

4. レンチウイルスの進化とレセプター特異性

宮沢 孝幸

帯広畜産大学畜産学部獣医学科・応用獣医学講座

レンチウイルス属には霊長類レンチウイルス、有蹄類レンチウイルスおよびネコ免疫不全ウイルス (FIV) がある。霊長類レンチウイルスは、CD4 分子をプライマリーレセプターに、CXCR4 などのケモカインレセプターをコレセプターに使用している。近年、FIV のレセプター分子がクローニングされ、プライマリーレセプターに CD134 分子を、コレセプターに CXCR4 分子を使用することがわかった。CD134 は、活性化 CD4 陽性細胞に発現する副刺激分子であり、FIV は HIV の標的細胞とほぼ同様の細胞に感染し、免疫不全を誘導することがわかった。また FIV の野外分離株は、ヒト CXCR4 を使用できたが、ヒト CD134 は使用できず、FIV の宿主特異性をレセプターレベルで規定しているのは、プライマリーレセプターであることがわかった。さらに、FIV の一部の実験室株は、CXCR4 のみを介して CD134 非依存的にヒト細胞に感染することが可能であった。霊長類レンチウイルスも一部の株は CD4 非依存的にケモカインレセプターのみを介して感染することから、自然界では宿主の壁を飛び越えて感染する場合、プライマリーレセプター非依存の変異株が主役である可能性が考えられる。本総説ではレンチウイルスの進化とレセプター特異性について概説する。

1. はじめに：レトロウイルスと宿主動物

レトロウイルス科のウイルスは、現在 7 属に分類されている。すなわち、アルファレトロウイルス属 (鶏白血病ウイルスなど)、ベータレトロウイルス属 (マウス乳ガンウイルスなど)、ガンマレトロウイルス属 (マウス白血病ウイルスなど)、デルタレトロウイルス属 (ヒト T 細胞白血病ウイルスなど)、イプシロンレトロウイルス (ウォールアイ皮膚肉腫ウイルスなど)、スプーマウイルス属 (サルフォーミーウイルスなど)、そしてレンチウイルス属 (ヒト免疫不全ウイルスなど) である³⁰⁾。レトロウイルスはさまざまな動物に感染しているが、その多くは宿主特異性をもっており、特定の動物にしか感染しない。宿主特異性は何により規定されるのかは、ウイルス学の基本的命題の一つである。感染するためには、ウイルスはまず細胞内に侵入しなければ

ならない。その際、ウイルスは細胞膜上の分子、すなわち、ウイルスレセプター (受容体) を利用する。ウイルスが細胞内に侵入した後も、ウイルスはさまざまな宿主因子の影響を受けるが、宿主特異性決定機構を理解する上では、細胞膜上に発現するレセプター (受容体) を明らかにすることが最初の課題である。

動物に感染するレトロウイルスは古くから知られていたが、長い間、人に感染するレトロウイルスは存在しないと考えられてきた。1981 年になって、成人 T 細胞白血病を引き起こすヒト T 細胞白血病ウイルス (Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)) が発見された³⁷⁾。これには、1 型と 2 型の 2 種類存在し、流行しているのは 1 型の方である。また 1983 年には、後天性免疫不全症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)) を引き起こす、ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus (HIV)) が分離された。これにも、1 型と 2 型の 2 種類が存在し、どちらも流行している。さらに、フォーミーウイルス (Human Foamy Virus (HFV)) がある。HFV 感染は Graves 病などとの関連が指摘されているが、詳細は不明である¹⁸⁾。ヒトレトロウイルス 5 型 (Human Retrovirus 5 (HRV-5)) は、リウマチ患者から分離されたヒトのレトロウイルスであったが、その後の研究により、ウサギの内在

連絡先

〒080-8555 北海道帯広市稲田町西 2 線
TEL : 0155-49-5392
FAX : 0155-49-5394
E-mail : takavet@obihiro.ac.jp

性レトロウイルスの実験室内コンタミネーションが疑われている¹²⁾。HTLVはデルタレトロウイルス属、HIVはレンチウイルス属、HFVはフォーミーウイルス属に分類されている。これらのレトロウイルスに非常に近縁なウイルスは、サルにも存在し、それぞれSTLV、SIV、SFVと呼ばれている。人のレトロウイルスの起源はすべてサルのレトロウイルスと考えられている。本総説では、レンチウイルスの進化とレセプター特異性について概括する。

