

2. ネコ免疫不全ウイルスの感染指向性に関する研究

下島 昌幸

東京大学医科学研究所感染免疫部門ウイルス感染分野

ネコ免疫不全ウイルスはネコに免疫不全を引き起こすのであるが、そのウイルス受容体はCD4ではない。我々はこのウイルスが結合するT細胞上の膜分子を探索し、その結果CD134分子を受容体として同定した。CD134分子の発現は、ウイルスの細胞への吸着を促進し、非感受性細胞を感受性とし、ウイルスEnv蛋白質による膜融合を引き起こした。CD134分子は主として抗原提示を受けたヘルパーT細胞に発現する分子なので、ネコ免疫不全ウイルスによる免疫不全は、免疫応答を開始したヘルパーT細胞を感染標的とすることによって起こると考えられる。このことは共通の祖先を持つとされる免疫不全レンチウイルス（ネコ、ヒトおよびサル免疫不全ウイルス）が、必ずしもCD4分子を第一受容体としなくても免疫不全を起こしうることも意味しており、免疫学的にもウイルス進化的にも興味深い。このネコ免疫不全ウイルスの受容体同定には新規の探索方法を用いたのであるが、その方法をエボラウイルスに応用した。その結果、受容体型チロシンキナーゼであるAxlおよびDtkを同定した。この分子がエボラウイルスの感染を促進させるメカニズムは解析中であるが、生体内での発現分布はエボラウイルスの感染指向性とよく一致している。

1. はじめに

ネコに感染するウイルスの一つにネコ免疫不全ウイルス(FIV)がある。レトロウイルス科レンチウイルス属のウイルスである。長期感染により消瘦、貧血、神経症状、日和見感染や二次感染などのいわゆるエイズをネコに引き起こすウイルスである¹⁾。

ウイルス感染による病気というのは、そのウイルスが体のどの細胞に感染しているのかということと深く関わっている。そして特定の細胞に感染するかしないかというのは、ウイルスが細胞侵入時に使う分子（受容体という）がその細胞にあるかないかということに大きく依存している。

FIVは主として感染ネコのCD4陽性細胞から検出される²⁾³⁾。

CD4分子はMHC（主要組織適合抗原複合体）によって提示された抗原をT細胞受容体が認識する際の補助受容体であり、CD4発現T細胞はいわゆるヘルパーT細胞として他の免疫系細胞をコントロールする位置にある。つまりFIVは免疫系の要（かなめ）であるヘルパーT細胞に感染しているのである。そしてこのことがFIVによるエイズ様症状の主要因であると考えられる。

では、FIVがヘルパーT細胞に感染する時の受容体は何なのだろうか。最大のヒントはFIVと同じレンチウイルス属のヒト免疫不全ウイルス（HIV）やサル免疫不全ウイルス（SIV）から得られたが、ネコCD4分子をCD4陰性の細胞に発現させてもFIVは感染できず⁴⁾、また様々な抗ネコCD4抗体について調べてもFIVの感染を阻害できるものはなかった⁵⁾。つまり、HIVやSIVとは異なり、CD4分子がFIVの受容体であることを明示する実験結果は得られなかった。CD4陽性T細胞への強い感染指向性はin vitroにおいても確かに認められるのに、である⁶⁾。ではFIVの受容体は何なのだろうか。なぜヘルパーT細胞に感染することができるのだろうか。

私たちは近年、非常に簡便かつ効率のよい発現クローニング法を見出した⁷⁾。この方法を応用することにより、FIVの受容体としてT細胞活性化抗原CD134（OX40ともいう）

連絡先

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
東京大学医科学研究所
感染免疫部門ウイルス感染分野
TEL：03-5449-5281
FAX：03-5449-5408
E-mail：shimoji-@ims.u-tokyo.ac.jp

