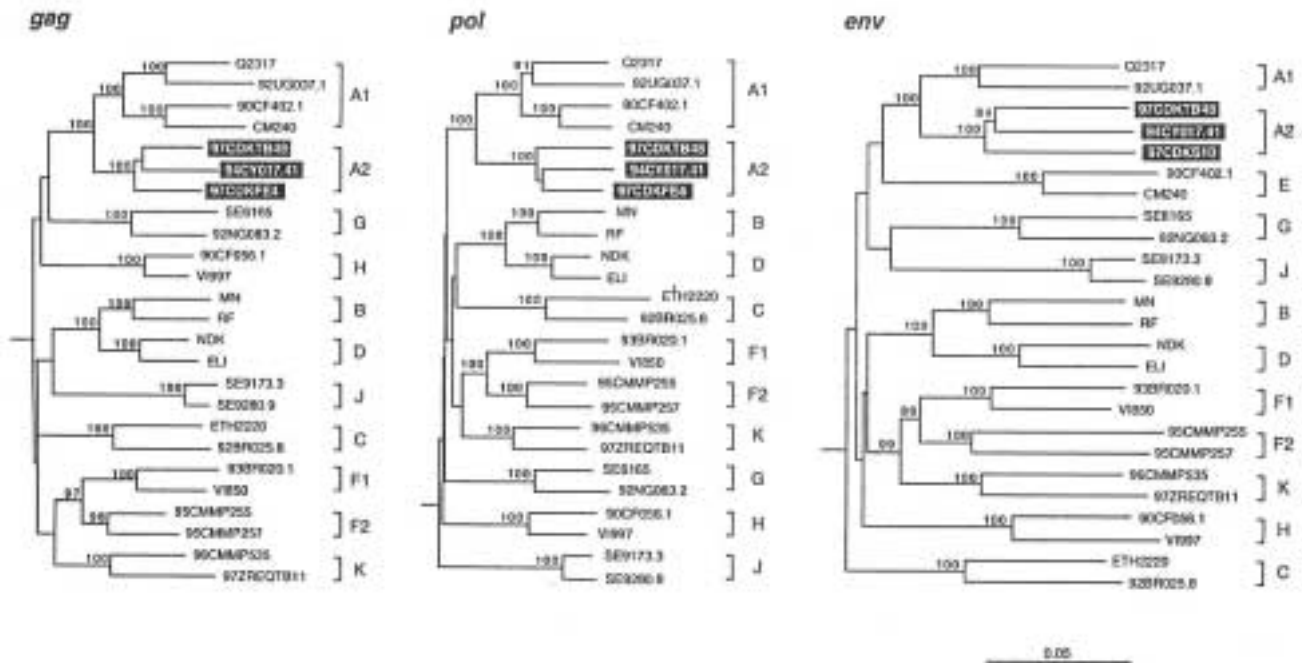
##### 2) Subtype A2의 발견

94CY017.41, 97CDKTB48의 complete sequence와 97CDKFE4, 97CDKS10의 half sequence를 reference sequence와 비교하여 phylogenetic tree를 작성하였다(Figure 2). 4주는 서로 군집을 이루고 있고 subtype A와 가장 가까운 곳에 위치하지만, 알려진 reference subtype A와는 다른 군집을 이루었다. 94CY017.41, 97CDKTB48, 97CDKS10을 대상으로