2. 動物のレンチウイルス

HIVが発見されて以来、サルに感染しているレンチウイルスの探索が精力的に行われた。現在までに、1型HIV(HIV-1)はチンパンジーのSIV(SIVcpz)、2型HIV(HIV-2)はスーティマンガベイザルのSIV(SIVsmm)由来であることがわかっている^{8, 10)}(図1)。これらHIVの直接的祖先となったSIVの他にも、旧世界ザルであるアフリカミドリザルやアフリカマンドリルなどはレンチウイルスに感染している^{7, 33)}。

獣医領域ではHIVやSIVの発見以前にも、古くからレンチウイルス感染症が問題になっていた(図2)。その代表的なものは、馬の伝染性貧血ウイルス(Equine Infectious Anemia Virus(EIAV))と羊のマエディ・ビスナウイルス(Maedi-Visna Virus(MVV))である。EIAVは馬において、発熱を伴う貧血症を誘導する。MVVは羊において、脳炎と肺炎を誘導する。MVVに非常に近縁なウイルスは、山羊にも存在し、ヤギ関節炎脳炎ウイルス(Caprine

Arthritis Encephalitis Virus(CAEV))と呼ばれている(図1)。1983年になってHIVがTリンパ球から分離されると、HIVの分離法と同じ方法により、さまざまな動物でレンチウイルスが探索され、1986年には猫から²⁶⁾、1987年には牛からもレンチウイルスが分離された¹¹⁾。現在では、前者はネコ免疫不全ウイルス(Feline Immunodeficiency Virus(FIV))、後者はウシ免疫不全ウイルス(Bovine Immunodeficiency Virus(BIV))と呼ばれている。また、FIV関連レンチウイルスは、野生のネコ科動物であるライオンやピューマなどからも分離されている^{4, 25)}。これら霊長類以外の動物のレンチウイルスの宿主特異性決定機構を調べることは、レンチウイルスがどのように霊長類に侵入したのかを知る上で重要であり、さらにHIVの感染機構の、より詳細な解析につながると考えられる。

動物由来レンチウイルスの中で、我々が注目したのはFIVである。家畜由来のレンチウイルスは、様々な病気を引き起こすが、明確に免疫不全を引き起こすのはFIVだけである²⁷⁾(図2)。HIVやSIVから遺伝的に離れているにもかかわらず、HIVと同様に免疫不全を誘導するFIVを調べることにより、レンチウイルスによる免疫不全発症機構の普遍的なメカニズムが発見される可能性があると考えられた。さらに、FIV関連レンチウイルスは、家猫だけではなく、様々なネコ科動物にも存在することから、種を越える感染(種間伝播)のメカニズムを調べる上で、非常に有益な情報が得られるものと思われた。

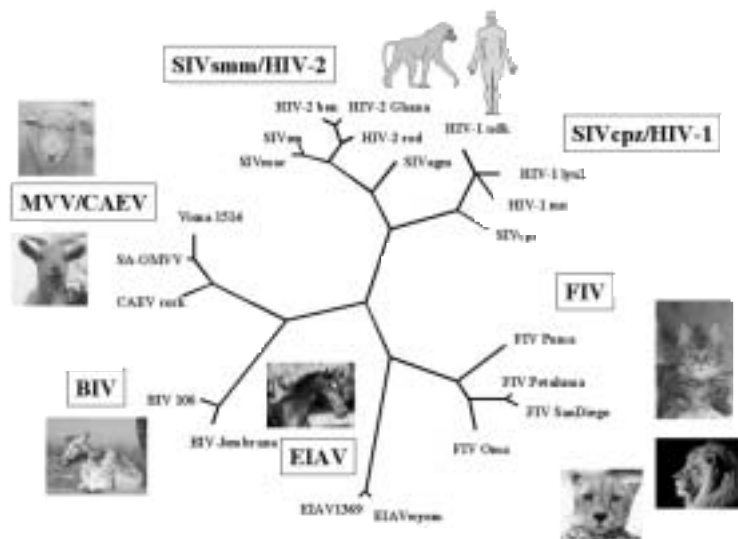


図1 レンチウイルスの系統樹とその宿主動物。略語については本文を参照。大阪大学微生物病研究所「病気のバイオサイエンス」(<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/BioScience/index.html>)より、抜粋・改変。



