

Antiviral Activity of *Lactobacillus* spp. and Polysaccharide

Mi-Hwa Oh¹, Sung-Geun Lee² and Soon-Young Paik^{2*}

¹National Institute of Animal Science, Rural Development Administration, Suwon, Korea

²Department of Microbiology, College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Lactobacillus species have been widely used in both human and animals to prevent or treat gastrointestinal disorders. Recently, it was reported that *Lactobacillus* spp. inhibited infections by respiratory and gastroenteric viruses; however, its mechanism is not clear. *Lactobacillus* spp. play direct and indirect roles in the inhibitory effects of viral replication. 1) *In vitro* study: Highest protection effects were showed with the known probiotics *L. rhamnosus* GG (LGG) and *L. casei* Shirota against both rotavirus (RV) and transmissible gastroenteritis virus (TGEV). 2) *In vivo* study: *L. acidophilus* had significant immunopotentiating effects, and was therefore recommended for use as a safe oral adjuvant for rotavirus vaccines in pigs. Oral administration of lactobacilli, such as LGG and *L. gasseri*, might protect a host animal from influenza virus (IFV) infection. Polysaccharides are regarded to be potentially useful and biologically active as an ingredient for pharmaceutical uses due to a variety of biological activities. Especially, sulphated polysaccharides exhibit broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses *in vitro*. With respect to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), its *in vitro* antiviral activity is, specifically, the inhibition of virus-cell attachment, the first step in the infection process. Recently, it was reported that sulphated polysaccharides exhibited antiviral activity against HBV, HCMV, HSV and IFV. In conclusion, *Lactobacillus* spp. and polysaccharides with antiviral activity against diverse viruses are potential candidates as ingredients for probiotics and medicine candidate for the prevention and treatment of viral infections in animals and humans.

Key Words: Antiviral activity, *Lactobacillus* spp., Polysaccharide

서 론

질병의 치료와 예방에 있어서 다양한 약제가 개발되어 왔으나, 인체 내에서 약제에 대한 부작용과 내성을 가지는 세균 및 바이러스의 출현으로 큰 사회적 문제가 되고 있다. 이러한 부작용을 줄이기 위하여 1960년대 중반부터 다양한 연구, 특히 바이러스를 저해하기 위한 lactic acid bacteria (LAB) 및 다당류를 이용한 연구가 지속적

으로 수행되고 있다. LAB는 숙주 생물체에 이익이 되는 organic acids, hydrogen peroxide, diacetyl, carbon dioxide, bacteriocin을 생산한다. LAB는 일반적으로 사람과 동물에게 적용하기 위한 안전한 생물체로 가장 널리 인식되어 있다 (1). 그 중 *Lactobacillus* spp.는 사람과 동물의 위장 장애를 예방하고 치료하기 위한 목적으로 널리 사용되어 왔다. 특히 많은 연구자들에 의해 설사를 일으키는 사람 로타바이러스 (human rotavirus: HRV)와 동물 로타바이러스에 대한 *Lactobacillus* spp.의 항 바이러스 활성이 보고 되었으며, influenza virus (IFV), poliovirus와 같이 바이러스 백신에 의해 도입된 항원 특이 면역 반응을 증강시키는 것도 알려져 있다 (2, 3).

또한, 미생물 및 미세조류에 의하여 세포 밖으로 분비 되는 세포 외 다당류 (exopolysaccharide)는 미생물을 다른 생물체로부터 보호하거나 항체에 대한 방어역할, 주위환경의 독성물질 중화, 건조한 환경에서 세포 내의 수

Received: November 18, 2010/ Revised: December 9, 2010

Accepted: December 13, 2010

*Corresponding author: Soon-Young Paik. Department of Microbiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, 137-701, Korea.

Phone: +82-2-535-6473, Fax: +82-2-2258-7342

e-mail: paik@catholic.ac.kr

**This study was supported by the 2010 Agenda R&D Program (grant no.PJ007586) of the Rural Development Administration, Republic of Korea.

