

はじめからとっているかのようである。さまざまな状況における IFN 応答の違いを生む機構はさらに研究を要する課題である。

文 献

- 1) Landsteiner K, Popper E.: Mickroskopische Präparate von einem Menschlichen und Zwei Affentuckernmarken. Wien Klin Wochenschr. 21:1830, 1908
- 2) Bodian D.: Histopathologic basis of clinical findings of poliomyelitis. Am J Med 6:563-578, 1949
- 3) Theiler M.: Spontaneous encephalomyelitis of mice, a new virus disease. J Exp Med 65:705-719, 1937
- 4) Enders JF, Weller TH, and Robbins FC.: Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in culture of various human embryonic tissues. Science 109:85-87, 1949
- 5) Dulbecco R, Vogt M.: Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. J. Exp. Med. 99:167-182, 1954
- 6) Sabin AB, Bulger LR. : History of Sabin attenuated polioviruses oral live vaccine strains. J. Biol. Stand. 1:115-118,1973
- 7) Racaniello VR.: Picornaviridae: The viruses and their replication, p. 685-722. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), Fields Virology, 4th ed. Lippencott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001
- 8) Pallansch MA, Roos RP.: Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses, p. 723-775. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), Fields Virology, 4th ed. Lippencott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001
- 9) Ida-Hosonuma M, Sasaki Y, Toyoda H, Nomoto A, Gotoh O, Yonekawa H, Koike S.: Host range of poliovirus is restricted to simians because of a rapid sequence change of the poliovirus receptor gene during evolution. Arch Virol 148:29-44, 2003
- 10) Bodian D.: Emerging concept of poliomyelitis infection. Science 122:105-108, 1955
- 11) Sabin AB.: Pathogenesis of poliomyelitis; reappraisal in the light of new data. Science 123:1151-1157, 1956
- 12) Ren R, Constantini F, Gorgacz EJ, J. Lee JJ, Racaniello VR.: Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis. Cell 63:353-362, 1990
- 13) Koike S, Taya C, Kurata T, Abe S, Ise I, Yonekawa H, Nomoto A.: Transgenic mice susceptible to poliovirus. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 88:951-955, 1991
- 14) Armstrong C.: Successful transfer of the Lansing strain of poliomyelitis virus from the cotton rat to the white mouse. Public Health Rep 54:2302-2305, 1939
- 15) Holland JJ, McLaren LC, Syverton JT.: The mammalian cell-virus relationship. IV. Infection of naturally insusceptible cells with enterovirus ribonucleic acid. J. Exp. Med. 110:65-80, 1959
- 16) Holland JJ: Receptor affinities as major determinants of enterovirus tissue tropisms in humans. Virology 15:312-326, 1961
- 17) Ren R, Racaniello VR.: Human poliovirus receptor gene expression and poliovirus tissue tropism in transgenic mice. J. Virol. 66:296-304, 1992
- 18) Pelletier J, Sonenberg N.: Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. Nature 334:320-325, 1988
- 19) Hellen CU, Witherell GW, Schmid M, Shin SH, Pestova TV, Gil A, Wimmer E.: A cytoplasmic 57-kDa protein that is required for translation of picornavirus RNA by internal ribosomal entry is identical to the nuclear pyrimidine tract-binding protein. Proc Natl Acad Sci USA 90:7642-7646, 1993
- 20) Meerovitch K, Svitkin YV, Lee SH, Lejbkowitz F, Kenan DJ, Chan EK, Agol VI, Keene JD, Sonnenberg N.: La autoantigen enhances and corrects aberrant translation of poliovirus RNA in reticulocyte lysate. J Virol 67:3798-3807, 1993
- 21) Blyn L, Towner JS, Semler BL, Ehrenfeld E.: Requirement of poly(rC) binding protein 2 for translation of poliovirus RNA. J Virol 71:6243-6246, 1997
- 22) Boussadia O, Miepmann M, Creancier L, Prats AC, Dautry F, Jacquemin-Sablon : Unr is required in vivo for efficient initiation of translation from the internal ribosome entry sites of both rhinovirus and poliovirus. J Virol 77:3353-3359
- 23) Kikuchi T, Ichikawa M, Arai J, Tateiwa H, Fu L, Higuchi K, Yoshikura N.: Molecular cloning and characterization of a new neuron-specific homologue of rat polypyrimidine tract binding protein. J Biochem 128: 811-821, 2000
- 24) Kauder SE, Racaniello VR.: Poliovirus tropism and attenuation are determined after internal ribosome entry. J. Clin. Invest 113:1743-1753, 2004
- 25) Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Yoshikawa T, Nagata N, Sato Y, Sata T, Yoneyama M, Fujita T, Taya C, Yonekawa H, Koike S.: The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. J. Virol. 79:4460-4469, 2005
- 26) 小池 智 : ポリオウイルスの標的組織特異性決定機構. ウイルス 54:205-212, 2004
- 27) 小池 智 : ポリオウイルスのトロピズムに関するインターフェロン応答. 実験医学 23:2602-2608, 2005
- 28) Muller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM, Aguet M.: Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. Science 264:1918-1921, 1994
- 29) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa N, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Akira S, Fujita T.: The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. Nat Immunol 5: 730-737, 2004.
- 30) Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Foy E, Loo YM, Gale M, Akira S, Yonehara S, Kato A, Fujita T.: Shared and unique functions of the DexD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. J Immunol 175: 2851-2858, 2005

