

# 1. 麻疹ウイルスのトロピズムと培養細胞への馴化

大野 真治, 柳 雄介

九州大学大学院医学研究院ウイルス学

麻疹ウイルスは、パラミクソウイルス科モルビリウイルス属のウイルスである。病原性を持つ麻疹ウイルスは、ヒトの Signaling Lymphocyte Activating Molecule (SLAM) をレセプターとして利用する。SLAM は未熟胸腺細胞、活性化リンパ球や成熟樹状細胞などの免疫系細胞に主に発現しており、麻疹ウイルスのリンパ組織指向性とよく一致する。一方、ワクチン株などの実験室株は H 蛋白のアミノ酸に変化が生じることにより SLAM のほかに CD46 をレセプターとして利用できるようになっている。また、SLAM や CD46 以外にも麻疹ウイルスのレセプターが存在することを示唆する報告がなされている。本稿では、麻疹ウイルスレセプターとトロピズムおよび培養細胞への馴化のメカニズムについて論じる。

## はじめに

麻疹は小児の代表的な熱性疾患であり、10～14日間の潜伏期を経て発熱、咳漱や特徴的な発疹といった臨床症状を認める。麻疹は免疫抑制を伴うために、中耳炎や肺炎などの細菌による2次感染を高頻度に合併する。効果的なワクチンの普及により先進諸国では根絶されつつあるが、現在でも発展途上国を中心におよそ50万人が麻疹により死亡している。

麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科モルビリウイルス属のウイルスであり、1本鎖のマイナスの極性を持ったRNAをゲノムとして持つエンベロップウイルスである。ゲノム上にはN、P、M、F、H、Lの6つの遺伝子が存在し、P遺伝子上にはさらに非構造蛋白であるV蛋白とC蛋白がコードされている。ウイルスのエンベロップ上にはH蛋白とF蛋白が存在し、それぞれレセプター分子との結合、pH非依存性のウイルスエンベロップ-細胞膜の融合の機能を持っている。また、L蛋白は、N蛋白やP蛋白と複合体を形

成し、ポリメラーゼ活性を示す<sup>17)</sup>。

ウイルスが細胞で増殖できるかどうかは、一般的に細胞のウイルスに対する感受性(レセプター分子の有無)と許容性(細胞内環境)によって規定される。

## 麻疹ウイルスレセプター

麻疹ウイルスのレセプターとして現在、CD46とSLAM (Signaling Lymphocyte Activating Molecule : CD150)の存在が知られている(図1)。

### 1. CD46

CD46はヒトでは赤血球を除くすべての有核細胞に存在し、I因子の活性を補助し、C3bとC4bを分解することにより補体の活性化を抑制している<sup>33)</sup>。細胞外ドメインである4つのShort Consensus Repeat (SCR)とセリン/スレオニン/プロリンに富む領域(STP領域)、細胞膜貫通領域と細胞内領域により構成される分子である。alternative splicingのために、3種類のSTP領域と2種類の細胞内領域が存在することが知られている<sup>20,48)</sup>。麻疹ウイルスはCD46の細胞膜から最外側にあるSCR1とSCR2を用いて細胞に感染することが明かにされている<sup>19,34)</sup>。CD46は、麻疹ウイルス以外にもヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)やB群アデノウイルスのレセプター分子として機能することが知られている<sup>16,51,53)</sup>。近年、CD46は補体の制御だけでなくインターフェロンの誘導や<sup>21)</sup>、抗原提示<sup>7,50)</sup>、調節性T細胞への分化誘導<sup>23)</sup>などの免疫調節分子としての機能が存在することも明かにされている。

