

平成13年度

# 創薬等ヒューマンサイエンス研究

## 重点研究報告書

### 第5分野

健康保持増進・予防医薬品の開発に関する研究

## 可溶性ウイルス受容体等によるウイルス吸着阻止を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究

所 属 国立精神神経センター神経研究所  
モデル動物開発部  
研究者 田口 文広

### 分担研究者

(1)群馬大学医学部	星野 洪郎
(2)九州大学大学院医学研究院	柳 雄介
(3)東レ(株)医薬事業部	森山 雅美
(4)大鵬薬品工業(株)応用開発研究所	福島 正和

### 要 旨

現行の諸方法では対処するのが極めて難しいウイルス感染症に対して、可溶性ウイルス受容体や合成受容体ペプチドを用いた新たな抗ウイルス剤の開発のための基礎的研究をおこなった。組み換えバキュロウイルスを用いて発現、精製した可溶性マウス肝炎ウイルス(MHV)受容体は、培養細胞レベルでは高い MHV 中和活性を示し、MHV によるマウス肝炎に対しても弱いながら抑制効果を示した。ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTLV-I)感染のウイルス-受容体結合に関与する粒子糖蛋白及び感受性細胞表面糖蛋白の糖鎖の感染への関与を各種糖鎖合成阻害剤を用いて検討した。その結果、HTLV-I 感染における糖鎖の重要性が明らかとなった。麻疹ウイルス受容体ヒト SLAM の受容体機能部位は V 領域に存在すること、ヒト SLAM への結合はウイルスのエンベロープ蛋白 H が担うこと、また H 蛋白の SLAM 結合が、SLAM 分子の down-regulation を引き起こすことが明らかにされた。

### 1. 研究目的

一般に細菌感染症では、抗生物質等が有効な治療薬として使用されているが、ウイルス感染症では、数少ない抗ウイルス薬を除くと殆ど有効な治療薬は無い。現在、ワクチンが唯一の有効なウイルス防御方法であるが、感染ウイルスがワクチン株と抗原的に少し異なったり、HIV のように頻繁に変異が起る場合には、その効果は期待出来ない。また、ウイルス感染後の個体にワクチンを治療薬として用いることは不可能である。一方、可溶性ウイルス受容体或いは合成受容体ペプチドは、ウイルスの抗原性の違いに拘わらずウイルスを中和するため、様々なウイルス感染症における有望な治療薬と考えられる。本研究の目的は、可溶性ウイルス受容体等によるウイルス感染防御方法を検討し、治療薬として開発するための基盤を確立することである。そのための基礎的な研究として、ウイルス-受容体の相互作用に関する解析を行い、感染防御に重要な受容体領域を同定する必要がある。本研究では、ヒトのウイルス感染症のモデルとして、実験動物レベルで解析可能なマウス肝炎ウイルス(MHV)によるマウス肝炎の系を用いて、可溶性 MHV 受容体(soMHVR)による感染防御方法を確立したい。また、可溶性ウイルス受容体と他の抗ウイルス剤の併用によるより効果的なウイルス感染防御方法の確立を目指す。一方、HTLV-I、麻疹ウイルス等では、受容体とウイルス蛋白の結合の分子生物学的な解析から、受容体分子上の機能発現に必須な領域の同定が現在の研究目的である。

### 2. 研究方法

#### 1) MHV を用いたモデル実験：

soMHVR を大量に発現するため、soMHVR 遺伝子の細胞膜結合部位、細胞内部位を除き、その部位に HA、c-myc、6xHis のペプチド標識を付加してバキュロウイルス transfer vector pVL1392 に組み込み、常法により soMHVR を産生する組み換えバキュロウイルスを作成した。大量の soMHVR を得るため、組み換えバキュロウイルスを Tn5 細胞に感染させ、2～3日培養後、培養上清中に分泌された soMHVR を polyethylene glycol で濃縮し、その後 Ni-NTA カラムで精製した。精製 soMHVR のウイルス中和活性は 24 穴プレートに用意した DBT 細胞を用いて、50%プラーク減少法で行った。

