

2. RS ウイルス (respiratory syncytial virus)

堤 裕 幸

札幌医科大学医学部小児科

RS ウイルス (RSV) は、6 ヶ月未満の乳児の下気道感染症の最も頻度の高い、普遍的な病原ウイルスとして知られる。その予防のためのワクチン開発は、副反応などのために成功していない。抗ウイルス薬としては、リバビリンが吸入で使用され、ある程度の抗ウイルス効果が認められたが、対症療法の必要性や、入院日数などへの効果は不明であった。そのため、RSV 下気道炎に対しては対症療法が主に行われてきた。近年、抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体が開発され、未熟児や心肺に基礎疾患を有するハイリスク乳児に予防的に投与され、入院率の減少という効果が確認された。欧米に続いて本邦でも臨床使用が開始された。抗ウイルス薬については、その後も様々な物資の開発が進められているが、未だ臨床使用されたものは無い。

はじめに

RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) は一本鎖 (-) RNA ウイルスでパラミクソウイルスの中の Pneumovirus に分類されている。ウイルス粒子は直径が 150 ~ 300nm であり、エンベロープには中和に関係する fusion protein (F 蛋白) と large glycoprotein (G 蛋白) が存在する。乳幼児に肺炎や細気管支炎などを引き起こす、最も頻度の高い原因ウイルスとして知られている。

生後 1 歳までに半数以上が¹、2 歳までにはほぼ 100% が初感染を受けるが、そのうち 30 ~ 40% が下気道炎にいたり、1 ~ 3% が重症化し入院治療を要する。特に早産児や、慢性肺疾患 (chronic lung disease : CLD)、肺うっ血を伴う先天性心疾患を有する児においては重症化しやすい。米国においては、ハイリスク児の 10% 以上が入院加療を受け、全体として、年間 17,000 ~ 75,000 名の入院があり、1,900 名以上が死亡するとともに、更に 17,000 名の死亡に関係しているとされる^{1, 2)}。本邦においても年間 2 ~ 3 万人程度の入院があると推測される³⁾。RSV 感染症に関係し

た死亡は欧米におけるより少ない印象はあるものの報告されている⁴⁾。

I RSV 下気道炎の病態生理

RSV 感染の中心的病像は細気管支炎であるが、病理学的には、他の呼吸器ウイルスによるものと区別できない。細気管支上皮の壊死、時には増殖反応、線毛上皮の脱落、細気管支周囲へのリンパ球、好中球、形質細胞、マクロファージの浸潤がある。粘膜上皮細胞間には、リンパ球の集簇が認められる。粘膜下組織は、浮腫状となり、粘液分泌は亢進する。これらにより、細気管支は閉塞し、それより末端の気道の無気肺、あるいは肺気腫をひき起こす。

これらの病態を引き起こすメカニズムについては必ずしも明らかになっていない。呼吸器ウイルスによる感染は表面感染と言われるが、特に RSV は気道上皮に親和性が高く、当初から気道上皮に感染して増殖し、細胞を破壊して発病にいたる。その感染は早期に細胞の遺伝子、蛋白の変化を引き起こす。先ず主要な二つの核内転写因子、NF- κ B と IRF-1 の活性を亢進するが、RSV の F 蛋白が TLR4 (Toll-like receptor 4) と結合し、NF- κ B を活性化することが最近明らかとなった⁵⁾。これらの転写因子は IL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカイン、IL-8、RANTES、MIP-1 α などのケモカイン、アポトーシス関連蛋白⁶⁾ や iNOS^{7, 8)} をコードしている遺伝子を活性化する。感染細胞から放出されたいくつかのケモカインにより、集簇・活性化された炎症細胞が種々のケミカルメディエーターを介

連絡先

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
TEL : 011-611-2111 (内線 3420)
FAX : 011-611-0352
E-mail : tsutsumi@sapmed.ac.jp

して細胞障害をおこすことが考えられる。これらがウイルス自体による細胞障害と相まって、RSV下気道炎の急性期の病態を形作っていくであろう(図1)⁹⁾。次に、特異抗体を含めた、RSVに対する抗ウイルス物質について解説する。

