

1. パラミクソウイルスの出芽機構

入江 崇, 坂口 剛正

広島大学大学院医歯薬学総合研究科・ウイルス学研究室

エンベロープウイルスの出芽機構についての理解は、出芽の原動力となるマトリクス蛋白質や Gag 蛋白質に L-ドメインモチーフが同定されて以来、劇的に深まった。これらのウイルス蛋白質は、L-ドメインを介して、宿主のエンドサイトーシスや多小胞体 (MVB) ソーティングに参与する分子と相互作用し、また多くのウイルスの出芽が、MVB ソーティングの最終段階で働く VPS4 の機能に依存していることから、これらの宿主側の機能が、効率的なウイルスの出芽に共通して利用されていることが明らかとなってきた。しかし、L-ドメインが未同定であったり、MVB ソーティング機構の関与が不明であり、出芽機構が明らかにされていないウイルスも数多く存在する。このようなウイルスのうち、パラミクソウイルスの出芽について、最新の知見を加えながら解説する。

1. はじめに

エンベロープウイルスは、宿主由来の細胞膜を自らのウイルス膜として利用し、これにウイルスゲノムを含むカプシドが包まれた状態で細胞表面より出芽する。多くのエンベロープウイルスでは、そのマトリクス蛋白質や Gag 蛋白質を細胞内で単独発現させると、これらを内包したウイルス様粒子 (VLP: Virus-like particle) が細胞表面より放出されることから、これらの蛋白質が出芽の主要な原動力となっていることが分かる²⁾。この機能に重要な数種類のアミノ酸モチーフ配列 (L-ドメインモチーフ) が同定されており、初期に同定された PPxY, PT/SAP, YPxL の各モチーフ配列については、レトロウイルスを中心に研究が進められ、それぞれ Ned4-like E3 ubiquitin ligases, Tsg101, Alix/AIP1 等の宿主因子と相互作用することが明らかとなった (図 2)^{2,9)}。これらの分子はいずれもウイルスの出芽とトポロジ的に相同であると考えられるエンドサイトーシスや多小胞体 (MVB: Multivesicular body) のソーティングに参与する分子である。多くの場合、いずれのモチー

フを持つウイルスの出芽も、MVB ソーティングの最終段階で働く VPS4 の機能に依存していることから、ウイルス間で共通して、宿主の MVB ソーティング機構が出芽に利用されていると考えられている²⁾。レトロウイルスの出芽に関する詳細は、以前の安田による特集記事を参照されたい⁴⁰⁾。

一方で、L-ドメインが未同定であったり、MVB ソーティング機構の関与が不明または否定的であり、出芽機構がほとんど明らかにされていないウイルスも数多く残されている。以下では、このようなウイルスのうち、パラミクソウイルスの出芽について、我々の最新の結果を加えて解説する。

2. パラミクソウイルスの出芽

(1) パラミクソウイルスの基本的特徴

パラミクソウイルスは、麻疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、ニパウイルス (NV)、イヌジステンパーウイルスなどのヒトや動物の重要な感染症の原因ウイルスを含む、一本鎖 (-) 鎖 RNA をゲノムとするエンベロープウイルスである。ゲノム上には主として N, P, M, F, HN/H/G, L の 6 種類のウイルス蛋白質がモノシストロニックにコードされている (図 1)。さらに P 遺伝子からは、C, V 等のアクセサリ蛋白質が作られる。N 蛋白質は (-) 鎖および (+) 鎖ゲノム RNA と強固に結合し、ヌクレオカプシドを形成する。これにラージプロテイン (L) とリン酸化蛋白質 (P) からなるポリメラーゼ複合体が結合して RNP 複合体を形成し、ウイルスゲノムの転写・複製の機能的単位となる。ウイルス粒子表面からは、タイプ I および II の

連絡先

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

広島大学大学院医歯薬学総合研究科・ウイルス学研究室

TEL: 082-257-5157

FAX: 082-257-5159

E-mail: tirie@hiroshima-u.ac.jp (入江)