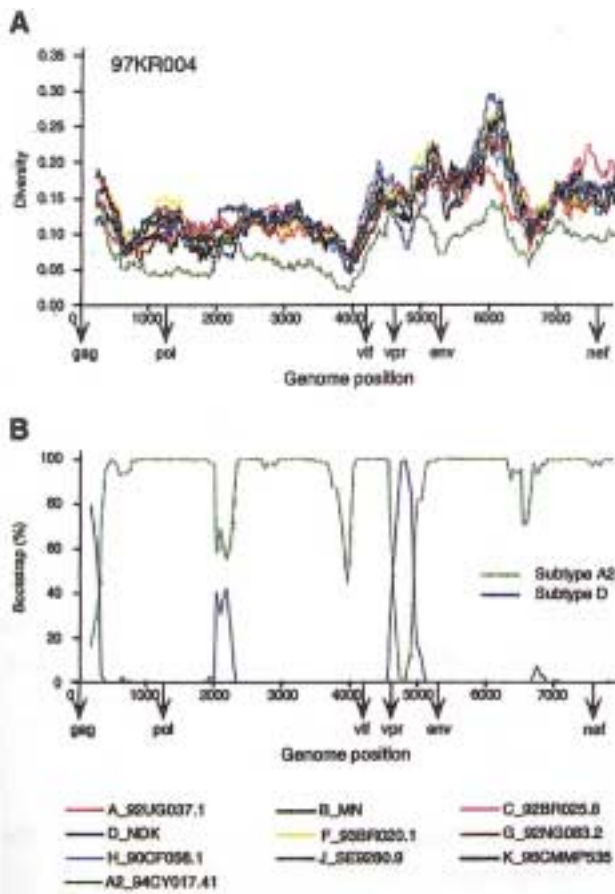
SUDI program을 이용하여 subtype distance analysis를 시행하였을 때 reference subtype A와의 distance가 inter-sub-subtype distance에 해당함을 밝혔다. 이상의 연구로 94CY-017.41, 97CDKTB48, 97CDKS10은 기존의 subtype A의 reference sequence와 비교하여 inter-sub-subtype distance를 보이는 변이형이라고 요약할 수 있으며<sup>8)</sup>, 명명법에 따라 sub-subtype A2라고 명명되었다<sup>9)</sup>.

##### 3) Diversity plot과 Bootstrap plot의 시행

국내분리주인 97KR004주에 대해 diversity plot을 시행하였다(Figure 3A). Reference sequence로 subtype A~D, F~H, J, K를 사용하였고 sub-subtype A2의 sequence로 94CY-017.41을 사용하였다. 97KR004주는 subtype A, B, C, F, G, H, J, K와는 비슷한 정도의 diversity를 보였다. 대부분의 범위에서 sub-subtype A2와 가장 낮은 diversity를 보였고, 일부분에서는 subtype D와 가장 낮은 diversity를 보였다. Bootstrap plot에서 sub-subtype A2와 subtype D가 cross-over를 보이는 부위가 3군데서 관찰됨을 알 수 있었다(Figure 3B). 이러한 결과로 97KR004주가 대부분이 sub-subtype A2로 구성되어 있으나, 일부분에서 subtype D와 모자이크를 이룬 재조합 바이러스임을 알 수 있었다.



**Figure 2.** Phylogenetic relationships of newly characterized viruses (highlighted) to representatives of all major HIV-1 group M subtypes in *gag*, *pol* and *env* regions. Horizontal branch lengths are drawn to scale (the scale bar represents 0.05 nucleotide substitutions per site). Values at the nodes indicate the percent bootstraps in which the cluster to the right was supported. Brackets at the right denote the major subtypes and sub-subtypes of HIV-1 group M.



**Figure 3.** Diversity plots (A) and bootstrap plots (B) of 97-KR004. The complete sequence of 97KR004 was aligned with HIV-1 subtype reference sequences. Distance values were calculated for a window of 400 bp moved in steps of 10 nucleotides along the genome. The x-axis indicates the nucleotide positions along the alignment. The start codons of the *gag*, *pol*, *vif*, *vpr*, *env*, and *nef* genes are shown. The y-axis denotes the distance between the viruses compared (0.05=5% divergence). Bootstrap plot depicts the relationship of 97KR004 to sub-subtype A2 as well as representatives of subtype D. Trees were constructed from the multiple genome alignment, and the bootstrap values supporting the clustering of the tentative recombinants with their parental viruses were plotted for a window of 400 bp moved in increments of 50 bp along the alignment. Points of crossover of the two curves indicate recombination breakpoints.

