

7. ボルナ病ウイルス —多様な自然宿主と中枢神経系病態—

朝長 啓造

はじめに

ボルナ病 (Borna disease) は、ヨーロッパ中東部において250年以上前より知られていたウマの神経症状を主徴とする疾患である。その名前は、1885年、ドイツ東部サクソニー地方のボルナという町においてこの疾患の大発生がみられたことに由来している。それ以前には、“*Hitzige Kopfkrankheit*” の名前でこの疾患に関する記載がある。

ボルナ病ウイルス (Borna disease virus; BDV) の主たる自然宿主はウマおよびヒツジである。急性感染したウマでは、進行性の髄膜脳脊髄炎を原因とする運動失調、抑うつ等の神経症状を呈し、その大部分が死亡する。一方で、BDV 感染動物の多くは不顕性に経過することも知られている。BDV の自然感染はウマの他にウシ、ネコ、鳥類などにも認められている。また、このウイルスは実験的に齧歯類から霊長類までの多くの動物種に感染が可能であり、その感染性宿主域は極めて広いと考えられる。

BDV とヒトとの関係がはじめて報告されたのは、1985年のことである。ドイツの研究グループが、精神分裂病患者に BDV に対する抗体が見つかることを報告したものである¹⁾。これにより、このウイルスがヒトにも病原性を持つ可能性が示唆された。しかし、脳内に持続感染しているウイルスを血液中から検出することや、極めて低い抗体価を判定することの難しさなど、このウイルスの疫学調査に対していくつもの問題点が指摘され、これら疾患との関連性には未だ明瞭な結論が得られていない。BDV は本当にヒトに感染しているのか。また、BDV はどのような機序で中枢神経系に障害を与えているのか。ここでは、BDV 研究の歴史から最近の知見、そしてヒト由来 BDV を巡る議

論をも含め紹介する。

1. ボルナ病研究の歴史

ボルナ病の研究は、19世紀の終わりから20世紀の初めにかけてドイツの獣医学領域の研究者を中心に始まった。1885年の大流行の後にも、周辺地域において散発的にこの疾患の発生が見られ、軍馬の罹患が問題となったためである。1900年代から1910年代にかけてはボルナ病の症状やその流行様式ならびに死亡したウマの詳細な脳の病理組織学的解析が行われた²⁾。これにより、ボルナ病を発症したウマに非化膿性の脳炎症像が見られることが確かめられ、この疾患が脳の器質的な障害であることが明らかとなっている。1920年代から1940年代にかけては、発症馬の脳を様々な動物 (ウシ、ウサギ、ニワトリ、サル、ラットなど) に接種してボルナ病が伝染性病原体の伝播によるものであることが確かめられている³⁾。1950年代以降になると病原体の抗原解析が可能となり、感染脳内に存在するボルナ病特異的抗原が見つかった⁴⁾。1970年代に入ると実験動物や培養細胞を用いた研究が進んだ。動物実験の解析で特に注目を集めたのは、感染した動物がヒトの精神疾患に類似した症状 (攻撃性の上昇, 社会行動性の低下, 運動機能異常など) を示したことである。この観察結果が発端となり、ウイルス感染とヒトの内因性精神疾患との関連が研究の興味対象となっていった。1980年代に入り、米国での研究が本格的に開始される。そしてこの時期に、ボルナ病の研究を世界中に広める論文が発表された。精神分裂病を含む精神疾患患者が健常人に比べ高い割合で BDV に対する抗体を持っているという論文である^{1,5)}。その後、この論文を支持する同様の検査結果が数多く発表された。1990年代に入ると疫学調査も血清疫学から分子疫学、さらにはヒトの剖検脳を用いたウイルス抗原の検出やヒト由来 BDV の分離といった論文も発表されるようになった。しかし、後述するようにヒトを対象とした BDV 感染の検査方法に対し、幾つもの疑問点が挙げられるようになり、現在でもヒトにおける BDV 感染の有無は本研究の議論の中心である。一方、1994年に BDV の全遺伝子配列が解明さ

大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野 (〒565-0871
大阪府吹田市山田丘 3-1)