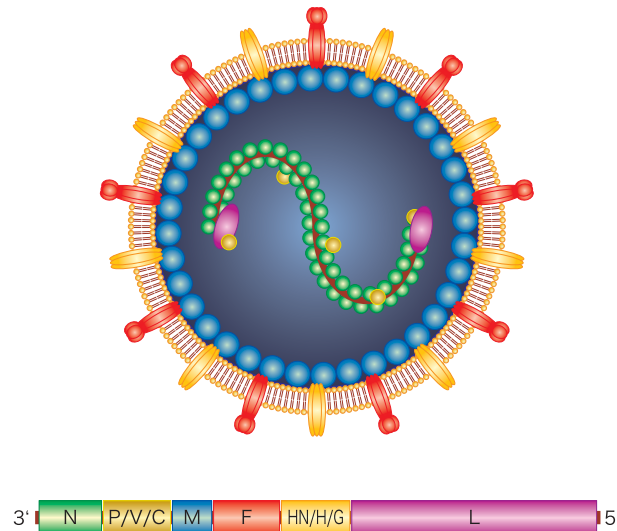


図1 パラミクソウイルスのゲノム及び粒子構造

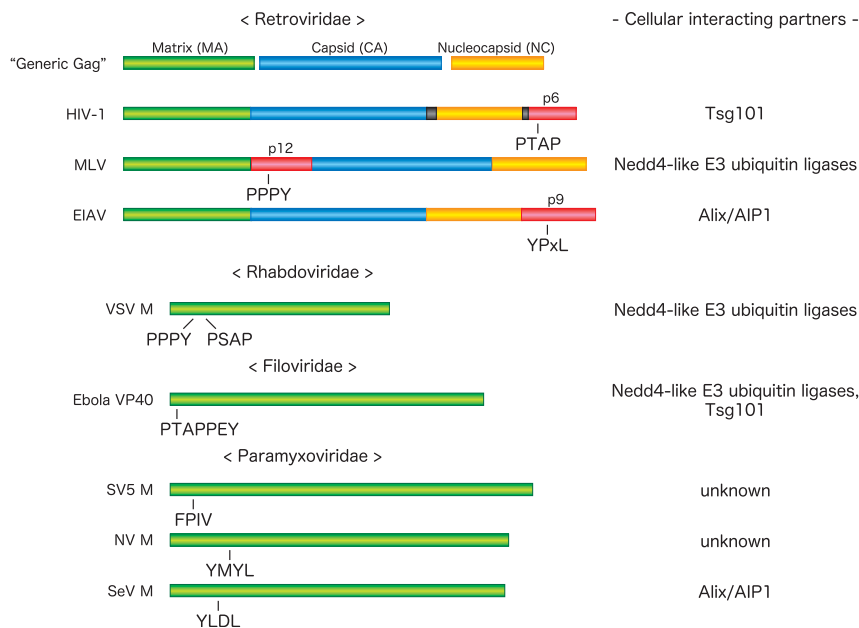


図2 L-ドメインモチーフ

糖蛋白質であるエンベロープ蛋白質 (F および HN/H/G) が突出している。F 蛋白質はウイルス感染時の膜融合を司る。HN 蛋白質は、レセプターとの結合に重要であり、糖鎖のシアル酸に結合してヘماغルチニン (HA) 活性を示すだけでなく、ノイラミニダーゼ (NA) 活性を有し、感染細胞からウイルスを遊離させるのに必要である。また HN の代わりに、NA 活性を持たない H 蛋白質、HA および NA 活性の両方を持たない G 蛋白質を持つウイルスもある。マトリクス蛋白質 (M) は、ウイルス膜直下に存在し、ウイルス粒子構造の形成に重要な役割を果たしている。また、多くの場合、M 蛋白質単独で VLP の形成・出芽を誘導で

きることから、ウイルスの出芽に最も重要な蛋白質であると考えられている。ウイルスの複製は細胞質で行われ、原形質膜で各ウイルス蛋白質が集合してアセンブリーが起こり、細胞表面から出芽する。

(2) パラミクソウイルスの出芽に重要なウイルス蛋白質

① M 蛋白質

前述のように、パラミクソウイルスの M 蛋白質は、多くの場合、単独で原形質膜の内表面に集合し、これを含む VLP を形成し、出芽する能力を有する。例えばセンダイウイルス (SeV) では、単独発現時に合成された M 蛋白質が効率良く培養上清中に放出される^{29, 36, 38)}。また M 蛋白質