## 連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

九州大学大学院医学研究院ウイルス学

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

TEL : 092-642-6138

FAX : 092-642-6140

E-mail : soono@virology.med.kyushu-u.ac.jp

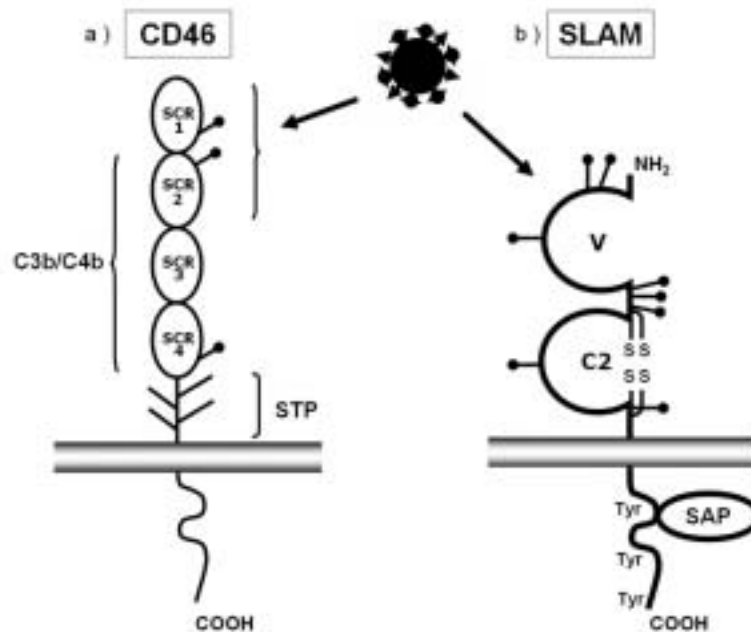


図1 麻疹ウイルスレセプター

麻疹ウイルスのレセプターとしてCD46とSLAMが知られている。a) CD46はN糖鎖修飾を受ける4つのShort Consensus Repeat (C)とO糖鎖修飾を受けるセリン/スレオニン/プロリンに富む領域(STP)を細胞外ドメインとして持つ。麻疹ウイルスはCD46のSCR1-SCR2に結合し、補体C3・C4はSCR2-SCR4と結合する。b) SLAMはN糖鎖修飾を受けるVとC2の2つの免疫グロブリンスーパーファミリードメインを持つ。麻疹ウイルスはSLAMのV領域を介して細胞に感染することが明かにされている。

## 2. SLAM

SLAMは未熟胸腺細胞、活性化したB細胞やT細胞<sup>9,57</sup>、成熟樹状細胞<sup>44</sup>、単球<sup>37</sup>などの免疫系細胞に発現しており、活性化の際の補助刺激因子として働いている<sup>3</sup>。近年、血小板<sup>40</sup>やマウスの造血幹細胞<sup>24</sup>にも発現していることが明かにされた。SLAMは、VとC2の2つの免疫グロブリンスーパーファミリードメインと膜貫通領域、細胞内領域により構成されている<sup>10,56</sup>。細胞内領域にはSLAM-associated protein (SAP)やEWS-activated transcript 2 (EAT-2)が結合する。SLAMは自分自身がリガンドであり<sup>36</sup>、CD4陽性細胞では活性化刺激を受けるとSAPを介してFynTキナーゼにより細胞内領域のチロシン残基がリン酸化を受ける。リン酸化されたチロシン残基にDok1などのアダプター分子が結合し、Protein kinase C theta (PKC- $\theta$ )を活性化することによってインターロイキン-4や13といったTh2サイトカインを誘導することが報告されている<sup>6,8,14,29,30,56,67</sup>。

私たちは、ヒトSLAMの麻疹ウイルスレセプターとしての機能はVドメインが担っていること、マウスのSLAMは麻疹ウイルスのレセプターとして機能しないが、60、61、63番目のアミノ酸をそれぞれヒトSLAMにみられるイソロイシン、ヒスチジン、バリンに置換することによりレセ

プターとして機能できることを明らかにした<sup>45,47</sup>。

### レセプターによるウイルスのトロピズムと馴化

1954年にヒトの腎臓の初代培養細胞を用いて麻疹ウイルス(Edmonston株)がはじめて分離され<sup>13</sup>、このウイルスを基に現在のワクチンが作製されている。その後は、ウイルスの分離は初代培養細胞の代わりにVero細胞などの細胞株を用いるようになったが、分離効率が悪く、サルに対する病原性も消失するという問題点があった<sup>26,60</sup>。1990年に小船らは、マーマセットのB細胞をEpstein-Barrウイルスで不死化したB95-8細胞のサブラインであるB95a細胞を用いることによって、病原性を保ったまま、きわめて高い効率で麻疹ウイルスを分離することができるという画期的な報告を行った<sup>26</sup>。

1993年にEdmonston株や実験室株のレセプターがCD46であることが明かにされたが<sup>12,41</sup>、CD46はヒトではほぼすべての有核細胞に発現しているため、麻疹ウイルスのリンパ組織指向性を説明することが出来なかった。また、B細胞株を用いて麻疹患者から分離したウイルスは一部の細胞株にしか感染しなかったことからCD46以外のレセプター分子の存在が示唆されていた<sup>2,52,63</sup>。

2000年に、私たちはVSVシュードタイプウイルスを用いた発現クローニングによって麻疹ウイルスの臨床分離株

のレセプター分子がヒトの SLAM であることを明らかにした<sup>64)</sup>。SLAM の分布は麻疹患者でのウイルスのトロピズムと非常によく合致する。興味深いことに、SLAM は臨床分離株だけでなく、Edmonston 株を含めた実験室株のレセプターとしても機能する<sup>62,64)</sup>。また、イヌジステンパーウイルスやリンダーベストウイルスもそれぞれイヌ・ウシの SLAM をレセプター分子として用いることから、SLAM をレセプター分子として利用することがモルビリウイルス属のウイルスの特徴のひとつであると考えられる<sup>65)</sup>。