## 고찰

본 연구의 목적은 partial sequence analysis를 통해 subtype A variant로 분류되었던 국내 바이러스주의 분자생물학적 특성을 밝히는 것이다. 저자들은 공동연구를 통해 subtype A로 분류되었던 바이러스주가 형태학적으로는 SI phenotype에 속하고, 유전학적으로는 sub-subtype A2와 subtype

D가 모자이크를 이루는 재조합 바이러스임을 밝혔다. 본 연구의 결과는 새로운 아형의 발견이라는 측면과 국내에서 재조합 바이러스주의 분리라는 점에서 중요하다.

Sub-subtype은 subtype내에서 유전학적으로 구분되어지나 새로운 subtype을 이룰 만큼 충분한 변이를 보이지 않는 sister-subtype을 지칭한다. 저자들은 공동연구를 통해 국내 바이러스주를 포함한 6주의 바이러스가 M group내의 새로운 sub-subtype A2임을 밝혔으며, 현재까지 sub-subtype A2가 입증된 지역은 우리 나라를 포함해, 키프로스<sup>10)</sup>, 콩고공화국<sup>11)</sup>에 국한되어있다. Subtype D는 주로 중앙아프리카나 동아프리카에 유행하며, 유행지역에서 HIV-1의 5~40% 정도를 차지한다고 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 연구대상의 직업이 매춘부이었고, 항구지역에 거주하여 원양어업 종사자와 성적접촉력이 많았던 점으로 대상환자에서 분리된 sub-subtype A2-D의 재조합 바이러스는 외국, 특히 아프리카 지역에서 유입되었을 것으로 추정한다. 현재까지 세 지역에서만 보고된 sub-subtype A2가 국내에서 분리된 점은 국내에 다양한 subtype의 HIV-1이 유입되었을 가능성을 시사하며, 앞으로도 국내에 유행하는 subtype에 대한 감시가 필요함을 뜻한다.

이전의 연구에서 저자들은 *env* gene의 V3 region의 아미노산서열 자료에 근거하여 HIV-1의 subtype을 결정하였다. 하지만 최근의 연구들에서 HIV-1의 유전자 중 특정부위의 서열에 근거하여 결정한 subtype과 다른 유전자부위의 서열에 근거하여 결정한 subtype이 서로 다를 수 있다는 사실이 밝혀졌다<sup>6, 12-14)</sup>. 이러한 현상의 대부분은 여러 subtype의 재조합 바이러스주에 의한 감염이 있을 때 발생한다. 97KR-004주의 diversity plot을 분석해보면 연구자들이 시행하였던 *env* gene의 V3 region에 대한 partial sequence analysis로는 subtype D의 재조합 여부를 밝힐 수 없음을 알 수 있다. 따라서 HIV-1 subtype의 정확한 결정을 위해서는 complete sequence 혹은 near-complete sequence의 분석이 필요하다고 생각한다.

재조합은 HIV-1이 유전학적으로 변화하는 중요한 방법의 하나이다. 여러 subtype이 유행하는 지역에서 subtype간의 재조합 바이러스는 전체의 약 20% 정도를 차지한다고 보고된 바 있으며 점차 증가하는 경향을 보인다<sup>15)</sup>. 재조합이 일어나면 바이러스의 생물학적 특성, 혈청검사의 정확도, 백신에 대한 감수성 등에 영향이 있을 것으로 추정되나 아직까지 입증된 바 없으며 재조합 바이러스가 갖는 임상적 의미에 대해서는 앞으로 연구가 필요하다. 국내에서 아직까지 재조합형 HIV-1이 보고된 적은 없다. 재조합 바이러스의 증명을 위한 선별검사법으로는 본 연구에서 사용한 diversity

plot을 이용할 수 있다<sup>4, 16)</sup>.