Borna disease virus : its broad host range and neuropathogenesis

Keizo Tomonaga

Department of Virology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

3-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871

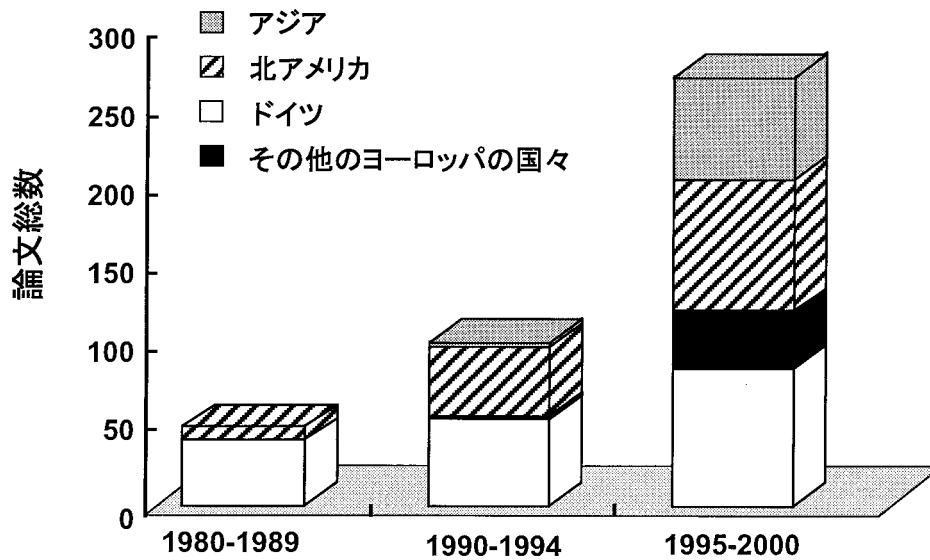


図1 ボルナ病ウイルス関連論文の推移

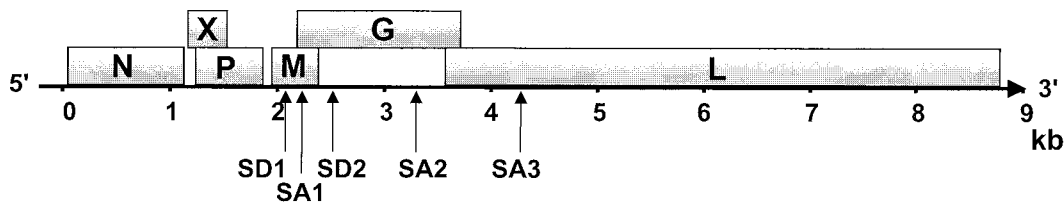


図2 ボルナ病ウイルスの遺伝子構造

アンチゲノムにおいて対応している ORF を示してある。N, nucleoprotein; X, X protein; P, phosphoprotein; M, matrix; G, envelope; L, polymerase. SD, splicing donor site; SA, splicing acceptor site

れて以降、増殖機構や分子レベルでの病原性の解明など、BDV 研究はめざましく発展している。図1は1980年から2000年までのBDVに関する発表論文の数の推移を示してある。ヒト由来BDVの論争にも関わらず、ボルナ病およびBDVの研究興味はウイルス学の分野のみならず、精神医学、獣医学、公衆衛生学、そして神経細胞学などの分野にも広がりを見せつつある。

2. BDVのウイルス学

BDVは、エンベロープに被われた非分節型のマイナス鎖、一本鎖のRNAをゲノムに持つモノネガウイルス目(Mononegavirales)である。BDVは長い間未分類であったが、比較的短いゲノムを持つこと、電子顕微鏡下での形態が球状であること、そして感染細胞の核内で転写・複製を行うことなど、他のモノネガウイルスと異なる性状を示すことより、近年独立した科が設けられた。現在、ボルナウイルス科にはボルナ病ウイルスの1種類のみが確認されている。