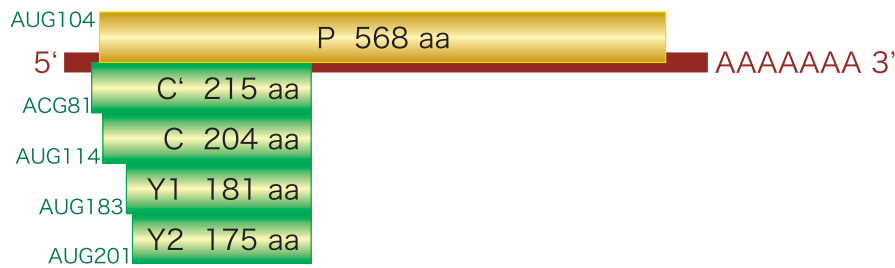


図3 センダイウイルスのC蛋白質

欠損組換えウイルスでは、ウイルスの増殖が見られないか、感染性ウイルスが得られるもののウイルス量は著しく減少する^{4, 15)}。これらの観察から、M蛋白質が出芽の原動力となる最も重要なウイルス蛋白質であると考えられている。

初期の研究で、SeV M蛋白質のC末端の5アミノ酸(KIRKL)がM-VLPの形成・出芽に重要である事が示唆されているが³⁸⁾、パラミクソウイルスのM蛋白質には、既知のL-ドメインモチーフが存在しないことから、上記の観察以上の機能的詳細がほとんど明らかにされてこなかった。しかし最近、simian virus 5 (SV5), NV, SeVの各M蛋白質VLPの形成・出芽に重要な配列として、それぞれN末端側に存在するFPIV, YMYL, YLDL配列が報告された(図2)^{6, 18, 31)}。

② エンベロープ蛋白質 (FおよびHN/H/G蛋白質)

SeVでは、M蛋白質だけでなくF蛋白質も、効率は低いものの(M蛋白質の1/10程度)、単独でF蛋白質から成るスパイクを持ったVLPを形成し、細胞膜から放出される³⁸⁾。これにはF蛋白質のC末端側細胞質ドメインのTYTLE配列が重要であることが報告されているが³⁸⁾、その詳細は明らかにされていない。

一方、HN蛋白質は単独でVLPを形成する能力をもたない^{36, 38)}。

③ C蛋白質

C蛋白質は、P蛋白質とは異なるP遺伝子フレーム上の開始コドンから翻訳される産物であり、SeVでは、C末端側を共通としたC', C, Y1, Y2の4種類が合成される(図3)²¹⁾。C蛋白質は非常に多機能であり、インターフェロン応答の阻害^{12, 19)}、ウイルスRNA合成抑制^{13, 14)}、アポトーシス誘導阻害²⁰⁾などへの関与が報告されている。これらの機能に加え、我々はC蛋白質にSeV VLPの出芽を促進する働きがあることを報告している(後述)^{18, 28, 36)}。

(3) 出芽におけるウイルス蛋白質間相互作用

パラミクソウイルスは原形質膜より出芽するが、効率良く感染性ウイルスが産生されるためには、ウイルス粒子を構成する各コンポーネントが出芽部位に輸送されて集合し、アセンブリーが効率良く起こる必要がある。

M蛋白質は、エンベロープ蛋白質であるFやHN/H/G

蛋白質と相互作用することが知られており、これにはエンベロープ蛋白質の細胞質ドメインだけでなく、膜貫通ドメインが関与することが報告されている^{1, 5, 37)}。ウイルス感染細胞では、原形質膜上にMとエンベロープ蛋白質のパッチ状の共局在が観察されるが、M欠損ウイルスやエンベロープ蛋白質の細胞質ドメインを欠損した変異ウイルスでは細胞膜全体に広がってエンベロープ蛋白質が分布し、ウイルス産生量も低下する。またエンベロープ蛋白質の細胞質ドメインがウイルス粒子への特異的な組込みに重要であることや、SeV M及びF蛋白質の共発現によりVLPの出芽効率が上昇することなどが知られており^{4, 5, 10, 30, 37)}、M-エンベロープ蛋白質間相互作用が、原形質膜上の特異的な出芽部位に各蛋白質を集合させ、効率良くアセンブリー、出芽を行うのに重要であることが分かる。

エンベロープ蛋白質だけでなく、M蛋白質はN蛋白質とも相互作用が知られている。M及びN蛋白質を共発現させると、ヌクレオカプシド様の構造を内包したVLPが形成・放出され、このヌクレオカプシド様構造の取込はウイルス種に対して非常に特異性が高い^{7, 8)}。また多くのパラミクソウイルスとは異なり、SV5 M蛋白質は単独でVLPを形成・出芽する事ができず、NPおよびF又はHNのいずれか一方のエンベロープ蛋白質の共発現により、非常に効率良くVLPが放出されるようになる³²⁾。これらのことから、N蛋白質も粒子形成・出芽に重要な役割を果たしていることが示唆される。