분이 증발하는 것을 막는 등 미생물의 생존에 관련된 여러 가지 기능을 수행하고 있는 물질이다 (4, 5). 그러나 천연의 다당류는 항 바이러스 효과가 비특이적이고, 광범위하다는 이유로 이에 대한 효과에 대한 연구가 저조하다가 황 함유 세포 외 다당류가 후천성면역결핍 바이러스 (human immune deficiency virus: HIV-1), 헤르페스 바이러스 1, 2형 (herpes virus type 1, 2) 등의 외피 바이러스 (enveloped virus)에 대하여 항 바이러스 효과가 있다는 보고 이후, 활발히 연구가 진행되고 있다 (6). 특히 해양성 미세조류인 와편모조 (Peridinium bipes)의 경우, *Cochlodinium polykrikoides*의 황 함유 세포 외 다당류가 IFV type A, B, HIV-1 및 RSV (respiratory syncytial virus) A, B형의 바이러스에 대하여 항 바이러스 효과를 가지고 있다고 알려져 있다 (7). 특히 홍조류인 *Schizymenia paccifica*의 황 함유 다당류는 avian myeloblastosis virus (AMV) 및 Rauscher murine leukemia virus 등의 역전사효소를 억제하여 항 바이러스 효과를 갖는다고 보고되었다 (8).

본 종설에서는 바이러스에 의한 사람의 질병 및 치료를 위한 부작용 없는 약제개발을 위하여 *Lactobacillus spp.* 및 다당류가 *in vitro* 및 *in vivo*에서 다양한 바이러스를 저해하는 최근 연구에 대하여 고찰하였다.

1. *Lactobacillus spp.*에 의한 바이러스 저해

1) RV와 transmissible gastroenteritis virus (TGEV)의 저해

RV와 TGEV가 원인이 되는 동물 설사질환은 축산업에 심각한 위협이 되고 있다. 사람의 RV는 5세 미만의 신생아와 아이들에게 설사질환을 일으키는 주요한 원인으로 세계적으로 매년 50만명 이상이 사망한다 (1). 따라서 동물과 사람의 장내 세포주를 대상으로 하는 LAB의 RV와 TGEV에 대한 항 바이러스 효과에 대한 연구가 활발히 수행되었다. 이들 연구는 *in vitro* 연구에서 선별된 LAB 주들을 단층 세포에 배양하였고, 그 이후에 RV와 TGEV를 접종하였다. 항 바이러스 활성의 원인에 따른 기작을 설명하기 위해, reactive oxygen species (ROS) 방출의 유도뿐만 아니라 세포주에 LAB의 부착 능력을 조사하였다. 그 중 probiotics로 알려진 *L. rhamnosus* GG와 *L. casei* Shirota는 RV와 TGEV에 대해 높은 보호 효과를 보였고, 세포주와 바이러스 조합에 따라 *Enterococcus faecium* PCK38, *L. fermentum* ACA-DC179, *L. pentosus*

PCA227, *L. plantarum* PCA236와 PCS22에 의한 주목할 만한 항 바이러스 활성을 보였다. LAB 주들을 세포주에 배양 시 NO^- 와 H_2O_2 의 방출이 가변적으로 증가하였으나 (50% 이상), 하나 이상의 세포주에서 더욱 강한 ROS 방출을 유도할 수 있는 일부 LAB 주들을 제외하고는 LAB 주들과 세포주가 특이성이 없다는 결과를 얻었다. 또한 세포주 단층 세포에 LAB 주를 부착하는 능력 평가 시, LAB 주들은 세포주와 특이적이지 않았다. 높은 부착 능력은 *L. plantarum* ACA-DC 146, *L. paracasei* subsp. *Tolerans* ACA-DC 4037, *E. faecium* PCD71에서 관찰되었다. TGEV에 대한 *L. casei* Shirota와 RV와 TGEV에 대한 *L. plantarum* PCA236는 확실한 항 바이러스 효과를 보였다 (9).

2) HRV의 저해

신생 무균 돼지에게 약화된 Wa (PIA[8]G1) 사람 로타바이러스 (AttHRV) 경구백신 2회 복용량과 함께 *L. acidophilus* (LA) 군체를 포함하는 군과 포함하지 않는 대조군에 따라 유도된 바이러스 특이 B 세포와 T 세포의 반응을 평가하였다. AttHRV 예방 접종이 되고 LA를 섭취한 돼지는 AttHRV 백신만 접종된 돼지와 비교하였을 때 바이러스 중화항체 역가와 혈청에서의 IgM, IgA, IgG 항체, 회장에서 IgA와 IgG 항체를 분비하는 세포 반응, 회장과 비장에서 HRV-특이적인 IFN- γ 가 CD8+ T cell을 생산하는 반응이 상당히 크게 일어났다 (10).