BDVのゲノムは約8.9kbであり、その中に少なくとも6つの蛋白質がコードされている。図2にその遺伝子構造

とウイルス蛋白質のORFを示す。N蛋白質(nucleoprotein)とP蛋白質(phosphoprotein)は、ウイルスゲノムの核内外への輸送ならびに核内での転写・複製に必要な蛋白質であると考えられている。X蛋白質は、その詳細な機能については不明であるが、ウイルスの転写・複製にあたり、NおよびP蛋白質の機能に補助的な役割を果たしているものと思われる。M蛋白質(matrix)およびG蛋白質(envelope protein)はそれぞれウイルス粒子を形成する構造蛋白質である。L蛋白質(polymerase protein)は、ウイルスゲノムの転写・複製に必要なRNA依存性RNAポリメラーゼであると考えられている。

先にも述べたように、BDVは他のモノネガウイルスに比べて比較的短いゲノムを持っている。また、感染細胞の核内でゲノムの転写・複製を行うという特徴を有している。そのため、BDVの複製にはいくつかのユニークな点が認められる。第一に、N蛋白質をコードしているmRNA以外の転写産物は全てpolycistronic mRNAとして発現されている。一方、N蛋白質のmRNA上には、翻訳開始点が2ヶ所存在しており、40kDaと38kDaの2種類のN蛋白質を産生している。XとP蛋白質を発現している0.8kb

の mRNA も、3番目の AUG コドンを使用することにより 16kDa の蛋白質を効率良く産生していることが明らかとなっている⁶⁾。

核内で転写を行うウイルスは、その mRNA を細胞質に効率良く輸送する必要がある。そのため、これらウイルスの多くは RNA スプライシング機構を用いて転写産物の発現調節を行っている。BDV も RNA スプライシングを用いることにより mRNA を発現している。さらに、異なるスプライス部位を選択的に認識する選択的 RNA スプライシング機構を使用して、多様な蛋白質を発現していることも示されている^{7,8)}。

3. 動物における BDV 感染

3-1. 動物における BDV の自然感染

BDV は、ウマおよびヒツジへの感染により、ボルナ病とよばれる進行性の髄膜脳脊髄炎を引き起こす。BDV 感染の病態には急性型と慢性型がある。通常、ボルナ病とは急性型を指す。急性型では、数週間から数ヶ月間の潜伏期の後に、微熱、軽度の行動異常、過敏、無関心などの症状が認められ、次第に痙攣、興奮、無動、麻痺などを呈した後、全身麻痺に陥り、その約 80% が死亡する。ドイツにおける過去の調査によると、ボルナ病の発生は 3 月から 5 月にかけて最も多く、2 年から 3 年周期でその流行が見られている。剖検脳の病理所見では血管周囲性の細胞浸潤が観察される。ボルナ病の発生は 1960 年代以降、ドイツにおいても稀になってきている。しかし、最近わが国においてもボルナ病を発症したウマが発見されている⁹⁾。一方、慢性型では、特別な症状は示さず、病理組織学的にも病変は認められない。多くの感染例は慢性型と考えられている。しかし最近の調査の結果、原因不明の運動器障害（ウォブラー症候群）を伴ったウマでは BDV の陽性率が高く、このようなウマにおいて中枢神経系への持続感染が高率に認められることが報告されている。現在までに、BDV の不顕性感染が確認されているウマは世界中で見つかり、その分布の広さが注目を集めている。

一方、ウマやヒツジ以外にも BDV の自然感染は多くの動物で確認されている。これまでに、ウシ、ヤギ、ロバ、ネコ、イヌ、ウサギ、キツネ、ヤマネコ、ダチョウ、マガモ、カラスなどの動物で感染が見つかっている。その多くは検査が行われているヨーロッパや日本などの国であるが、BDV の分布状況は世界中であると言っても良いと思われる。これらの動物のうちで、ウマのボルナ病様の症状が観察されているのはウシ、ネコ、そしてダチョウである。ウシへの感染は、ウマやヒツジに比べて稀であるが、わが国のウシにも感染が認められており、ボルナ病の発生例も報告されている¹⁰⁾。ネコでは、BDV の感染と原因不明の運動器疾患である Staggering disease（よろよろ病）との関連性が指摘されている¹¹⁾。また、イスラエルの牧場では、

運動器疾患を起こしたダチョウの脳で BDV の感染が証明されている¹²⁾。

このように、多くの動物において BDV の感染が確認されているが、その大部分は発症には至らない不顕性感染と思われている。しかし、これらの動物では原因不明の神経症状が発症した場合でも、BDV の感染に着目し解析を行った研究はほとんどない。今後、詳細な調査が必要になると思われる。