II ヒト化抗RSVモノクローナル抗体(パリビズマブ)

1. パリビズマブの分子構造

米国のメディムン社がRSVによる重篤な下気道炎に対し、予防効果を期待できるものとして開発したRSVのエンベロープのF蛋白に結合するモノクローナル抗体(IgG1)である¹⁰⁾。RSVのもう一つのエンベロープ蛋白であるG蛋白はサブグループ(A, B)間で変異が大きいのに対し、F蛋白は変異が小さいことより、中和活性のある抗F蛋白モノクローナル抗体が選択された。ヒト型化はマウスモノクローナル抗体の相補性決定領域(complementarity

determining region: CDR)をヒト抗体の変換領域へ組み込む過程を通して行われた。まず、抗体を産生しているマウスハイブリドーマ細胞よりmRNAを抽出し、これよりcDNAを合成、このcDNAをテンプレートとして抗体の重鎖の変換領域(VH)と軽鎖の変換領域(VL)をPCRにて増幅した。クローニング後DNA上にあるVHとVLの遺伝子配列を決定し、アミノ酸配列を推測、これを既知のヒト可変領域配列と比較し、最も相同性の高いヒト可変領域配列を同定した。その後CDR配列以外を同定されたヒトVHおよびVL配列に置き換え、更にヒトの定常領域遺伝子を結合し、重鎖および軽鎖をコードする遺伝子を作成した。この結果、抗体分子はマウス由来の配列が5%となり、残りの95%はヒト由来の配列となった。分子量は147,700 ± 1,000Daである。