本来 SLAM をレセプター分子として使用する麻疹ウイルスはどのようにして CD46 を利用できるようになるのだろうか？ Vero 細胞を用いて分離されたウイルスと B 細胞株を用いて分離されたウイルスの H 遺伝子の配列の比較から、481 番目のアスパラギン (N) がチロシン (Y) へと置換が生じていることが明らかとなり、B 細胞株で分離されたウイルスの H 蛋白に N481Y 変異を導入することによって CD46 への結合能を獲得できるということが報告された。また、N481Y 変異を導入した臨床分離株の H 蛋白は F 蛋白を同時に発現させることにより CD46 を用いた細胞融合を起こすことが可能であった<sup>5,31,43,52,71)</sup>。また、481 番目のアミノ酸がアスパラギンであっても 546 番目のアミノ酸がセリンからグリシンへの置換が生じることによって CD46 をレセプターとして利用できることが明かにされた<sup>32,49)</sup>。

H 蛋白に突然変異を導入する手法で、2つの研究グループによって SLAM との相互作用に重要な H 蛋白上のアミノ酸残基が明かにされた。麻疹ウイルスの H 蛋白の立体構造は明かにされてはいないが、すでに立体構造が解明されている麻疹ウイルスと同じパラミクソウイルス科のウイルスであるニューカッスル病ウイルスの HN 蛋白を基にモデルが構築されている。このモデルから H 蛋白は 6つの  $\beta$  シート構造が中心軸をプロペラ状に取り囲むような形状を取っており、SLAM との相互作用に関係するアミノ酸群は 5 番目の  $\beta$  シートに、CD46 との相互関係に関与する 481、546 番目のアミノ酸はそれぞれ 4 番目と 5 番目の  $\beta$  シートに存在することが明かにされた<sup>35,70)</sup>。

しかし、僅か 1 アミノ酸残基の違いにより CD46 を利用できるようになるにもかかわらず、また生体内では CD46 陽性細胞のほうが圧倒的に多いにもかかわらず、麻疹患者から分離されるウイルスのほとんどは CD46 をレセプターとして利用することが出来ない<sup>26,46)</sup>。この理由として、CD46 を利用する麻疹ウイルスの感染では CD46 がダウンレギュレーションを受ける結果、感染細胞が補体により除去されるという報告もあるが<sup>11)</sup>、CD46 以外にも CD55 や CD59 などの補体制御因子がほとんどの細胞に発現していることから<sup>38)</sup>、生体内での現象を反映しているかどうかは不明である。私たちは臨床分離株の H 蛋白に N481Y 変異を導入しただけでは CD46 を介した細胞融合能を獲得しても、CD46 のダウンレギュレーションは起こらないことを

報告した<sup>71)</sup>。また、N481Y 変異を単独で導入した臨床分離株ウイルスは、Edmonston 株の H 蛋白を持つ臨床分離株ウイルスに比べて CD46 の利用効率が低いというデータを得ている<sup>54)</sup>。これらのことから、生体内で麻疹ウイルスの H 蛋白に N481Y 置換が生じただけでは CD46 へのアフィニティーが低く、SLAM のみを利用する場合に比べて有利に作用しないために、CD46 を使うウイルスは検出されないと考えられる。

麻疹患者体内でのウイルス感染細胞の大部分は SLAM の発現により説明することが出来る。しかし、SLAM は発現していないと考えられている呼吸上皮、血管内皮や神経細胞などの非リンパ系細胞にもウイルスが感染することが病理学的に証明されている<sup>15,25,55,59)</sup>。私たちは臨床分離株を基にした EGFP 発現組換えウイルスが、SLAM を用いたときの 100 から 1000 分の 1 の低頻度ではあるものの CD46 も SLAM も介さない感染を起こしうることを報告した<sup>18)</sup>。また、他のグループもヒトの呼吸上皮や血管内皮の初代培養細胞を用いて、もっぱら SLAM をレセプターとして使用するウイルス株が SLAM や CD46 非依存性の感染をおこすことを報告している<sup>1,61)</sup>。これらのことは CD46 や SLAM 以外の第 3 のレセプター分子が存在する可能性を示唆している。

#### 細胞内環境によるウイルスのトロピズムと馴化

麻疹ウイルスの細胞トロピズムはエントリー以降のステップによっても影響を受ける。たとえばマウスの細胞ではレセプター分子を発現させた場合でも、転写・翻訳や出芽の各ステップでウイルスの感染サイクルが障害されているという報告がなされている<sup>27,68,69)</sup>。

Kouomou らは末梢血リンパ球で分離した臨床分離株のウイルスを Vero 細胞で継代した場合、H 蛋白や F 蛋白のアミノ酸置換がなくても Vero 細胞で効率よく増殖できるようになることを報告している<sup>28)</sup>。宮嶋らは同一麻疹患者から B95a 細胞と Vero 細胞で分離したウイルス株を比較すると M 蛋白や P 蛋白にアミノ酸残基の置換が生じており、臨床分離株の H 蛋白を持つ組換えウイルスにこれらのアミノ酸置換を導入すると SLAM を持たない Vero 細胞での増殖が可能であることを報告している<sup>39)</sup>。また、私たちは、Edmonston 株の M 蛋白もしくは L 蛋白を持つ組換え野性株麻疹ウイルスは Vero 細胞で効率的な増殖が可能であることを報告した<sup>58)</sup>。

