

## 6. ポリオウイルスの標的組織特異性決定機構

小池 智

東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門

ポリオウイルスは急性灰白髄炎の原因となるウイルスである。世界規模のワクチンの接種によってこのウイルスの根絶宣言が出される日も遠くない。しかしながら、このウイルスが持つ神経組織に選択的に病変を生ずるといふ組織特異性がどのような機構によってもたらされるのかという基本的な問題は長い間謎であった。組織特異性の決定においてウイルス複製に必要なウイルスレセプター、ウイルスのタンパク合成開始に関与する宿主因子と並んで我々はI型インターフェロン応答が重要な役割を果たすことを見出した。I型インターフェロン応答は非標的組織でウイルスの増殖を阻害する負の制御因子として働く。組織特異性はこれらの機構のバランスによって決定されていると考えられる。それぞれの決定機構についてこれまでの研究の概略を述べる。

### ポリオウイルス感染の特異性

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属し、急性灰白髄炎の原因となるウイルスである。ポリオウイルスの特徴は神経系に選択的な病変を示す点である。ポリオウイルスの個体内での最終標的である脊髄などの中枢神経系で増殖するまでの過程はヒトの症例、チンパンジーやサルを用いた動物実験の結果から以下のように考えられている<sup>1,2</sup> (図1)。ポリオウイルスは経口感染によってヒトの体内に侵入し、はじめに消化管で増殖すると考えられている。次にウイルスは扁桃腺、パイエル板などの局所リンパ装置で増殖し、ここから血中に入りウイルス血症となる。ウイルスは血液・脳関門を通過するか、神経・筋接合部などの末梢から神経細胞の軸索を逆行性に輸送されて中枢神経系に到達し、神経細胞を破壊しマヒなどの発症に至る。ただし、野生株の自然感染において発症に至るのは感染したヒトの1%以下である。ほとんどの場合は不顕性感染や風邪様の軽微な症状などに終わることが多い。リンパ装置やウイルス血症時にウイルスが増殖して

いると考えられている部位においても顕著な病変やウイルス抗原が検出されているわけではなく、実験的に感染したチンパンジーの組織などから少量のウイルスが分離できたことから増殖したと考えられている。すなわちウイルスが爆発的に増殖し、重篤な病理変化を生ずるのは中枢神経系のみである。中枢神経系においてもどの神経細胞にも同様に感染が起こる訳ではなく、主に脊髄前角の運動神経細胞が破壊され、四肢のマヒを生ずる。脳幹部より上部では一次運動野などに病変が認められる場合があるが、一次視覚野などは病変を生ずることはない<sup>3</sup>とされている。従ってポリオウイルスの標的組織特異性を明らかにするためには、なぜ中枢神経系で非常に増えやすいのか、また非神経系でなぜ増えない(正確には増えにくいというべき)のかの2点を明らかにする必要がある。

### トロピズムを支配していると考えられてきた因子

ウイルスは複製過程でさまざまな宿主因子を利用するのでそれらが揃って発現していない組織では増殖できないはずである。従って組織特異性は利用される宿主因子の発現が組織によって偏っているために生ずるのではないかと考えられた。ポリオウイルスの感染はポリオウイルスレセプター(PVR)との結合、ウイルス粒子の構造変化に伴うゲノムRNAの放出(脱殻)、ウイルスタンパクの合成、ゲノムRNAの複製、ウイルス粒子の形成などのステップを経る。ポリオウイルスをはじめとするピコルナウイルスのタンパク合成はウイルスゲノムの5'-noncoding region (NCR)

### 連絡先

〒183-8526 東京都府中市武蔵台2-6  
TEL: 042-325-3881 (内) 4607  
FAX: 042-321-8678  
E-mail: koike@tmin.ac.jp

に存在する internal ribosome entry site (IRES) を用いて開始される<sup>4</sup>。この機構には通常の mRNA の翻訳開始 (cap 依存性のタンパク合成開始) に必要な因子群以外に IRES trans-activating factors (ITAFs) を必要とすることが判明している。したがって PVR, ITAFs などがその候補となった。