(4) 出芽における宿主因子の関与

以上のように、複数のウイルス蛋白質がウイルスの粒子形成・出芽に関与するが、これに関与する宿主側の因子についてはほとんど明らかにされていない。他のウイルスと同様、パラミクソウイルスでは、単独でVLPの形成・出芽ができないSV5 M蛋白質も含め、M蛋白質が出芽に最も重要なウイルス蛋白質である。M蛋白質に既知のL-ドメインモチーフが存在しないことから、出芽についての理解がほとんど進んでいなかったが、前述のように、最近SV5, NV, SeVの各M蛋白質のN末端に、各M-VLPの出芽に重要なアミノ酸配列FPIV, YMYL, YLDLが同定された(図2)^{6, 18, 31)}。L-ドメインモチーフは、多くの場合、機能的に相

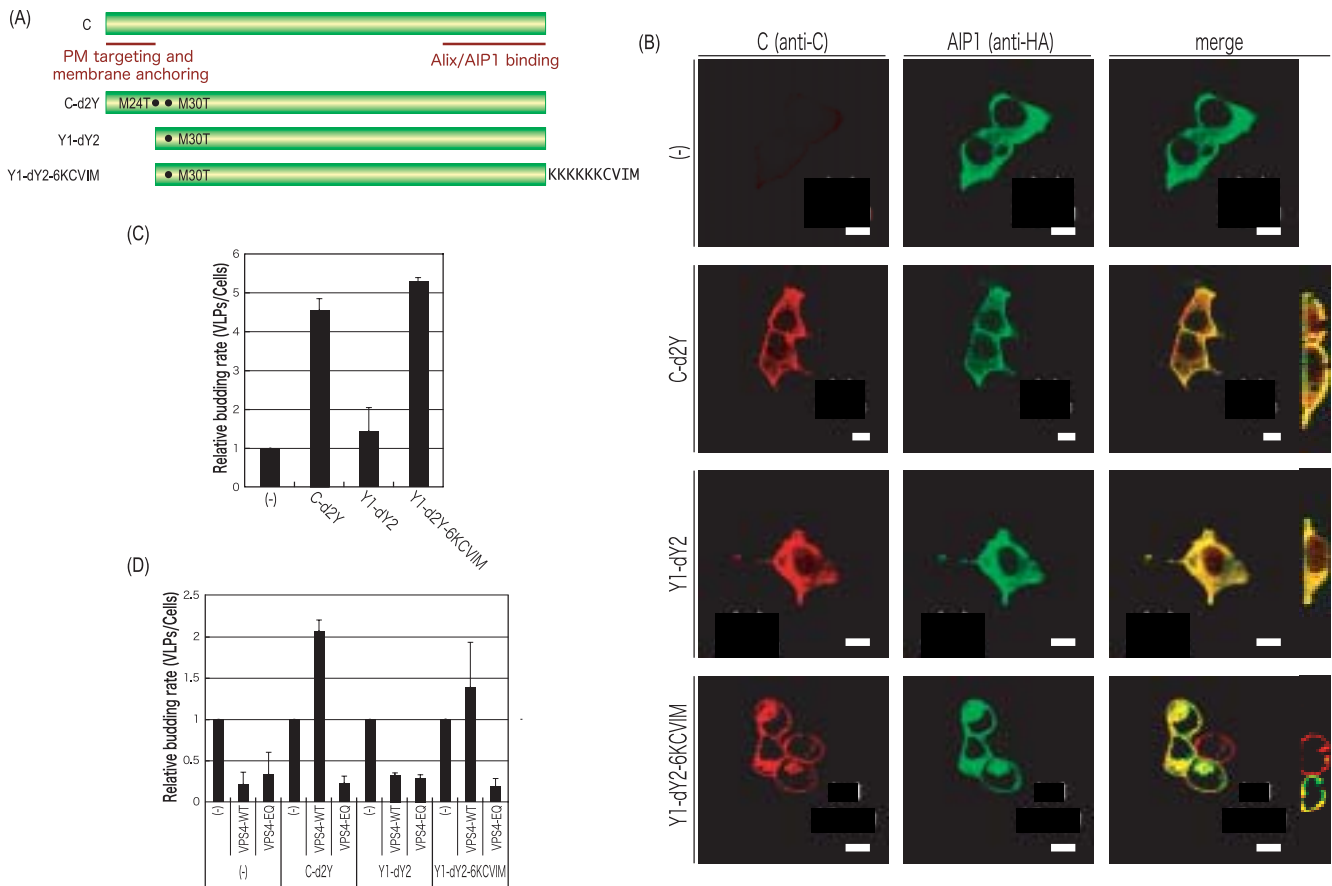


図4 C蛋白質による Alix/AIP1 の原形質膜への移行と SeV M-VLP の出芽促進

互交換が可能であることが知られているが, SV5 FPIV 及び NV YMYL モチーフは, それぞれ HIV-1 の PTAP 及び エボラウイルス (EboV) の PTAPPEY モチーフの機能を補完できた^{6, 31}. また, SV5 や SeV の出芽はドミナントネガティブ (DN) VPS4 の過剰発現によって抑制されることから^{28, 32}, これらのウイルスの出芽には, 他のウイルスと同様, 宿主の MVB ソーティング機構の関与が推測される. しかし, NV では MVB ソーティング機構の関与は不明であり, SV5 FPIV 及び NV YMYL 配列共に, 相互作用分子も明らかにされておらず, 今後の研究が待たれる.