soMHVR の生体内での安定性を調べる目的で、soMHVR を ICR マウスに 100nM/weight (g)の濃度で尾静脈から投与し、血中の soMHVR 濃度の経時的変化を Western blot により決定した。soMHVR のマウス体内投与による肝炎防御効果は強肝臓病原性株 MHV-2 を用いて調べた。1x10<sup>2</sup>PFU の MHV-2 を腹腔内に接種し、ウイルス接種前 3 時間と接種後 12、36、60 時間に各々 soMHVR を 100nM/weight(g)で尾静脈から投与し、マウスの生残日数を調べた。マウスインターフェロンは、東レ株式会社で製造された組み換えマウスインターフェロン-β (IFN-β) (3x10<sup>6</sup> IU/ml)を用いた。IFN-β の抗 MHV 活性は 3x10<sup>3</sup>PFU の MHV-2 を腹腔内接種したマウスを用いた。マウス肝臓でのウイルス価を測定は、感染マウスから肝臓を無菌的に採取し、ガラスホモジェナイザーで摺潰した後、3000rpm 10 分間遠心し、その上清のウイルス価をプラーク法で調べた。

## 2) HTLV-I とその受容体結合に関する研究:

HTLV-I の感染における糖鎖の関与を明らかにする目的で各種糖鎖合成阻害剤のウイルス感染性尻の影響、感受性細胞への影響について検討した。細胞はネコ腎由来の 8C 細胞、HTLV-I 感染 8C 細胞、(8C/2M 細胞のクローン C77)、ヒト T 細胞株 Molt-4、HTLV-I 感染ヒト T 細胞株 C91/PL を用いた。糖鎖合成阻害剤として、tunicamycin (TNM, 0.2 μg/ml), 1-deoxynojirimycin (DNJ, 200 μg/ml), N-butyl-deoxynojirimycin (B-DNJ, 20 μg/ml), castanospermine (CST, 20 μg/ml)および swainsonine (SWN, 10 μg/ml)を用いた。HTLV-I 感染細胞を薬剤で 24 時間処理後、培地交換し更に 24 時間培養し、薬剤処理 HTLV-I を回収した。NA 処理では、培養上清を 2 時間 37℃で保温した。薬剤処理ウイルスは低速遠心後-110℃に保存した。HTLV-I 抗原の定量は培養上清中の HTLV-I について、その上清中のウイルス gag 抗原 p19 の量を ELISA で測定した。合胞体形成は Molt-4 細胞と C91/PL 細胞を混合培養し、2 日後に合胞体数を測定した。HTLV-I pseudotype assay は HTLV-I 産生細胞に VSV を感染させ、1 日後上清を回収した。上清を抗 VSV 抗体と反応させ、中和できない感染性を HTLV-I pseudotype による感染性とした。細胞に結合した HTLV-I の検出: HTLV-I の Molt-4 細胞への結合は Western blotting と ELISA で行った。すなわち糖鎖合成阻害剤で処理した HTLV-I を細胞に感染させ、感染細胞をよく洗浄後、細胞を溶解し実験に用いた。ELISA では、p19 を測定した。Western blot に用いた膜は、HTLV-I 抗体陽性ヒト血清と反応させ、ウイルス抗原を検出した。HTLV-I DNA の合成を検出は pX 領域のプライマーを用いた PCR で行った。細胞表面の HTLV-I を検出には Flow cytometry を用いた。

## 3) 麻疹ウイルス受容体に関する研究:

ヒトとマウスの SLAM (signaling lymphocyte-activation molecule) のキメラ分子、あるいはヒト SLAM とヒト CD4 のキメラ分子をコードするプラスミドを作成し、transfection により CHO (Chinese hamster ovary) 細胞に SLAM あるいはそのキメラ分子を発現させた。細胞上の発現はヒトあるいはマウスの SLAM に特異的なモノクローナル抗体を用いてフローサイトメトリーで確認した。また、可溶性の SLAM あるいはそのキメラ分子を作製した。可溶性分子は精製を容易にするために SLAM の細胞外ドメインと免疫グロブリン Fc 領域の融合蛋白として作製した。可溶性分子の産生は Western blot により確認した。レセプターとしての機能は、ウイルス感染による細胞融合の出現あるいは MV エンベロープ蛋白を持つ水疱性口内炎ウイルス (VSV) のシュドタイプを用いた細胞侵入の測定により行なった。可溶性 SLAM と麻疹ウイルスエンベロープ蛋白の結合は、エンベロープ蛋白を発現した 293T 細胞と可溶性 SLAM を混合し、よく洗浄した後、麻疹ウイルスに対する抗体でフローサイトメトリーを行なうことにより測定した。SLAM の down-regulation は、麻疹ウイルス感染細胞、麻疹ウイルスのエンベロープ蛋白をコードするプラスミドを transfect した細胞、麻疹ウイルスエンベロープ蛋白を発現する CHO 細胞と混合培養した細胞を SLAM に対する抗体でフローサイトメトリーを行なうことにより測定した。