### 1) PVR-dependent tissue tropism

J. Holland はヒトやサル組織のホモジネートを用いてウイルスの吸収実験を行うと神経系でウイルスの吸収が観察されたことから PVR は標的組織特異的に発現しており、特異性を担う分子であるとした<sup>5</sup>。この実験事実は今日の生化学、分子生物学的な厳密な証明にはほど遠いが、魅力的な仮説であった。そこで PVR 遺伝子の単離が行われた<sup>6,7</sup>。PVR 遺伝子の単離や構造の解析については以前に解説したのでここでは割愛する<sup>8</sup>。PVR (CD155) が単離されると PVR はノーザンブロット法などでヒトのほとんどの組織で発現していることが判明した<sup>6,9,10</sup>。また通常ポリオウイルス感受性を持たないマウスに PVR 遺伝子を導入し、ヒト PVR 遺伝子自身のプロモーターで発現するトランスジェニック (tg) マウスが作成された<sup>11,12</sup>。するとマウスはウイルス接種によってヒトの急性灰白髄炎と類似した症状、病変を示した。tg マウスを用いて PVR の発現を詳細に調べたところ、すべての細胞に発現がある訳ではなく、特定の細胞のみに発現が見られた<sup>13-15</sup>。例えば PVR は神経系では神経細胞のみに発現が見られるが、腎臓では糸球体に強い発現がみられた。すなわち PVR は組織特異性の一部を決定しているが、PVR が発現していてもウイルス感受性を持たない組織が存在する。tg マウスは PVR 発現量の異なるいくつかの系統が得られたが、PVR をより多く発現しているマウスほどウイルス感受性が高かった<sup>14</sup>。従って PVR の発現量もウイルス感受性に影響を与えていると考えられる。さらに PVR は神経細胞においてポリオウイルスをシナプスからソーマへ軸索内を逆行性に輸送する働きを持っていることが示された<sup>16,17</sup>。これもポリオウイルスが末梢から中枢神経系にエンターするメカニズム、神経組織内でのウイルス伝播を担うメカニズムとして重要な機構である。これらのことを総合すると PVR は細胞表面でウイルス感受性を高くする条件のひとつで、中枢神経系にウイルスを運搬する機構も担う。ところが感染の成立には十分条件ではないと結論された。PVR 以外に別の分子が存在しその分子との共役によって感染するという説や、非標的組織ではレセプターが別の分子にマスクされているという説を考えることも可能であるが、これまでの実験結果からは PVR 分子だけで吸着や脱殻は起こると考えられる。

### 2) IRES-dependent tissue tropism (ITAFsの解析)

Sonnenberg らが Internal ribosome entry によるタンパク

合成開始機構を見出した<sup>4</sup>。IRES はポリオウイルスの 740塩基あまりの 5'-NCR のうち 5つの stem-loop 構造にまたがる400塩基以上の領域である。ポリオウイルスの弱毒生ワクチンは経口投与後、消化管では十分に増殖し免疫誘導を行うが、神経系での増殖能力が低下している神経毒性の低いウイルス株である。つまりワクチン株は神経へのトロピズムが低下した株であるといえる。親株とワクチン株を比較すると IRES 内の塩基の変化によりポリオウイルスの弱毒化が起こることが分かり、IRES の違いによる神経細胞中の翻訳効率の低下によって弱毒化が行われているのではないかと考えられた<sup>18-20</sup>。IRES は原核生物のリボゾームのエントリー部位である S-D 配列のような決まった一次構造を持っておらず、RNA の高次構造が機能発現に重要である。ポリオウイルスの IRES に結合するタンパクとして polypyrimidine tract binding protein (PTB)<sup>21,22</sup>, La autoantigen<sup>23</sup>, poly (rC) binding protein-2 (PCBP-2)<sup>24</sup> などが同定されている。この中で PCBP-2 は生体内で組織による発現量の差は少ないとされている<sup>25,26</sup>。しかし PTB は中枢神経系では発現は少なく、代わりに同じ遺伝子ファミリーに属する neural cell-specific PTB (nPTB) が高レベルで発現している<sup>27-30</sup>。強毒株の IRES は PTB, nPTB とともに利用して効率よくタンパク合成を開始できる。弱毒株の IRES は PTB を利用することはできるが翻訳効率は強毒株に劣りさらに nPTB は十分効率よく利用することができないことが示された<sup>31</sup>。従って弱毒株の IRES はもとの効率の低さと中枢神経系での PTB の発現量の低さの2重のデメリットを負うため神経細胞での翻訳効率は非常に低下することになる。これによって強毒株と弱毒株の中枢神経系での増殖効率の差は説明された。