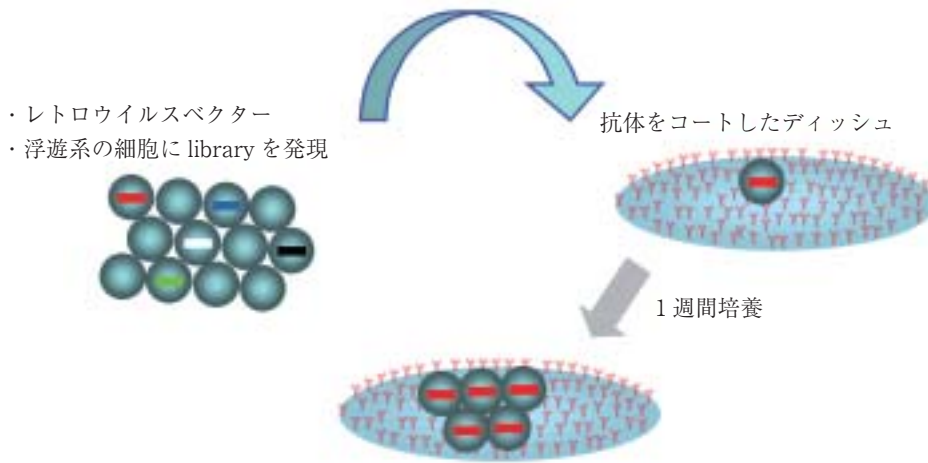


図1 改良版発現クローニング法

レトロウイルスベクターを用いて、浮遊系の細胞に cDNA library を発現させる。そして目的とする抗体でコートしたディッシュに細胞を入れ、付着した細胞を1週間ほど培養し、コロニーを形成させる。コロニーを形成した細胞から library 由来の cDNA を取り出す。

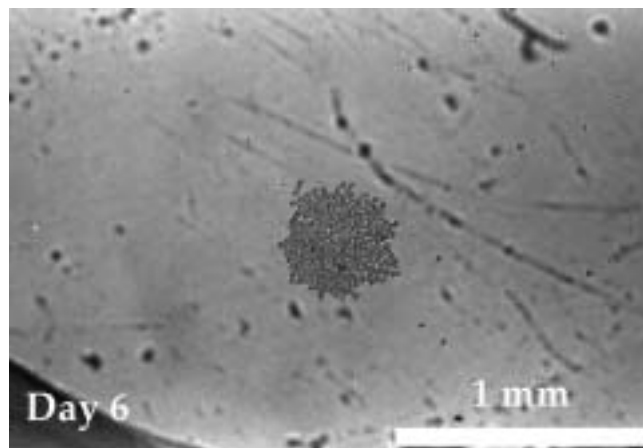


図2 浮遊系細胞によるコロニー形成

cDNA library をレトロウイルスベクターにより浮遊系細胞に発現させ、これと CD4 分子に対する抗体を組み合わせて図1の方法を行った。写真は CD4 の抗体でコートしたディッシュ上に出現した、本来浮遊系である細胞が作ったコロニーである。

を同定することができた⁸⁾。本稿では、この発現クローニング法と FIV 受容体同定への応用について紹介し、さらに他のウイルス受容体への応用についても触れたい。

2. 発現クローニング法の改良

発現クローニング法は1980年代より特に抗体が認識する細胞表面蛋白質の cDNA を単離する場合に用いられてきた手法である（現在では配列が不明の蛋白質や cDNA は皆無に近く、また質量分析法等も発展したため、このような目的での出番は少ないかも知れない⁹⁾）。cDNA library をプラスミドに入れたものを COS 細胞等にトランスフェクションし、いわゆる panning によって目的の抗体が認識する

細胞を回収し、その細胞からプラスミドを回収する、という事を何度も繰り返すというのが当初行われていた手法であった。この20年の間にレトロウイルスベクターなどの遺伝子導入法の改良や、磁気ビーズやフローサイトメトリーによる細胞回収法の改良などが行われた¹⁰⁾。その結果、標的細胞の幅が広がり、また微弱な抗原抗体反応であっても陽性細胞の回収が可能となり、非常にやりやすくなった実験であるといえる。しかし、この実験はそれでも一つの cDNA クローンに辿り着くために3, 4回前後スクリーニングを繰り返すという煩雑な操作を必須としていた。