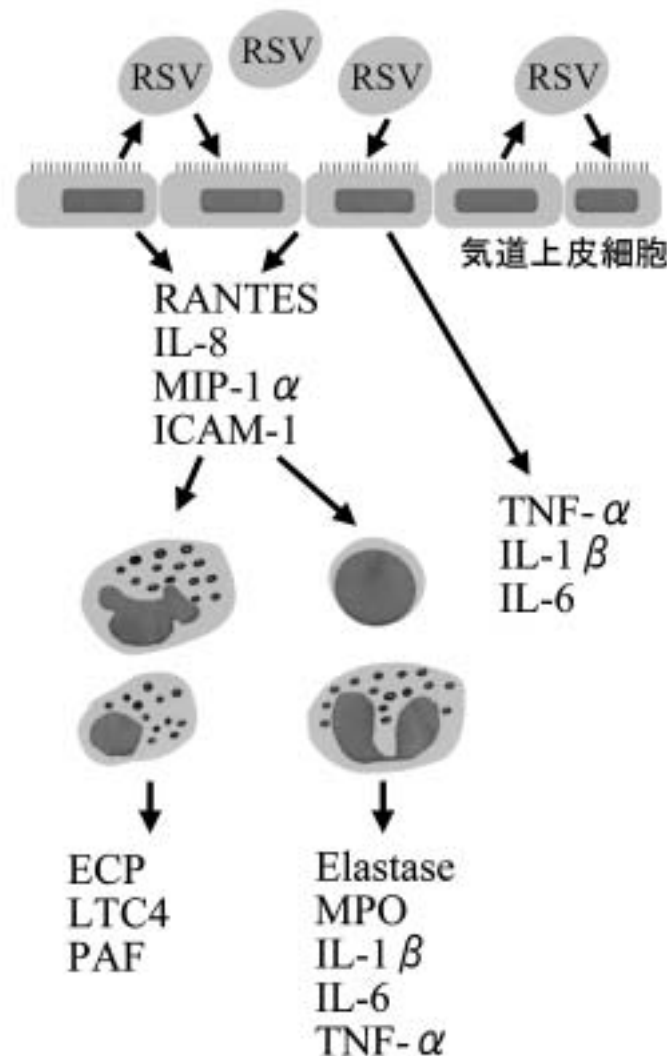


図1 RSV下気道炎の病態に関与するサイトカイン、ケモカイン、ケミカルメディエーター

2. パリビズマブの臨床試験

米、英、加3カ国において、①在胎35週以下で出生した月齢6ヶ月以下の早産児、②月齢24ヶ月以下のCLDの乳幼児の2群（総計1,002名）を対象とし、更に500名の対照群を用い、パリビズマブ15mg/kgを1ヶ月毎に5回筋注し、RSVの感染予防の効果をみる多施設共同二重盲検試験が行われた（Impact-RSV Study¹¹）。対照群においては在胎32週未満児で11.0%、在胎32～35週の児では9.8%、CLDを有する児では12.8%、全体では10.6%の入院があった。パリビズマブ投与群全体では4.8%の入院で、55%の入院率の減少が認められた（ $p<0.001$ ）。同様に早産児では78.1%（ $p<0.001$ ）、CLDを有する児においても38.5%（ $p<0.038$ ）の入院率の減少効果が認められたという。また、特に有意な副作用、及び本剤に対する抗体産生も認められず、安全性が高く、認容性は全般的に良好と判定された。

その後も米国において多くの臨床オープン試験が行われ、RSV感染による入院の減少効果が確認されている。2000～2001年シーズンに、パリビズマブを1回以上投与されたハイリスク児2,049名を前方視的に観察した試験では、RSVによる入院は全体で2.9%、在胎週数32週未満児では4.5%、CLDを有する児では5.8%などであり、Impact-RSV Studyにおける対照群に比べ、明らかに減少していた（表1¹²）。重症な先天性心疾患を有する乳幼児における本剤の効果に付いても、やはり米国で1,287名という多数例の二重盲検法による臨床試験が行われ、45%の入院の減少、73%の酸素投与日数の低下などの効果が確認され、欧米で使用が承認された¹³。

現在、メディミュン社では、パリビズマブよりも親和性を増したヒト化単クローン抗体（Numax）を開発中であるが、細胞培養やコottonラットの肺において、パリビズ

表1 リビズマブ投与を受けたハイリスク児における、疾患・リスク別のRSV感染による入院数(率)。(Palivizumab Outcomes Study Group¹²より)

Risk factor	No. of infants with RSV hospitalization / Total (%)
All infants	59 / 2,049 (2.9)
Gestational age	
< 32wk	43 / 949 (4.5)
32 - 35wk	15 / 936 (1.6)
> 35wk	1 / 164 (0.6)
Premature without chronic lung disease	30 / 1,444 (2.1)
Chronic lung disease	28 / 482 (5.8)
Of multiple birth	14 / 655 (2.1)
Cystic fibrosis	0 / 12 (0.0)
Congenital heart disease	4 / 93 (4.3)
Day-care exposure	11 / 468 (2.4)
Smoke exposure	9 / 333 (2.7)
Any risk factor (other than prematurity)	45 / 1,463 (3.1)

マブの20倍の抗ウイルス効果が認められるという。

パリビズマブの治療効果に付いても米国で一般臨床試験が行われた。RSV下気道炎で人工呼吸管理を受けている乳児に本剤を15mg/kgを単回静脈内投与したところ、24時間後にはウイルス量が数十分の1に減じたものの、人工換気の日数、酸素投与日数、及び入院日数の短縮などの臨床効果については不明であったという¹⁴。

本邦においても第II相試験での早産児及びCLD児における安全性、認容性の確認のあと、保健収載のもとでの臨床使用が開始された。かなり高価な薬剤であるので、そのRSV感染予防・軽症化効果、更にcost-benefitなどについての詳細な解析が待たれる。

III 抗ウイルス物質

1. リバビリリン

グアノシン類似の合成ヌクレオシドで、広いスペクトラムを有する抗ウイルス薬である。ウイルスポリメラーゼの阻害、mRNAの5'キャップ形成の阻害、細胞内GTPレベルの減少をもたらすIMP脱水酸化酵素の阻害など、その効果発現にはいくつかの機序がある。RSV下気道炎に対しては、米国において、1986年から吸入で投与され、ウイルス排泄量の減少、排泄期間の短縮などの効果を認めたが、入院期間、死亡率、長期予後など臨床的指標の改善は明らかなでなかった。また使用方法も煩雑であることから、最近では使用されなくなっている^{15,16}。