また、ポリオウイルスの IRES と他のウイルスの IRES は同じ配列を持っているわけではない。Wimmer 研究室、Nomoto 研究室でヒトライノウイルス (HRV) や C 型肝炎ウイルス (HCV) の IRES と IRES 部分を置換したキメラポリオウイルスが作成され、両者は HeLa 細胞などでは増殖するが、tg マウスの中枢神経系で増殖することはできなかった<sup>32,33</sup>。これらのことは HRV, HCV の IRES が神経系でタンパク合成を開始する必要条件をみたしておらず、そのために脳炎を引き起こせなかったことを示している。すなわちそれぞれのウイルスの IRES によって使用する ITAFs に違いが生じ、その結果組織によってウイルスの増殖の違いを生み出すことを示唆した。

上記の実験事実から IRES はウイルスの組織特異性決定の重要な因子であるとしてよい。ところが IRES による説明に従えばポリオウイルス強毒株が PTB を高レベルで発現している他の臓器で増殖してもいいはずで、HCV/PV キメラも肝臓で増殖していいはずである。ところが実際には増殖できない (あるいはしにくい) ことを説明できない点が問題として残っている。

表 1 PVR-tg マウス, PVR-tg/IFNAR KO マウスのポリオウイルス感受性の違い

	脳内接種	腹腔内接種	静脈内接種
PVR-tg	2.5	>6.2	5
PVR-tg /IFNAR KO	0.8	1.2	1.7

ポリオウイルス強毒 Mahoney 株を異なった経路で接種した場合の log LD<sub>50</sub> 値を示した。

表 2 PVR-tg マウス, PVR-tg/IFNAR KO マウス組織におけるウイルスの増殖

	脳	脊髄	肝臓	脾臓	膵臓	腎臓
PVR-tg	6.8	8.2	2.5	3.9	5.7	3.1
PVR-tg /IFNAR KO	7.4	8.2	6.7	6.8	8.4	7.2

ポリオウイルス強毒 Mahoney 株 10<sup>7</sup>PFU を静脈内接種し 3 日後マヒを発症したマウスの各組織のウイルス量 (log PFU/g tissue 値) を示した。

### IFN 応答の組織特異性への関与

ピコルナウイルスは IFN 感受性であることは古くから知られている<sup>34</sup>。IFN 処理をした細胞にポリオウイルスや EMCV を感染させるとウイルスの増殖は著しく阻害される。IFN 作用の effector である 2', 5' oligoadenylate synthetase (OAS), protein kinase R (PKR) を単独で強制的に発現させた細胞でも EMCV の増殖は阻害される<sup>35-37</sup>。ところが培養細胞にポリオウイルスを感染させても IFN の誘導はみられず細胞は感染により破壊されてしまう。そのためポリオウイルスに対する IFN の効果はあまり顧みられなかったようで、それに関する論文は驚くほど少ない。

我々は IFN のようなウイルス増殖を阻害する機構に以下のような経緯で注目するようになった。我々は新たに CAG プロモーターの支配下で PVR cDNA を全身の細胞に発現する CAG-PVR-tg マウスを作出した。このマウスにポリオウイルスを接種すると、PVR や ITAFs に依存してトロピズムが決定されていると考えるならば、以前に作成した tg マウスと同様かさらに広い範囲の細胞でウイルス感染が起こることが期待される。ところがウイルスを直接脳内接種した場合でもマヒなどの神経症状を示したり、死亡したりするマウスはほとんどなかった。病理学的に解析したところ、ウイルス抗原は接種部位付近の神経細胞、オリゴデンドロサイト、上衣細胞などで観察されたが、ウイルスの感染が拡大することはなかった。ウイルスのタイターは接種翌日に一過性にわずかに増加したが、その後は減少

しクリアされた<sup>38</sup>。この実験結果はウイルス感染に必要な宿主因子の有無によっては説明できないと思われた。また、ウイルスのクリアが数日以内に行われてしまうことから、この過程に中和抗体のような獲得免疫によるメカニズムが関与しているとは考えられず、自然免疫が *in vivo* のウイルス感染時には大きく関与しているのではないかと考えた。そこでもっともよく研究されている I 型 IFN に着目し、IFN  $\alpha/\beta$  レセプター (IFNAR) を欠損しているノックアウト (KO) マウス<sup>39</sup>とはじめに作成した PVR-tg マウス<sup>11</sup>を交配してウイルスの病原性の変化を調べることにした。

