

においても承認を得ている。

[結 果]

1. EMSA assay で JCV 感受性細胞である IMR-32 細胞にのみ認められた band (TCR の #3 probe を用いた時にのみ認められた結合蛋白#3-bp)は分子量 75 kDa と 45 kDa の subunit であった。
2. アミノ酸配列分析を施行した結果、#3-bp は 3 量体である cleavage stimulation factors (CstF)の二つの subunit である 77kDa、50kDa のサブユニットを含む蛋白質複合体であることが判明した（図 2）。
3. CstF は #3 probe の sense 鎖に特異的に結合した。
4. JCV 感染細胞である JCI 細胞において、CstF と JCV TCR の結合は確認した。
5. CstF のもう一つの subunit である分子量 64kDa である subunit が JCV TCR に結合していることが判明した。
6. CstF の 77 kDa の subunit を bai として施行した Yeast two hybrid assay により、CstF の 77 kDa の subunit と結合する神経細胞特異的蛋白質として fCI.35 を同定した（図 3）。
7. 全長の fCI.35 の過剰発現によって、JCV 非感受性細胞においても JCV genome、JCV 由来蛋白質の発現上昇が観察された。
8. fCI.35 は JCV 感染において種・組織特異性を制御している可能性が示唆された。

[考 察]

今回、我々は EMSA assay で JCV 感受性細胞である IMR-32 細胞にのみ認められた band (TCR の #3 probe を用いた時にのみ認められた結合蛋白#3-bp)の一つのコンポーネントとして CstF を同定した。また、CstF に結合する神経細胞特異的因子のひとつ fCI.35 を同定した。さらに、全長の fCI.35 の過剰発現によって、JCV 非感受性細胞においても JCV genome、JCV 由来蛋白質の発現上昇が観察され、現在さらに詳細に解析を進めている。このことから CstF は fCI.35 を含む DNA の転写、複製因子をまとめる scaffold protein の役割をなすと同時に、それらを TCR に recruit する anchoring protein としての機能を併せ持つものと推察される（図 4）。fCI.35 がどのようなメカニズムで JCV 遺伝子の発現を活性化するのかは現時点では明らかではない。今後、JCV 遺伝子の転写、翻訳、ゲノムの複製の各ステップにおける fCI.35 の作用機序を明らかにする予定である。

[結 論]

JCV 感染許容細胞特異的に JCV TCR に結合する蛋白質複合体として 77, 64, 50 kDa の subunit を含む 3 量体である CstF および fCI.35 を同定した。fCI.35 は JCV 感染許容細胞である IMR-32 細胞で発現が亢進しており、JCV 感染における種・組織特異性を制御している可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Padgett, B., G. ZuRhein, D. Walker, R. Echroade, and B. Dessel. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-1260.
- 2) Dworkin MS. A review of progressive multifocal leukoencephalopathy in persons with and without AIDS. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2002; 22: 181-195.
- 3) Frisque, R. J., Bream, G. L., and Cannella, M. T. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol.* 1984; 51: 458-469.
- 4) Liu CK, Wei G, Atwood WJ. Infection of glial cells by the human polyomavirus JC is mediated by an N-linked glycoprotein containing terminal alpha(2-6)-linked sialic acids. *J Virol.* 1998; 72: 4643-4649.
- 5) Komagome R, Sawa H, Suzuki T, Suzuki Y, Tanaka S, Atwood WJ, Nagashima K. Oligosaccharides as receptors for JC virus. *J Virol.* 2002; 76: 12992-13000.
- 6) Ashok A, Atwood WJ. Contrasting roles of endosomal pH and the cytoskeleton in infection of human glial cells by JC virus and simian virus 40. *J Virol.* 2003; 77: 1347-1356.
- 7) Suzuki S, Sawa H, Komagome R, Orba Y, Yamada M, Okada Y, Ishida Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K. Broad distribution of the JC virus receptor contrasts with a marked cellular restriction of virus replication. *Virology.* 2001; 286: 100-112.
- 8) Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Suzuki S, Hasegawa H, Umemura T, Fujisawa J, Tanaka Y, Hall WW, Nagashima K. Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I Tax protein in human neuronal cell lines. *J Biol Chem.* 2000; 275: 17016-17023.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Shintaku M, Matsumoto R, Sawa H, Nagashima K: Infection with JC virus and possible dysplastic ganglion-like transformation of the cerebral cortical neurons in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 59: 921-9, 2000.
- 2) Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Suzuki S, Hasegawa H, Umemura T, Fujisawa J, Tanaka Y, Hall WW, Nagashima K: Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I Tax protein in human neuronal cell lines. *J Biol Chem.* 275: 17016-23, 2000
- 3) Okada Y, Endo S, Takahashi H, Sawa H, Umemura T, Nagashima K: Distribution and function of JCV agnoprotein. *J Neurovirol.* 7: 302-6, 2001.
- 4) Suzuki S, Sawa H, Komagome R, Orba Y, Yamada M, Okada Y, Ishida Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K: Broad distribution of the JC virus receptor contrasts with a marked cellular restriction of virus replication. *Virology.* 286: 100-12, 2001.
- 5) Hayashi H, Endo S, Suzuki S, Tanaka S, Sawa H, Ozaki Y, Sawamura Y, Nagashima K: JC virus large T protein transforms rodent cells but is not involved in human medulloblastoma. *Neuropathology.* 21: 129-37, 2001.
- 6) Safak M, Barrucco R, Darbinyan A, Okada Y, Nagashima K, Khalili K: Interaction of JC virus agno protein with T antigen modulates transcription and replication of the viral genome in glial cells. *J Virol.* 75: 1476-86, 2001.
- 7) Komagome R, Sawa H, Suzuki T, Suzuki Y, Tanaka S, Atwood WJ, Nagashima K: Oligosaccharides as receptors for JC virus. *J Virol.* 76: 12992-3000, 2002.
- 8) Okada Y, Sawa H, Endo S, Orba Y, Umemura T, Nishihara H, Stan AC, Tanaka S, Takahashi H andNagashima K: Expression of JC virus agnoprotein in progressive multifocal leukoencephalopathy brain. *Acta Neuropathol (Berl).* 104: 130-6, 2002.