我々は以前, VLP の形成・出芽能を持たないアクセサリ蛋白質である SeV C 蛋白質が宿主の Alix/AIP1 と相互作用し, 相互作用依存的に M-VLP の出芽を促進することを見いだした²⁸. また最近, SeV M 蛋白質の N 末端側に存在する YLDL 配列が, M-VLP の形成・出芽に重要であり, C 蛋白質とは異なる部位で Alix/AIP1 と機能的に相互作用することを報告した¹⁸. このように, SeV は異なる 2 種類のウイルス蛋白質が, 同一の宿主因子 Alix/AIP1 と相互作用し, 出芽に利用しているという点で非常にユニークである.

最近, SeV C 蛋白質の N 末端 23 アミノ酸が原形質膜へ

のターゲティングシグナル及び膜アンカーとして機能することが報告されたが²³, 我々は C 蛋白質 (例: C-d2Y) がこの機能により Alix/AIP1 を原形質膜にリクルートすることを見いだした (図 4B). Alix/AIP1 と相互作用できない, または原形質膜へのターゲティング能を失った C 蛋白質変異体 (例: Y1-dY2) は, Alix/AIP1 を原形質膜にリクルートすることができない. この様な Alix/AIP1 を原形質膜にリクルートする能力の有無は, C 蛋白質の出芽促進能の有無と完全に相関し, 細胞膜へのターゲティングシグナルとして機能する K-Ras 由来の CAAX ドメインの融合により原形質膜への Alix/AIP1 のリクルート能を回復した N 末端欠損 C 蛋白質変異体 (Y1-dY2-6KCVIM) は, 出芽促進能を示した (図 4B 及び C). さらに, SeV の出芽が DN VPS4 の発現によって抑制されることを以前に報告しているが²⁸, SeV M 蛋白質単独の VLP の出芽は DN VPS4 に非感受性であり, Alix/AIP1 を原形質膜にリクルートできる C 蛋白質存在下では, M-VLP の出芽が DN VPS4 感受性に変化することを見いだした (図 4D). このことは, M 蛋白質単独発現時の M-VLP の出芽は MVB ソーティング機構に非依存的であるが, C 蛋白質存在下では MVB ソーティング機構が利用されることを示唆している.