### IFNAR KO マウスでのポリオウイルスのトロピズム<sup>40</sup>

I 型 IFN レセプターを欠損した PVR-tg マウスではウイルスに対する感受性が増大するが、特に静脈内接種や腹腔内接種をした場合に感受性の増大は顕著であった (表 1)。それを裏付けるように肝臓、脾臓、膵臓などから大量のウイルスが回収され、またウイルス抗原、病理変化も観察された (表 2)。このことは肝臓や脾臓においてもウイルス複製に必要な PVR や ITAFs などは揃って発現していたが、実際には IFN 系による防御機構のために爆発的な複製ができなかったことを示している。すなわち I 型 IFN 系はポリオウイルスの非標的組織での増殖を阻害することによってポリオウイルス特有の組織特異性を決定している負の制御因子であると結論づけられた。

IFN は同時に非神経組織でウイルスの増殖を抑制することにより神経組織へのウイルスの到達を防いでいること

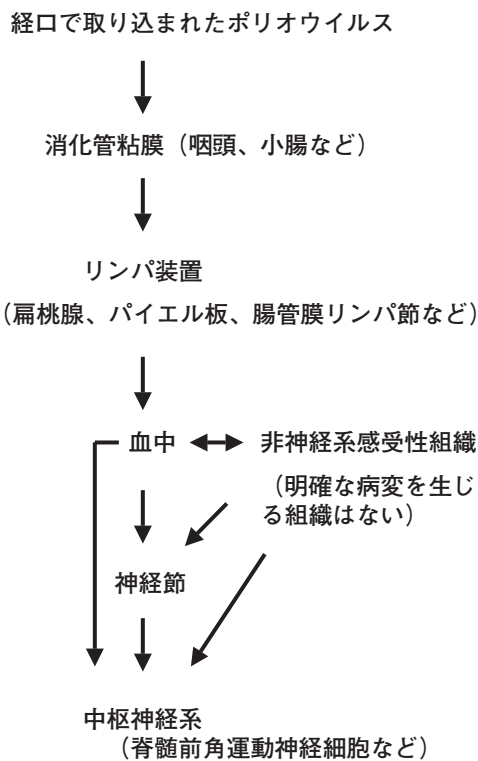


図1 ポリオウイルスが中枢神経系に至るまで(文献2を改変)

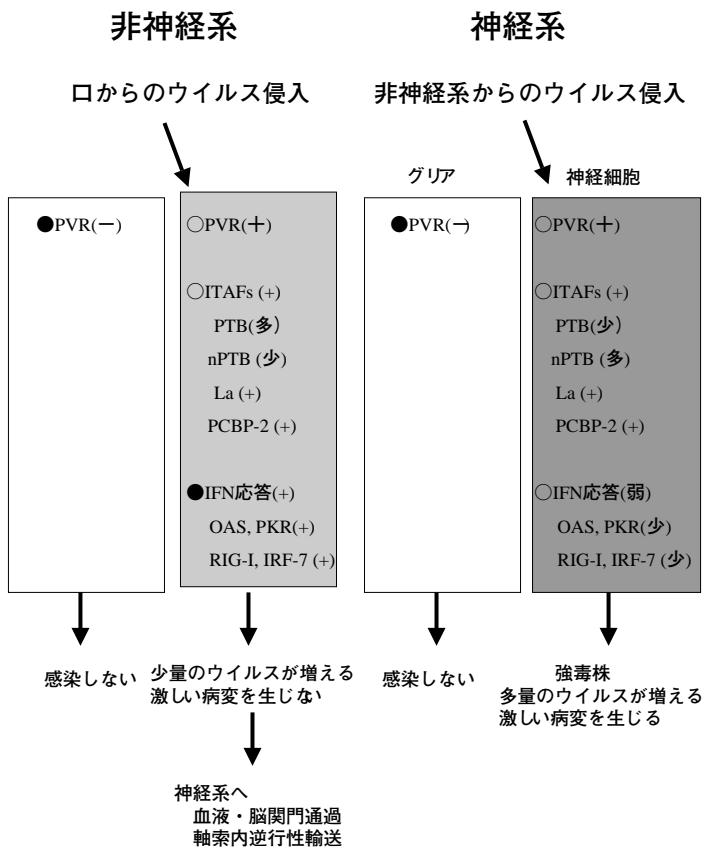


図2 ポリオウイルス組織特異性決定のメカニズム (仮説)