## 3. 研究成果及び考察

### 1) MHV を用いたモデル実験:

マウスの MHV 感染は、可溶性受容体による治療薬開発を実験動物レベルで解析出来る唯一の優れた実験系として、本研究では他のウイルス感染症のモデルとなることが期待される。本研究では、マウス体内での soMHVR の抗 MHV 中和活性を検討するため、大量の soMHVR を発現、精製する必

要上、バキュロウイルス発現系を用いた。組み換えバキュロウイルス感染 Tn5 細胞から分離、濃縮、精製した soMHVR は、16~20 $\mu$ M の濃度を示した。soMHVR は抗 c-myc 抗体と抗 MHVR 抗体を用いた Western blot により分子量約 44,000 蛋白として検出された。精製 soMHVR のウイルス中和活性について検討した結果、50%中和価 1 ユニットは約 1 nM を示した。

soMHVR の in vitro での MHV 中和活性が in vivo でも確認できるかどうかを検討するためにマウスを用いて実験をおこなった。尾静脈から 100nM/マウス weight (g)の濃度で投与した場合、soMHVR は 15 分の半減期で血中から減少した。一方、腹腔内に投与した場合は血中に検出されなかった。次に、尾静脈から 100nM/weight(g)の soMHVR を投与した場合の肝炎防御効果を検討した。soMHVR の投与は、MHV-2 感染前 3 時間、感染後 12、36、60 時間に行った。対照の非投与群では MHV-2 接種後 2~6 日で肝炎により全てのマウスが死亡したが、soMHVR 投与群では生残マウスが認められ、弱いながらもマウス体内でも soMHVR の抗 MHV 活性が認められた。

マウス体内での抗 MHV 効果の低さの主な原因は、血中での半減期の短さにあると考えられる。今後は、生体内での半減期を長くするために、免疫グロブリンとの融合蛋白など、様々なタイプの soMHVR を作成し、血中半減期と中和活性を調べる必要がある。今回の soMHVR の実験に加え、免疫グロブリンの Fc 部分を付加した soMHVR-Fc を作成し、生体内でウイルスを中和する活性を持つかを調べる予定である。また、soMHVR を投与するのではなくマウス自身の蛋白として発現することが、soMHVR の半減期を延長させる強い可能性が考えられるので、soMHVR を発現するトランスジェニックマウスを用いた解析も有用である。

IFN- $\beta$ の抗 MHV-2 抑制効果に及ぼす投与経路の影響を知る目的で、MHV-2 感染マウスに感染前 1 日から、150,000 IU、15,000 IU、1、500 IU の IFN- $\beta$  を 1 日 1 回感染後 8 日間、静脈内、皮下、筋肉内投与し、各々のマウスの生死を調べた。15000 IU、150000 IU 投与されたマウスは、その投与経路に拘わらず、対照群（0 投与群）と比べ、有意に生残日数が長かった。また、150000 IU 投与群では、どの経路からも感染後 8 日生残するマウスが 20-30% 認められた。いずれの濃度の IFN- $\beta$  を投与した場合も、投与経路による MHV-2 抑制効果に差異は認められなかった。この IFN- $\beta$  による抑制効果は、MHV-2 による急性の劇症肝炎の抑制によることは、病理組織学的検索から明らかにされた。IFN- $\beta$  の肝炎抑制効果は肝臓のウイルス増殖の抑制によるものか否かを知る目的で、MHV-2 感染後 150000 IU 投与マウスの肝臓を感染 2 日及び 5 日後に採取して、ウイルス価を測定した。感染 2 日後では、どの経路から IFN- $\beta$  を投与した場合にも、対照群と比較して極めて低いウイルス価を示した。即ち、感染初期ではウイルス増殖の強い抑制が認められた。しかしながら、感染後 5 日ではウイルス価の上昇し、IFN- $\beta$  単独投与では、長期間に渡るウイルス増殖抑制の継続は困難であることが示唆された。