- 31) Honda K, Yanai H, Negishi H, Asagiri M, Sato M, Mizutani T, Shimada N, Ohba Y, Takaoka A, Yoshida N, Taniguchi T.: IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature* 434: 772-777, 2005
- 32) Stewart WE, Gosser JB, Lockart Jr RZ.: Priming: a nonantiviral function of interferon. *J. Virol.* 7:792-801, 1971
- 33) Sato M, Hata N, Asagiri M, Nakaya T, Taniguchi T, Tanaka N.: Positive feedback regulation of type I IFN genes by the IFN-inducible transcription factor IRF-7. *FEBS Lett* 441:106-110, 1998.
- 34) Sato M, Suemori H, Hata N, Asagiri M, Ogasawara K, Nakao K, Nakaya T, Katsuki M, Noguchi S, Tanaka N, Taniguchi T.: Distinct and essential roles of transcription factors IRF-3 and IRF-7 in response to viruses for IFN- α / β gene induction. *Immunity* 13:539-548, 2000
- 35) Hata N, Sato M, Takaoka A, Asagiri M, Tanaka N, Taniguchi T.: Constitutive IFN- α / β induction by virus Biochem Biophys Res Commun 285:518-525, 2001
- 36) Taniguchi T, Takaoka A.: A weak signal for strong responses: interferon- α / β revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2:378-386, 2001
- 37) Etchison D, Milburn SC, Edery I, Sonenberg N, Hershey JW.: Inhibition of HeLa cell protein synthesis following poliovirus infection correlates with the proteolysis of a 220,000-dalton polypeptide associated with eukaryotic initiation factor 3 and a cap binding protein complex. *J Biol Chem* 257:14806-14810, 1982
- 38) Choe SS, Dodd DA, Kirkegaard K.: Inhibition of cellular protein secretion by picornaviral 3A proteins. *Virology* 337:18-29, 2005
- 39) Neznanov N, Chumakov KM, Neznanova L, Almasan A, Banerjee AK, Gudkov AV.: Proteolytic cleavage of the p65-RelA subunit of NF- κ B during poliovirus infection *J Biol Chem* 280:24153-24158
- 40) Yoshikawa T, Iwasaki T, Ida-Hosonuma M, Yoneyama M, Fujita T, Horie H, Miyawaza M, Abe S, Shimizu B, Koike S.: Role of the alpha/beta interferon response in the acquisition of susceptibility to poliovirus by kidney cells in culture. *J Virol* 80:4313-4325, 2006

Poliovirus susceptibility in cultured cells

— an answer to Enders —

Satoshi KOIKE

Department of Microbiology and Immunology
Tokyo Metropolitan Institute for Neurosciences
Tokyo Metropolitan Organization of Medical Sciences
2-6, Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8526
e.mail: koike@tmin.ac.jp

Poliovirus is the causative agent of poliomyelitis. It replicates efficiently in the neurons in the central nervous system and produces severe pathological lesions. It cannot replicate well in the non-neural tissues. In spite of this strict neurotropism *in vivo*, however, it can replicate in cells of monolayer cultures derived from almost any tissues of primates as Enders and colleagues initially shown. It was supposed that cellular changes during the process of cultivation were required for acquisition of susceptibility. This question remained unsolved for a long time. We have recently shown that cells in culture acquire poliovirus susceptibility by losing rapid and robust interferon response that has been normally maintained in tissues *in vivo*.