になる。実際 KO マウスではポリオウイルスの腹腔内接種後 wt の tg マウスと比較して非常に高レベルのウイルス血症になる。血中ウイルス濃度があがることにより、ウイルスはより容易に中枢神経系に到達するであろう (図1, 2 参照)。上記静脈内接種, 腹腔内接種において KO マウスで感受性が増大するのはこの理由によると思われる。またヒトの自然感染においてもマヒ発症まで至る割合が低く, 不顕性感染や軽微な症状で感染がおさまるのは IFN の働きなどによるものである可能性がある。

I 型 IFN 応答は基本的にどの細胞でも起こるとされている。ではなぜ神経系だけ IFN の影響を受けることなく感染が進行するのか? という疑問が生じる。予想される回答は IFN 応答がそもそも体中で均一ではない, もしくはポリオウイルスは IFN 応答を神経系でのみ回避することができる, などである。そこで wt の PVR-tg マウスにおけるウイルス感染前後の IFN 応答に関与する遺伝子群 (IFN-stimulated genes (ISGs)) の組織での発現を調べた。小腸などにおいては OAS などの発現がウイルス感染のない生理的条件下でもあらかじめ高いことが知られている<sup>41-43</sup>。我々の結果でも同様に肝臓, 腎臓などの非標的組織では ISGs の発現が感染前から神経組織に比べて高いレベルの発現が見られた。これによって前述の OAS を強制的に発現させた細胞で EMCV 増殖が低下することと同じ原理<sup>35-37</sup>でポリオウイルスの増殖を抑制することができると考えられた。また非標的組織においては感染翌日には IFN- $\beta$  の誘導や ISGs の誘導が見られたが, 脊髄では応答がすぐに起こらないことを見いだした。そこで IFN の誘導に重要な役割を果たしている regulator である RIG-I<sup>44</sup>, IRF-7<sup>45</sup> などの発現を調べてみた。これらの遺伝子も他の ISGs と同様 IFN-inducible であることが分かっている。予想通りこれらの regulator も他の ISGs と同様標的組織で低く, 非標的組織で高いレベルの発現がみられた。つまり, ポリオウイルスの標的とならない組織は感染前から IFN 応答が比較的高いレベルにあり, なおかつ感染後すぐにさらなる IFN を誘導できるように準備されている, 一方で神経系では effector, regulator ともにウイルス感染に対して準備ができていないのでウイルス増殖を抑制するのに不十分となると考えられた。つまり IFN 応答は非神経系でより有効に働いてウイルスの増殖に対して負の制御をかけているようである。IFNAR KO マウスにおいては神経系, 非神経系ともにあらかじめ準備している ISGs も新たに誘導される ISGs もなくなってしまうので感染に特異性が見られなくなってしまうのであろう。ポリオウイルスが神経系で IFN 応答を回避しているかどうかは今のところ実験的な証拠はない。今後さらに検討を要する問題

である。

### 複合的要因により標的組織が決定される。

上に述べた少なくとも3つの因子による組織特異性の決定は互いを排除するものではなく, これらの機構の総合的な作用によって感染した細胞, 組織がどのような運命をたどるのが決定されると考えられる。筆者の考えでは以下のようなになる (図 2)。経口的に感染したウイルスはまず非神経組織において PVR のある細胞を選択し細胞内に侵入する。侵入した細胞の中で IRES を介したウイルスタンパクの合成などウイルスの複製に必要な細胞内宿主因子が十分に供給されている環境か否かで複製可能かどうか決定される。複製過程で2本鎖 RNA ができるとあらかじめ発現していた ISGs が活性化されたり, 新たな IFN の誘導が起こる。そしてウイルスの複製能力と細胞の抗ウイルス活性の競争となる。細胞の抗ウイルス活性が強い非神経系ではウイルスは顕著な病変を生ずることはないが, ある程度の量のウイルスが血中に出てくる。ポリオウイルスは血液・脳関門を通過する<sup>46</sup>かPVRに依存した神経細胞軸索内逆行輸送経路<sup>16, 17</sup>などによって中枢神経系に到達する特性をもっているため, 低い頻度ながら中枢神経系に達するのであろう。ウイルスの複製能力が抗ウイルス活性に勝る神経系ではウイルスが増殖し, 病変を生ずることになる。この3つの機構ですべてであるとは言い切れないにせよかなりの部分が説明できるようになった。