効率のよいレセプターがないにもかかわらず、なぜこれらの麻疹ウイルスは Vero 細胞で増殖できるのであろうか？ Bankamp らはワクチン株の L 蛋白のポリメラーゼ活性は野生株の 8 から 11 倍も高くなっていること、leader 配列の 26 番目と 42 番目の塩基が臨床分離株に見られるウリジンからワクチン株ではそれぞれアデニンとグアニンに置換されることにより転写効率が高まっていることを報告してい

る<sup>4)</sup>。また、小船らは B95a 細胞分離株より Vero 細胞分離株のほうが培養上清中に放出されるウイルス量が多いという報告を行っている<sup>26)</sup>。これらのことから、麻疹ウイルスは効率のよいレセプターを利用できない場合には転写や出芽の効率を高めることによって生存を図ったと考えることが出来る。

一方で、Edmonston 株の L 蛋白を持つ組換えウイルスは親株の組換えウイルスに比べて B95a 細胞での増殖は不良であった<sup>58)</sup>。竹田らは麻疹患者から Vero 細胞を用いて分離したウイルスは、B95a 細胞を用いて分離したウイルスよりも B95a 細胞での増殖が悪く、その原因は前者の B95a 細胞での転写効率が低いためであると報告している<sup>60)</sup>。また、上島らは AIK-C 株を Vero 細胞で 8 継代することにより生じたアミノ酸変異のほとんどは、野生型 Edmonston 株のもつアミノ酸への置換であったと報告している<sup>66)</sup>。これらのことは、麻疹ウイルスがある細胞に馴化する場合、その細胞での増殖に最適な変異を持つ株が選択されることを示唆する。

以上述べたことから麻疹ウイルスの上皮系細胞への馴化のモデルを考えてみると以下のようになると思われる。麻疹ウイルスは本来のレセプター分子であるヒト SLAM を優先的に使用するが、SLAM が存在しない場合には正体が解明されていないエンター効率の低いレセプターを使用し細胞に感染することが可能である。効率の悪い感染を克服

するために、L 蛋白や P 蛋白などに変異が蓄積しこれらの細胞での増殖能や出芽効率が高まる。もしくは、H 蛋白に 481 番目のアミノ酸置換が挿入され CD46 の利用が可能になると考えられる。継代を繰り返すことにより使用した細胞に合わせて H 蛋白が効率よく CD46 を利用できるようになり、さらに他の蛋白に変異が加わることによって、ある細胞での増殖に最適なウイルスに変化していくと考えられる (図 2)。

ウイルスの増殖はインターフェロン (IFN) によっても影響を受ける。I 型 IFN は RIG-I や MDA-5 などの二本鎖 (ds) RNA 結合蛋白が細胞内の dsRNA を認識したり、Toll-like 受容体が細胞外の dsRNA や一本鎖 RNA などを認識したりすることが刺激となって分泌される<sup>22)</sup>。Naniche らは、ワクチン株は末梢白血球や B 細胞株で分離されたウイルス株に比べて I 型 IFN 産生能が高かったという報告を行っている<sup>42)</sup>。ワクチン株の高い I 型 IFN 産生能は L 蛋白や leader 配列の変異によって転写能力が高まることにより細胞内の dsRNA 量がより多くなるためであると考えられる。また、麻疹ウイルスの感染により CD46 の細胞内ドメイン依存性に I 型 IFN の誘導が起こるという興味深い報告もある<sup>21)</sup>。したがって、高い I 型 IFN 産生能のために、生体内ではワクチン株は弱毒型の表現型をとっている可能性が考えられる。