図2 動物由来レンチウイルスとウイルスが引き起こす主な疾病。略語：FIV_{Pco}：ピューマレンチウイルス；FIV_{Plr}：ライオンレンチウイルス。

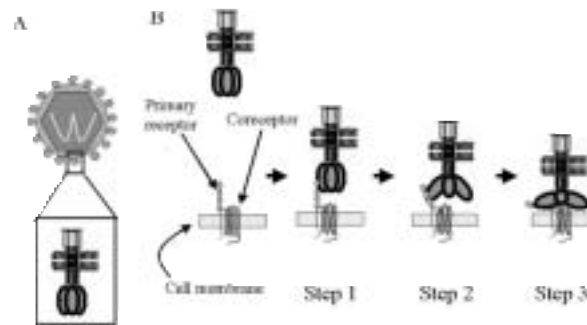


図3 HIVの感染メカニズム。A) レトロウイルス粒子の模式図とそのエンベロープ蛋白(3量体)。B) 外被エンベロープ蛋白(gp120)は、プライマリレセプターと結合する(Step 1)。結合によりエンベロープ蛋白の構造変換が起こる(Step 2)。構造変換によりコレセプター結合領域が露出、エンベロープ蛋白はコレセプターと結合することができる(Step 3)。この後、膜貫通エンベロープ蛋白の構造変換が起こり、ウイルスのエンベロープ膜と細胞膜が融合する。

3. レンチウイルスの感染メカニズム

レンチウイルスの感染は、他のレトロウイルスと基本的には同じである。まず、ウイルスは細胞に吸着する。一般的には、この吸着の際に必要な分子がウイルスレセプターであるとされる。しかし、最近の研究により、レトロウイルス粒子が細胞に吸着する際には、ウイルスに特異的なレセプターが必要ではないことが明らかになっている²⁸⁾。すなわち、ヘパラン硫酸などを介して、ウイルスは細胞に非特異的に吸着することが可能なのである。ウイルスレセプターは、ウイルス側の外被エンベロープタンパクと結合することにより、エンベロープタンパクの構造転換を誘導する。その結果、細胞の膜とウイルスの膜が融合する。レセプターとエンベロープタンパクが結合し構造変換していく

過程については、いまだ不明な点が多い。

霊長類由来レンチウイルスの感染と他のレトロウイルスの感染の大きな違いは、「霊長類由来レンチウイルスの感染には、2種類の細胞側の分子を必要とするが、他のレトロウイルスは1種類のみである」という点である³⁰⁾。2種類の分子のうち、一つめはプライマリレセプター(Primary Receptor)、あるいはメインレセプターと呼ばれる分子である。もう一つの分子は、コレセプター(Coreceptor)と呼ばれる分子である(図3)。プライマリレセプターに結合した外被エンベロープタンパク(HIVの場合はgp120)は構造変換を起こし、gp120の立体構造が変化し、コレセプター結合領域が露出することにより、初めてコレセプターに結合することが可能となる。その後、膜貫通エンベロープ蛋白(HIVの場合はgp41)のN末端の疎水性部分が

露出して標的細胞膜に突き刺さり、ウイルスのエンベロープ膜と細胞膜との融合が生じて、ウイルスのコアが細胞質内に侵入すると考えられている。

HIV-1もHIV-2もメインレセプターは同じであり、CD4という分子である³⁰⁾。CD4分子は、Tリンパ球の中でヘルパーT細胞に特異的に発現する分子である。コレセプターは、HIV-1ではケモカインレセプターであるCCR5やCXCR4分子が使われている³⁰⁾。CCR5はRANTES, MIP-1 α およびMIP-1 β のレセプターであり、CXCR4はSDF-1のレセプターである。HIV-2のコレセプターは、CXCR4分子やCCR8分子などである³⁰⁾。コレセプターにどのケモカインレセプター分子を使用するかは、ウイルスの株によって異なる。SIVもプライマリーレセプターはCD4である。SIVのコレセプターは様々であるが、いずれもケモカインレセプターである³⁰⁾。