私たちはこの煩雑なステップをもっと簡略にできないかと考え、図1のような手法を考えた。レトロウイルスベク

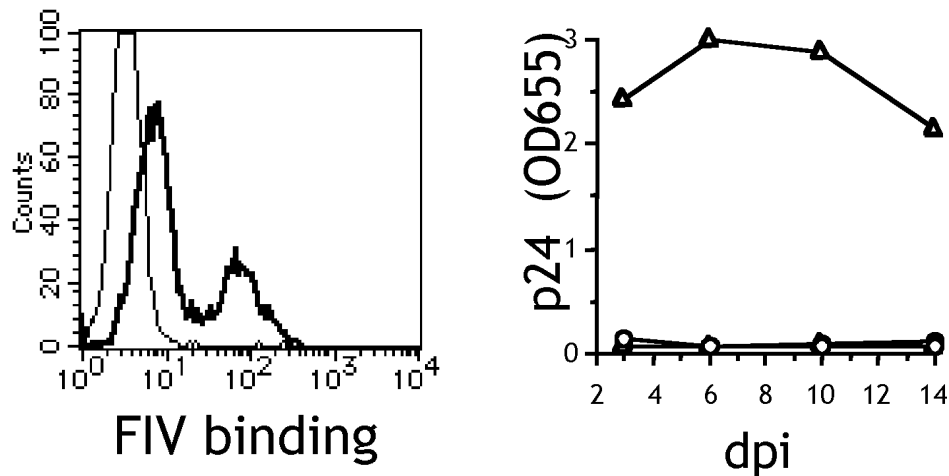


図3 CD134分子の発現とFIV

(左上) CD134発現細胞(太線)とコントロール細胞(細線)へのFIV吸着。CD134分子の発現によりFIVの吸着が明らかに増加した。

(右上) CD134発現細胞(三角)とコントロール細胞(丸)におけるFIVの増殖。CD134発現細胞でのみFIVの増殖が認められた。

(下) CD134分子とFIV Env蛋白質の共発現。細胞融合(多核巨細胞)が認められた。

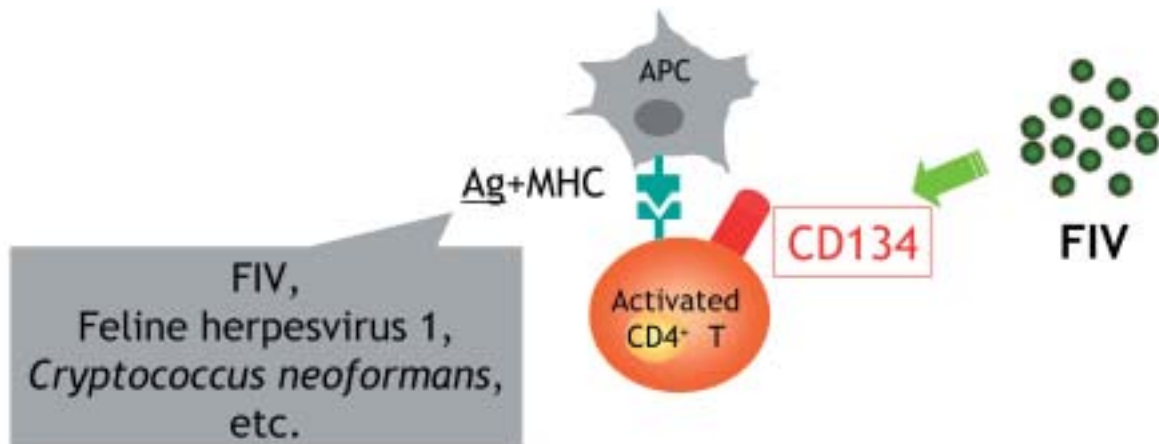
ターを用いて、浮遊系の細胞にcDNA libraryを発現させ、そして細胞を、目的とする抗体でコートしたディッシュに入れ、付着した細胞を1週間ほど培養し、コロニーを形成させるという手法である。このコロニーの細胞ゲノムには狙ったcDNAが安定的にインテグレートしているので、ゲノムをテンプレートとしたPCRによってcDNAを取り出すことができる。細胞の分離に特殊な器械を用いないので、安価に行えるとも考えられた。

この手法が実際にワークするかどうか確認するためモデル実験を行った。つまり、ネコのCD4陽性リンパ球細胞(MYA-1細胞株)から作製したcDNA libraryをレトロウイルスベクター(マウス白血病ウイルス)により浮遊系の細胞(P3U1細胞株)に発現させ、これとCD4分子に対する抗体を組み合わせる図1の方法を行った。図2はCD4の