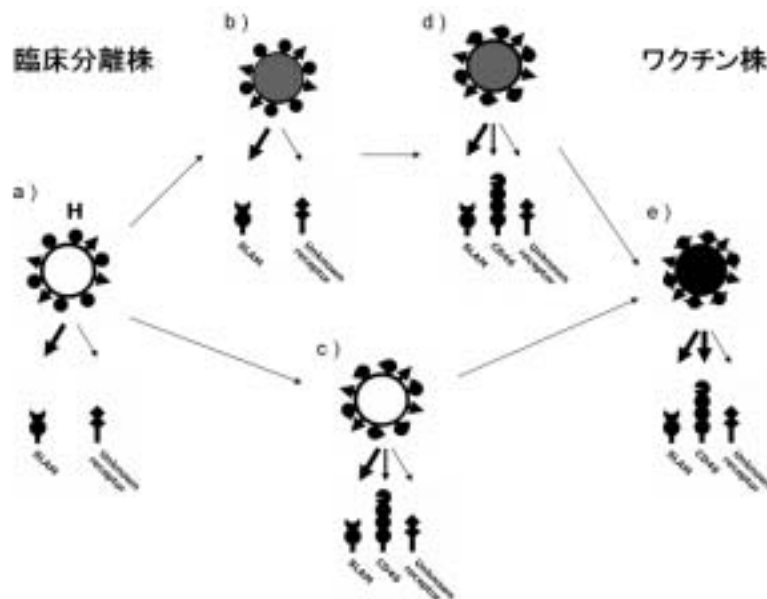


図 2 上皮系細胞への馴化モデル

a) 臨床分離株はもっぱら SLAM のみをレセプターとして利用するが、未知のレセプターを介して低効率ながらも SLAM, CD46 非依存性の感染を起こすことが出来る。b) H 蛋白は変化させずに、低効率の感染を補うために転写・複製・出芽の効率を増加させる。もしくは c) H 蛋白に N481Y 変異などが入ることによって低効率ながらも CD46 を利用することが出来るようになる。d) 継代を反復することにより H 蛋白が CD46 を利用できるように変化する。e) 多くの継代を繰り返すことで、CD46 を効率よく使え、培養細胞ではよく増殖するが、病原性は失ったワクチン株が樹立される。

## おわりに

本来 SLAM を最も効率的に利用する麻疹ウイルスの臨床分離株がどのようにして非リンパ系の細胞に馴化していったかについて考察を行った。馴化の過程で、SLAM より多種類の細胞が発現する CD46 をレセプター分子として使えるように H 蛋白を変化させ、ポリメラーゼ機能や leader 配列を変化させることにより転写効率を高めるなどの戦略をウイルスは採用してきた。この戦略によってウイルスは強毒化するように一見思われるが、実際には生体内では病原性を示すことはない。この事実はウイルスの表現型を評価するには個体レベルでの解析が必要であることを示している。我々は SLAM の麻疹ウイルスレセプターとしての機能ドメインである V ドメインを組み込んだ遺伝子改変マウスを作製し解析を進めており、麻疹ウイルスの病原性の解明につなげたいと考えている。

## 文 献

- 1) Andres O, Obojes K, Kim KS, ter Meulen V and Schneider-Schaulies J.: CD46- and CD150-independent endothelial cell infection with wild-type measles viruses., *J Gen Virol*, 84, 1189-97, 2003.
- 2) Auwaerter PG, Rota PA, Elkins WR, Adams RJ, DeLozier T, Shi Y, Bellini WJ, Murphy BR and Griffin DE. : Measles virus infection in rhesus macaques: altered immune responses and comparison of the virulence of six different virus strains., *J. Infect. Dis.*, 180, 950-8, 1999.
- 3) Aversa G, Carballido J, Punnonen J, Chang CC, Hauser T, Cocks BG and De Vries JE. : SLAM and its role in T cell activation and Th cell responses., *Immunol Cell Biol.*, 75, 202-5, 1997.
- 4) Bankamp B, Kearney SP, Liu X, Bellini WJ and Rota PA. : Activity of polymerase proteins of vaccine and wild-type measles virus strains in a minigenome replication assay., *J Virol*, 76, 7073-81, 2002.
- 5) Bartz R, Brinckmann U, Dunster LM, Rima B, ter Meulen V and Schneider-Schaulies J. : Mapping amino acids of the measles virus hemagglutinin responsible for receptor (CD46) downregulation., *Virology*, 224, 334-7, 1996.
- 6) Cannons JL, Yu LJ, Hill B, Mijares LA, Dombroski D, Nichols KE, Antonellis A, Koretzky GA, Gardner K and Schwartzberg PL. : SAP regulates T(H)2 differentiation and PKC-theta-mediated activation of NF-kappaB1., *Immunity*, 21, 693-706, 2004.
- 7) Cardoso AI, Beauverger P, Gerlier D, Wild TF and Rabourdin-Combe C. : Formaldehyde inactivation of measles virus abolishes CD46-dependent presentation of nucleoprotein to murine class I-restricted CTLs but not to class II-restricted helper T cells., *Virology*, 212, 255-8, 1995.
- 8) Chan B, Lanyi A, Song HK, Griesbach J, Simarro-Grande M, Poy F, Howie D, Sumegi J, Terhorst C and Eck MJ. : SAP couples Fyn to SLAM immune receptors., *Nat Cell Biol*, 5, 155-60, 2003.
- 9) Cocks BG, Chang CC, Carballido JM, Yssel H, de Vries JE and Aversa G. : A novel receptor involved in T-cell activation., *Nature*, 376, 260-3, 1995.