3-2. BDV の実験感染

BDV は実験感染より、齧歯類から霊長類までの極めて幅広い動物種に感染が可能である。BDV の実験感染系として、最も広く用いられているのはラットである。成ラットでは、BDV 接種により脳炎を誘発し、ウマのボルナ病に類似した症状を呈する。ラットにおける脳炎の発症には、N 蛋白質に対する CTL の関与が示唆されている¹³⁾。成ラットにおける BDV 感染は、その後持続感染へと移行し、脳炎症状は緩和され、代わって日常の行動や動作の異常、過敏や凶暴性の増加などの神経症状が認められるようになる。これらのラットにおいては、脳内ドーパミンなどの神経伝達物質およびその代謝酵素、あるいはレセプターの発現に異常があることが報告されている。一方、新生仔ラットへの感染は免疫寛容を示すことにより、脳炎症状を引き起こさずに持続感染状態を成立させる。しかし、新生仔ラットでは感染により顕著な脳の低形成が観察される¹⁷⁾。特に、小脳と海馬では顆粒層の顕著な形成不全が認められ、神経細胞数の減少も認められる。また、神経栄養因子、神経伝達物質、そして脳内サイトカインの発現異常も報告されている¹⁴⁾。これら新生仔ラットは、自発運動の低下、攻撃性上昇、学習能力の低下、摂食異常などの明らかな神経症状を示し、アメリカにおいては自閉症のモデル動物としても用いられている。

4. ヒトにおける BDV 感染

4-1. BDV の疫学調査

BDV の疫学調査は、持続感染細胞あるいはリコンビナント蛋白質を用いた抗 BDV 抗体の検出と、nested RT-PCR による末梢血単核球 (PBMC) 中の BDV RNA の検出により行われてきた。しかし、一般に抗体価が低いこと、ならびに PBMC 中の BDV RNA の量が極めて少ないことから、用いる方法の感度やその特異性により、BDV の陽性率にはばらつきが認められる。これまでに世界中で行われた BDV の抗体検査の結果を表 1 にまとめた。陽性率にはばらつきがあるものの、ほとんどの報告で BDV に対する抗体が観察され、精神疾患患者ではその保有率は高くなっている。

BDV は向神経ウイルスであり、感染部位が主に脳内であることから、感染個体における抗体の上昇や血中の BDV

表1 ヒト患者または健常者における抗BDV抗体の検出

文献	疾患	方法	陽性率
Rott et al., 1985	Psychiatric	IFA	0.6%vs. 0%*
	Affective disorders	IFA	4%vs. 0%
Amsterdam et al., 1985	Affective disorders	IFA	4.5%vs. 0%
Bode et al., 1988	Psychiatric	IFA	2%vs. 2%
	HIV-positive	IFA	7.8%vs. 2%
Rott et al., 1991	Psychiatric/neurological diseases	IFA/WB	4-7%vs. 1%
Bode et al., 1992	Chronic diseases	IFA/IP	13.2%vs. 2%
	EB infection : children	IFA/IP	5.6%
Bode et al., 1992	CFS	IFA	0%
Bechter et al., 1992	Psychiatric	IFA	Significantly higher than controls
Bode et al., 1993	Psychiatric/Affective disorders	IFA	20%
Fu et al., 1993	Affective disorders	WB	38%vs. 16%in N ; 12%vs. 4%in P
Bode et al., 1995	Psychiatric	IFA	50%
Kishi et al., 1995	Psychiatric	WB	30%
Kishi et al., 1995	Blood donors	WB	1%
Waltrip et al., 1995	Schizophrenia	WB/IFA	8.9%vs. 0%in N 27.8%vs. 20%in P
Bechter et al., 1995	Psychiatric		Increased CSF/serum index for anti-BDV
Sauder et al., 1996	Psychiatric	WB	9.6%vs. 1.4%
Igata-Yi et al., 1996	Psychiatric	IFA	24%vs. 11%
Nakaya et al., 1996	CFS	WB	24%
Auwanit et al., 1996	HIV-positive	ELISA	0%-48%
Kitze et al., 1996	Multiple sclerosis	IFA	0%
Waltrip et al., 1997	Deficit schizophrenia	WB	33.3%
Richt et al., 1997	Schizophrenia	WB	20%
Iwahashi et al., 1997	Schizophrenia	WB	45%
Takahashi et al., 1997	Blood donors	ELISA/WB	2.6%-14.8%
Kubo et al., 1997	Psychiatric	IFA/WB	0%
Horimoto et al., 1997	Schizophrenia	RS-ELISA	0%vs. 0%
Deuschule et al., 1998	Major depression		6.3% in CSF
	Multiple sclerosis		0% in CSF
Yamaguchi et al., 1999	Schizophrenia	ECLIA	3.08%vs. 1.09%
Backmann et al., 1999	HIV-positive	IFA	12.5%-8.0%
Chen et al., 1999	Schizophrenia	WB	12.1%
Nakaya et al., 1999	CFS	WB	100% in 2 family clusters
Evengard et al., 1999	CFS	ELISA/WB	0%vs. 0%
Valenkamp et al., 2000	psychiatric	IFA	17.4%vs. 0%
Tsuji et al., 2000	Psychiatric/Schizophrenia	WB	0%
Rybakowski et al., 2001	Psychiatric	ECLIA	10.2% (recent onset of disease)
Fukuda et al., 2001	Schizophrenia	TCPR	4%