3) HIV-1의 저해

사람 모유 수유는 신생아에게 LAB를 제공하고, 신생아의 위장관계에 존재하는 체액 표면에 이들 세균들의 생장과 집락화를 촉진한다. 최근 사람 모유에서 분리한 유산균이 HIV-1을 저해시킨다는 연구가 보고되었다. 건강한 여성의 모유에서 분리한 LAB를 *in vitro* 상에서 HIV-1 감염을 저해하는 능력을 평가하였고, 이를 위해 모유에서 분리한 세균 38주를 선택하였다. 세균 배양에서 분리한 heat-killed bacteria와 cell-free 조건의 상등액을 CCR5 (R5), CXCR4 (X4), 그리고 R5/X4 dual-tropism에 대하여 HIV-1에 의한 감염의 저해능을 평가하였다. R5-tropic HIV-1의 저해는 모유에서 분리한 *Lactobacillus*와 *Pediococcus* 주에서 상당히 주목할 만한 결과를 얻었다. 또한, 모유에서 선별된 특정 LAB 주는 X4와 R5/X4의 tropism를 가진 HIV-1 감염을 상당히 저해하는 것으로 알

려졌다. 이러한 결과로, 사람 모유에 존재하는 LAB은 *in vitro* 상에서 HIV-1 감염을 저해하고, 신생아에게 모유 수유를 하는 동안에 HIV-1에 대항하는 점막보호에서 이들 세균이 중요한 역할을 할 것으로 기대되었다 (11).

4) IFV의 저해

L. casei Shirota의 경구투여가 어린 쥐의 상기도 호흡계에서 IFV에 의한 감염을 저해한다고 알려져 있다. 상기도 호흡계 IFV 감염모델에서 *L. casei* Shirota (*L. casei* Shirota 투여군)가 경구투여된 어린 쥐의 비루 세척액에서 바이러스 역가가 saline (대조군) 경구투여된 어린 쥐보다 현저히 낮았다. 또한, *L. casei* Shirota 투여군의 생존율은 대조군에 비해서 현저히 높았다 (14.3% 대 40.0%). 감염 1일 후 *L. casei* Shirota 투여군에서 쥐의 종격 림프절 세포에 의한 폐 natural killer (NK) 세포 활성화와 interleukin (IL)-12의 생성은 대조군 쥐보다 현저히 높았다. 이것으로 *L. casei* Shirota의 경구투여는 어린 쥐의 선천면역계의 활성화와 IFV 감염을 보호하는 것으로 밝혀졌다 (12).

또한 마우스모델에서 IFV에 대항하는 프로바이오틱스 *Lactobacillus* 주들의 경구투여 시 IFV 감염에 대한 보호 효과를 평가하기 위하여 수용액상태의 *L. rhamnosus* GG (LGG)와 *L. gasseri* TMC0356 (TMC0356)을 BALB/c 마우스들에게 19일 동안 경구투여하였다. 실험군 마우스들에게 14일째 되는 날 Flu A/PR/8/34 주를 감염시켰고, 모든 임상적인 증상도 모니터링 하였다. 감염된 후 6일이 지나서 마우스들은 죽었고, 폐질환을 일으키는 바이러스의 역가를 측정하였다. 그 결과 LGG와 TMC0356가 경구투여된 마우스들의 임상적인 증상의 수치는 대조군과 비교하였을 때 상당히 개선되었다. 또한, LGG (182.7 PFU g^{-1})와 TMC0356 (512.9 PFU g^{-1})를 투여한 마우스들의 폐질환을 일으키는 바이러스의 역가도 대조군 (525.7 PFU g^{-1})과 비교하였을 때 상당히 감소하였다. 결과적으로 LGG와 TMC0356같은 lactobacilli의 경구투여는 Flu 감염에 대항하는 방어작용을 할 수도 있을 것으로 기대된다 (13).