- 10) Davis SJ, Ikemizu S, Wild MK and van der Merwe PA. : CD2 and the nature of protein interactions mediating cell-cell recognition., *Immunol Rev*, 163, 217-36, 1998.
- 11) Devaux P, Christiansen D, Plumet S and Gerlier D. : Cell surface activation of the alternative complement pathway by the fusion protein of measles virus., *J Gen Virol*, 85, 1665-73, 2004.
- 12) Dorig RE, Marcil A, Chopra A and Richardson CD. : The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain)., *Cell*, 75, 295-305, 1993.
- 13) Enders JF and Peebles TC. : Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles., *Proc Soc Exp Biol Med*, 86, 277-86, 1954.
- 14) Engel P, Eck MJ and Terhorst C. : The SAP and SLAM families in immune responses and X-linked lymphoproliferative disease., *Nat Rev Immunol*, 3, 813-21, 2003.
- 15) Esolen LM, Takahashi K, Johnson RT, Vaisberg A, Moench TR, Wesselingh SL and Griffin DE. : Brain endothelial cell infection in children with acute fatal measles., *J Clin Invest*, 96, 2478-81, 1995.
- 16) Gaggar A, Shayakhmetov DM and Lieber A. : CD46 is a cellular receptor for group B adenoviruses., *Nat Med*, 9, 1408-12, 2003.
- 17) Griffin DE. : Measles Virus, p1401-41. In Knipe DM, Howley PM, Lamb RA, Martin MA, Roizman B and Straus SE (ed.), *Fields Virology*, 4th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, 2001.
- 18) Hashimoto K, Ono N, Tatsuo H, Minagawa H, Takeda M, Takeuchi K and Yanagi Y. : SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein., *J Virol*, 76, 6743-9, 2002.
- 19) Iwata K, Seya T, Yanagi Y, Pesando JM, Johnson PM, Okabe M, Ueda S, Ariga H and Nagasawa S. : Diversity of sites for measles virus binding and for inactivation of complement C3b and C4b on membrane cofactor protein CD46., *J Biol Chem*, 270, 15148-52, 1995.
- 20) Johnstone RW, Russell SM, Loveland BE and McKenzie IF. : Polymorphic expression of CD46 protein isoforms due to tissue-specific RNA splicing., *Mol Immunol*, 30, 1231-41, 1993.
- 21) Katayama Y, Hirano A and Wong TC. : Human receptor for measles virus (CD46) enhances nitric oxide production and restricts virus replication in mouse macrophages by modulating production of alpha/beta interferon., *J Virol*, 74, 1252-7, 2000.
- 22) Kawai T and Akira S. : Innate immune recognition of viral infection., *Nat Immunol*, 7, 131-7, 2006.
- 23) Kemper C, Chan AC, Green JM, Brett KA, Murphy KM and Atkinson JP. : Activation of human CD4+ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype., *Nature*, 421, 388-92, 2003.
- 24) Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C and Morrison SJ. : SLAM family receptors distin-