* : healthy controls ; CFS : chronic fatigue disease ; IFA : indirect immunofluorescence assay ; WB : Western blotting ; IP : immunoprecipitation assay ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; RS-ELISA : reverse-type ELISA ; ECLIA : electrochemiluminescence immunoassay ; TCPR : T-cell proliferative response ; N : nucleoprotein ; P : phosphoprotein

RNAの検出は、必ずしも認められるとは限らない。そこで剖検脳を用いた検索も行われている。アメリカで行われた検索の結果、分裂病患者で17例中9例、双極性障害患者で5例中2例においてBDV RNAが検出された¹⁵⁾。日本においても同様の検索が行われ、分裂病患者で9例中3例、対照群で31例中2例の陽性が確認されている¹⁶⁾。

これまでに、ヒト由来BDVの分離はドイツ、アメリカ、そして日本から報告されている。私たちは、精神分裂病患者

者におけるBDVの感染を確認する目的で、4例の精神分裂病患者の剖検脳を用いたBDVの解析を行った。その結果、4例中1例の海馬ならびに橋領域において、in situ hybridizationおよび免疫組織染色でBDV陽性を示した。また、患者脳サンプルを感受性動物であるスナネズミに接種した結果、RNA陽性であったサンプルを接種したスナネズミのみにBDVが検出された。さらに、ウイルスの伝播が確認されたスナネズミの脳を培養細胞と共培養すること

により、ヒト由来BDVの分離に成功した¹⁷⁾。

4-2. ヒト由来BDVを巡る論争

現在、BDV研究の論争の中心は、ヒト由来BDVの真偽の問題である。培養細胞や実験動物からの知見により、BDVがヒトにも感染しうる可能性に関しては異論がないところである。しかし、本当にヒトの脳に感染しているのかについては幾つかの懐疑的な意見が発表されている。第一に、抗体検査の問題である。多くの研究室でBDVに対する特異抗体が検出されているが、その抗体陽性率にはかなりのばらつきがある(表1)。また、同一人物でもサンプル時期により結果が一致しないという現象が頻繁に認められる。さらに、ヒトで検出されたBDV抗体のavidity(親和性)が著しく低いために、BDVに類似した抗原を認識している抗体を検出しているに過ぎないのではないのかという意見もある¹⁸⁾。しかし、これら抗体の問題は、生体内でBDVの感染様式によるものとも考えられる。BDVは、感染後体内で一過性に増え、その後脳内に持続感染すると思われる。そのため、抗体価や抗体のavidityが他のウイルスで見られるようには上昇しないのではないかと考える研究者もいる。