IFN- $\beta$  の抗 MHV-2 活性については、既に Minagawa 等の報告がある。彼女等の実験では、IFN- $\beta$  は高濃度投与で静脈内投与の場合、今回と同様量の MHV-2 感染から総てのマウスが生残した。即ち、今回の結果と比較して、より高い IFN- $\beta$  の抗 MHV 効果が報告されている。我々との実験結果の違いについて、使用したマウス系統が原因ではないかと考えられる。Minagawa 等を用いた C57BL マウスは、今回使用した BALB/c と比較して MHV に対する抗体産生が高く、C57BL マウスがより高い抵抗性を示すのは、感染後期の MHV 特異的抗体による抵抗性獲得が原因ではないかと思われる。このことから、MHV 抵抗性には IFN- $\beta$  単独で完全な抵抗性が獲得されるのではなく、他の幾つかの抵抗性因子の関与の重要性が示唆される。今後、IFN- $\beta$  の効力の発現に差があるこれらの 2 系統のマウスを用い、soMHVR との併用による抗ウイルス効果の検討が期待される。

## 2) HTLV-I とその受容体結合に関する研究:

(1) 糖鎖合成阻害剤および NA の HTLV-I による合胞体形成への影響: HTLV-I 産生 C91/PL 細胞と Molt-4 細胞を混合培養すると、合胞体形成が見られた。C91/PL 細胞を糖鎖合成阻害剤 (TNM, B-DNJ あるいは DNJ) で処理した後、混合培養した時には合胞体形成の阻害が見られた。一方、Molt-4 細胞を糖鎖合成阻害剤で処理しても合胞体形成の抑制は認められなかった。NA 処理では、C91/PL 細胞あるいは Molt-4 細胞のどちらを処理しても合胞体形成の増加が見られた。

(2) 糖鎖合成阻害剤の HTLV-I 産生への影響: HTLV-I 産生細胞 C91/PL および C77 を薬剤で処理し、上清中の HTLV-I タンパク質 p19 を ELISA により定量した。いずれの薬剤も HTLV-I の産生に影響を与えなかった。

(3) 糖鎖合成阻害剤の HTLV-I pseudotype 形成への影響: HTLV-I 産生 C77 細胞を薬剤で処理後、VSV を感染させ、形成された HTLV-I pseudotype の定量を行った。TNM, B-DNJ あるいは DNJ で処理すると pseudotype のタイターが低くなった。Pseudotype でない VSV 自体の産生への影響を検討すると TNM 処理で VSV 感染価の低下が見られた。

(4) HTLV-I 感染標的細胞への糖鎖合成阻害剤処理による影響: 8C 細胞を糖鎖合成阻害剤で処理後、HTLV-I pseudotype を感染させたが、pseudotype の感染にほとんど影響を与えなかった。NA 処理は感染を促進した。一方、我々は、以前に植物レクチン WGA 処理により HTLV-I の感染が阻害されることを報告した。WGA は糖鎖に結合するので、糖鎖合成を阻害した場合にも WGA の影響が認められるか検討した。WGA は HTLV-I 感染を阻害したが、標的細胞の糖鎖合成を阻害した場合には、WGA の感染抑制効果が弱められた。HTLV-I 感染の標的細胞の糖鎖に WGA が結合すると HTLV-I の感染を抑制するが、HTLV-I の感染には標的細胞の糖鎖は必要ないことが示された。

NA 処理により Pseudotype の感染が促進されたので、感染のどの段階で促進効果が認められるか検討した。Pseudotype の感染前に細胞を NA で処理すると感染効率は下がったが、吸着後に処理した場合には影響がなかった。

HTLV-I の感染における糖鎖の役割は十分には分かっていない。主な原因は、cell free ウイルスを用いて HTLV-I 感染を定量的に解析することが困難なためであると考えられる。糖鎖合成阻害剤の HTLV-I 感染への影響は、混合培養の系で合胞体形成を指標に検討した報告がある。この場合には、薬剤処理の HTLV-I 感染への影響が、ウイルス産生細胞への効果のためか、感染標的細胞への効果なのか明らかにできない。我々は、cell free HTLV-I の感染性を検出する系を用い、薬剤の影響がウイルスへの効果か、標的細胞への効果なのか明らかにできた。すなわちウイルス粒子の糖鎖は、その感染性に重要であるが、標的細胞の糖鎖は、HTLV-I 感染には余り重要でないことが明らかとなった。Cell free の HIV-1 の感染についての報告と比較すると、TNM, B-DNJ および DNJ は、HTLV-I および HIV-1 のいずれの感染を阻害する。CST および SWN は、HIV-1 の感染を阻害すると報告されているが、HTLV-I では影響がなかった。NA 処理はいずれのウイルスの感染性も亢進させた。HIV-1 の感染性には、ウイルス粒子上に成熟した糖鎖が必要であるが、HTLV-I ではある程度未成熟なものでもよいと考えられる。またいずれのウイルスでも末端のシアール酸が感染性を負に制御していることが明らかになった。