- guish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells., *Cell*, 121, 1109-21, 2005.
- 25) Kimura A, Tosaka K and Nakao T. : Measles rash. I. Light and electron microscopic study of skin eruptions., *Arch Virol*, 47, 295-307, 1975.
  - 26) Kobune F, Sakata H and Sugiura A. : Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus., *J Virol*, 64, 700-5, 1990.
  - 27) Korte-Sarfaty J, Pham VD, Yant S, Hirano A and Wong TC. : Expression of human complement regulatory protein CD46 restricts measles virus replication in mouse macrophages., *Biochem Biophys Res Commun*, 249, 432-7, 1998.
  - 28) Koumou DW and Wild TF. : Adaptation of wild-type measles virus to tissue culture., *J Virol*, 76, 1505-9, 2002.
  - 29) Latour S, Gish G, Helgason CD, Humphries RK, Pawson T and Veillette A. : Regulation of SLAM-mediated signal transduction by SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product., *Nat Immunol*, 2, 681-90, 2001.
  - 30) Latour S, Roncagalli R, Chen R, Bakinowski M, Shi X, Schwartzberg PL, Davidson D and Veillette A. : Binding of SAP SH2 domain to FynT SH3 domain reveals a novel mechanism of receptor signalling in immune regulation., *Nat Cell Biol*, 5, 149-54, 2003.
  - 31) Lecouturier V, Fayolle J, Caballero M, Carabana J, Celma ML, Fernandez-Munoz R, Wild TF and Buckland R. : Identification of two amino acids in the hemagglutinin glycoprotein of measles virus (MV) that govern hemadsorption, HeLa cell fusion, and CD46 downregulation: phenotypic markers that differentiate vaccine and wild-type MV strains., *J Virol*, 70, 4200-4, 1996.
  - 32) Li L and Qi Y. : A novel amino acid position in hemagglutinin glycoprotein of measles virus is responsible for hemadsorption and CD46 binding., *Arch Virol*, 147, 775-86, 2002.
  - 33) Liszewski MK, Post TW and Atkinson JP. : Membrane cofactor protein (MCP or CD46): newest member of the regulators of complement activation gene cluster., *Annu Rev Immunol*, 9, 431-55, 1991.
  - 34) Manchester M, Valsamakis A, Kaufman R, Liszewski MK, Alvarez J, Atkinson JP, Lublin DM and Oldstone MB. : Measles virus and C3 binding sites are distinct on membrane cofactor protein (CD46)., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 2303-7, 1995.
  - 35) Masse N, Ainouze M, Neel B, Wild TF, Buckland R and Langedijk JP. : Measles virus (MV) hemagglutinin: evidence that attachment sites for MV receptors SLAM and CD46 overlap on the globular head., *J Virol*, 78, 9051-63, 2004.
  - 36) Mavaddat N, Mason DW, Atkinson PD, Evans EJ, Gilbert RJ, Stuart DI, Fennelly JA, Barclay AN, Davis SJ and Brown MH. : Signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) is homophilic but self-associates with very low affinity., *J Biol Chem*, 275, 28100-9, 2000.
  - 37) Minagawa H, Tanaka K, Ono N, Tatsuo H and Yanagi Y. : Induction of the measles virus receptor SLAM (CD150) on monocytes., *J Gen Virol*, 82, 2913-7, 2001.
  - 38) Miwa T and Song WC. : Membrane complement regulatory proteins: insight from animal studies and relevance to human diseases., *Int Immunopharmacol*, 1, 445-59, 2001.
  - 39) Miyajima N, Takeda M, Tashiro M, Hashimoto K, Yanagi Y, Nagata K and Takeuchi K. : Cell tropism of wild-type measles virus is affected by amino acid substitutions in the P, V and M proteins, or by a truncation in the C protein., *J Gen Virol*, 85, 3001-6, 2004.
  - 40) Nanda N, Andre P, Bao M, Clauser K, Deguzman F, Howie D, Conley PB, Terhorst C and Phillips DR. : Platelet aggregation induces platelet aggregate stability via SLAM family receptor signaling., *Blood*, 106, 3028-34, 2005.
  - 41) Nanche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Rabourdin-Combe C and Gerlier D. : Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus., *J Virol*, 67, 6025-32, 1993.
  - 42) Nanche D, Yeh A, Eto D, Manchester M, Friedman RM and Oldstone MB. : Evasion of host defenses by measles virus: wild-type measles virus infection interferes with induction of Alpha/Beta interferon production., *J Virol*, 74, 7478-84, 2000.
  - 43) Nielsen L, Blixenkrone-Moller M, Thylstrup M, Hansen NJ and Bolt G. : Adaptation of wild-type measles virus to CD46 receptor usage., *Arch Virol*, 146, 197-208, 2001.
  - 44) Ohgimoto S, Ohgimoto K, Niewiesk S, Klagge IM, Pfeuffer J, Johnston IC, Schneider-Schaulies J, Weidmann A, ter Meulen V and Schneider-Schaulies S. : The haemagglutinin protein is an important determinant of measles virus tropism for dendritic cells in vitro., *J Gen Virol*, 82, 1835-44, 2001.
  - 45) Ohno S, Seki F, Ono N and Yanagi Y. : Histidine at position 61 and its adjacent amino acid residues are critical for the ability of SLAM (CD150) to act as a cellular receptor for measles virus., *J Gen Virol*, 84, 2381-8, 2003.
  - 46) Ono N, Tatsuo H, Hidaka Y, Aoki T, Minagawa H and Yanagi Y. : Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor., *J Virol*, 75, 4399-401, 2001.
  - 47) Ono N, Tatsuo H, Tanaka K, Minagawa H and Yanagi Y. : V domain of human SLAM (CDw150) is essential for its function as a measles virus receptor., *J Virol*, 75, 1594-600, 2001.
  - 48) Post TW, Liszewski MK, Adams EM, Tedja I, Miller EA and Atkinson JP. : Membrane cofactor protein of the complement system: alternative splicing of serine/threonine/proline-rich exons and cytoplasmic tails produces multiple isoforms that correlate with protein phenotype., *J Exp Med*, 174, 93-102, 1991.
  - 49) Rima BK, Earle JA, Baczko K, ter Meulen V, Liebert UG, Carstens C, Carabana J, Caballero M, Celma ML and Fernandez-Munoz R. : Sequence divergence of measles virus haemagglutinin during natural evolution and adaptation to cell culture., *J Gen Virol*, 78, 97-106, 1997.