*Lactobacillus*의 비강투여로 마우스모델에서 호흡 면역 반응의 증강에 의한 IFV 감염으로부터 숙주 동물에 대한 보호 효과가 있는지 조사하였다. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)가 비강투여 된지 3일 후에 BALB/c 마우스에 IFV A/PR/8/34 (H1N1)를 감염시켰다. LGG 처리된 마우스 (60% 이상의 생존율)들은 대조군 (20% 생존율)에 비하여

증상의 빈도가 낮았고, 생존율이 높았다. LGG 처리된 마우스들로부터 분리한 폐 세포의 YAC-1 세포에 대한 사멸 효과는 대조군에 비하여 상당히 높았다. LGG의 비강 투여는 IL-1 β , tumour necrosis factor (TNF) 그리고 monocyte chemotactic protein (MCP)-1의 mRNA 발현을 상당히 증가시켰다. 이는 LGG의 비강투여는 폐 NK 세포 활성화의 증가에 따른 호흡 세포와 연관된 면역 반응에 의해서 IFV로부터 숙주 동물을 보호하는 것을 의미한다 (14).

5) Coronavirus의 저해

돼지 위장관계에서 분리한 총 310주의 세균주들의 transmissible gastroenteritis (TGE) coronavirus와 다른 장내 감염원에 대항하는 활성을 조사하였다. 활성도를 기초로 Probio-38와 Probio-37을 선택하였고, 16S rRNA 유전자 염기서열에 의하여 *L. plantarum* Probio-38과 *L. salivarius* Probio-37로 동정되었다. 이들 분리주의 배양 상등액은 ST 세포에서 TGE coronavirus를 저해하였고, 접종한지 72 시간이 지나도 어떠한 cytopathic effect (CPE)도 관찰되지 않았다. 이들은 합성위액에서도 높은 생존율을 보였다. 또한 5%의 돼지 담즙에서 생존하였고, 테스트한 13건의 장내 세균에 대항하는 항 미생물 활성을 보였다. 결과적으로, 이들 분리주는 앞으로 적당한 *in vivo* 실험 후에 동물에게 적용가능한 이상적인 probiotics 후보군이 될 것으로 기대된다 (15).

2. Polysaccharide에 의한 바이러스 저해

1) HCMV의 저해

오늘날 사람 거대세포 바이러스 (HCMV) 감염의 치료를 위한 몇 가지 약제가 승인되었다. 하지만 대부분은 바이러스 DNA 중합효소를 표적으로 하고 있으며, 많은 문제점으로 인해 어려움을 겪고 있다. 최근 화학적으로 황을 함유시킨 *E. coli* K5 헵막 다당류에서 유래한 물질에서 항 HCMV 활성이 확인되었다. 이들 화합물은 구조적으로 세포성 헤파린 황과 유사하였고, 이전 연구에서 HIV, HSV-1, HSV-2, HPV와 같은 몇 종류의 외피 보유 및 외피 비 보유 바이러스를 효과적으로 저해한다는 것이 보고되었다 (16~18). 6가지의 유래물질 중 2가지의 유래물질 K5-M, OS (H)와 K5-N-OS (L)은 세포독성을 보이지 않았고, HCMV의 다른 6주들에 대하여 항 바이러스

효과를 보였다. 특히 K5-M, OS (H)는 HCMV 389025U에 대하여 가장 높은 항 바이러스 효과를 보였다 (19).

2) HIV-1의 저해

황 함유 다당류가 *in vitro*에서 항 바이러스 활성을 가지는 것이 알려진 이후, 적색 조류인 *Grateloupia filicina* (GFP)와 *G. longifolia* (GLP)로부터 추출한 황 함유 galactrans의 구조와 항 레트로 바이러스 활성이 연구되었다. GFP와 GLPE의 황 함유율은 각각 25.7%와 18.5%로 조사되었다. 항 레트로 바이러스 활성은 혈액의 단핵 세포와 HIV-1의 초기 분리주를 사용하여 조사하였다. 세포 감염초기와 감염 후 2시간 (EC_{50} s 0.010~0.003 μ M, EC_{90} s 0.87~0.33 μ M)에 화합물과 유래물질 모두를 접종하였고, 그 결과 세포독성은 매우 낮았으며, 상당한 항 HIV-1 활성을 가진 것으로 조사되었다 (20).