2. リューコトリエン (leukotrien : LT) 受容体拮抗剤

RSV下気道炎の病態を形作るのがサイトカインストームであるとする、急性期におけるステロイド剤の使用が効果的であると思われるが、吸入、静脈注射のいずれの場合でも、その効果は不明であるとされる。一方、LT受容体拮抗剤がRSV細気管支炎の回復期における症状の軽快に有効、つまり、咳嗽や喘鳴の遷延を防ぐとの報告がある¹⁷。LT受容体拮抗剤は、気管支喘息のコントローラーとして開発されたものであり、中～長期の使用により効果を上げている。RSV細気管支炎の病態はRSV特異的IgEを介したI型アレルギー反応ではなく、自然免疫反応を介したものと理解されるが、反応の効果相においては何れの場合も局所におけるLTの出現と作用が確認されていることから、LT受容体拮抗剤の効果が期待できる。但し、本薬剤の効果発現にはある程度の日数を要することから、RSV下気道炎の急性期における効果、つまり酸素投与、人工呼吸管理、入院などの期間の短縮など、本来求められる効果に付いては不明であり、今後の検討課題である。本薬剤は、気管支喘息に対しての多くの臨床使用により安全性も確認されており、またドライシロップ剤もあるので、RSV下気道炎の乳幼児における臨床使用にかなり近い位置にある薬剤と言える。

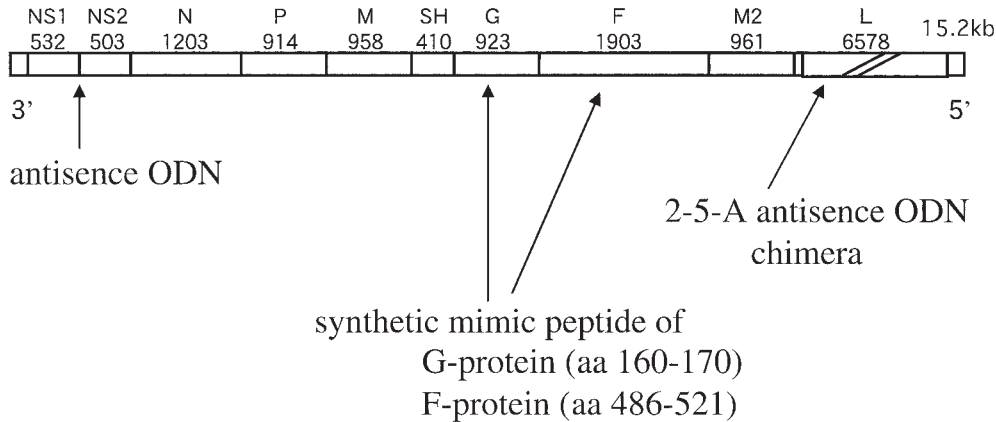


図2 RSV 遺伝子と開発中の抗 RSV 作用のあるアンチセンス剤と合成ペプチド

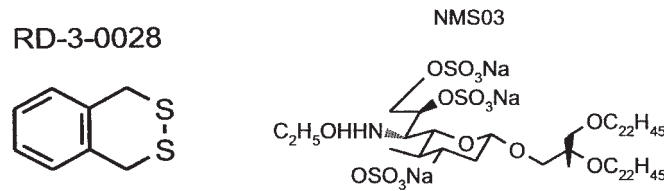


図3 研究開発中の抗 RSV 物質 RD-3-0028 (左)と NMS03 (右)の分子式

一方、以下のいくつかの種類の抗ウイルス薬は全て培養細胞や実験動物を用いた研究段階にあるものであり、パリビズマブが臨床導入され、ある程度の成果を上げた後は、その研究の勢いが幾分減じた感がある。次に順を追って説明を加える。

3. アンチセンス薬 (図2)