- 9) Arai Y, Tsutsui Y, Nagashima K, Shimura Y, Kosugi T, Wakai M, Nishikage H, Yamamoto J: Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy without immunodeficiency. *Neuropathology*. 22: 48-56, 2002.
- 10) Endo S, Okada Y, Orba Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H: JC virus (JCV) agnoprotein colocalizes with tubulin. *J Neurovirol* 9 (Suppl 1): 10-14, 2003
- 11) Ricciardiello L, Baglioni M, Giovannini C, Pariali M, Cenacchi G, Ripalti A, Landini MP, Sawa H, Nagashima K, Frisque RJ, Goel A, Boland CR, Tognon M, Roda E, Bazzoli F: Induction of Chromosomal Instability in Colonic Cells by the Human Polyomavirus JC Virus. *Cancer Res* 63:7256-62, 2003
- 12) Teramoto T, Kaneko H, Futano M, Sawa H, Nagashima K, Hirose Y, Kondo N: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Scand J Infect Dis* 35: 910-911, 2003
- 13) Orba Y, Sawa H, Iwata H, Tanaka S, Nagashima K: Inhibition of virus production in JC virus-infected cells by postinfection RNA interference. *J Virol* 78: 7270-7273, 2004
- 14) Qu Q, Sawa H, Suzuki T, Semba S, Henmi C, Okada Y, Tsuda M, Tanaka S, Nagashima K: Nuclear entry mechanism of the human polyomavirus JC virus like particle: role of importins and the nuclear pore complex. *J Biol Chem* 279: 27735-27742, 2004
- 15) Jin M, Sawa H, Suzuki T, Shimizu K, Makino Y, Tanaka S, Nojima T, Fujioka Y, Asamoto M, Suko N, Nagashima K: Investigation of simian virus 40 large T antigen in 18 autopsied malignant mesothelioma patients in Japan. *J Med Virol* 74: 668-676, 2004
- 16) Sawa H, Komagome R: The JC virus-like particle overlay assay. In Lieberman PM (ed) *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ 2004;292:175-86
- 17) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎: JC virus の分子細胞病理学。脳と神経 54: 101-9, 2002
- 18) 仙葉 眞吾、澤 洋文、長嶋 和郎: JC ウィルスからみたグリアの生物科学。神経研究の進歩 46: 557-65, 2002
- 19) 鈴木 忠樹、澤 洋文、長嶋 和郎:ヒトポリオーマウイルス・JC ウィルスとヒト腫瘍の発生。医学のあゆみ 203: 245-47, 2002

2. 学会発表

- 1) Okada Y., Sawa H., Tanaka S., Takada A., Suzuki S., Hasegawa H., Hall W.W., Nagashima K.: Glial/neuronal specific activation of the JC virus (JCV) promoter in the presence of HTLV-I Tax. 3rd International Symposium on Neurovirology, 2000, CA, USA
- 2) Okada Y, Endo S, Sawa H, Nagashima K: Distribution and function of JCV agnoprotein: The Biology of JC Virus and PML workshop, 2001, IL, USA
- 3) Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Suzuki S, Hasegawa H, Hall WW, Nagashima K: Neural cell specific activation of the JC virus (JCV) promoter in the presence of HTLV-I Tax. 10th International conference on human retrovirology: HTLV and related viruses, 2001, Dublin, Ireland
- 4) Endo S, Okada Y, Semba S, Orba Y, Tanaka S, Sawa H, Nagashima K: Intracellular localization and function of JC virus agnoprotein. 4th International Symposium on Neurovirology, 2002, Düsseldorf, Germany
- 5) Iwata H, Henmi C, Sato M, Tanaka S, Sawa H, Nagashima K: Application of JC virus (JCV) VP1 as a tool for gene transfer and characterization of neutral antibodies against JCV infection. 4th International Symposium on Neurovirology, 2002, Düsseldorf, Germany
- 6) Sawa H, Qu, Q, Semba S, Suzuki T, Okada Y, Henmi C, Tsuda M, Tanaka S, Atwood WJ, Nagashima K: Translocation of JC virus-like particles (VLP) into the nucleus by interaction with importins and

- nuclear pore complexes. 5th International symposium of NeuroVirology & HIV Molecular and Clinical Neuroscience Workshop, 2003, MA, USA
- 7) Orba Y, Sawa H, nagashima K: Supression of JC virus infection by small interfering RNA (siRNA). 5th International symposium of NeuroVirology & HIV Molecular % Clinical Neuroscience Workshop, 2003, MA, US59)
 - 8) Sawa H, Nagashima K: Cellular responses to JC virus infection and nuclear factors involved in JC virus replication. 1st International Conference, Polyomaviruses and Human disease: Basic and Clinical Perspectives, 2003, Florence, Italy
 - 9) Suzuki T, Sawa H, Okada Y, Orba Y, Semba S, Nagashima K: Investigation of JC virus agnoprotein interacting protein, FEZ1. 1st International Conference, Polyomaviruses and Human disease: Basic and Clinical Perspectives, 2003, Florence, Italy
 - 10) Semba S, Sawa H, Okada Y, Nagashima K: Investigation of neural-specific protein that binds to JC virus regulatory region. 1st International Conference, Polyomaviruses and Human disease: Basic and Clinical Perspectives, 2003, Florence, Italy
 - 11) Sawa H, Okada Y, Suzuki T, Orba Y, Sunden Y, Henmi C, Semba S, Takahashi H, Tanaka S, Ngashima K: Human polyomavirus agnoproteins disrupts the interaction between HP1alpha and LBR. 2nd International Conference Polyomaviruses and Human Diseases: Basic and Clinical Perspectives, 2004, Sapporo, Japan.
 - 12) Henmi C, Sawa H, Orba Y, Tanaka S, Nagashima K: Identification of cell surface molecule as a candidate receptor for JC virus. 2nd International Conference Polyomaviruses and Human Diseases: Basic and Clinical Perspectives, 2004, Sapporo, Japan.
 - 13) Suzuki T, Sawa H, Okada Y, Orba Y, Semba S, Nagashima K: JC virus agnoprotein dissociates Fasciculation and elongation protein Zeta I (FEZ1) from microtubules, and facilitates propagation of the viruses. 6th International Symposium on NeuroVirology, and HIV Neuroprotection Workshop, 2004, Sardinia, Italy.
 - 14) Sunden Y, Sawa H, Suzuki T, Semba S, Umemura T, Nagashima K: Functional analyses of polyomavirus T antigens in JC virus infection using stable expression cell lines. 6th International Symposium on NeuroVirology, and HIV Neuroprotection Workshop, 2004, Sardinia, Italy.
 - 15) 岡田 由紀、澤 洋文、遠藤 秀一、大場 靖子、西原 広史、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC virus (JCV) agnoprotein の発現と機能に関する研究。第 90 回 日本病理学会、2001 年、東京
 - 16) 林 宏恵、鈴木 聰子、駒込 理佳、西原 広史、大西 晶子、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎:JC virus T 抗原と t 抗原の局在と機能の解析。第 42 回 日本神経病理学会総会学術研究会、2001 年、東京
 - 17) 遠藤 秀一、岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC virus (JCV) agnoprotein の細胞内局在および tubulin との結合。第 49 回 日本ウイルス学会、2001 年、大阪
 - 18) 澤 洋文、鈴木 聰子、駒込 理佳、岡田 由紀、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC virus の細胞への吸着及び侵入に関する検討。第 49 回 日本ウイルス学会、2001 年、大阪
 - 19) 岡田 由紀、澤 洋文、遠藤 秀一、大場 靖子、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC virus (JCV) agnoprotein の機能に関する検討。第 34 回 北海道病理談話会 病理分科会、2001 年、札幌
 - 20) 駒込 理佳、西原 広史、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎:JC virus capsid protien VP1 の糖脂質、糖蛋白質への結合。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
 - 21) 逸見 千寿香、岩田 博司、駒込 理佳、佐藤 真実、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎: JC virus (JC) VP1 による外来遺伝子 packaging 効率の検討。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
 - 22) 遠藤 秀一、岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC virus (JCV) agnoprotein は tubulin 結合蛋白質である。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜

- 23) 岡田 由紀、澤 洋文、遠藤 秀一、田中 伸哉、梅村 孝司、長嶋 和郎:JC virus (JCV) agnoprotein の核移行の検討。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
- 24) 岡田 由紀、澤 洋文、遠藤 秀一、田中 伸哉、梅村 孝司、長嶋 和郎:JC virus (JCV) agnoprotein (agno)の核内外移行シグナルとリン酸化部位の同定。第 37 回 日本ウイルス学会 北海道支部会総会、2001 年、札幌
- 25) 岡田 由紀、澤 洋文、高井 裕之、原田 直樹、門内 由美、渡部 美穂、長嶋 和郎、池田 恭治、本山 昇:Chk2 ノックアウトマウスにおける自然発癌の解析。第 61 回 日本癌学会、2002 年、東京
- 26) 岩田 博司、大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎:神経系特異的な複製活性を示す JC ウィルス DNA 増幅機構の解明。第 75 回 日本生化学会、2002 年、京都
- 27) 仙葉 慎吾、逸見 千寿香、岡田 由紀、遠藤 秀一、佐藤 真実、澤 洋文、長嶋 和郎:JC ウィルス virion 形成における Agnoprotein の機能の解析。第 75 回 日本生化学会、2002 年、京都
- 28) 仙葉 慎吾、澤 洋文、岡田 由紀、長嶋 和郎:JC ウィルス転写調節領域に結合する神経系細胞特異的蛋白質の同定。第 50 回 日本ウイルス学会、2002 年、札幌
- 29) 岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、遠藤 秀一、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC ウィルス agnoprotein の局在とウイルス粒子の細胞内輸送に関する検討。第 50 回 日本ウイルス学会、2002 年、札幌
- 30) 岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、遠藤 秀一、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC ウィルス agnoprotein の局在とウイルス粒子の細胞内輸送に関する検討。第 6 回 日本神経ウイルス研究会、2002 年、静岡
- 31) 逸見 千寿香、岩田 博司、駒込 理佳、佐藤 真実、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎:吸着阻害活性を指標とした JC virus 認識膜タンパクの同定。第 25 回 日本分子生物学会、2002 年、横浜
- 32) 山本 晋、岩田 博司、澤 洋文、長嶋 和郎:定量的 real time RT-PCR 法を用いた JC ウィルス蛋白 mRNA の発現量の経時的検討。第 38 回 日本ウイルス学会 北海道支部会総会、2002 年、札幌
- 33) 澤 洋文、駒込 理佳、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎:JC ウィルス受容体の同定。第 92 回日本病理学会総会 2003 年、福岡
- 34) 近井 佳奈子、岩田 博司、逸見 千寿香、大場 靖子、田矢 洋一、澤 洋文、長嶋 和郎:JC virus と初期細胞応答。第 92 回日本病理学会総会 2003 年、福岡
- 35) 山本 晋、澤 洋文、岩田 博司、岡田 由紀、長嶋 和郎:リアルタイム RT-PCR 法を用いた JC ウィルスの動態解析。第 44 回日本神経病理学会 2003 年、名古屋
- 36) 澤 洋文、駒込 理佳、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC ウィルス外郭蛋白質 VP1 は糖脂質と糖蛋白質の糖鎖に結合する。第 44 回日本神経病理学会 2003 年、名古屋
- 37) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎:siRNA を用いた JC virus 関連蛋白質の発現抑制。第 44 回日本神経病理学会 2003 年、名古屋
- 38) 仙葉 慎吾、長嶋 和郎、大場 靖子、澤 洋文:JC virus の神経親和性を規定する転写因子。第 44 回日本神経病理学会 2003 年、名古屋
- 39) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎:siRNA を用いた JC virus の感染抑制効果。第 83 回北海道医学大会 病理分科会 2003 年、札幌
- 40) 屈 秋民、澤 洋文、仙葉 慎吾、鈴木 忠樹、岡田 由紀、逸見 千寿香、津田 真寿美、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC ウィルス核内移行のメカニズムの解析。第 83 回北海道医学大会 病理分科会 2003 年、札幌
- 41) 澤 洋文、岡田 由紀、仙葉 慎吾、小瀬 真吾、今本 尚子、田中 伸哉、長嶋 和郎:JC virus agnoprotein facilitates the nuclear egress of JC virus. (シンポジウム:ウイルス感染と細胞応答) 第 76 回日本生化学会大会 2003 年、横浜
- 42) 仙葉 慎吾、澤 洋文、岡田 由紀、長嶋 和郎:Investigation of neural-specific protein that binds to JC virus (JCV) transcriptional control region. 第 76 回日本生化学会大会 2003 年、横浜
- 43) 鈴木 忠樹、澤 洋文、岡田 由紀、大場 靖子、仙葉 慎吾、長嶋 和郎:I:Investigation of JC virus agnoprotein interacting protein, FEZ1. 第 76 回日本生化学会大会 2003 年、横浜