4. FIVのプライマリーレセプターの同定

猫がFIVに感染すると、約5年の無症候キャリア期を経て免疫不全症を発症する²⁷⁾。FIV感染猫では、慢性呼吸器疾患や慢性口内炎、慢性歯肉炎がよく見られる²⁷⁾。これらは、ネコヘルペスウイルス1型とネコカリシウイルスの感染によって引き起こされる疾病であるが、FIV感染により免疫能が低下している猫においては、慢性化してしまうことが多い。免疫能の低下を示す指標には様々なものがあるが、もっとも重要な指標の一つにCD4/CD8比がある。CD4陽性細胞は免疫で中心的な役割を果たすので、CD4陽性細胞の減少は、免疫低下をもたらす。FIV感染猫ではCD4陽性細胞は徐々に減少する^{1,15)}。CD4陽性細胞が減少するのはHIV感染の患者の病態と同じである。また、FIV感染ネコの免疫組織学的解析により、CD4陽性細胞にFIV抗原が見いだされ、CD8陽性細胞やB細胞には、FIV抗原はほとんど見いだされなかった³²⁾。さらに、*in vitro*においてもFIVに高感受性の細胞はCD4陽性であった²³⁾。

多くの研究者は、FIVのレセプターもHIVと同じくCD4であると予想した。しかし我々の研究により、CD4がFIVのレセプターではないことが明らかとなった²⁴⁾。1996年には、FIVの感染がCXCR4に対する抗体でブロックされることが見いだされ³⁵⁾、その後の研究により、FIVも感染にCXCR4が必要であることがわかった³⁶⁾。しかし、FIVの感染にはCXCR4が必須であるものの、CXCR4だけでは不十分であることは、明らかであった⁹⁾。そこで我々は、「FIVの感染には、未同定のプライマリーレセプターとCXCR4の2つの分子が必要である」という仮説を立て、FIVのプライマリーレセプターのクローニングを試みた。

FIVに高感受性のネコTリンパ芽球であるMYA-1細胞²¹⁾から、mRNAを抽出、cDNAを合成し、マウス白血病ウイルス発現cDNAライブラリーを作出した。それをマウスのミエローマ細胞に感染で導入し、FIVのエンベロープタン

パクに結合する分子をコードするcDNAを、パンニング法でクローニングした。その結果、CD134という分子がクローニングされた²⁹⁾。

5. FIVの感染メカニズム

CD134分子は別名OX40と呼ばれ、腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーに属する。また、CD134はT細胞の副刺激分子(Co-stimulatory molecule)の一つであり、ナイーブT細胞には発現していない。抗原提示細胞により外来抗原の提示をT細胞が受けると、活性化してCD134を発現する³⁴⁾。CD134の発現後は、この分子を介してさらに活性化を受ける。CD134からの補助シグナルがなければ、ヘルパーT細胞はサイトカインを産生できない。CD134は、T細胞—B細胞間あるいはT細胞—血管内皮間の接着や活性化にも関与すると考えられている。上記のようにCD134は主に活性化したヘルパーT細胞(CD4陽性細胞)に発現するが、発現量や発現比率は低いものの、慢性的に活性化したCD8陽性細胞やマクロファージ、B細胞にも発現しうる。CD4陽性細胞以外の細胞におけるCD134発現の意義はいまだ不明である。

我々は、CD134分子がFIVのエンベロープタンパクと結合し、膜融合を誘導することを確認した。さらに、CD134-FIV間の結合はCXCR4の有無に関わらず起こるが、CD134なしでCXCR4-FIVの結合は見られなかった。またCD134を介した感染はCXCR4に結合するAMD3100で阻害された。CXCR4はほぼすべての細胞に発現しているのに対し、CD134分子の発現は限られ、FIVの感染指向性とほぼ一致していた。これらのことから、FIVのプライマリーレセプターはCD134であると結論づけられた²⁹⁾。その後de Parcevalらの研究により、CD134の分子のN末端部分がFIVの外被エンベロープ蛋白と相互作用することが明らかとなったが^{5,6)}、CD134のどの部分と相互作用するかは、分離株によっても異なり、N末端部分と相互作用する分離株はむしろ少数であることがわかった(Willettら、私信)。

FIVのプライマリーレセプターがCD134であることがわかり、FIVによる免疫不全のメカニズムの理解は深まった。FIVがネコに感染すると、FIV抗原は抗原提示細胞により提示され、抗原特異的なヘルパーT細胞が活性化される。活性化されたT細胞は活性化抗原であるCD134を発現する。しかし、CD134を発現したFIV抗原特異的なT細胞はFIVの感染を受け、獲得免疫におけるヘルパーとしての役割を失うとともに、FIVの増殖を許すことになる。この現象が繰り返され、FIV抗原特異的なヘルパーT細胞が徐々に減少し、最終的に免疫不全に至ると考えられる(図4)