### おわりに

ポリオウイルスの組織特異的感染を決定していると考えられる3つの機構について概説した。IFN-dependent tissue tropism という考え方は急性感染をするウイルスで IFN を回避する機構のないウイルスなどにはかなり当てはまる可能性が高い。事実 Coxsackievirus B3, Theiler's virus, Measles virus, Influenza virus, Sindbis virus など多くのウイルスを IFNAR KO マウスや STAT-1 KO マウスに感染させると感染する組織がももとの標的組織以外にも広がることを報告されている<sup>47-51</sup>。従って IFN 応答はただ単にウイルスの増殖を抑制するというだけでなく, ウイルスの組織特異性を決定する上で負の制御因子として重要である。我々の現在の解析は神経系と非神経系というおおまかな区分による解析でしかないが, 個々の細胞ごとの IFN 応答の違いなどが病原性の発現などに重要な役割を果たしている可能性がある。さらなる解析を続けていきたいと思っている。このような解析によりポリオウイルスがなぜ運動神経細胞を好むのかなどの問題も解決すると期待される。

## 文 献

- 1) Sabin A. : Pathogenesis of poliomyelitis, Reappraisal in the light of new data. *Science* 123 : 1151-1157, 1956
- 2) Bodian D. : Emerging concept of poliomyelitis infection. *Science* 12 : 105-108, 1955
- 3) Bodian D. : Histopathologic basis of clinical findings in poliomyelitis. *Am J Med* 6 : 563-578, 1949
- 4) Pelletier J, Sonnenberg N. : Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature* 334 : 320-325, 1988
- 5) Holland J. J. : Receptor affinities as major determinants of enterovirus tissue tropisms in humans. *Virology* 15 : 312-326, 1961
- 6) Mendelson CL, Wimmer E, and Racaniello VR. : Cellular receptor for poliovirus : molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 56 : 855-865, 1961
- 7) Koike S, Horie H, Ise I, Okitsu A, Yoshida M, Iizuka N, Takeuchi K, Takegami T, Nomoto A. : The poliovirus receptor protein is produced both as membrane-bound and secreted forms. *EMBO J.* 9 : 3217-3224, 1990
- 8) 小池智 : ポリオウイルスレセプターの分子生物学的研究. *ウイルス* 43 : 245-257, 1993
- 9) Nomoto A, Koike S, Aoki J. : Tissue tropism and species specificity of poliovirus infection. *Trends in Microbiol* 2 : 47-51, 1994
- 10) Koike S, Aoki J, Nomoto A. : Transgenic mouse of the study of poliovirus pathogenicity in Cellular receptors for animal viruses pp463-480, Ed. E. Wimmer, Cold Spring Harbor Laboratory Press (New York) 1994
- 11) Koike S, Taya C, Kurata T, Abe S, Ise I, Yonekawa H, Nomoto A. : Transgenic mice susceptible to poliovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 951-955, 1991
- 12) Ren R, Constantini F, Gorgacz EJ, Lee JJ, Racaniello VR. : Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor : a new model for poliomyelitis. *Cell* 63 : 353-362, 1990
- 13) Ren R, Racaniello VR. : Human poliovirus receptor gene expression and poliovirus tissue tropism in transgenic mice. *J Virol* 66 : 296-304, 1992
- 14) Koike S, Taya C, Aoki J, Matsuda Y, Ise I, Takeda H, Matsuzaki T, Amanuma H, Yonekawa H, Nomoto A. : Characterization of three different transgenic mouse lines that carry human poliovirus receptor gene - Influence of the transgene expression on pathogenesis. *Arch Virol* 139 : 351-363, 1994