### 3) 麻疹ウイルス受容体に関する研究:

マウスの SLAM はヒト SLAM とアミノ酸レベルで 58% の相同性があり構造もよく似ている。しかし、マウス SLAM を発現した CHO 細胞に麻疹ウイルスを感染させても細胞融合などの CPE は起こらず、VSV シュードタイプを用いた細胞侵入も起こらなかった。したがって、マウス SLAM は麻疹ウイルスレセプターとして機能しないことが明らかになった。そこで、ヒトとマウスの SLAM の間で V ドメイン、C2 ドメインを置換したキメラ分子や、麻疹ウイルスのレセプターとして機能しない CD4 とヒト SLAM のキメラ分子を遺伝子導入で発現させた CHO 細胞を作製して、それぞれの分子のレセプター機能を解析した。その結果、ヒト SLAM の V ドメインを持つキメラ分子はレセプターとして機能するが、それを欠く分子はレセプターの機能を失うことが示された。さらに、C2 ドメインを欠き、ヒト SLAM の V ドメインと PDGF レセプターの膜貫通領域だけからなる分子も効率はやや低下するもののレセプターとして機能した。これらのことから、ヒト SLAM の V ドメインが麻疹ウイルスレセプターの機能に必要な十分であることが明らかになった。種々のキメラ分子と抗体の反応性の検討から、ヒト及びマウスの抗 SLAM モノクローナル抗体は V ドメインと反応していることが結論された。

可溶性のヒト SLAM は麻疹ウイルスの H 蛋白を発現している細胞には結合するが、F 蛋白や別のウイルスのエンベロープ蛋白を発現している細胞とは結合しなかった。したがって、SLAM は H 蛋白と相互作用していることが明らかになった。この結合が特異的であることは、抗 H 抗体によって阻害されることによって確認された。

麻疹ウイルス感染は種々の SLAM 陽性細胞で SLAM の down-regulation を起こした。SLAM の down-regulation は麻疹ウイルス H 蛋白の transfection あるいは麻疹ウイルス H 蛋白を発現している CHO 細胞と混合培養するだけでも起こった。

キメラ分子を発現している細胞の感染実験、および可溶性分子を用いた結合実験の結果から、ヒト

SLAM の V ドメインが麻疹ウイルスの H 蛋白に結合し、ウイルスの細胞侵入を可能にするレセプター機能に必要十分であることが明らかになった。この結果から、ウイルスレセプターとして機能する他の免疫グロブリンスーパーファミリーに属する分子と同様に、SLAM も細胞膜から最も遠い N 末端のドメインがレセプター機能を担っていることが示された。細胞膜から最も遠いドメインは、ウイルスにとって最も access しやすい部位だと考えられ、レセプター機能を示すことは理にかなっている。SLAM はリガンドと結合することにより細胞内にシグナルを伝達し、細胞の活性化をもたらすと考えられている。しかし、細胞内領域がないキメラ分子でもレセプター機能に支障がなかったため、SLAM を介したシグナルは麻疹ウイルスの細胞侵入には必要ないと考えられた。われわれは、レセプター機能を持つヒト SLAM に対して、V ドメイン内のキメラ分子の作成と部位特異的変異の導入によりレセプター機能に重要な部位をさらに細かく同定する作業を現在進めている。その結果をもとに、合成ペプチドを作成し、ウイルス感染をブロックすることを計画している。麻疹ウイルスエンベロープ蛋白である H 蛋白と SLAM の結合は、後者の down-regulation を引き起こすことが明らかになり、麻疹ウイルスによる免疫抑制のメカニズムを考える上で非常に興味深い。