ポリオウイルス

Poliovirus

小池 智*

(財)東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所

ポリオウイルスは、ピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類される急性灰白髄炎(小児麻痺)の原因となるウイルスである。ポリオウイルスには血清学的に1型, 2型, 3型の三つの型が存在している。ポリオウイルスの宿主となるのはヒトで, 経口的に感染する。実験的には脳内接種などによってヒト以外の旧世界霊長類に感染することができるが, 霊長類以外の動物種には一般的には感染しない。このような種特異的感染が起こるのは, ポリオウイルスは特異的なレセプター(CD155)を介して感染するが, 霊長類のCD155以外とは結合できないためであることが判明している。

ウイルス粒子の形状は直径約30 nmの正二十面体構造で, エンベロープを持たずVP1, VP2, VP3, VP4の4種類のカプシド60コピーとそのなかの一本鎖RNAゲノムから構成されている。ウイルスゲノムはそのままmRNAとなりうるプラス鎖RNAであり, 約7,500塩基からなる。ここにコードされている遺伝子の構造はすでに解明されており, 複製の仕組みなどに関する研究も他のウイルスと比較すると進んでいるほうである。

ヒトが野生型のポリオウイルスに感染しても90~95%は不顕性感染に終わり, 約5%程度が発熱, 頭

痛, 咽頭痛, 悪心, 嘔吐などの症状を示す不全型の感染となる。1~2%で無菌性髄膜炎の症状を示すといわれ, 麻痺発症に至るのは1%もしくはそれ未満である。

野生株に感染し麻痺に至るまでの体内のウイルスの伝播・増殖は, つぎのように起こるとされている(図1)。ポリオウイルスは経口的に感染すると, 咽頭, 小腸などの粘膜で増殖し, 近傍の扁桃腺やパイエル板に侵入し増殖する。ここからウイルスは血液中に入ると考えられている。ウイルス血症を起こすと, ウイルスは体中のいろいろな組織, 細胞のCD155を発現している細胞に侵入するが, ほとんど細胞の中ではわずかに増えるのみで, その周囲全体に感染が拡がらないため病理学的変化は観察されない。

ポリオウイルスは, 神経細胞の軸索を逆行性に輸送されたり, なんらかのメカニズムで直接, 血液・脳関門を越えて神経系に侵入することができる。中枢神経系に到達すると, 神経細胞で感染が起こるが, 特に脊髄前角の運動神経細胞で爆発的に増殖することができ, 細胞を破壊し麻痺発症に至る。したがって, ポリオウイルスは神経向性の著しいウイルスであるとされている。腸管で増殖したウイルスは糞便に排出され, つぎの感染源となる。現在では弱毒生ワクチンと不活化ワクチンが開発されており, その接種によって世界のほとんどの国でポリオウイルスの野生株が常在していることはなくなった。

ポリオウイルスは, 全長のウイルスゲノムをcDNAとしてクローニングされているので, このプラスミドDNAをもとにRNAを合成し, 培養細胞にトランスフェクションすることで再びウイルスを作製することができる。プラスミドDNA上ではウイルスゲノムにさまざまな変異を加えることができるので, その後上記の操作を行うと変異ウイルスを作製することができる。このような利点を活用してポリオウイルスをベクターとして使用する試みもなされている。

例をあげると, HIVの遺伝子断片を導入したポリオウイルスベクターを用いて個体に感染させ, HIVに対するワクチンとする試みなどがなされている。これは, ポリオウイルスは消化管の粘膜で増殖する性質を利用して他のウイルスの抗原を粘膜で発現させ, 粘膜や血中の抗体を誘導することを狙ったものである。