Subtype의 다양성이 갖는 역학적 중요성은 잘 알려져 있으나 subtype의 다양성이 갖는 임상적 중요성은 잘 알려져 있지 않다. Subtype이 다르면 전염성이나 질병경과 등의 생물학적 특성이 다르다는 보고는 없으나, subtype별로 특이적인 생물학적 특성의 차이가 없다라고 단정할 만큼 많은 연구가 진행된 것은 아니다<sup>4)</sup>. Subtype의 다양성은 임상적으로 HIV-1 감염진단의 정확도, HIV-1 RNA 역가측정, 항레트로 바이러스제의 치료효과에도 영향을 줄 수 있다는 보고들도 있으나, 아직은 더 연구가 필요하다<sup>17, 18)</sup>. HIV-1의 subtype이 다르면 envelope의 아미노산 서열이 24% 정도 다르고, HIV-1의 group이 다르면 envelope의 아미노산 서열이 47% 정도 차이가 있다<sup>4)</sup>. 하지만 이러한 유전학적 다양성이 감염된 환자에서 면역반응에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 연구가 부족하고, 따라서 백신 개발시 그 지역에 유행하는 모든 subtype이나 group의 혼합형이 필요한가에 대한 연구도 부족한 상태이다. 최근의 연구에서 여러 subtype의 HIV-1에 감염된 환자에서 세포독성 면역반응(cytotoxic T cell Response)이 다른 subtype에도 작용한다는 연구도 있으나<sup>19, 20)</sup>, 아직까지 HIV-1의 유전학적 다양성이 백신 개발시 어떻게 고려되어야 하는지에 대한 결론은 없다.

저자들은 국내 환자에서 분리한 HIV-1 97KR004주가 새로운 sub-subtype A2에 속하는 바이러스임을 밝혔으며, 앞으로도 국내에 유행하는 HIV-1의 subtype에 대한 감시가 필요하다고 생각한다.

## 요 약

**목 적** : 저자들은 이전의 연구에서 partial sequence analysis를 통해 국내 환자에서 분리한 19주의 HIV-1의 subtype을 밝힌 바 있다. 당시 연구결과 18주는 subtype B에 속하였고, 1주는 subtype A에 속하였다. Subtype A에 속하는 바이러스주는 reference주와 약 40% 정도의 diverstiy를 보여 subtype A의 variant일 가능성을 의심하였다. 본 연구의 목적은 저자들이 이전의 연구에서 subtype A로 분류하였던 HIV-1의 분자생물학적 특성을 밝히는 것이다.

**방 법** : 바이러스의 증식곡선을 파악하였고, 바이러스의 표현형 결정을 위해 MT-2 cell assay를 시행하였다. 바이러스의 유전형 결정을 위해 말초혈액단핵구로부터 분리한 DNA에 대해 PCR 및 cloning을 시행해 complete genomic sequence를 얻었다. Subtype 결정을 위해 미국 알라바마 대학의 연구진과 함께 공동연구를 시행하였다. 이전에 subtype

A의 variant로 분류되었던 국내 분리주(97KR004)와 키프로스 분리주(94CY017), 콩고공화국 분리주(97CDKTB48, 97CDKFE4, 97CDKS10, 97CDKP58)에 대해 phylogenetic analysis, diversity plot analysis, bootstrap plot analysis를 시행하였다.

**결 과** : MT-2 cell assay를 통해 97KR004가 SI phenotype임을 밝혔다. Complete sequence를 밝혀 GenBank에 등록하였다(AF286239). 키프로스 분리주와 콩고공화국 분리주에 대해 distance anlaysis와 phylogenetic analysis를 시행하였으며, 이들이 sub-subtype A2임을 밝혔다. 97KR004주에 대해 diversity plot analysis와 bootstrap analysis를 시행하였고 9개 subtype과 sub-subtype A2로 밝혀진 키프로스 분리주를 reference주로 사용하였다. Diversity plot analysis와 bootstrap plot analysis를 시행하여 97KR004주가 sub-subtype A2와 subtype D의 재조합형임을 밝혔다.