上記のようにFIVは、CD134とCXCR4の両方の分子を必要とする。FIVはネコのCD134を使用できるが、ヒトのCD134は使用できないので、FIVはヒトの細胞には感染できない。ところが、ごくまれにCD134に依存せずに感染す

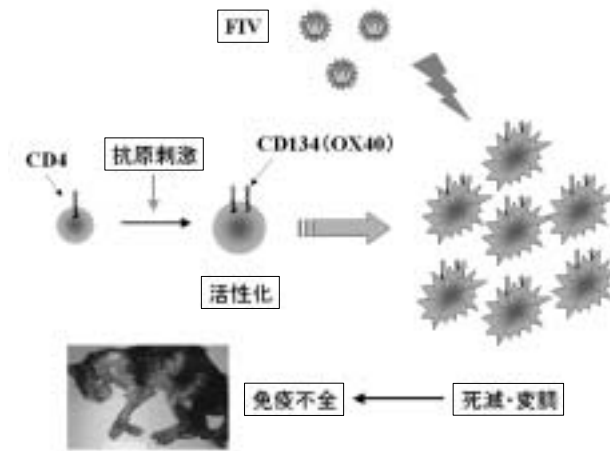


図4 FIVの標的細胞. FIVはプライマリーレセプターとしてCD134を使用する. CD134は主に、活性化したCD4陽性細胞に発現する. したがって、FIVは抗原刺激を受けた活性化ヘルパーT細胞に特異的に感染し、細胞死や細胞の変調を誘導する. 徐々にFIV抗原特異的ヘルパーT細胞は減少し、ネコは免疫不全に至るものと考えられる. (写真: FIV感染によって死亡したネコ (共立製薬株式会社, 石田卓夫博士提供))

ることができるウイルス株が存在する. Petaluma株がその代表であるが、この株はヒトの細胞にも感染可能である^{14,20}. この場合、ネコとヒトのCXCR4が類似しているため感染が成立するのである. CD134に依存せずに感染するFIVは、エンベロープ蛋白がプライマリーレセプターと反応し、構造変換をした後のような形(図3B, Step 2)になっているため、プライマリーレセプターがなくても感染できると推察される. これと同様の現象(すなわちプライマリーレセプターに依存しない感染)は、HIVやSIVでも見られている³⁰. プライマリーレセプターに依存しないウイルス株は、ケモカインレセプターさえあれば感染することができるので、非リンパ系の上皮細胞や線維芽細胞などにも感染可能である. ただし、このようなウイルスであってもプライマリーレセプター分子との結合性は保持しているため、プライマリーレセプター分子を介した方が感染効率が良いと考えられる.

6. レンチウイルスと宿主の共進化

CD134やCD4はヒトとネコでは遺伝的に大きく異なり、FIVはヒトのCD134は使用できず、HIVはネコのCD4を使うことはできない. 一方、CXCR4やCCR5などのケモカインレセプターは、哺乳類動物間で非常に良く保存されている. 上記のごとく、FIVにはCXCR4のみを介して感染する変異体のごく一部存在し、HIVでも同様にCD4非依存的な変異株が存在する.

これらの事実から、多種の哺乳類動物に見られるレンチウイルスの由来について、我々は以下の2つの可能性を考えている(図5). 1) “共通祖先ウイルス” というものがかつて存在し、ケモカインレセプターのみを介して様々な動

物に感染した. 2) ある動物の体内で生じたプライマリーレセプターを必要としない変異体が、コレセプター(ケモカインレセプター)を介して遠縁の哺乳動物に感染した. 1) 2) のいずれの場合も、感染後、免疫応答の成立に欠かせない「活性化CD4陽性T細胞」を標的細胞とし、“より効率よく”感染するようにプライマリーレセプターを選択し(直した). ネコではCD134が、霊長類ではCD4が選択された.