3) Dengue virus (DENV)의 저해

적조류인 *Gymnogongrus griffithsiae*와 *Cryptonemia crenulata* (kappa/iota/nu carrageenan *G3d*와 DL-galactan hybrid *C2S-3*)로부터 얻은 황 함유 다당류를 각기 다른 숙주 세포에 따른 dengue virus (DENV)의 4가지 혈청형에 대항하는 항 바이러스 활성에 대하여 평가하였다. 2종류의 적조류 유래물질은 Vero 세포에서 약 1 μ g/ml의 50%의 저해농도 (IC_{50}) 값을 보이며, DENV-2를 선택적으로 저해하였다. 이들 화합물이 DENV-3에 대항하는 항 바이러스 효과는 더 낮았고 (IC_{50} 값은 13.9~14.2 μ g/ml 범위에서 나타났다), 심지어 DENV-4에 대항하는 항 바이러스 효과는 더 낮았다 (IC_{50} 값은 29.3~50 μ g/ml 범위에서 나타났다). DENV-1의 경우에는 전체적으로 항 바이러스 효과가 없었다. 각각의 세포의 경우, 황 함유 다당류는 Vero 세포에서와 유사한 항 바이러스 효과로서 foreskin PH 세포와 사람 hepatoma HepG2에서 DENV-2와 DENV-3를 저해하였지만, mosquito C6/36 TH 세포에서는 활성을 보이지 않았다. *G3D*와 *C2S-3*는 바이러스와 함께 접종하거나, 감염 후 초기 바이러스의 부착 및 초기 중화과정에서만 DENV-2에 대한 활성을 보였다 (21).

4) IFV의 저해

해양 *Pseudomonas* 종인 WAK-1 주는 세포 외로 glycosaminoglycan와 황 함유 다당류를 동시에 생산하는 것으로 알려져 있다. 천연 다당류와 이들 다당류의 황 함유

된 유래물질을 type A 또는 type B IFV에 대항하는 항 바이러스 효과를 평가하였다. 황 함유된 유래물질 glycosaminoglycan의 경우 type A IFV에 대한 EC_{50} 값은 11.0 μ g/ml이었고, 또 다른 하나는 2.9 μ g/ml로 나타났다. 하지만 type B IFV에 대항하는 항 바이러스 효과는 보이지 않았다. 50% 세포독성 시험에서 자연적으로 생성되는 황 함유 다당류의 경우 100 μ g/ml의 농도에서 숙주 세포에 세포독성은 보이지 않았다 (22).

5) HSV의 저해

적색 미세조류 *porphyridium sp.*의 황 함유 다당류 세포벽은 *Herpes simplex virus* (HSV) type 1과 type 2에 주목할만한 항 바이러스 활성을 보였다. 세포에 1 μ g/ml의 다당류 처리 시 HSV 감염의 50%에 대한 억제력을 plaque assay를 통해 측정하였다. 새로운 바이러스 입자의 생산 억제는 감염된 세포에 다당류 처리 시에도 나타났다. 다당류와 HSV간에는 강한 바이러스 저해작용이 있었으며, 다당류와 세포 표면간에는 약한 바이러스 저해작용이 있었다. 농도에 따라서 다당류는 HSV에 감염된 세포에 세포변성 효과의 진행을 억제하거나 속도를 늦추었지만, 250 μ g/ml와 같이 높은 농도일 때조차도 Vero 세포에 세포독성을 보이지 않았다. 그러므로 다당류는 숙주 세포에 바이러스의 흡착을 예방해 숙주 세포 안에 새로운 바이러스 입자의 생산을 억제함으로써 바이러스 감염을 저해하는 것으로 밝혀졌다 (23).

6) HBV의 저해

HBV의 저해 연구를 위해 다섯 가지의 *Antrodia camphorate* 주들의 자실체 (fruiting bodies)와 배양된 균사체로부터 다당류를 추출하였다. 자실체는 배양된 균사체와 비교하였을 때 다른 다당류 형태를 보였고, 배양된 지 26일된 균사체의 분석결과 neutral sugars galactose, mannose, galactosamine가 다량 검출되었다. 모든 균사체는 항 HBV 활성을 보였다. 50 μ g/ml의 농도에서 B86주에서 추출한 다당류는 α -인터페론을 1,000 U/ml를 투여한 것보다 높은 수준의 항 HBV 표면항원활성을 보였다. 그 중 B86주와 35398주에서 상당한 항 HBV 표면항원활성 보였으나, 세포독성효과는 나타나지 않았다 (24).