- 44) 屈 秋民、澤 洋文、鈴木 忠樹、仙葉 慎吾、逸見 千寿香、津田 真寿美、岡田 由紀、田中 伸哉、長嶋 和郎: JC virus-like particle (VLP)を用いた virion の核内移行の解析。第 39 回日本ウイルス学会支部総会 2003 年、札幌
- 45) 澤 洋文、屈 秋民、仙葉 慎吾、鈴木 忠樹、長嶋 和郎: Virus-like particle (VLP)を用いた JC ウィルス粒子核内移行の解析。(ワークショップ: 感染の細胞生物学) 第 51 回日本ウイルス学会総会 2003 年、京都
- 45) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎: siRNA を用いた JC virus の感染抑制効果。第 51 回日本ウイルス学会総会 2003 年、京都 149) 逸見 千寿香、澤 洋文、岩田 博司、大場 靖子、佐藤 真実、田中 伸哉、長嶋 和郎: 吸着阻害活性を指標とした JC virus (JCV) 感染阻害抗体の単離。第 45 回日本神経病理学会 2004 年、前橋
- 47) 寸田 祐嗣、岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、逸見 千寿香、仙葉 慎吾、田中 伸哉、長嶋 和郎: JC ウィルス感染細胞における agnoprotein の機能。第 45 回日本神経病理学会 2004 年、前橋
- 48) 鈴木 忠樹、屈 秋民、澤 洋文、仙葉 慎吾、岡田 由紀、逸見 千寿香、長嶋 和郎: JC ウィルス (JCV) virus-like particle (VLP)を用いた核内移行の解析。第 45 回日本神経病理学会 2004 年、前橋
- 49) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎: Small interfering RNA を用いた JC virus の感染抑制効果。第 93 回日本病理学会総会 2004 年、札幌
- 50) 中川 智子、澤 洋文、大場 靖子、七戸 秀夫、黒田 敏、長嶋 和郎: ウィルス性ヒト脳疾患の実験モデル動物の作成。第 93 回日本病理学会総会 2004 年、札幌
- 51) 近井 佳奈子、岩田 博司、仙葉 慎吾、大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎: JC virus 感染における replication protein A のリン酸化。第 93 回日本病理学会総会 2004 年、札幌
- 52) 仙葉 慎吾、岡田 由紀、澤 洋文、長嶋 和郎: JC virus 感染における Cleavage stimulation factor の関与。第 93 回日本病理学会総会 2004 年、札幌
- 53) 逸見 千寿香、澤 洋文、岩田 博司、大場 靖子、佐藤 真実、田中 伸哉、長嶋 和郎: 吸着阻害活性を指標としたイムノスクリーニング法による JC virus (JCV) 感染阻害抗体の単離。第 93 回日本病理学会総会 2004 年、札幌
- 54) 鈴木 忠樹、澤 洋文、岡田 由紀、大場 靖子、仙葉 慎吾、藤田 敏次、黒田 俊一、長嶋 和郎: JC ウィルス感染におけるウイルス蛋白 agnoprotein と神経軸索伸張因子 FEZ1 の相互作用の機能解析。第 27 回日本分子生物学会年会 2004 年、神戸
- 55) 澤 洋文、岡田 由紀、鈴木 忠樹、寸田 祐嗣、大場 靖子、長嶋 和郎: JC virus 後期蛋白 agnoprotein の機能解析。第 52 回日本ウイルス学会学術集会 2004 年、横浜
- 56) 仙葉 慎吾、澤 洋文、長嶋 和郎: JC virus 粒子形成時における Agnoprotein の機能。第 52 回日本ウイルス学会学術集会 2004 年、横浜
- 57) 逸見 千寿香、澤 洋文、岩田 博司、大場 靖子、佐藤 真実、田中 伸哉、長嶋 和郎: JC virus (JCV) 感染阻害抗体の単離。第 52 回日本ウイルス学会学術集会 2004 年、横浜

[知的所有権の取得状況]

1. 特許取得

- 1) JC ウィルス agno を対象とした PML の治療 (特願 2001-356836 号)
- 2) JC ウィルスのアグノタンパク質に対する siRNA、およびそれを含有してなる医薬組成物 (特願 2004-153170 号)
- 3) JC ウィルスの VP-1 に対する siRNA、およびそれを含有してなる医薬組成物 (特願 2004-153243 号)
- 4) JC ウィルスの粒子形成阻害剤 (特願 2004-165083 号)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ゲルシフトアッセイによるTCR結合蛋白質の検索

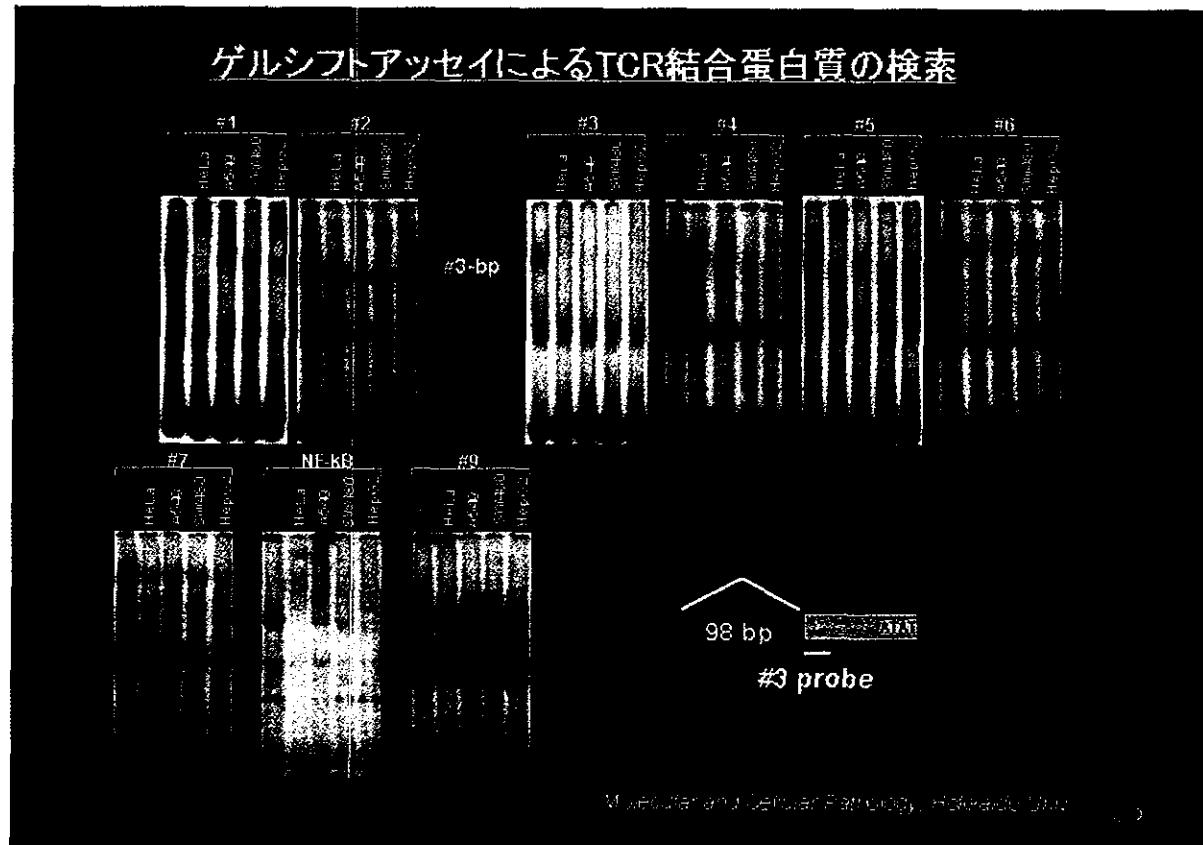


図 1 Electrophoretic mobility shift assay (EMSA : ゲルシフトアッセイ)の結果。#3 probe の場合のみ JCV 許容細胞である IMR-32 でのみ陽性 band が認められる。