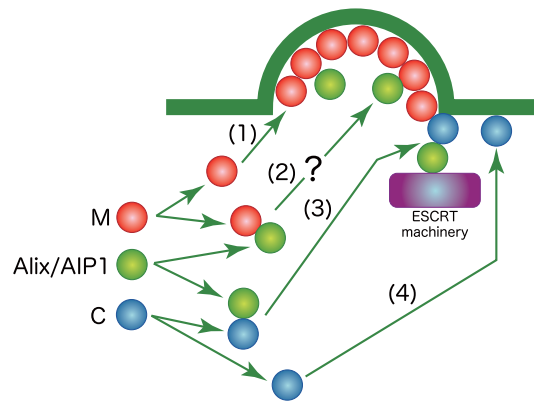


図5 予想されるC蛋白質によるSeV M-VLPの出芽促進モデル

(5) SeVの出芽モデル

以上の結果から推測されるSeVの出芽モデルを図5に示した。SeV M蛋白質は単独で原形質膜内表面に結合し、出芽部位でM-M相互作用により凝集する(図5, 経路1)。C蛋白質も、自らの機能により原形質膜に結合する(図5, 経路4)。一部のC蛋白質はAlix/AIP1と相互作用し、これを原形質膜にリクルートする(図5, 経路3)。Alix/AIP1は、MVBソーティング機構に関するESCRT複合体の構成要素であるので²⁷⁾、これも原形質膜へリクルートされ、出芽に利用できるようになり、出芽が促進される。M蛋白質もAlix/AIP1と相互作用できるので¹⁸⁾、その一部がAlix/AIP1と相互作用して、出芽部位へリクルートし、出芽に利用していることが予想される(図5, 経路2)。前述のように、M蛋白質単独のVLPの出芽はMVBソーティング機構に非依存的であるように見えるが、Alix/AIP1はMVBソーティング機構のコンポーネントとしての機能だけでなく、単独でエキソソームを形成したり³⁹⁾、*in vitro*でMVB様の膜構造を形成する能力を持つことが報告されており²⁴⁾、このような機能が、M-VLPの出芽に利用されているのかもしれない。

(6) 残された課題

L-ドメインがウイルスの出芽に重要であることは明らかであるが、ウイルスの増殖に必要な不可欠なものではなく、MVBソーティング機構を利用することでpinching offの効率を上昇させる役割を果たしており、出芽の原動力としてのマトリクス蛋白質の機能は別に存在するように思われる。例えば前述のように、SeV M蛋白質では単独で非常に効率良くVLPの出芽が起こるが、これはMVBソーティング機構に非依存的であるように見える。これを反映し、他のL-ドメインモチーフと異なり、SeV MのYLDL配列はHIV-1 PTAP、VSV PPPY及びEIAV YPDLモチーフのいずれとも機能的に置換することが出来なかった¹⁸⁾。また、

L-ドメインをノックアウトした組換えEboVやVSVでは、10-100倍程度の感染価の低下が見られるが、依然、 $10^6 \sim 10^7$ pfu/ml程度のウイルスが培養上清中に放出される^{16, 25)}。さらにEboV VP40のPTAPモチーフを用いた出芽はDN VPS4の発現によって阻害されるが、PPEYモチーフを用いた出芽はDN VPS4の影響を受けない¹⁷⁾。これらの観察から、マトリクス蛋白質の出芽の原動力としての機能には、MVBソーティング以外の宿主側の機構が利用されていることが推察される。これまでの結果から、SeVでは、M及びC蛋白質がそれぞれ個別に出芽の原動力としての機能及び出芽を促進する機能を担っている様に見える。このことから、SeVはウイルスの出芽機構を探る上で、非常に興味深いモデルとなる可能性がある。

ウイルスの出芽には、M蛋白質だけでなく、エンベロープ蛋白質やN蛋白質など様々なウイルス蛋白質が関与することが報告されている^{22, 26, 32, 33)}。しかし、これらが相互にどのように機能しているのかはほとんど未解明である。また、出芽におけるアクチンなど細胞骨格系の関与が古くから示唆されており³⁴⁾、出芽がアクチンの重合・脱重合阻害剤などの処理によって抑制されること^{3, 35)}、M蛋白質などのウイルス蛋白質がアクチンと相互作用すること¹¹⁾、M蛋白質のアクチンとの相互作用部位に変異を導入することにより出芽効率が減少すること³⁸⁾などが報告されている。また、多くのウイルスでアクチンが粒子中に取り込まれることが知られている。しかし、これらは現象論にとどまり、細胞骨格系関与のメカニズムを具体的に示す結果は得られていない。

この様に、L-ドメインの発見以来、ウイルスの出芽について非常に多くのことが明らかにされてきたが、未解明の部分も数多く残されたままである。ウイルスの出芽段階は、抗ウイルス剤開発の重要なターゲットになり得るものであり、今後さらなる研究が必要である。