**결 론** : 저자들은 국내 환자에서 분리한 HIV-1 97KR004주가 새로운 sub-subtype A2에 속하는 바이러스임을 밝혔다.

## 참 고 문 헌

- 1) Peeters M, Sharp PM : *Genetic diversity of HIV-1 : The moving target*. AIDS 14 (suppl 3):S129-S240, 2000
- 2) Hu DJ, Dondero TJ, Reyfield MA, et al. : *The emerging diversity of HIV : Their importance of global surveillance for diagnosis, research and prevention*. JAMA 275: 210-216, 1996
- 3) 김진옥, 신동현, 김홍빈, 박상원, 박기호, 오명돈, 김의중, 최강원 : 국내에서 분리된 인간면역부전 바이러스(HIV-1)의 유전적 유형. 감염 30:499-506, 1998
- 4) Gao F, Robertson DL, Carruthers CD, et al. : *A comprehensive panel of near full length clones and reference sequences for non-subtype B isolates of Human Immunodeficiency Virus type 1*. J Virol 72:5680-5698, 1998
- 5) Robertson DL, Hahn BH, Sharp PM : *Recombination in AIDS viruses*. J Mol Evol 40:249-259, 1995
- 6) Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE, Hahn BH : *Recombination in HIV-1*. Nature 374:124-126, 1995
- 7) 김상덕, 김홍빈, 윤상웅, 서대현, 조광현, 오명돈, 최강원, 송계용. 후천성 면역결핍 증후군 환자에서 발생한 거대세포바이러스 감염증에 의한 회음부 궤양 1예. 대한피부과학회지 37:257-261, 1999
- 8) Gao F, Vidal N, Trask SA, et al. : *8th AIDS conference on Retrovirus and opportunistic infection*. 2.3~2.8, 2001, Chicao, U.S.A. Abstract number.
- 9) Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. : *HIV-1 nomenclature proposal*. Science 288:55-56, 2000

- 10) Kostrikis LG, Bagdades E, Cao Y, et al.: Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: Identification of a new subtype designated subtype I J Virol 69:6122-6130, 1995
- 11) Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, et al.: Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M diversity in the democratic republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. J Virol 74:10498-10507, 2000
- 12) Carr JK, Salminen MO, Koch C, et al.: Full-length sequence and mosaic structure of a human immunodeficiency virus type 1 isolate from Thailand. J Virol 70: 5935-5943, 1996
- 13) Gao F, Robertson SG, Morison H, et al.: The heterosexual human immunodeficiency virus type 1 epidemic in Thailand is caused by an intersubtype (A/E) recombinant of African origin. J Virol 70:7013-7029, 1996
- 14) Salminen MO, Carr JK, Robertson DL, et al.: Evolution and probable transmission of intersubtype recombinant human immunodeficiency virus type 1 in a Zambian couple. J Virol 71:2647-2655, 1997
- 15) Cornelissen M, Kampinga G, Zorgdrager F, et al.: Human immunodeficiency virus type 1 subtypes defined by env show high frequency of recombinant gag genes. J virol 70:8209-8212, 1996
- 16) Gao F, Robertson DL, Carruthers CD, et al.: An isolate of Human Immunodeficiency Virus type 1 originally classified as subtype I represents a complex mosaic comprising three different group M subtypes (A, G, and I). J Virol 72:10234-10241, 1998
- 17) Descamps D, Collin G, Letourneur F, et al.: Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analysis. J Virol 71:8893-8898, 1997
- 18) Descamps D, Apeteri C, Collin G, Diamond F, Simon F, Brun-Vezinet F: Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. AIDS 12:1109-1111, 1998
- 19) Betts MR, Krowka J, Santamaria C, et al.: Cross-clade HIV-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV-infected Zambians. J Virol 71:8908-8911, 1997
- 20) Cao H, Kanki P, Sankale JL, et al.: Cytotoxic T-lymphocyte cross-reactivity among different human immunodeficiency virus type 1 clades: implications for vaccine development. J Virol 71:8615-8623, 1997