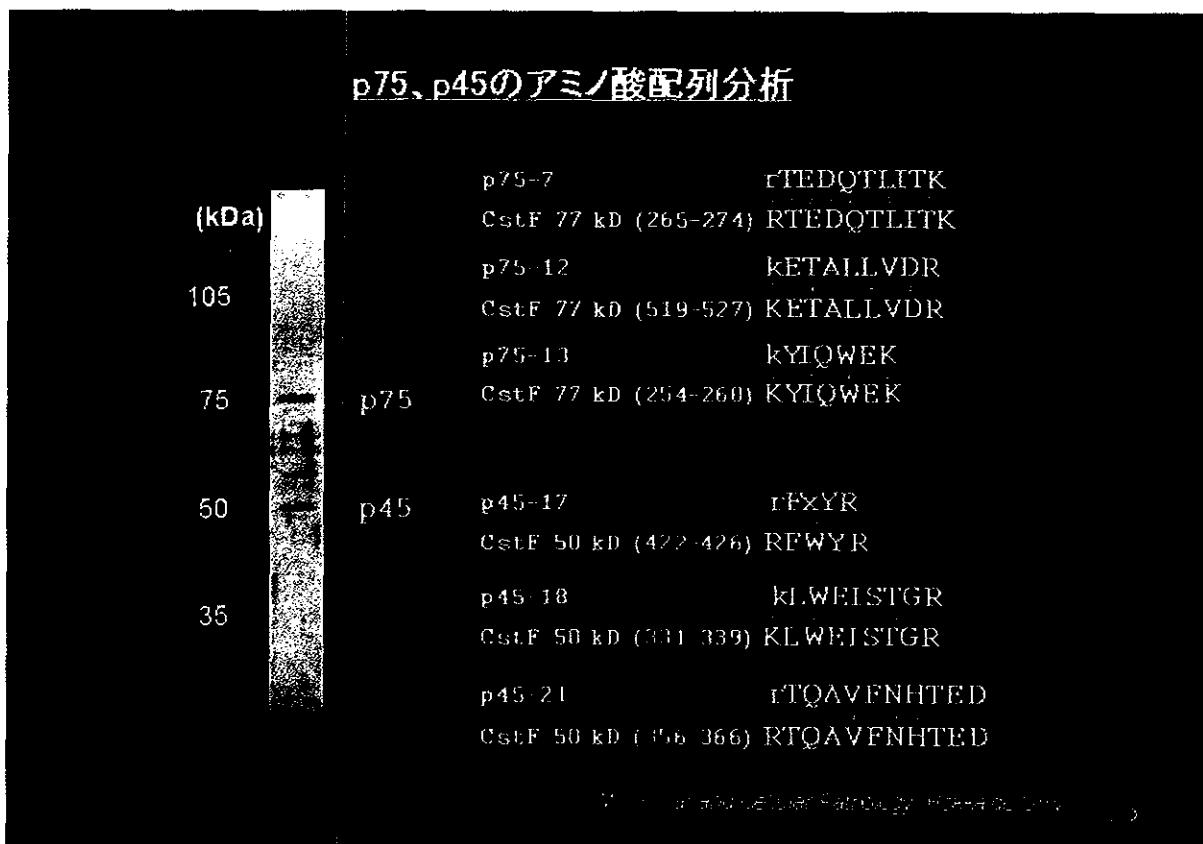


図 2 アミノ酸分析の結果。#3 bp は CstF であることが判明。

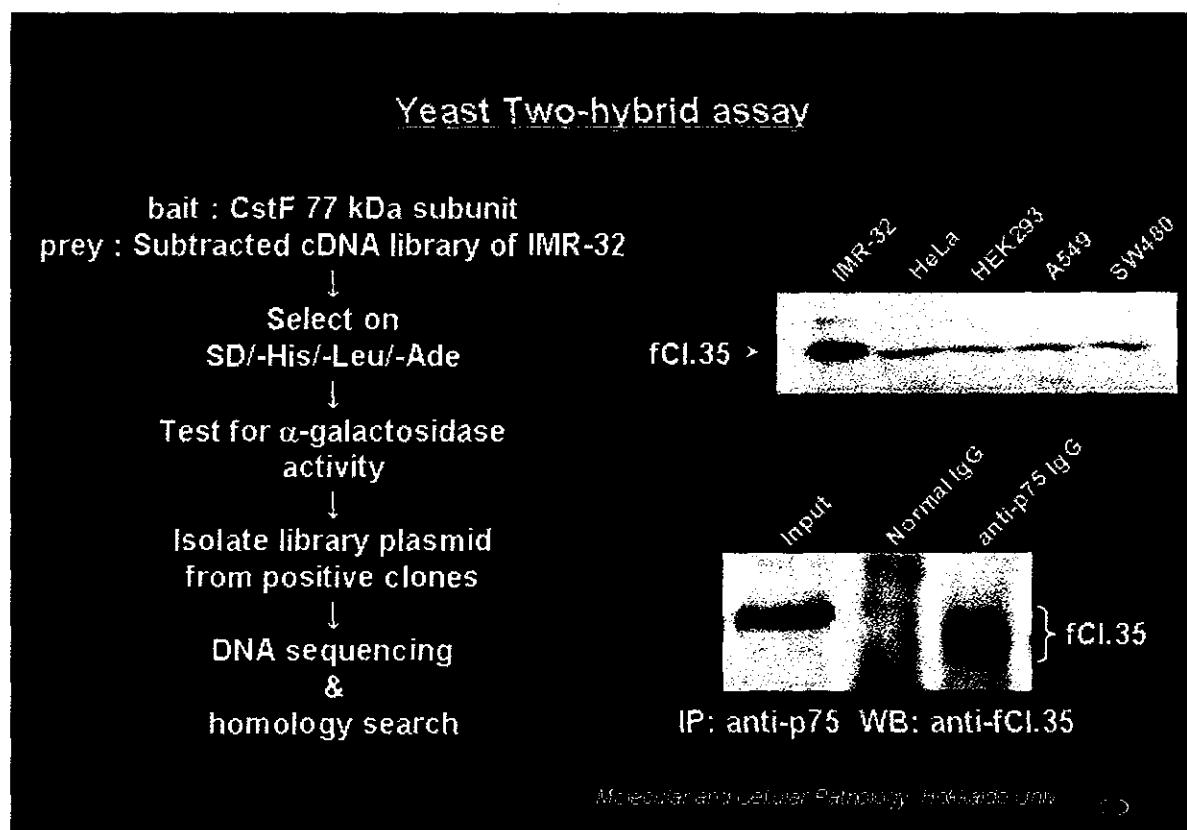


図3 yeast two hybrid assay で CstF75 を bait として fCI.35 を単離。

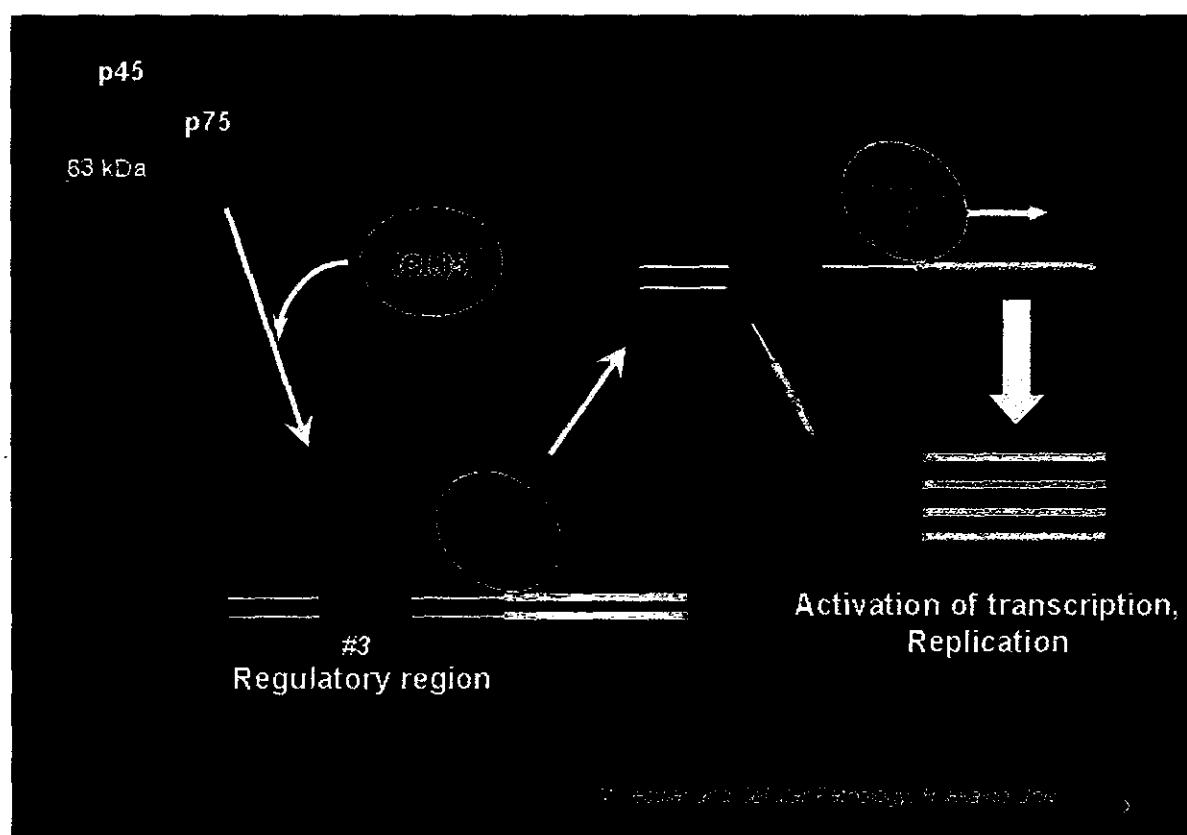


図4 JCV 感染における fCI.35 の役割の模式図。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 16 年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌	著者名	論文題名	雑誌名	巻行西暦年号
Hui Z, Doi H, Kanouchi H, Matsura Y, Mohri S, Nonomura Y, Oka T	Alkaline serine protease produced by Streptomyces sp. Degrades PrP ^{Sc} .	Biochem Biophys Res Commun	321:45-50, 2004	
Kobayashi A, Satoh S, Ironside J.W, Mohri S, Kitamoto T	Type 1 and type 2 human PrP ^{Sc} have different aggregation sizes in methionine homozygotes with sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease.	J Gen Virol	86:237-240, 2005	
Shimizu M, Furuya S, Shinoda Y, Mitoma J, Okamura T, Miyoshi I, Kasai N, Hirabayashi Y, Suzuki Y	Functional analysis of mouse 3-phosphoglycerate dehydrogenase (<i>Phgdh</i>) gene promoter in developing brain	J Neuron Res	76:623-632, 2004	
Murakami M, Mori T, Nakagawasaki O, Hagiwara K, Sakurada Y, Mobarakeh II, Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Tan-No K, Yanai K, Tadano T, Iijima T	Inhibitory effect of pranidipine on N-type voltage-dependent Ca2+ channels in mice	Neurosci Lett	367:118-122, 2004	
Meng Y, Miyoshi I, Hirabayashi M, Su M, Mototani Y, Okamura T, Terada K, Ueda M, Enomoto K, Sugiyama T, Kasai N	Restoration of copper metabolism and rescue of hepatic abnormalities in LEC rats, an animal model of Wilson's disease, by expression of human ATP7B gene	Biochim Biophys Acta	1690:208-219, 2004	
Murakami M, Nakagawasaki O, Suzuki T, Mobarakeh II, Sakurada Y, Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Yanai K, Tan-No K, Sasano H, Tadano T, Iijima T	Antinociceptive effect of different types of calcium channel alpha1 subunits and the distribution of various calcium channel alpha1 subunits in the dorsal horn of spinal cord in mice	Brain Res	1024:122-129, 2004	