#### 4. 結論

可溶性ウイルス受容体等によるウ抗ウイルス剤開発を目指し、以下のことを明らかにした。組み換えバキュロウイルスを用いて発現、精製した soMHVR は、培養細胞レベルでは高い MHV 中和活性を示したが、MHV によるマウス肝炎の抑制は低かった。この原因として、soMHVR のマウス体内での短い半減期が考えられた。今後、半減期が長くなると予想される soMHVR の開発と高濃度を維持出来る soMHVR 産生トランスジェニックマウスの樹立を目指す。HTLV-I の Env 蛋白の糖鎖は、その感染性維持に重要である。一方、細胞表面の糖鎖の合成阻害は、HTLV-I 感染に影響を与えなかった。Env 蛋白および感染標的細胞の糖鎖末端のシアール酸は、HTLV-I の感染を負に制御していた。これらの結果は、糖鎖のない単純タンパク質が HTLV-I のレセプターとして機能し、その可溶性受容体が HTLV-I 感染を阻害しうることを示唆している。麻疹ウイルスレセプターヒト SLAM のウイルス結合部位は V 領域にあることを明らかにした。更に V ドメイン内に部位特異的変異を導入し、レセプター機能に必須部位を同定し、その合成ペプチドを用いた抗麻疹ウイルス剤の開発を目指したい。麻疹ウイルスの H 蛋白がヒト SLAM に結合することにより、SLAM の down-regulation が引き起こされた。この事実は、麻疹ウイルスによる免疫抑制の解明の端緒となることが期待される。

#### 5. 研究発表

1. Matsuyama S, Watanabe R, & Taguchi E. (2001) Neurovirulence in mice of soluble receptor-resistant (srr) mutants of mouse hepatitis virus: intensive apoptosis caused by less virulent srr mutant. Arch Virol. 146, 1643-1654
2. Taguchi E, & Shimazaki YK. (2001) Involvement in fusion activity of an epitope in the S2 subunit of murine coronavirus spike protein. Adv. Exp. Med. Biol. 494, 213-218
3. Matsuyama S, & Taguchi E. (2001) Inefficient infection of soluble receptor-resistant mutants of murine coronavirus in cells expressing MHVR2 receptor. Adv. Exp. Med. Biol. 494, 233-236
4. Matsuyama S, Watanabe R, & Taguchi E. (2001) Neurovirulence for mice of soluble receptor-resistant variants of murine coronavirus JHMV. Adv. Exp. Med. Biol. 494, 145-148
5. Ohtsuka N, Tsuchiya K, Honda E, & Taguchi E. (2001) A study on mouse hepatitis virus receptor genotype in the wild mouse. Adv. Exp. Med. Biol. 494, 237-240
6. Taguchi E, & Matsuyama S. (2002) Soluble receptor potentiates receptor-independent infection by murine coronavirus. J. Virol. 76, 950-958
7. Matsuyama S, & Taguchi E. (2002) Communication between S1N330 and a region in S2 of murine coronavirus spike protein is important for virus entry into cells expressing CEACAM1b receptor. Virology. In press.
8. Ikeda, K., K. Konishi, M. Sato, H. Hoshino, & K. Tanaka. (2001) Inhibition of HIV-1 infection by

synthetic peptide analogues derived from the NH<sub>2</sub>-terminal extracellular region of GPR1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 2607-2609

9. Feng, R., A. Kobayashi, K. uchida, H. Hoshino, & M. Miwa. (2001) Cell-free entry of human T-cell leukemia virus type 1. *Jpn. J. Cancer Res.* 92, 410-416
10. Ono N, Tatsuo H, Tanaka K, Minagawa H, & Yanagi Y. (2001) V domain of human SLAM (CDw150) is essential for its function as a measles virus receptor. *J.Virol.* 75, 1594-1600.
11. Ono N, Tatsuo H, Hidaka Y, Aoki T, Minagawa H, & Yanagi Y. (2001). Measles viruses on throat swabs from measles patients use SLAM (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. *J. Virol.* 75, 4399-4401
12. Tatsuo.H, Ono N, & Yanagi Y. (2001).Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. *J. Virol.* 75, 5842-5850
13. Minagawa H, Tanaka K, Ono N, Tatsuo H, & Yanagi Y. (2001) Induction of the measles virus receptor SLAM (CD150) on monocytes. *J. Gen. Virol.* 82, 2913-2917.
14. Yanagi Y. (2001).The cellular receptor for measles virus - elusive no more. *Rev.Med. Virol.* 11, 149-156
15. Tanaka K., Minagawa H., Xie M.-F., & Yanagi Y. (2002).The measles virus hemagglutinin downregulates the cellular receptor SLAM (CD150). *Arch. Virol.* 147, 195-203
16. Tatsuo H, & Yanagi Y. The morbillivirus receptor SLAM (CD150). *Microbiol. Immunol.* (in press).

7. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得 なし。
- 2) 実用新案登録 なし。
- 3) その他 なし。

---

平成13年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究  
重点研究報告書

第5分野

健康保持増進・予防医薬品の開発に関する研究

平成14年9月10日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

---

印刷 株式会社 ソーラン社