RSV のゲノム RNA を標的とした oligodeoxyribonucleotides (ODNs) が HEP-2 細胞におけるウイルス増殖を抑制することが確認された¹⁸⁾。NS1 と NS2 遺伝子の結合部を標的としたアンチセンス ODN は、微量でウイルス増殖を抑制するが、この反応は遺伝子配列特異的であり、標的遺伝子の開裂がみられることから、細胞の RNase H の関与が考えられている。

やはりアンチセンス薬であるが、興味ある機序を持ったものとして、アンチセンス ODN と 2'-5'-oligoadenylate (2-5-A) のキメラがある。2-5-A は IFN で処理された細胞で合成され RNase L を誘導する。この RNase L は二本鎖 RNA や、相補的な DNA と結合した RNA を効率よく切断することが知られている。つまりアンチセンス ODN と 2-5-A のキメラは、標的 (相補的) RNA に対する、2-5-A の親和性を特異的かつ効率よく増強し、標的 RNA を切断し易くすることを意図して作成された。いくつかの遺伝子が標的と

して検討されたが、RSV の L 遺伝子を標的としたものがウイルス増殖を抑制することが明らかとなった¹⁹⁾。

4. F, G 蛋白の疑似ペプチド (図2)

HIV とパラミクソウイルスは共通の機序で細胞への吸着・融合を行うとされる。HIV の膜貫通蛋白である GP41 の 2 カ所のアミノ酸配列 (DP107, DP178) はコイル状の構造を有するが、それに似せた合成ペプチドは、HIV の細胞融合活性を抑えることが明らかとなっていた。RSV についてもエンベロープ蛋白の同様なコイル状構造がコンピューター・ソフトウェアを用いて探られた。その結果、F 蛋白の膜貫通部分の HR2 (heptad repeat 2) の疑似ペプチドが合胞体形成を抑制することが明らかとなった。中でも T-118 (aa486 - 521) と呼ばれる合成ペプチドが最も効率よく合胞体形成を抑制するという²⁰⁾。同様の機序で G 蛋白の aa160 - 170 の合成ペプチドがウイルスの増殖を抑制することも明らかとなった²¹⁾。

5. Short interfering RNA (siRNA)

RNA interference による抗ウイルス効果は、RSV に対するものが初めて証明され²²⁾、引き続いて HIV を含む他のウイルスに拡大されている。30 塩基以上の dsRNA は IFN の反応を惹起し、キャップ構造を有する mRNAs 全体

表 2 開発中の抗 RSV 物質

Compound	Chemical nature	Mechanism of inhibitory action	Ref.
RFI-641	Triazine	Inhibition of syncytium formation	(27)
Provir	Plant flavanoid	Inhibition of penetration	(28)
Mizoribine	Nucleotide analogue	IMP dehydrogenase inhibitor	(29)
PM-523,1001	Polyoxometalate	Inhibition of adsorption, syncytium formation	(30)
JM-2926, 2927	Polyoxometalate	Inhibition of adsorption, penetration	(31)
RD3-0028	Benzodithiin derivative	Inhibition of late stage of RSV replication	(32)
NMSO3	Sulfated sialyl lipid	Inhibition of adsorption, penetration	(33)