さらに、最近、ガンマレトロウイルスの感染に関して興味深い知見が得られている. ネコにおいてAIDSを引き起こすネコ白血病ウイルス変異株は、ネコがもともと持っている内在性レトロウイルスのtruncateした外被エンベロープ蛋白(N末端側約1/3のみの外被エンベロープ蛋白で「FeLIX蛋白」と呼ぶ)の助けを借りて「非特異的に」感染することができる^{2,3}. 驚くべきことに、家ネコの血液中には、このFeLIX蛋白が大量に存在していた(庄嶋ら、投稿準備中)¹⁹. 他種のガンマレトロウイルスのエンベロープの助けにより感染する現象は、マウス白血病ウイルスやブタ内在性レトロウイルスにおいても報告されている^{16,17}. これに関連して、FIVにも興味深い現象が見られる. ネコCD134の可溶性蛋白を作製し、FIVとともにCD134陰性の細胞に接種すると感染が成立するのである⁵. 従ってレンチウイルスも、ガンマレトロウイルスと同じく、内在性レトロウイルスのエンベロープやその他の可溶性蛋白と相互作用して、本来のレセプターがない細胞にも感染する可能性もある.

進化を実験的に再現することは難しく、仮説を実証することはできないが、その他の家畜やネコ科動物由来のレンチウイルスのレセプター、さらに、エンベロープ蛋白による細胞融合メカニズムを明らかにすることにより、宿主と

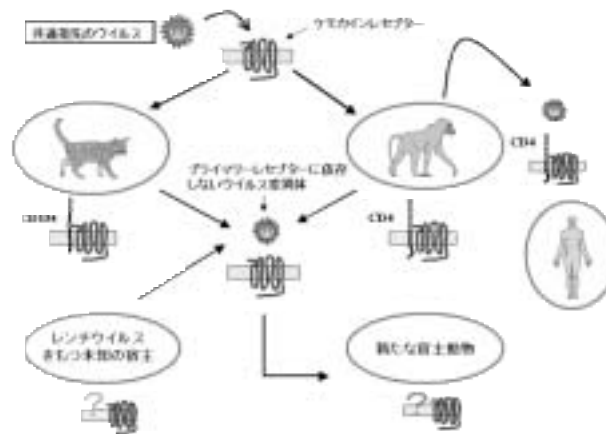


図5 免疫不全を誘導するレンチウイルスの進化予想図。共通の祖先のレンチウイルスがケモカインレセプターを介してネコ科動物やサルに感染し、それぞれの宿主で進化し、プライマリーレセプターを選択した。あるいは、プライマリーレセプターを必要としない変異体が出現し、別の宿主に感染し、その後プライマリーレセプターを選択し直した。

レンチウイルスとの関係をより明確にできるのではないかと期待している。残念ながらFIV以外の家畜由来レンチウイルスのレセプターに関してはほとんどわかっておらず、わずかにヒツジのMVVでは、感染にはCD4もCXCR4も「関与しない」ことが明らかとなっている程度である¹³⁾。ライオンやピューマ由来のFIV関連レンチウイルスのレセプターに関しても、今後の研究が期待される。現在までの実験結果からは、これら野生ネコ科動物由来のFIV関連レンチウイルスは、感染にCD134を使用していないことが示唆されている。また、レンチウイルスの宿主決定要因は、レセプターだけではなく細胞内宿主因子（転写因子や自然抵抗性因子（*Lv-1*因子（物質的本態はTRIM5 α 分子）なども当然関与している^{22, 31)}。家畜由来レンチウイルスの宿主特異性を決定する細胞内宿主因子、特に自然抵抗性因子を探る研究も重要であると思われる。