- 15) Iwasaki A, Welker R, Mueller S, Linehan M, Nomoto A, Wimmer E. : Immunofluorescence analysis of poliovirus receptor expression in Peyer's patches of humans, primates, and CD155 transgenic mice : Implications for poliovirus infection. *J Inf Dis* 186 : 585-592, 2002
- 16) 大岡静衣, 野本明男 : ポリオウイルスレセプターの構造と機能. *ウイルス* 51 : 185-191, 2001
- 17) Ohka S, Yang WX, Terada E, Iwasaki K, Nomoto A. : Retrograde transport of intact poliovirus through the exon via the fast transport system. *Virology* 250 : 67-75, 1998
- 18) Kawamura N, Kohara M, Abe S, Komatsu T, Tago K, Arita M, Nomoto A. : Determinants in the 5' noncoding region of poliovirus Sabin 1 RNA that influence the attenuation phenotype *J Virol* 63 : 1302-1309, 1989
- 19) Moss EG, O'Neill RE, Racaniello VR. : Mapping of attenuating sequences of an avirulent poliovirus type 2 strain. *J Virol* 63 : 1884-1890, 1989
- 20) Westrop GD, Wareham KA, Evans DMA, Dunn G, Minor PD, Magrath DL, Taffs F, Marden S, Skinner MA, Schild GC, Almond JW. : Genetic basis of attenuation of the Sabin type 3 oral poliovirus vaccine. *J Virol* 63 : 1338-1344, 1989
- 21) Pestova TV, Hellen CU, Wimmer E. : Translation of poliovirus RNA : role of an essential cis-acting oligopyrimidine element with the 5' nontranslated region and involvement of a cellular 57-kilodalton protein. *J Virol* 65 : 6149-6204, 1991
- 22) 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
- 23) Meerovitch K, Pelleier J, Sonnenberg N. : A cellular protein that binds to the 5' noncoding region of poliovirus RNA : implications for internal translation initiation. *Genes Dev* 3 : 1026-1034, 1989
- 24) 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
- 25) Leffers H, Dejgaard K, Celis JE. : Characterization of two major cellular poly (rC) -binding human proteins, each containing three K-homologous (KH) domains *Eur J Biochem* 230 : 447-453, 1995
- 26) Mkeyev AV, Chkheidze AN, Liebhaber SA. : A set of highly conserved RNA-binding proteins, aCP-1 and aCP-2, implicated in mRNA stabilization, are coexpressed from an intronless gene and its intron-containing paralog. *J Biol Chem* 274 : 24849-24857, 1999
- 27) 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
- 28) Lillevali K, Kulla A, Ord T. : Comparative expression analysis of the genes encoding polypyrimidine tract binding protein (PTB) and its neural homolog (brPTB) in prenatal and postnatal mouse brain. *Mech Dev* 101 : 217-220, 2001
- 29) Markovtsov V, Kicolic JM, Goldman JA, Turck CW, Chou MY, Black DL. : Cooperative assembly of an hnRNP complex induced by a tissue-specific homolog of polypyrimidine tract binding protein. *Mol Cell Biol* 20 : 7463-7479, 2000
- 30) Polydorides AD, Okano HJ, Yang YY, Stefani G, Darnell RB. : A brain-enriched polypyrimidine tract-binding protein antagonizes the ability of Nova to reg-