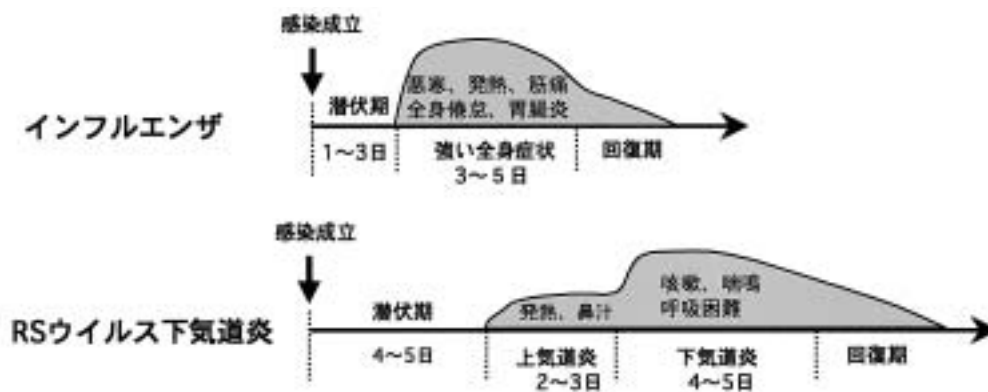


図 4 インフルエンザと RSV 下気道炎の典型的な臨床経過

の翻訳を停止させるが、21～22塩基長の anti-RSV dsRNA は毒性無く標的 RNA を特異的に破壊することが確認されている²³⁾。

RSV はパラインフルエンザやインフルエンザウイルスに比べ I 型 IFN の誘導が *in vitro*, *in vivo* の両方において弱いことが知られていたが、最近、RSV の NS1 と NS2 が共同して、IRF3 の活性化をブロックするなどして IFN システムに拮抗し、感染を有利に進めることが明らかにされた^{24, 25)}。一方、NS1 遺伝子を標的とした siRNA (siNS1) をトランスフェクトされた A549 細胞は、RSV 感染に対して IFN 関連遺伝子を高発現する様になるとともに、ウイルスの増殖に対しても抵抗性を獲得することが明らかにされた。この siNS1 を経鼻投与されたマウスでは RSV 感染に対し肺のウイルス量が減少し炎症も減弱したことから、siNS1 の抗ウイルス剤としての臨床応用の可能性が示された²⁶⁾。

6. 他の開発途中の抗ウイルス薬

その他にもいくつかの抗 RSV 物質の開発が進められている。その内の数種類について、物質名、その性格、作用機序を示す (図 3, 表 2)。何れもまだ研究段階のものである。

おわりに

ヒト化単クローン抗体を含め、多くの抗 RSV 物質が研究され、その多くは *in vitro*、更に動物実験において抗ウイルス効果が認められるものの、臨床上的効果は、ヒト化単クローン抗体：ハイブリドーマに認めるのみである。その効果も予防投与に限られ、発症後の投与では、ウイルス量を減少させるものの臨床効果は不明とされる。この事実はウイルス量を減らすことを目標とした抗ウイルス剤の開発に暗雲を投げかけるものである。

同じ呼吸器ウイルスであるインフルエンザにおいては、ウイルス量を減らすノイラミニダーゼ阻害薬が近年治療薬として臨床使用され、効果を上げている。では RSV 感染においては特異抗体を含めた抗ウイルス薬の治療薬としての使用において明らかな臨床効果が認められないのはなぜだろうか。その理由の一つとして、二つの感染症の臨床経過の違いを挙げることができよう。図 4 に両感染症の典型的な臨床経過を並列して示す。インフルエンザの場合、感染成立後 1～3 日の潜伏期を経て、突然の悪寒、高熱、全身倦怠などで発症し、3～5 日の強い全身症状の後に徐々に

軽快する。一方、RSV感染症の場合、4～5日の潜伏期の後、発熱、鼻汁、咳嗽などの上気道炎の症状で発症する。約70%の症例は上気道炎のみで数日で軽快するが、残り30%では、2～3日後、感染が下気道に及び、咳嗽の増強、喘鳴、更には呼吸困難などの下気道炎（気管支炎、細気管支炎、肺炎）の症状を呈してくる。それらは更に数日～1週間の経過で快方に向かう。

次に、治療としての抗ウイルス薬が投与されるタイミングについて考えてみる。インフルエンザの場合、発症後48時間以内の投与開始が、効果発現に必要とされる。つまり感染成立後5日以内に投薬が開始される。一方、RSV感染症の場合、上気道炎症状のみでは、他の多くの呼吸器ウイルス感染症との区別は難しく、外来におけるRSV抗原迅速診断の保険適応もない。よってこの時点でRSV感染症と診断され、抗ウイルス薬が投与されることは通常無い。尤も約70%の症例は上気道炎のみで軽快することから、この時点で一律に抗ウイルス薬の投与を行うことは許容されないであろう。残りの30%が上気道炎の後、典型的な下気道炎を発症し、RSV感染症の診断を受けることになる。この時点では感染成立後既に10日近く経過しており、体内ではかなりのウイルス増殖があり、それに伴うサイトカインカインストームが完成していると考えられる。これがこの時点での抗ウイルス薬の臨床上的効果が明らかでない一因であろう。RSV感染症の場合、ウイルス量を減じることを目的とした抗ウイルス薬の開発は、サイトカインストームを抑えることを主眼としたものに変えていくなど、方向の転換が今後必要かもしれない。