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K	Microtubules-associated intracellular localization of the NH2-terminal cellular prion protein fragment	Biochem Biophys Res Commun	313:818-823, 2004
Tremblay P, Ball HL, Kaneko K, Groth D, Hegde RS, Cohen FE, DeArmond SJ, Prusiner SB, Safar SJ	Mutant PrP ^{Sc} Conformers Induced by a Synthetic Peptide and Several Prion Strains	J Virol	78:2088-2099, 2004
Hachiya NS, Watanabe K, Yamada M, Sakasegawa Y, Kaneko K	Anterograde and retrograde intracellular trafficking of fluorescent cellular prion protein	Biochem Biophys Res Commun	315:802-807, 2004
Kishida H, Sakasegawa Y, Watanabe K, Yamakawa Y, Nishijima M, Kuroiwa Y, Hachiya NS, Kaneko K	Non-glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored recombinant prion protein with dominant-negative mutation inhibits PrP ^{Sc} replication <i>in vitro</i>	Amyloid	11:14-20, 2004
Hachiya NS, Sakasegawa Y, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K	Interaction of D-lactate dehydrogenase protein 2 (Dld2p) with F-actin: Implication for an alternative function of Dld2p	Biochem Biophys Res Commun	319:78-82, 2004
Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K	Oligomeric Aip2p/Dld2p forms a novel grapple-like structure and has an ATP-dependent F-actin conformation modifying activity <i>in vitro</i>	Biochem Biophys Res Commun	320:1271-1276, 2004
Hachiya NS, Sakasegawa Y, Sasaki H, Jozuka A, Tsukita S, Kaneko K	Oligomeric Aip2p/Dld2p modifies the protein conformation of both properly-folded and misfolded substrates <i>in vitro</i>	Biochem Biophys Res Commun	323:339-344, 2004
Hachiya NS, Yamada M, Watanabe K, Jozuka A, Ohkubo T, Sano K, Takeuchi Y, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K	Mitochondrial localization of cellular prion protein (PrP ^C) invokes neuronal apoptosis in aged transgenic mice overexpressing PrP ^C	Neurosci Lett	in press, 2005