- 50) Rivaller P, Trescol-Biemont MC, Gimenez C, Rabourdin-Combe C and Horvat B. : Enhanced MHC class II-restricted presentation of measles virus (MV) hemagglutinin in transgenic mice expressing human MV receptor CD46., *Eur J Immunol*, 28, 1301-14, 1998.
- 51) Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G, Malnati MS, Berger EA and Lusso P. : CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6., *Cell*, 99, 817-27, 1999.
- 52) Schneider-Schaulies J, Schnorr JJ, Brinckmann U, Dunster LM, Baczko K, Liebert UG, Schneider-Schaulies S and ter Meulen V. : Receptor usage and differential downregulation of CD46 by measles virus wild-type and vaccine strains., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 3943-7, 1995.
- 53) Segerman A, Atkinson JP, Marttila M, Dennerquist V, Wadell G and Arnberg N. : Adenovirus type 11 uses CD46 as a cellular receptor., *J Virol*, 77, 9183-91, 2003.
- 54) Seki F, Takeda M, Minagawa H and Yanagi Y. : Recombinant wild-type measles virus containing a single N481Y substitution in its haemagglutinin cannot use receptor CD46 as efficiently as that having the haemagglutinin of the Edmonston laboratory strain., *J Gen Virol*, 87, 1643-48, 2006.
- 55) Sidhu MS, Crowley J, Lowenthal A, Karcher D, Menonna J, Cook S, Udem S and Dowling P. : Defective measles virus in human subacute sclerosing panencephalitis brain., *Virology*, 202, 631-41, 1994.
- 56) Sidorenko SP and Clark EA. : The dual-function CD150 receptor subfamily: the viral attraction., *Nat Immunol*, 4, 19-24, 2003.
- 57) Sidorenko SP and Clark EA. : Characterization of a cell surface glycoprotein IPO-3, expressed on activated human B and T lymphocytes., *J Immunol*, 151, 4614-24, 1993.
- 58) Tahara M, Takeda M and Yanagi Y. : Contributions of matrix and large protein genes of the measles virus edmonston strain to growth in cultured cells as revealed by recombinant viruses., *J Virol*, 79, 15218-25, 2005.
- 59) Takahashi H, Umino Y, Sato TA, Kohama T, Ikeda Y, Iijima M and Fujisawa R. : Detection and comparison of viral antigens in measles and rubella rashes., *Clin Infect Dis*, 22, 36-9, 1996.
- 60) Takeda M, Kato A, Kobune F, Sakata H, Li Y, Shioda T, Sakai Y, Asakawa M and Nagai Y. : Measles virus attenuation associated with transcriptional impediment and a few amino acid changes in the polymerase and accessory proteins., *J Virol*, 72, 8690-6, 1998.
- 61) Takeuchi K, Miyajima N, Nagata N, Takeda M and Tashiro M. : Wild-type measles virus induces large syncytium formation in primary human small airway epithelial cells by a SLAM(CD150)-independent mechanism., *Virus Res*, 94, 11-6, 2003.
- 62) Tanaka K, Minagawa H, Xie MF and Yanagi Y. : The measles virus hemagglutinin downregulates the cellular receptor SLAM (CD150), *Arch Virol*, 147, 195-203, 2002.
- 63) Tatsuo H, Okuma K, Tanaka K, Ono N, Minagawa H, Takade A, Matsuura Y and Yanagi Y. : Virus entry is a major determinant of cell tropism of Edmonston and wild-type strains of measles virus as revealed by vesicular stomatitis virus pseudotypes bearing their envelope proteins., *J Virol*, 74, 4139-45, 2000.
- 64) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K and Yanagi Y. : SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus., *Nature*, 406, 893-7, 2000.
- 65) Tatsuo H, Ono N and Yanagi Y. : Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors., *J Virol*, 75, 5842-50, 2001.
- 66) Uejima H, Nakayama T and Komase K. : Passage in Vero cells alters the characteristics of measles AIK-C vaccine strain., *Vaccine*, 24, 931-6, 2006.
- 67) Veillette A. : Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors., *Nat Rev Immunol*, 6, 56-66, 2006.
- 68) Vincent S, Spehner D, Manie S, Delorme R, Drillien R and Gerlier D. : Inefficient measles virus budding in murine L.CD46 fibroblasts., *Virology*, 265, 185-95, 1999.
- 69) Vincent S, Tigaud I, Schneider H, Buchholz CJ, Yanagi Y and Gerlier D. : Restriction of measles virus RNA synthesis by a mouse host cell line: trans-complementation by polymerase components or a human cellular factor(s), *J Virol*, 76, 6121-30, 2002.
- 70) Vongpunsawad S, Oezgun N, Braun W and Cattaneo R. : Selectively receptor-blind measles viruses: Identification of residues necessary for SLAM- or CD46-induced fusion and their localization on a new hemagglutinin structural model., *J Virol*, 78, 302-13, 2004.
- 71) Xie M, Tanaka K, Ono N, Minagawa H and Yanagi Y. : Amino acid substitutions at position 481 differently affect the ability of the measles virus hemagglutinin to induce cell fusion in monkey and marmoset cells co-expressing the fusion protein., *Arch Virol*, 144, 1689-99, 1999.

## Cellular tropism and adaptation of the measles virus.

**Shinji OHNO, Yusuke YANAGI**

Department of Virology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Measles virus (MV) is a member of the genus *Morbillivirus* in the family *Paramyxoviridae*. Clinical isolates of MV use signaling lymphocyte activating molecule (SLAM) as a cellular receptor. SLAM is mainly expressed on immune cells such as immature thymocytes, activated lymphocytes and mature dendritic cells. This distribution of SLAM can account for the lymphotropism of MV. On the other hand, laboratory strains of MV use CD46 as an alternative receptor, through amino acid change(s) in the receptor binding hemagglutinin protein. Recently, several reports imply the existence of the cellular receptor(s) other than SLAM and CD46. In this review, we discuss the receptor usage of MV and its adaptation to cultured cells.