引用文献

- 1) Greenough A: Respiratory syncytial virus infection: clinical features, management, and prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med* 8: 214-217, 2002
- 2) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 289: 179-186, 2003.
- 3) 浅沼秀臣, 新飯田裕一, 堤 裕幸。アンケート調査によるRSウイルス感染症入院例の検討。日小児会誌 108 : 395-400, 2004.
- 4) 西條政幸, 滝本昌俊, 高橋庸二: 北海道における小児の下気道感染症に関する疫学的研究。特に respiratory syncytial virus 感染症に注目して。感染症学雑誌 68: 1-7, 1999.
- 5) Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA, Walsh EE, Freeman MW, Golenbock DT, Anderson LJ, Finberg RW.: Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nature Immunol* 1: 398-401, 2000.
- 6) Takeuchi R, Tsutsumi H, Osaki M, Haseyama K, Mizue N, Chiba S.: Respiratory syncytial virus infection of human alveolar epithelial cells enhances interferon regulatory factor 1 and interleukin-1 β -converting enzyme gene expression but does not cause apoptosis. *J Virol* 72: 4498-4502, 1998.
- 7) Tsutsumi H, Takeuchi R, Osaki M, Seki K, Chiba S.: Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells enhances inducible nitric oxide synthase gene expression. *J Leukoc Biol* 66: 99-104, 1999.
- 8) Stark JM, Khan AM, Chiappetta CL, Xue H, Alcorn JL, Colasurdo GN.: Immune and functional role of nitric oxide in a mouse model of respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 191: 387-395, 2005.
- 9) 堤 裕幸 RSウイルス感染症の疫学と病態および対策。小児感染免疫 15 : 254-260, 2003.
- 10) Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang S-C, Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC, Young JF.: Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 176: 1215-1224, 1997.
- 11) The Impact-RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531-537, 1998.
- 12) The Palivizumab Outcomes Study Group: Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000 - 2001: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 35: 484-489, 2003.
- 13) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM, Cardiac Synagis Study Group: Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatrics* 143: 532-540, 2003.
- 14) Malley R, De Vincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, Sanchez PJ, Jafri H, Balsley J, Carlin D, Buckingham S, Vernacchio L, Ambrosino DM: Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 178: 1555-1561, 1998.
- 15) Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K: Early ribavirin treatment of bronchiolitis- Effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 122: 935-939, 2002.
- 16) Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J.: Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 829-834, 1999.
- 17) Bisgaard H.: A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 379-383, 2003.
- 18) Jairath A, Vargas PB, Hamlin HA, Field AK, Kilkuskie RE.: Inhibition of respiratory syncytial virus replication by antisense oligodeoxyribonucleotides. *Antivir*