一方では、ヒトから検出されたBDVのRNAの問題がある。PBMC中に存在するBDVのRNAはnested RT-PCRを用いてのみ検出が可能である。しかし、検出感度の高い方法を用いることにより、BDV RNAの研究室内コンタミネーションが起りやすいという問題が生じてくる。これまでにヒトから検出されたBDV RNAの塩基配列は、実験室株として用いられているウマ由来株の塩基配列とほぼ同じなのである(相同性96~99.5%)。この事実により、ヒトから検出されたというBDVは、ウマ由来株の実験室内コンタミネーションの結果であるという議論が起こっている¹⁹⁾。確かに、コンタミネーションの可能性は拭い去れないが、ヒトのみではなく、他の動物から検出されたBDVの遺伝子配列も全てウマ由来株と極めて類似しており、BDVの特徴として塩基配列の保存性が極めて高いのではないかとする意見もある。上述したが、ヒトの剖検脳においてもBDVの抗原やRNAが神経細胞内に組織学的に見つかっている。このBDVの遺伝子配列も実験室株と極めて類似性が高いが、凍結してある剖検脳の神経細胞内にウイルスが直接コンタミネーションを起こすとは考えにくく、BDVは遺伝子的に保存性の高いウイルスである可能性が高い。

5. BDVの中樞神経系障害機構の解明

これまでの研究により、BDVの感染が直接的に神経細胞の成熟もしくは生存維持に影響を与えている可能性が出てきている。BDVの感染が、新生仔ラットで神経細胞の減少や脳の低形成を誘発することは先にも述べた。私たち

は、この原因を探る目的で、BDVの蛋白質に結合する宿主因子の同定を行った。その結果、BDVのP蛋白質が、宿主の多機能蛋白質であるamphoterin/HMGB1と特異的に結合することが判明した²⁰⁾。この因子は、ラットにおいては胎生期から成熟期の脳で発現が高く認められるもので、神経突起の伸長やシナプスの形成、そして神経細胞の生存維持にも深く関与していることが明らかとなっている。私たちは、BDV感染によりこの因子の機能的障害が起こり、脳神経回路網の成熟や神経細胞の機能に影響を与えて、ストレスに対する神経細胞やシナプスの脆弱化が起こっているのではないかと考えている。事実、BDVを感染させた神経系細胞では、明らかな神経突起伸長能の減少が見られる²⁰⁾。また、P蛋白質のみを脳内に発現するトランスジェニックマウスを作成し解析を行った結果、脳内でのP蛋白質の発現に伴い、脳内栄養因子やシナプス数の減少、そして攻撃性の上昇や学習能力の低下などの神経症状が観察されている。トランスジェニックマウスで見られたこれらの症状は、BDVを感染させたラットで観察されるものと極めて類似しており、BDVの神経病原性の発現にP蛋白質が深く関与していることを示唆している。

おわりに

BDVの研究はこの20年で飛躍的に成長を遂げた。しかし、未だ解決されていない根本的な問題があるのも事実である。BDVの中樞神経系病原性やヒト神経疾患との関連性の解明は、ウイルス学の領域のみならず様々な分野に大きなインパクトを与えることができると考えられる。今後、脳研究領域の発展と並行して、これらの問題が解明されることが期待される。

謝 辞

本稿を執筆するにあたり、生田和良教授をはじめとする大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野の諸氏、北海道大学遺伝子病制御研究所の小野悦郎博士、酪農学園大学の谷山弘行博士、そして大阪市立病院の松永秀典先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Rott, R., Herzog, S., Fleischer, B., Winokur, A., Amsterdam, J., Dyson, W., and Koprowski, H. (1985). Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders. *Science* **228**, 755-756.
- 2) Joest, E., and Degen, K. (1911). Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und post-mortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes. *Z. Inf. Krkh. Haustiere.* **9**, 1-98.
- 3) Zwick, W., Seifried, O., and Witte, J. (1927). Experimentelle Untersuchungen über die suchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde (Bor-