また, ウイルスの神経親和性を利用して神経栄養因子などを神経細胞で特異的に発現させようとする試みなどがある。

ウイルスベクターは大別して自立的な増殖のできるタイプと, 一度感染したのちに導入した遺伝子を発現することはできない複製不能なタイプがある。複製可能なウイルスベクターで多くつくられているものはpolyprotein fusion型とよばれるタイプである(図2a)。ポリオウイルス蛋白はひとつながりの大きなpolyproteinとして翻訳されるが, 自身のプロテアーゼ2Aや3Cなどによって切断され個々のウイルス蛋白となる。2Aや3Cの切断に必要なアミノ酸配列はすでに判明しているので, 全長cDNAの中にプロテアーゼで切断されるアミノ酸配列を付加して発現させたい

* Satoshi Koike
Department of Microbiology and Immunology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research

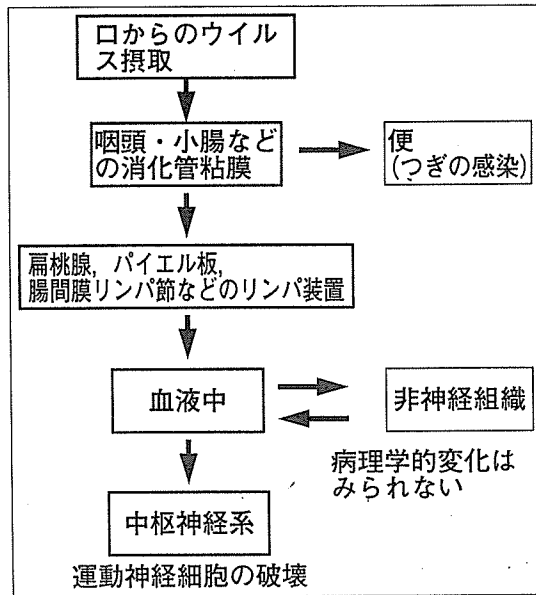


図 1

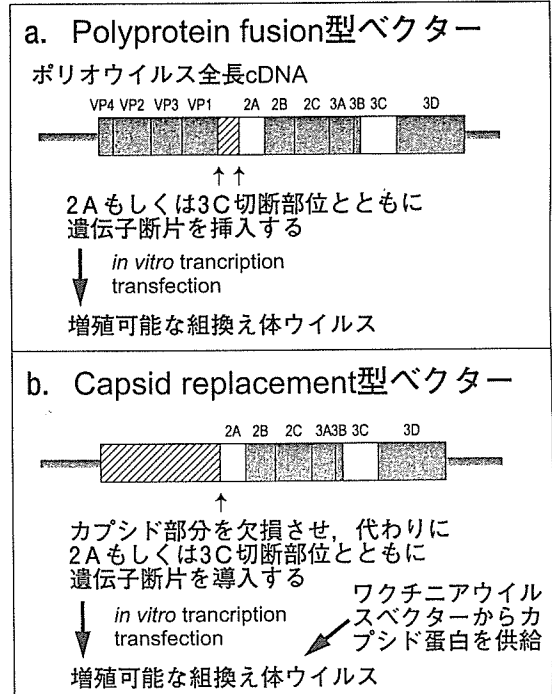


図 2

遺伝子断片を挿入することができる。この cDNA から組換え体ウイルスを作製し、これを感染させると、導入した遺伝子は複製の過程で polyprotein から切断され、なおかつウイルスは子孫ウイルスをつくることができる。

複製不可能なタイプとしては capsid replacement 型とよばれるものがある(図 2b)。ポリオウイルスのカプシド蛋白をコードする部分を欠損させて、代わりに発現させたい遺伝子断片を導入する。一方で、ポ

リオウイルスのカプシド蛋白を発現する組換えワクチニアウイルスを用意しておく。このワクチニアウイルスが感染している培養細胞に目的遺伝子を入れ換えた cDNA から合成した RNA をトランスフェクションすると、ワクチニアウイルスから供給されたカプシドをかぶり、目的遺伝子 RNA を持つウイルス粒子をつくることができる。このウイルス粒子を精製したのちに細胞や個体に感染させると感染細胞内で遺伝子発現がみられる。

ポリオウイルスベクターは、原理的にウイルスの特徴を利用すると有効なベクターとなることも期待されるが、実用に至るにはさまざまな困難を解決する必要があると思われる。しかし、ポリオウイルスが根絶されようとしている現在、今後このウイルスを使用すること自体が社会的に許容されない可能性もあるため、その開発は思うようには進んでいないのが現状である。