Table 1. List of *Lactobacillus* spp. and polysaccharide showing antiviral activity

Origin	Pathogen	<i>Lactobacillus</i> spp.	Polysaccharide
Animal	Rotavirus	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. casei</i> Shirota <i>L. plantarum</i> PCA236	
	Transmissible gastroenteritis virus	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. casei</i> Shirota <i>L. plantarum</i> PCA236	
	Coronavirus	<i>L. plantarum</i> Probio-38 <i>L. salivaris</i> Probio-37	
	Rotavirus	<i>L. acidophilus</i>	
	HIV-1	<i>Lactobacillus</i> <i>Pediococcus</i>	Sulfated Derivarives of <i>Grateloupia filicina</i> and <i>Grateloupia longifolia</i>
	Influenza virus	<i>L. casei</i> Shirota <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. gasseri</i> TMC03	<i>Glycosaminoglycan</i> of <i>Pseudomonas</i>
Human	Cytomegalovirus		Sulfated Derivarives of <i>E. coli</i> K5
	Dengue virus		Sulfated Derivarives of <i>Gymnogongrus griffithsiae</i> and <i>Cryptonemia crenulata</i>
	Herpes simplex virus		Sulfated Derivarives of <i>Porphyridium</i> sp.
	Hepatitis B virus		<i>Antrodia camphorate</i>

결론 및 고찰

최근 조류독감, SARS, 신종플루와 같은 급성호흡기 바이러스에 의한 유행이 전 세계적으로 큰 이슈가 되고 있다. 하지만 바이러스의 특성상 변이가 심하여 이에 적용할 수 있는 약제개발이 어려운 상황이다. 또한 개발된 약제라 하더라도 세포독성, 부작용, 약제내성과 같은 해결해야 할 부분이 산재해 있다. 하지만 모유에서 분리한 유산균이나 버섯, 적조류 등에서 분리한 다당류는 오랫동안 사람이 요거트 및 해조류 등으로 섭취해온 물질로서 세포독성, 부작용, 약제내성 등 기존 약제의 단점을 극복할 수 있는 대체제로서의 가능성에 대한 연구가 시도되었다. 특히 사람 및 동물의 설사질환의 원인이 되는 RV의 경우 *in vitro* 뿐만 아니라 *in vivo*에서 까지 연구가 진행되어있고, 백신투여와 함께 유산균 군집을 섭취할 경우 더욱 높은 면역증강효과를 보이고 있어 인체에 무해한 경구 보조약으로서의 역할을 할 것으로 기대된다. 또한, IFV type A의 경우 *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)

를 마우스에 비강투여하여 호흡기도계에서 면역 반응을 자극함으로써 바이러스로부터 숙주 동물을 보호하는 역할을 할 것으로도 기대된다. 하지만 유산균 및 다당류를 이용한 *in vitro*에서의 다양한 바이러스 저해 연구가 이루어지고 있지만, 바이러스와 세포간의 상호작용을 밝히는 연구는 상당히 제한적이다 (Table 1). 앞으로의 연구에서는 *in vitro*에서의 항 바이러스 효과뿐만 아니라 다양한 기작에 관한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다. 이러한 결과들은 새로운 약제개발을 위한 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

참고 문헌

- 1) Seo BJ, Mun MR, J RK, Kim CJ, Lee I, Chang YH, *et al.* Bile tolerant *Lactobacillus reuteri* isolated from pig feces inhibits enteric bacterial pathogens and porcine rotavirus. *Vet Res Commun* 2010;34:323-33.
- 2) Olivares M, Díaz-Ropera MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, *et al.* Oral intake of *Lactobacillus*