- nasche Krankheit). *Z. Inf. Krkh. Haustiere.* **30**, 42-136.
- 4) von Sprockhoff, H., and Nitzschke, E., (1955). Untersuchungen über das komplementbindende Antigen in Gehirnen bornavirus-infizierter Kaninchen. 1. Mitteilung: Nachweis eines löslichen Antigens. *Zentralbl. Vet. Med.* **2**, 185-192.
 - 5) Amsterdam, J. D., Winokur, A., Dyson, W., Herzog, S., Gonzalez, F., Rott, R., and Koprowski, H. (1985). Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry* **42**, 1093-1096.
 - 6) Kobayashi, T., Watanabe, M., Kamitani, W., Tomonaga, K., and Ikuta, K. (2000). Translation initiation of a bicistronic mRNA of Borna disease virus: a 16-kDa phosphoprotein is initiated at an internal start codon. *Virology* **277**, 296-305.
 - 7) Tomonaga, K., Kobayashi, T., Lee, B. J., Watanabe, M., Kamitani, W., and Ikuta, K. (2000). Identification of alternative splicing and negative splicing activity of a nonsegmented negative-strand RNA virus, Borna disease virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 12788-12793.
 - 8) Cubitt, B., Ly, C., and de la Torre, J. C. (2001). Identification and characterization of a new intron in Borna disease virus. *J Gen Virol* **82**, 641-646.
 - 9) Taniyama, H., Okamoto, M., Hirayama, K., Hagiwara, K., Kirisawa, R., Kamitani, W., Tsunoda, N., and Ikuta, K. (2001). Equine Borna disease in Japan. *Vet Rec* **148**, 480-482.
 - 10) Okamoto, M., Furuoka, H., Hagiwara, K., Kamitani, W., Kirisawa, R., Ikuta, K., and Taniyama, H. (2002). Borna disease in a heifer in Japan. *Vet Rec* **150**, 16-18.
 - 11) Lundgren, A. L., Zimmermann, W., Bode, L., Czech, G., Gosztonyi, G., Lindberg, R., and Ludwig, H. (1995). Staggering disease in cats: isolation and characterization of the feline Borna disease virus. *J Gen Virol* **76**, 2215-2222.
 - 12) Malkinson, M., Weisman, Y., Ashash, E., Bode, L., and Ludwig, H. (1993). Borna disease in ostriches. *Vet Rec* **133**, 304.
 - 13) Planz, O., Bilzer, T., and Stitz, L. (1995). Immunopathogenic role of T-cell subsets in Borna disease virus-induced progressive encephalitis. *J Virol* **69**, 896-903.
 - 14) Pletnikov, M. V., Jones, M. L., Rubin, S. A., Moran, T. H., and Carbone, K. M. (2001). Rat model of autism spectrum disorders. Genetic background effects on Borna disease virus-induced developmental brain damage. *Ann N Y Acad Sci* **939**, 318-319.
 - 15) Salvatore, M., Morzunov, S., Schwemmler, M., and Lipkin, W. I. (1997). Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. Borna disease virus Study Group. *Lancet* **349**, 1813-1814.
 - 16) Haga, S., Yoshimura, M., Motoi, Y., Arima, K., Aizawa, T., Ikuta, K., Tashiro, M., and Ikeda, K. (1997). Detection of Borna disease virus genome in normal human brain tissue. *Brain Res* **770**, 307-309.
 - 17) Nakamura Y., Takahashi H., Shoya Y., Nakaya T., Watanabe M., Tomonaga K., Iwahashi K., Ameno K., Momiyama N., Taniyama H., Sata T., Kurata T., de la Torre J. C., Ikuta K. (2000). Isolation of Borna disease virus from human brain tissue. *J. Virol.* **74**, 4601-4611.
 - 18) Allmang, U., Hofer, M., Herzog, S., Bechter, K., and Staeheli, P. (2001). Low avidity of human serum antibodies for Borna disease virus antigens questions their diagnostic value. *Mol Psychiatry* **6**, 329-333.
 - 19) Schwemmler, M., Jehle, C., Formella, S., and Staeheli, P. (1999). Sequence similarities between human bornavirus isolates and laboratory strains question human origin. *Lancet* **354**, 1973-1974.
 - 20) Kamitani, W., Shoya, Y., Kobayashi, T., Watanabe, M., Lee, B. J., Zhang, G., Tomonaga, K., and Ikuta, K. (2001). Borna disease virus phosphoprotein binds a neurite outgrowth factor, amphotericin/HMG-1. *J Virol* **75**, 8742-8751.