- Res 33: 201-213, 1997.
- 19) Barnard DL, Sidwell PW, Xiao W, Player MR, Adah SA, Torrence PF.: 2-5A-DNA conjugate inhibition of respiratory syncytial virus replication: effects of oligonucleotide structure modifications and RNA target site selection. *Antivir Res* 41: 119-134, 1999.
 - 20) Lambert DM, Barney S, Lambert AL, Guthrie K, Medinas R, Davis DE, Bucy T, Erickson J, Merutka G, Petteway SR Jr.: Peptides from conserved region of paramyxovirus fusion proteins are potent inhibitors of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 2186-2191, 1996.
 - 21) Ryan C, MO J, Sghlesinger J.: Antiviral activity of peptide with sequences related to the cytoplasmic domain of the respiratory syncytial virus glycoproteins. *Antivir Chem Chemother* 6: 391-397, 1995.
 - 22) Bitko V, Barik S.: Phenotypic silencing of cytoplasmic genes using sequence-specific double-stranded short interfering RNA and its application in the reverse genetics of wild type negative-strand RNA viruses. *BMC Microbiol* 1: 34, 2001.
 - 23) Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T.: Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 411: 494-498, 2001.
 - 24) Bossert B, Conzelmann KK.: Respiratory syncytial virus (RSV) nonstructural (NS) proteins as host range determinants: a chimeric bovine RSV with NS genes from human RSV is attenuated in interferon-competent bovine cells. *J Virol* 76: 4287-4293, 2002.
 - 25) Bossert B, Marozin S, Conzelmann KK.: Nonstructural proteins NS1 and NS3 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 77: 8661-8668, 2003.
 - 26) Zhang W, Yang H, Kong X, Mohapatra S, J-Vergara HS, Hellermann G, Behera S, Singam R, Lockey RF, Mohapatra SS.: Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nature Medicine* 11: 56-62, 2005.
 - 27) Huntley CC, Weiss WJ, Gazumyan A, Buklan A, Feld B, Hu W, Jones TR, Murphy T, Nikitenko AA, O'Hara B, Prince G, Quartuccio S, Raifeld YE, Wyde P, O'Connell JF.: RFI-641, a potent respiratory syncytial virus inhibitor. *Antimicrob Agent Chemother* 46: 841-847, 2002.
 - 28) Barnard DL, Huffman JH, Meyaerson LR, Sidwell RW.: Mode of inhibition of RSV by a plant flavonoid, SP-303. *Chemotherapy* 39: 212-217, 1993.
 - 29) Kosugi Y, Saito Y, Mori S, Watanabe J, Baba M, Shigeta S.: Antiviral activities of mizoribine and other inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors against several ortho- and paramyxoviruses. *Antivir Chem Chemther* 5: 366-371, 1994.
 - 30) Shigeta S, Mori S, Watanabe J, Yamase T, Schinazi RF.: In vitro anti-myxovirus activity and mechanism of anti-influenza activity of polyoxometalates PM-504 and PM-523. *Antivir Chem Chemther* 7: 346-352, 1996.
 - 31) Barnard DL, Hill CL, Gage T, Matheson JE, Huffman JH, Sidwell RW, Otto MI, Schinazi RF.: Potent inhibition of respiratory syncytial virus by polyoxometalates of several structure classes. *Antivir Res* 34: 27-37, 1997.
 - 32) Sudo K, Watanabe W, Konno K, Sato R, Kajiyashiki T, Shigeta S, Yokota T.: Efficacy of DR3-0028 aerosol treatment against respiratory syncytial virus infection in immunosuppressed mice. *Antimicrob Agent Chemother* 43: 752-757, 1999.
 - 33) Kimura K, Mori S, Tomita K, Ohno K, Takahashi K, Shigeta S, Terada M.: Antiviral activity of NMSO3 against respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo. *Antivir Res* 47: 41-51, 2000.

Respiratory syncytial virus

Tsutsumi Hiroyuki

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine

S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan

E mail: tsutsumi@sapmed.ac.jp

Human respiratory syncytial virus (RSV) is the most common worldwide cause of lower respiratory tract infections (LRI) in infants less than 6 months of age. The prophylaxis against RSV infection by vaccination has been unsuccessful because of its adverse effects. As antiviral drug, ribavirin spray (aerosol) had been used clinically and reduces the amount of virus load, without reducing the necessity of symptomatic therapy and the duration of hospitalization. Therefore RSV LRI has been treated mainly symptomatically. Recently humanized anti-RSV F protein monoclonal antibody was developed and prescribed for prevention in high-risk infants such as premature ones and those with chronic lung and congenital heart diseases. It reduced the incidence of hospitalization significantly. It has been introduced in clinical use in Japan following to Western countries. On the other hand, a number of anti-RSV drugs have now been investigation; however, no valuable drugs for clinical use have been yet developed.