文 献

- 1) Ackley CD, Yamamoto JK, Levy N, Pedersen NC, Cooper MD.: Immunologic abnormalities in pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol* 64: 5652-5655, 1990.
- 2) Anderson MM, Lauring AS, Burns CC, Overbaugh J.: Identification of a cellular cofactor required for infection by feline leukemia virus. *Science* 287: 1828-1830, 2000.
- 3) Barnett AL, Wensel DL, Li W, Fass D, Cunningham JM.: Structure and mechanism of a coreceptor for infection by a pathogenic feline retrovirus. *J Virol* 77: 2717-2729, 2003.
- 4) Brown EW, Yuhki N, Pecker C, O'Brien SJ.: A lion lentivirus related to feline immunodeficiency virus: epidemiologic and phylogenetic aspects. *J Virol* 68: 5953-5968, 1994.
- 5) de Parseval A, Chatterji U, Morris G, Sun P, Olson AJ, Elder JH.: Structural mapping of CD134 residues critical for interaction with feline immunodeficiency virus. *Nat Struct Mol Biol* 12: 60-66, 2005.
- 6) de Parseval A, Chatterji U, Sun P, Elder JH.: Feline immunodeficiency virus targets activated CD4+T cells by using CD134 as a binding receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 101: 13044-13049, 2004.
- 7) Fukasawa M, Miura T, Hasegawa A, Morikawa S, Tsujimoto H, Miki K, Kitamura T, Hayami M.: Sequence of simian immunodeficiency virus from African green monkey, a new member of the HIV/SIV group. *Nature* 333: 457-461, 1988.
- 8) Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH.: Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397, 436-441, 1999.
- 9) Garg H, Fuller FJ, Tompkins WAF.: Mechanism of feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated fusion. *Virology* 321: 274-286, 2004.
- 10) Gojobori T, Moriyama EN, Ina Y, Ikeo K, Miura T, Tsujimoto H, Hayami M, Yokoyama S.: Evolutionary origin of human and simian immunodeficiency viruses. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 87: 4108-4111, 1990.
- 11) Gonda MA, Braun MJ, Carter SG, Kost TA, Bess JW Jr, Arthur LO, Van der Maaten MJ.: Characterization and molecular cloning of a bovine lentivirus related to human immunodeficiency virus. *Nature* 330: 388-391, 1987.
- 12) Griffiths DJ, Voisset C, Venables PJ, Weiss RA.: Novel endogenous retrovirus in rabbits previously reported as human retrovirus 5 *J Virol* 76: 7094-7102, 2002.
- 13) Hovden AO, Sommerfelt MA.: The influence of CD4 and CXCR4 on maedi-visna virus-induced syncytium formation. *APMIS* 110: 697-708, 2002.