著者名	論文題名	雑誌名	巻行西暦年号
Hachiya NS, Watanabe K, Kawabata MY, Jozuka A, Ohkubo T, Kozuka Y, Sakasegawa Y, Kaneko K	A disease isoform of fluorescent prion protein (PrP) with Y145STOP induces mitochondria-mediated apoptosis and forms PrP aggregates	Biochem Biophys Res Commun	in press, 2005
Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG	Cerebroventricular infusion of pentosan polysulfate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease	J Infect Dis	in press, 2005
Sasaki K, Doh-Ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T	Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern: an autopsy report with an experimental transmission study	Neuropathol Appl Neurobiol	31(1):80-87, 2005
Shiga Y, Miyazawa K, Saito S, Fukushima R, Shibuya S, Saito Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y	Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease	Neurology	63(3):443-449, 2004
Furukawa H, Doh-ura K, Sasaki K, Iwaki T	Accumulation of prion protein in muscle fibers of experimental chloroquine myopathy: in vivo model for deposition of prion protein in non-neuronal tissues	Lab Invest	84(7):828-835, 2004
Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Nishida N, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, Iwaki T	Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies	J Gen Virol.	85(Pt 6):1785-1790, 2004
Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T	Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models	J Virol	78(10):4999-5006, 2004
Furukawa H, Doh-ura K, Okuwaki R, Shirabe S, Yamamoto K, Udon H, Ito T, Katamine S, Niwa M	A pitfall in diagnosis of human prion diseases using detection of protease-resistant prion protein in urine. Contamination with bacterial outer membrane proteins	J Biol Chem	279(22):23661-23667, 2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Jin K, Shiga Y, Shibuya S, Chida K, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Kitamoto T, Itoyama Y	Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation	Neurology	62(3):502-505, 2004
Murakami-Kubo I, Doh-Ura K, Ishikawa K, Kawatake S, Sasaki K, Kira J, Ohta S, Iwaki T	Quinoline derivatives are therapeutic candidates for transmissible spongiform encephalopathies	J Virol	78(3):1281-1288, 2004
Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, Taniguchi K, Matsubayashi K, Fukuyama H, Kita T, Tanaka M	Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics	J Neuroimaging	14(1):63-66, 2004
Prinz M, Montrasio F, Furukawa H, van der Haar ME, Schwarz P, Rulicke T, Giger OT, Hausler KG, Perez D, Glatzel M, Aguzzi A.	Intrinsic resistance of oligodendrocytes to prion infection.	J Neurosci	24:5974-5981, 2004
Nakajima M, Yamada T, Kusuhara T, Furukawa H, Takahashi M, Yamauchi A, Kataoka Y	Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease.	Dement Geriatr Cogn Disord.	17:158-163, 2004
Atarashi R, Sakaguchi S, Shigematsu K, Katamine S	The absence of prion-like infectivity in mice expressing prion protein-like protein	EXCLI J	3:82-90, 2004
Sakaguchi S	Antagonistic roles of prion protein and prion protein-like protein in neurodegeneration	Recent Res Devel Exp Med	1:47-61, 2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Nishimura T, Sakudo A, Nakamura I, Lee DC, Taniuchi Y, Saeki K, Matsumoto Y, Ogawa M, Sakaguchi S, Itohara S, Onodera T	Cellular prion protein regulates intracellular hydrogen peroxide level and prevents copper-induced apoptosis	Biochem Biophys Res Commun	323:218-222, 2004
Yamaguchi N, Sakaguchi S, Shigematsu K, Okimura N, Katamine S	Doppel-induced Purkinje cell death is stoichiometrically abrogated by prion protein	Biochem Biophys Res Commun	319:1247-1252, 2004
Sakudo A, Lee DC, Li S, Nakamura T, Matsumoto Y, Saeki K, Itohara S, Ikuta K, Onodera T	PrP cooperates with ST11 to regulate SOD activity in PrP-deficient neuronal cell line	Biochem Biophys Res Commun	328:14-19, 2005
Sakudo A, Lee DC, Nishimura T, Li S, Tsuji S, Nakamura T, Matsumoto Y, Saeki K, Itohara S, Ikuta K, Onodera T	Octapeptide repeat region and N-terminal half of hydrophobic region of prion protein (PrP) mediate PrP-dependent activation of superoxide dismutase	Biochem Biophys Res Commun	326:600-606, 2005
Shyu WC, Lin SZ, Saeki K, Kubosaki A, Matsumoto Y, Onodera T, Chiang MF, Thajeb P, Li H	Hyperbaric oxygen enhances the expression of prion protein and heat shock protein 70 in a mouse neuroblastoma cell line	Cell Mol Neurobiol	24:257-268, 2004
Sakudo A, Lee DC, Yoshimura E, Nagasaka S, Nitta K, Saeki K, Matsumoto Y, Lehmann S, Itohara S, Sakaguchi S, Onodera T	Prion protein suppresses perturbation of cellular copper homeostasis under oxidative conditions	Biochem Biophys Res Commun	313:850-855, 2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB	Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts -- Japan, 1979-2003.	JAMA	291:295-29652, 2004
Ishida C, Kitamoto T, Yamada M	Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. Reply	Neurology	62:1239, 2004
Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M	Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press, 2005
Hanaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishimaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M	Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Neurology	in press, 2005
Saito Y, Ruberu NN, Harada M, Arai T, Sawabe M, Nukina N, Murayama S	In-situ detection of apolipoprotein E ϵ 4 in archival human brain.	Neuroreport	15:1113-1115, 2004
Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H Murayama S	Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography.	Neuropathology	24:144-148, 2004
Saito Y, Suzuki K, Huettner C, Murayama S	Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in human Niemann-Pick type C1 disease.	J Neuropath Exp Neurol	63:323-328, 2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻:頁、発行西暦年号
Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamamoto H, Murayama S	Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging.	J Neuropath Exp Neurol	63:742-749, 2004
Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamamoto H, Murayama S	Staging of argyrophilic grains, an age-associated tauopathy.	J Neuropath Exp Neurol	63:911-918, 2004
Murayama S, Saito Y	Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer disease.	Neuropathology	24:254-260, 2004
Hassgawa S, Ichiyama T, Matsubara T, Tokuda O, Furukawa S	Caffey disease in a 6-month-old girl	Eur J Pediatr	163:175-176, 2004
Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y	Non-herpetic acute limbic encephalitis : cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings	Intern Med	43:42-48, 2004
Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S	Intravenous immunoglobulin inhibits NF- κ B activation and affects Fog receptor expression in monocytes/macrophages	Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol	369:428-433, 2004
Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S	An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries <i>in vitro</i>	Inflamm Res	53:253-256, 2004
Ide F, Matsubara T, Kaneko M, Ichiyama T, Mukouyama T, Furukawa S	Staphylococcal enterotoxin-specific IgE antibodies in atopic dermatitis	Pediatr Int	46:337-341, 2004
Shoji H, Asaoka K, Ayabe M, Ichiyama T, Sakai K	Non-herpetic acute limbic encephalitis: a new subgroup of limbic encephalitis?	Intern Med	43:348, 2004
Ayukawa H, Matsubara T, Kaneko M, Hasegawa M, Ichiyama T, Furukawa S	Expression of CTLA-4 (CD152) in peripheral blood T cells of children with influenza virus infection including encephalopathy in comparison with respiratory syncytial virus infection	Clin Exp Immunol	137:151-155, 2004