文 献

- 1) Ali A, Nayak DP.: Assembly of Sendai virus: M protein interacts with F and HN proteins and with the cytoplasmic tail and transmembrane domain of F protein. *Virology* 276: 289-303, 2000.
- 2) Bieniasz PD.: Late budding domains and host proteins in enveloped virus release. *Virology* 344: 55-63, 2006.
- 3) Burke E, Dupuy L, Wall C, Barik S.: Role of cellular actin in the gene expression and morphogenesis of human respiratory syncytial virus. *Virology* 252: 137-148, 1998.
- 4) Cathomen T, Mrkic B, Spehner D, Drillien R, Naef R, Pavlovic J, Aguzzi A, Billeter MA, Cattaneo R.: A matrix-less measles virus is infectious and elicits extensive cell fusion: consequences for propagation in the brain. *Embo J* 17: 3899-3908, 1998.
- 5) Cathomen T, Naim HY, Cattaneo R.: Measles viruses with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 72: 1224-1234, 1998.
- 6) Ciancanelli MJ, Basler CF.: Mutation of YMYL in the Nipah virus matrix protein abrogates budding and alters subcellular localization. *J Virol* 80: 12070-12078, 2006.
- 7) Coronel EC, Murti KG, Takimoto T, Portner A.: Human parainfluenza virus type 1 matrix and nucleoprotein genes transiently expressed in mammalian cells induce the release of virus-like particles containing nucleocapsid-like structures. *J Virol* 73: 7035-7038, 1999.
- 8) Coronel EC, Takimoto T, Murti KG, Varich N, Portner A.: Nucleocapsid incorporation into parainfluenza virus is regulated by specific interaction with matrix protein. *J Virol* 75: 1117-1123, 2001.
- 9) Demirov DG, Freed EO.: Retrovirus budding. *Virus Res* 106: 87-102, 2004.
- 10) Fouillot-Coriou N, Roux L.: Structure-function analysis of the Sendai virus F and HN cytoplasmic domain: different role for the two proteins in the production of virus particle. *Virology* 270: 464-475, 2000.
- 11) Giuffre RM, Tovell DR, Kay CM, Tyrrell DL.: Evidence for an interaction between the membrane protein of a paramyxovirus and actin. *J Virol* 42: 963-968, 1982.
- 12) Gotoh B, Komatsu T, Takeuchi K, Yokoo J.: Paramyxovirus strategies for evading the interferon response. *Rev Med Virol* 12: 337-357, 2002.
- 13) Grogan CC, Moyer SA.: Sendai virus wild-type and mutant C proteins show a direct correlation between L polymerase binding and inhibition of viral RNA synthesis. *Virology* 288: 96-108, 2001.
- 14) Horikami SM, Hector RE, Smallwood S, Moyer SA.: The Sendai virus C protein binds the L polymerase protein to inhibit viral RNA synthesis. *Virology* 235: 261-270, 1997.
- 15) Inoue M, Tokusumi Y, Ban H, Kanaya T, Shirakura M, Tokusumi T, Hirata T, Nagai Y, Iida A, Hasegawa M.: A new Sendai virus vector deficient in the matrix gene does not form virus particles and shows extensive cell-to-cell spreading. *J Virol* 77: 6419-6429, 2003.
- 16) Irie T, Licata JM, Harty RN.: Functional characterization of Ebola virus L-domains using VSV recombinants. *Virology* 336: 291-298, 2005.
- 17) Irie T, Licata JM, McGettigan JP, Schnell MJ, Harty RN.: Budding of PPxY-containing rhabdoviruses is not dependent on host proteins TGS101 and VPS4A. *J Virol* 78: 2657-2665, 2004.
- 18) Irie T, Shimazu Y, Yoshida T, Sakaguchi T.: The YLDL sequence within Sendai virus M protein is critical for budding of virus-like particles and interacts with Alix/AIP1 independently of C protein. *J Virol* 81: 2263-2273, 2007.
- 19) Kato A.: [Sendai virus proteins counteracting the host innate immunity]. *Uirusu* 54: 179-188, 2004.
- 20) Koyama AH, Irie H, Kato A, Nagai Y, Adachi A.: Virus multiplication and induction of apoptosis by Sendai virus: role of the C proteins. *Microbes Infect* 5: 373-378, 2003.
- 21) Lamb RA, Parks GD. 2006. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In Knipe DM and Howley PM (ed.), *Fields virology*, 5th ed., vol. 1. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 22) Licata JM, Johnson RF, Han Z, Harty RN.: Contribution of ebola virus glycoprotein, nucleoprotein, and VP24 to budding of VP40 virus-like particles. *J Virol* 78: 7344-7351, 2004.
- 23) Marq JB, Brini A, Kolakofsky D, Garcin D.: Targeting of the Sendai virus C protein to the plasma membrane via a peptide-only membrane anchor. *J Virol* 81: 3187-3197, 2007.
- 24) Matsuo H, Chevallier J, Mayran N, Le Blanc I, Ferguson C, Faure J, Blanc NS, Matile S, Dubochet J, Sadoul R, Parton RG, Vilbois F, Gruenberg J.: Role of LBPA and Alix in multivesicular liposome formation and endosome organization. *Science* 303: 531-534, 2004.
- 25) Neumann G, Ebihara H, Takada A, Noda T, Kobasa D, Jasenosky LD, Watanabe S, Kim JH, Feldmann H, Kawaoka Y.: Ebola virus VP40 late domains are not essential for viral replication in cell culture. *J Virol* 79: 10300-10307, 2005.
- 26) Robison CS, Whitt MA.: The membrane-proximal stem region of vesicular stomatitis virus G protein confers efficient virus assembly. *J Virol* 74: 2239-2246, 2000.
- 27) Sadoul R.: Do Alix and ALG-2 really control endosomes for better or for worse? *Biol Cell* 98: 69-77, 2006.
- 28) Sakaguchi T, Kato A, Sugahara F, Shimazu Y, Inoue M, Kiyotani K, Nagai Y, Yoshida T.: AIP1/Alix is a binding partner of Sendai virus C protein and facilitates virus budding. *J Virol* 79: 8933-8941, 2005.
- 29) Sakaguchi T, Uchiyama T, Fujii Y, Kiyotani K, Kato A, Nagai Y, Kawai A, Yoshida T.: Double-layered membrane vesicles released from mammalian cells infected with Sendai virus expressing the matrix protein of vesicular stomatitis virus. *Virology* 263: 230-243, 1999.
- 30) Schmitt AP, He B, Lamb RA.: Involvement of the cytoplasmic domain of the hemagglutinin-neuraminidase protein in assembly of the paramyxovirus simian virus