- fermentum* CECT5716 enhances the effect of influenza vaccination. *Nutrition* 2007;23:254-60.
- 3) De Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005;44:406-13.
 - 4) Sutherland IW. Microbial exopolysacchride synthesis. In: Stanford PA, Laskin A (eds), *Extracellular microbial polysaccharides*. Washington D.C.: ACS; 1977. p.40-57.
 - 5) Sutherland, IW. Extracellular polysaccharides. In *Biotechnology*. Verlag Chemie. Weinheim. 1983. Vol.3. p.533-74.
 - 6) Witvrouw M, De Clercq E. Sulfated polysaccharides extracted from sea algae as potential antiviral drugs. *Gen Pharmacol* 1997;29:497-511.
 - 7) Hasui M, Matsuda M, Okutani K, Shigeta S. *In vitro* antiviral activities of sulfated polysaccharides from a marine microalgae (*Cochlodinium polykrikoides*) against human immunodeficiency virus and other enveloped viruses. *Int J Biol Macromol* 1995; 17:293-7.
 - 8) Nakashima H, Kido Y, Kobayashi N, Motoki Y, Neushul M, Yamamoto N. Antiretroviral activity in a marine red alga: Reverse transcriptase inhibition by an aqueous extract of *Schizymenia pacica*. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:413-6.
 - 9) Maragkoudakis PA, Chingwaru W, Gradisnik L, Tsakalidou E, Cencic A. Lactic acid bacteria efficiently protect human and animal intestinal epithelial and immune cells from enteric virus infection. *Int J Food Microbiol* 2010;141:S91-7.
 - 10) Zhang W, Azevedo MS, Wen K, Gonzalez A, Saif LJ, Li G, et al. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* enhances the immunogenicity of an oral rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs. *Vaccine* 2008;26:3655-61.
 - 11) Martín V, Maldonado A, Fernández L, Rodríguez JM, Connor RI. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by lactic acid bacteria from human breastmilk. *Breastfeed Med* 2010;5:153-8.
 - 12) Yasui H, Kiyoshima J, Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:675-9.
 - 13) Kawase M, He F, Kubota A, Harata G, Hiramatsu M. Oral administration of lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol* 2010;51:6-10.
 - 14) Harata G, He F, Hiruta N, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, et al. Intranasal administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG protects mice from H1N1 influenza virus infection by regulating respiratory immune responses. *Lett Appl Microbiol* 2010;50:597-602.
 - 15) Kumar RV, Seo BJ, Mun MR, Kim CJ, Lee I, Kim H, et al. Putative probiotic *Lactobacillus spp.* from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Trop Anim Health Prod* 2010; 42:1855-60.
 - 16) Lembo D, Donalisio M, Rusnati M, Bugatti A, Cornaglia M, Cappello P, et al. Sulfated K5 *Escherichia coli* polysaccharide derivatives as wide-range inhibitors of genital types of human papillomavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1374-81.
 - 17) Pinna D, Oreste P, Coradin T, Kajaste-Rudnitski A, Ghezzi S, Zoppetti G, et al. Inhibition of herpes simplex virus types 1 and 2 *in vitro* infection by sulfated derivatives of *Escherichia coli* K5 polysaccharide. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3078-84.
 - 18) Vicenzi E, Gatti A, Ghezzi S, Oreste P, Zoppetti G, Poli G. Broad spectrum inhibition of HIV-1 infection by sulfated K5 *Escherichia coli* polysaccharide derivatives. *AIDS* 2003;17: 177-81.
 - 19) Mercorelli B, Oreste P, Sinigaglia E, Muratore G, Lembo D, Palù G, et al. Sulfated derivatives of *Escherichia coli* K5 capsular polysaccharide are potent inhibitors of human cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4561-7.
 - 20) Wang SC, Bligh SW, Shi SS, Wang ZT, Hu ZB, Crowder J, et al. Structural features and anti-HIV-1 activity of novel polysaccharides from red algae *Grateloupia longifolia* and *Grateloupia filicina*. *Int J Biol Macromol* 2007;41:369-75.
 - 21) Talarico LB, Pujol CA, Zibetti RG, Faria PC, Nosedá MD, Duarte ME, et al. The antiviral activity of sulfated polysaccharides against dengue virus is dependent on virus serotype and host cell. *Antiviral Res* 2005;66:103-10.
 - 22) Matsuda M, Shigeta S, Okutani K. Antiviral activities of marine pseudomonas polysaccharides and their oversulfated derivatives. *Mar Biotechnol* 1999;1:68-73.
 - 23) Huleihel M, Ishanu V, Tal J, Arad S. Antiviral effect of red microalgal polysaccharides on Herpes simplex and Varicella zoster viruses. *J Appl Phycol* 2001;13:127-34.
 - 24) Lee IH, Huang RL, Chen CT, Chen HC, Hsu WC, Lu MK. *Antrodia camphorata* polysaccharides exhibit anti-hepatitis B virus effects. *FEMS Microbiol Lett* 2002;209:63-7.