- 14) Ikeda Y, Tomonaga K, Kawaguchi Y, Kohmoto M, Inoshima Y, Tohya Y, Miyazawa T, Kai C, Mikami T.: Feline immunodeficiency virus can infect a human cell line (MOLT-4) but establishes a state of latency in the cells. *J Gen Virol* 77: 1623-1630, 1996.
- 15) Kohmoto M, Uetsuka K, Ikeda Y, Inoshima Y, Shimojima M, Sato E, Inada G, Toyosaki T, Miyazawa T, Doi K, Mikami T.: Eight-year observation and comparative study of specific pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus (FIV) subtypes A and B: terminal acquired immunodeficiency syndrome in a cat infected with FIV Petaluma strain. *J Vet Med Sci* 60: 315-321, 1998.
- 16) Lavillette D, Boson B, Russell SJ, Cosset FL.: Activation of membrane fusion by murine leukemia viruses is controlled in cis or in trans by interactions between the receptor-binding domain and a conserved disulfide loop of the carboxy terminus of the surface glycoprotein. *J Virol* 75: 3685-3695, 2001.
- 17) Lavillette D, Kabat D.: Porcine endogenous retroviruses infect cells lacking cognate receptors by an alternative pathway: implications for retrovirus evolution and xenotransplantation. *J Virol* 78: 8868-8877, 2004.
- 18) Meiering CD, Linial ML.: Historical perspective of foamy virus epidemiology and infection. *Clin. Microbiol. Rev* 14: 165-176, 2001.
- 19) Miyazawa T.: Infections of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Front Biosci* 7: d504-518, 2002.
- 20) Miyazawa T, Fukasawa M, Hasegawa A, Maki N, Ikuta K, Takahashi E, Hayami M, Mikami T.: Molecular cloning of a novel isolate of feline immunodeficiency virus biologically and genetically different from the original isolate. *J Virol* 65: 1572-1577, 1991.
- 21) Miyazawa T, Furuya T, Itagaki S, Tohya Y, Takahashi E, Mikami T.: Establishment of a feline T-lymphoblastoid cell line highly sensitive for replication of feline immunodeficiency virus. *Arch Virol* 108: 131-135, 1989.
- 22) Miyazawa T, Kawaguchi Y, Kohmoto M, Sakuragi J, Adachi A, Fukasawa M, Mikami T.: Production of feline immunodeficiency virus in feline and non-feline non-lymphoid cell lines by transfection of an infectious molecular clone. *J Gen Virol* 73: 1543-1546, 1992.
- 23) Miyazawa T, Toyosaki T, Tomonaga K, Norimine J, Ohno K, Hasegawa A, Kai C, Mikami T.: Further characterization of a feline T-lymphoblastoid cell line (MYA-1 cells) highly sensitive for feline immunodeficiency virus. *J Vet Med Sci* 54: 173-175, 1992.
- 24) Norimine J, Miyazawa T, Kawaguchi Y, Tomonaga K, Shin YS, Toyosaki T, Kohmoto M, Niikura M, Tohya Y, Mikami T.: Feline CD4 molecules expressed on feline non-lymphoid cell lines are not enough for productive infection of highly lymphotropic feline immunodeficiency virus. *Arch Virol* 130: 171-178, 1993.
- 25) Olmsted RA, Langley R, Roelke ME, Goeken RM, Adger-Johnson D, Goff JP, Albert JP, Packer C, Laurenson MK, Caro TM, Scheepers L, Wildt DE, Bush M, Martenson JS, O'Brien SJ.: Worldwide prevalence of lentivirus infection in wild feline species: epidemiologic and phylogenetic aspects. *J Virol* 66: 6008-6018, 1992.
- 26) Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK.: Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science* 235: 790-793, 1987.
- 27) Pedersen NC, Yamamoto JK, Ishida T, Hansen H.: Feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 21: 111-129, 1989.
- 28) Pizzato M, Marlow SA, Blair ED, Takeuchi Y.: Initial binding of murine leukemia virus particles to cells does not require specific Env-receptor interaction. *J Virol* 73: 8599-8611, 1999.
- 29) Shimojima M, Miyazawa T, Ikeda Y, McMonagle EL, Haining H, Akashi H, Takeuchi Y, Hosie MJ, Willett BJ.: Use of CD134 as a primary receptor by the feline immunodeficiency virus. *Science* 303: 1192-1195, 2004.
- 30) Sommerfelt MA.: Retrovirus receptors. *J Gen Virol* 80: 3049-3064, 1999.
- 31) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J.: The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427: 848-853, 2004.
- 32) Toyosaki T, Miyazawa T, Furuya T, Tomonaga K, Shin YS, Okita M, Kawaguchi Y, Kai C, Mori S, Mikami T.: Localization of the viral antigen of feline immunodeficiency virus in the lymph nodes of cats at the early stage of infection. *Arch Virol* 131: 335-347, 1993.
- 33) Tsujimoto H, Hasegawa A, Maki N, Fukasawa M, Miura T, Speidel S, Cooper RW, Moriyama EN, Gojbori T, Hayami M.: Sequence of a novel simian immunodeficiency virus from a wild-caught African mandrill. *Nature* 341: 539-541, 1989.
- 34) Watts TH, DeBenedette MA.: T cell co-stimulatory molecules other than CD28. *Curr. Opin. Immunol.* 11: 286-293, 1999.
- 35) Willett BJ, Hosie MJ, Neil JC, Turner JD, Hoxie JA.: Common mechanism of infection by lentiviruses. *Nature* 385: 587, 1997.
- 36) Willett BJ, Picard L, Hosie MJ, Turner JD, Adema K, Clapham PR.: Shared usage of the chemokine receptor CXCR4 by the feline and human immunodeficiency viruses. *J Virol* 71: 6407-6415, 1997.
- 37) Yoshida, M, Miyoshi, I, Hinuma Y.: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 79: 2031-2035, 1982.

Evolution of lentiviruses and receptor specificity

Takayuki Miyazawa

Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, School of Veterinary Medicine,
Department of Applied Veterinary Science
Nishi-2, Inada-cho, Obihiro, Hokkaido 080-8555, Japan
E-mail: takavet@obihiro.ac.jp

Lentiviruses consist of primate lentiviruses, ungulate lentiviruses and feline immunodeficiency virus (FIV). The primate lentiviruses utilize CD4 and chemokine receptors as a primary receptor and coreceptors, respectively. Recently we found that FIV utilizes CD134 and CXCR4 as a primary receptor and a coreceptor, respectively. FIV utilizes feline CD134 but not human CD134, whereas it can utilize both feline and human CXCR4. Exceptionally an FIV laboratory strain can infect human cells via CXCR4 only by the CD134-independent manner. Similarly several strains of primate lentiviruses also infect cells by the CD4-independent manner. In this review, the evolution of the lentiviruses and possible mechanism for lentiviral cross-species transmission is discussed.