5. *J Virol* 73: 8703-8712, 1999.
- 31) Schmitt AP, Leser GP, Morita E, Sundquist WI, Lamb RA.: Evidence for a new viral late-domain core sequence, FPIV, necessary for budding of a paramyxovirus. *J Virol* 79: 2988-2997, 2005.
- 32) Schmitt AP, Leser GP, Waning DL, Lamb RA.: Requirements for budding of paramyxovirus simian virus 5 virus-like particles. *J Virol* 76: 3952-3964, 2002.
- 33) Schnell MJ, Buonocore L, Boritz E, Ghosh HP, Chernish R, Rose JK.: Requirement for a non-specific glycoprotein cytoplasmic domain sequence to drive efficient budding of vesicular stomatitis virus. *Embo J* 17: 1289-1296, 1998.
- 34) Simons K, Garoff H.: The budding mechanisms of enveloped animal viruses. *J Gen Virol* 50: 1-21, 1980.
- 35) Stallcup KC, Raine CS, Fields BN.: Cytochalasin B inhibits the maturation of measles virus. *Virology* 124: 59-74, 1983.
- 36) Sugahara F, Uchiyama T, Watanabe H, Shimazu Y, Kuwayama M, Fujii Y, Kiyotani K, Adachi A, Kohno N, Yoshida T, Sakaguchi T.: Paramyxovirus Sendai virus-like particle formation by expression of multiple viral proteins and acceleration of its release by C protein. *Virology* 325: 1-10, 2004.
- 37) Takimoto T, Bousse T, Coronel EC, Scroggs RA, Portner A.: Cytoplasmic domain of Sendai virus HN protein contains a specific sequence required for its incorporation into virions. *J Virol* 72: 9747-9754, 1998.
- 38) Takimoto T, Murti KG, Bousse T, Scroggs RA, Portner A.: Role of matrix and fusion proteins in budding of Sendai virus. *J Virol* 75: 11384-11391, 2001.
- 39) Thery C, Boussac M, Veron P, Ricciardi-Castagnoli P, Raposo G, Garin J, Amigorena S.: Proteomic analysis of dendritic cell-derived exosomes: a secreted subcellular compartment distinct from apoptotic vesicles. *J Immunol* 166: 7309-7318, 2001.
- 40) Yasuda J.: [HIV budding and Tsg101]. *Uirusu* 55: 281-286, 2005.

Paramyxovirus budding

Takashi IRIE and Takemasa SAKAGUCHI

Department of Virology, Graduate School of Biomedical Sciences,
Hiroshima University, Hiroshima 734-8551, Japan
E-mail: tirie@hiroshima-u.ac.jp (T. Irie)

Our knowledge about envelope virus budding has been dramatically increased, since L-domain motifs were identified within their matrix and retroviral Gag proteins which drive virus budding. These viral proteins have been shown to interact with host cellular proteins involved in endocytosis and/or multi-vesicular body (MVB) sorting via their L-domains. Since budding of many enveloped viruses have been reported to be dependent on the activity of cellular Vps4, which catalyzes the disassembly of ESCRT machinery in the final step of protein sorting, this cellular function is believed to be utilized for efficient virus budding. However, for many enveloped viruses, L-domain motifs have not yet been identified, and the involvement of MVB sorting machinery in virus budding is still unknown. In this review, we will focus on paramyxoviruses among such viruses, and discuss their budding with the latest information.