- ulate neuron-specific alternative splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 6350-6355, 2000
- 31) Guest S, Pilipenko E, Sharma K, Chumakov K, Roos RP. : Molecular mechanisms of attenuation of the Sabin strain of poliovirus type 3. *J Virol* 78 : 11097-11107, 2004
  - 32) Gromeier M, Alexander L, Wimmer E. : Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 2370-2375, 1996
  - 33) Yanagiya A, Ohka S, Hashida H, Okamura M, Taya C, Kamoshita N, Iwasaki K, Sasaki Y, Yonekawa H, Nomoto A. : Tissue-specific replicating capacity of a chimeric poliovirus that carries the internal ribosome entry site of hepatitis C virus in a new mouse model transgenic for the human poliovirus receptor. *J Virol* 77 : 10479-10487, 2003
  - 34) Munoz A, Carrasco L. : Action of human lymphoblastoid interferon on HeLa cells infected with RNA-containing animal viruses. *J Gen Virol* 65 : 377-390, 1984
  - 35) Chebath J, Benech P, Revel M, Vigneron M. : Constitutive expression of (2'-5') oligo A synthetase confers resistance to picornavirus infection. *Nature* 330 : 587-588, 1987
  - 36) Coccia EM, Romeo G, Nissim A, Marzaili G, Albertini R, Affabris E, Battistini A, Fiorucci G, Orsatti R, Rossi GB, Chebath J. : A full-length murine 2-5A synthetase cDNA transfected in NIH-3T3 cells impairs EMCV but not VSV replication. *Virology* 179 : 228-233, 1990
  - 37) Meurs EF, Watanabe Y, Kadereit S, Barber GN, Katze MG, Chong K, Williams BR, Hovanessian AG. : Constitutive expression of human double-stranded RNA-activated p68 kinase in murine cells mediates phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 and partial resistance to encephalomyocarditis virus growth. *J Virol* 66 : 5805-5814, 1992
  - 38) Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Taya C, Sato Y, Li J, Nagata N, Yonekawa H, Koike S. : Comparison of neuropathogenicity of poliovirus in two transgenic mouse strains expressing human poliovirus receptor with different distribution patterns. *J Gen Virol* 83 : 1095-1105, 2002
  - 39) Mueller U, Stainhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM, Aguet M. : Functional role of type I and II interferons in antiviral defense. *Science* 264 : 1918-1921, 1994
  - 40) Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, Yoshikawa T, Nagata N, Sato Y, Sata T, Taya C, Yonekawa H, Koike S. : The type I interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. *J. Virol* in press.
  - 41) Asada-Kubota M, Ueda T, Shimada M, Takeda K, Sokawa T. : Distribution of immunoreactive 2', 5'-oligoadenylate synthetase in mouse digestive tract. *J Interferon Cytokine Res* 15 : 863-867, 1995
  - 42) Kakuta S, Shibata S, Iwakura Y. : Genomic structure of the mouse 2', 5'-oligoadenylate synthetase gene family. *J Interferon Cytokine Res* 22 : 981-993, 2002
  - 43) Mashimo T, Glasser P, Lucas M, Simon-Chazottes D, Ceccaldi PE, Montagutelli X, Despres P, Guénet JL. : Structural and functional genomics and evolutionary relationship in the cluster of genes encoding murine 2', 5'-oligoadenylate synthetases. *Genomics* 82 : 537-552, 2003
  - 44) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, 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
  - 45) Sato M, Suemori H, Hata N, Asargiri 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- $\alpha$  /  $\beta$  gene induction. *Immunity* 13 : 539-548, 2000
  - 46) Yang WX, Terasaki T, Shiroki K, Ohka S, Aoki J, Tanebe S, Nomura T, Terada E, Sugiyama Y, Nomoto A. : Efficiently delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. *Virology* 229 : 421-428, 1997
  - 47) Wessely R, Klingel K, Knowlton KU, Kandolf R. : Cardioselective infection with coxsackievirus B3 requires intact type 1 interferon signaling. Implications for mortality and early viral replication. *Circulation* 103 : 765-761, 2001
  - 48) Fiette L, Aubert C, Mueller U, Huang S, Aguet M, Brahic M, Bureau JF. : Theiler's virus infection of 129Sv mice that lack the interferon  $\alpha$  /  $\beta$  or interferon receptors. *J Exp Med* 181 : 2069-2076, 1995
  - 49) Mrkic B, Pavlovic J, Ruelicke T, Volpe P, Buchholz CJ, Hourcade D, Atkinson JP, Aguzzi A, Cattaneo R. : Measles virus spread and pathogenesis in genetically modified mice. *J Virol* 72 : 7420-7427, 1998
  - 50) Garcia-Sastre A, Durbin RK, Zheng H, Palese P, Gertner R, Levy DE, and Durbin JE. : The role of interferon in influenza virus tissue tropism. *J Virol* 72 : 8550-8558, 1998
  - 51) Ryman K, Klimstra WB, Nguyen KB, Biron CA, Johnston RE. : Alpha/beta interferon protects adult mice from fatal sindbis virus infection and is an important determinant of cell and tissue tropism. *J Virol* 74 : 3366-3378, 2000

# **Molecular mechanism of tissue-specific infection of poliovirus.**

**Satoshi Koike**

Department of Microbiology and Immunology  
Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience  
Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research  
2-6 Musashidai, Fuchu, Tokyo 183-8526

Poliovirus is the causative agent of an acute disease of the central nervous system, poliomyelitis. Poliovirus will be eradicated in the near future by a world-wide vaccination program. Poliovirus is a neurotropic virus that produces severe lesions selectively in the CNS. However, a basic question why poliovirus exhibits neurotropic property has not been elucidated. Poliovirus receptor and host factors involved in the translation initiation of viral protein, which are required for virus replication, play important roles in determining tissue tropism. We found that type I interferon response is also an important determinant of poliovirus tissue tropism. Type I interferon inhibits viral replication in the non-target tissues. The tissue tropism of poliovirus may be determined based on the balance of these mechanisms.