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S	Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy	Cytokine	27:31-37, 2004
Tada H, Takamashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, Suzuki M, Yamamoto T, Shimono T, Ichiyama T, Taoka T, Sohma O, Yoshikawa H, Kohno Y	Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion	Neurology	63:1854-1858, 2004
Mitsuaki H, Shuichi M, Akemi T, Kenji M, Yukio S, Hiroshi K, Shiro S, Hitoshi S	Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis	Antimicrob Agents Chemother	48:4631-4635, 2004
Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Suzuki S, Hassegawa H, Umemura T, Fujisawa J, Tanaka Y, Hall W. W., Nagashima K	Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I tax protein in human neuronal cell lines	J Biol Chem	275:17016-17023, 2000
Shintaku M, Matsumoto R, Sawa H, Nagashima K	Infection with JC virus and possible dysplastic ganglion-like transformation of the cerebral cortical neurons in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy	J Neuropathol Exp Neurol	59:921-929, 2000.
Okada Y, Endo S, Takahashi H, Sawa H, Umemura T, Nagashima K	Distribution and function of JCV agnogene	J Neurovirol	7:302-306, 2001
Safak M, Barrucco R, Darbinian A, Okada Y, Nagashima K, Khalili K	Interaction of JC Virus Agno Protein with T Antigen Modulates Transcription and Replication of the Viral Genome in Glial Cells	J Virol	75:1476-1486, 2001

著者名	論文題名	雑誌名	巻行西暦年号
Suzuki S, Sawa H, Komagome R, Orba Y, Yamada M, Okada Y, Ishida Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K	Broad distribution of the jc virus receptor contrasts with a marked cellular restriction of virus replication	Virology	286:100-112, 2001
Hayashi H, Endo S, Suzuki S, Tanaka S, Sawa H, Ozaki Y, Sawamura Y, Nagashima K	JC virus large T protein transforms rodent cells but is not involved in human medulloblastoma	Neuropathology	21:129-137, 2001
Komagome R, Sawa H, Suzuki T, Suzuki Y, Tanaka S, Atwood WJ, Nagashima K	Oligosaccharides as receptors for JC virus	J Virol	76:12992-123000, 2002
Okada Y, Sawa H, Endo S, Orba Y, Umemura T, Nishihara H, Stan AC, Tanaka S, Takahashi H, Nagashima K	Expression of JC virus (JCV) agnprotein in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) brain	Acta Neuropathol	104:130-136, 2002
Arai Y, Tsutsui Y, Nagashima K, Shimamura Y, Kosugi T, Wakai M, Nishikage H, Yamamoto J	Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy without immunodeficiency	Neuropathology	22:48-56, 2002
Endo S, Okada Y, Orba Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H	JC virus (JCV) agnrotein colocalizes with tubulin	J Neurovirol	9:10-14, 2003
Ricciardiello L, Baglioni M, Giovannini C, Parioli M, Cenacchi G, Ripalti A, Landini MP, Sawa H, Nagashima K, Frisque RJ, Goel A, Boland CR, Tognon M, Roda E, Bazzoli F	Induction of Chromosomal Instability in Colonic Cells by the Human Polyomavirus JC Virus	Cancer Res	63:7256-7262, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Teramoto T, Kaneko H, Futano M, Sawa H, Nagashima K, Hirose Y, Kondo N	Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with X-linked agammaglobulinemia	Scand J Infect Dis	35:910-911, 2003
Orba Y, Sawa H, Iwata H, Tanaka S, Nagashima K	Inhibition of virus production in JC virus-infected cells by postinfection RNA interference.	J Virol	78:7570-7273, 2004
Qu Q, Sawa H, Suzuki T, Semba S, Henni C, Okada Y, Tsuda M, Tanaka S, Nagashima K	Nuclear entry mechanism of the human polyomavirus JC virus like particle: role of importins and the nuclear pore complex.	J Biol Chem	279:27735-27742, 2004
Jin M, Sawa H, Suzuki T, Shimizu K, Makino Y, Tanaka S, Nojima T, Fujioka Y, Asamoto M, Suiko N, Nagashima K	Investigation of simian virus 40 large T antigen in 18 autopsied malignant mesothelioma patients in Japan.	J Med Virol	74:668-676, 2004
Sawa H, Komagome R	The JC virus-like particle overlay assay.	In Lieberman PM (ed) Methods in Molecular Biology	292:175-186, 2004
Shishido-Hara Y, Ichinose S, Higuchi K, Hara Y, Yasui K	Major and minor capsid proteins of human polyomavirus JC cooperatively accumulate to nuclear domain 10 for assembly into virions.	J Virol	78:9890-9903, 2004
Saito T	Infectious prion diseases in Japan.	Kowalski JB, Morrissey RF, editors. International Kilmer Conference Proceedings, Laval: Polyscience Publications	Vol 8:pp112-118, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻・頁、発行西暦年号
Hamaguchi T, Okino S, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H, Yamada M	Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with cerebral amyloid angiopathy	J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press
Nishida Y, Sodeyama N, Toru Y, Toru S, Kitamoto T, Mizusawa H	Creutzfeldt-Jakob disease with a novel Insertion and codon 219 Lys/Lys polymorphism in PRNP	Neurology	63:1978-1979, 2004
Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, Tsujihata M, Niwa M, Katamine S, Kurihara S and Matsuno H	14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt - Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan.	Cell Mol Neurobiol.	in press, 2005
Satoh K, Shirabe S, Eguchi K, Yamauchi A, Kataoka Y, Niwa M, Nishida N and Katamine S	Toxicity of quinacrine can be reduced by co-administration of p-glycoprotein inhibitor in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Cell Mol Neurobiol.	24:873-875, 2004
Dohgu S, Yamauchi A, Takata F, Sawada Y, Higuchi S, Naito M, Tsuruo T, Shirabe S, Niwa M, Kataoka Y	Uptake and Efflux of Quinacrine, a Candidate for the Treatment of Prion Disease at Blood-Brain Barrier.	Cell Mol Neurobiol.	24:205-217, 2004
Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T	Diffusion-Weighted MRI in Familial Creutzfeldt-Jakob Disease With the Codon 200 Mutation in the Prion Protein Gene.	J Neurol Sci	in press
Amano N	Neuropsychiatric symptoms and depression in neurodegenerative diseases	Psychogeriatrics	4:1-3, 2004
Sueoka E, Yukitake M, Iwanaga K, Sueoka N, Aihara T, Kuroda Y	Autoantibodies against heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 in CSF fo MS patients.	Ann Neurol	56:778-786, 2004
Zheng HY, Kitamura T, Takasaka T, Chen Q, Yogo Y	Unambiguous identification of JC virus strains transmitted from parents to children	Arch Virol	149:261-273, 2004