抗体でコートしたディッシュ上に出現した、本来浮遊系である細胞が作ったコロニーである。このようなコロニーが13個形成され、ランダムに5個選んで調べたところ、いずれのコロニーからもネコCD4のcDNAのみが単離された。つまり図1に示す発現スクリーニング法が実行可能である上、効率もよいこと(100%)が確認できた⁷⁾。

実際この手法で認識分子を同定することに成功した抗体があるが¹¹⁾、応用の際にはいくつか必要な条件があると考えられる。①抗体のターゲットが細胞表面蛋白質であること、②細胞をディッシュにとどめておくのに十分な結合力が得られること、③抗体の結合が細胞死や増殖阻止を誘導しないこと(Fas抗原などには応用不可と考えられる)、などである。細胞培養によるコロニー形成はポジティブであることを確実にすると同時に細胞のクローニングを行うこ

CD134 は抗原提示を受けた CD4⁺ T 細胞に発現



FIV は免疫応答を開始したヘルパー T 細胞に感染

図4 CD134 分子の分布と免疫不全

CD134 分子は抗原提示を受けた CD4 陽性細胞に発現するので、FIV は免疫応答を開始したヘルパー T 細胞に感染することができる。この時の抗原は FIV 自身であっても良いし、他の微生物・病原体であっても良い。

となり、このことがスクリーニングをわずか1週間で、しかも繰り返さずに完了することに繋がっている。

3. FIV の受容体同定

2.で紹介した改良版発現クローニング法は、本来は抗体が認識する細胞表面蛋白質を同定するものであるが、原理的には細胞表面蛋白質を認識するものは抗体である必要はない。そこで、ウイルスで蛋白質を認識させる状況を考え、ディッシュにコートしたウイルスで細胞のトラップができなかと考えた。抗 FIV Env 抗体を用いて FIV をディッシュにコートし、このディッシュに FIV 感染に高感受性である浮遊系細胞 (MYA-1 細胞株)⁶⁾ を入れたところ、細胞は浮遊系のものであるにもかかわらずディッシュに良く付着した。このことは、2.の手法がウイルスに対しても応用しうることを示している。そこで FIV 高感受性細胞 (MYA-1 細胞株) 由来 cDNA library を浮遊系の細胞に発現させ、FIV でコートしたディッシュでスクリーニングを行った結果、CD134 という分子を FIV への細胞付着をもたらす細胞表面蛋白質として同定した。

CD134 分子を細胞に発現させると、図3で示すように FIV の細胞への吸着が促進された。また CD134 発現細胞ではウイルスが非常に良く増殖した。CD134 分子と FIV Env 蛋白質を共発現させると、細胞融合が起こることが分かっ

た。つまり CD134 分子は単に FIV と結合する分子であるというだけでなく、FIV の細胞内への侵入を担う受容体であることが分かった⁸⁾。

これに先立ち、FIV の感染がケモカイン受容体 CXCR4 に対する抗体や生理的リガンド(SDF-1)、特異的拮抗剤 (AMD3100 など) により阻害されることが知られていた¹²⁾。そこで、CD134 分子の発現によって見られる FIV の感染と CXCR4 との関係について調べた。その結果、CD134 分子を介した FIV の感染は CXCR4 特異的拮抗剤によって阻害されることが分かった。また FIV と CD134 分子との結合は CXCR4 の有無に関係なく起こるが、CD134 分子なしで FIV と CXCR4 の結合を見ることはできないことも分かった。すなわち、FIV の感染に細胞側の CD134 と CXCR4 の2つの分子が関わっており、CD134 分子が第一受容体、CXCR4 分子が第二受容体であることが分かった⁸⁾。

ちなみに FIV の受容体同定に用いた cDNA library は 2.で紹介した発現クローニング法で用いたものと同じである。つまり cDNA library には CD4 分子の cDNA が含まれていたが、スクリーニングで CD4 分子はクローニングされてこなかった。念のため CD4 分子を浮遊系細胞に発現させたが、この細胞と FIV との結合は認められなかった。FIV の感染には CD4 分子は特に関わっていないと考えられる。

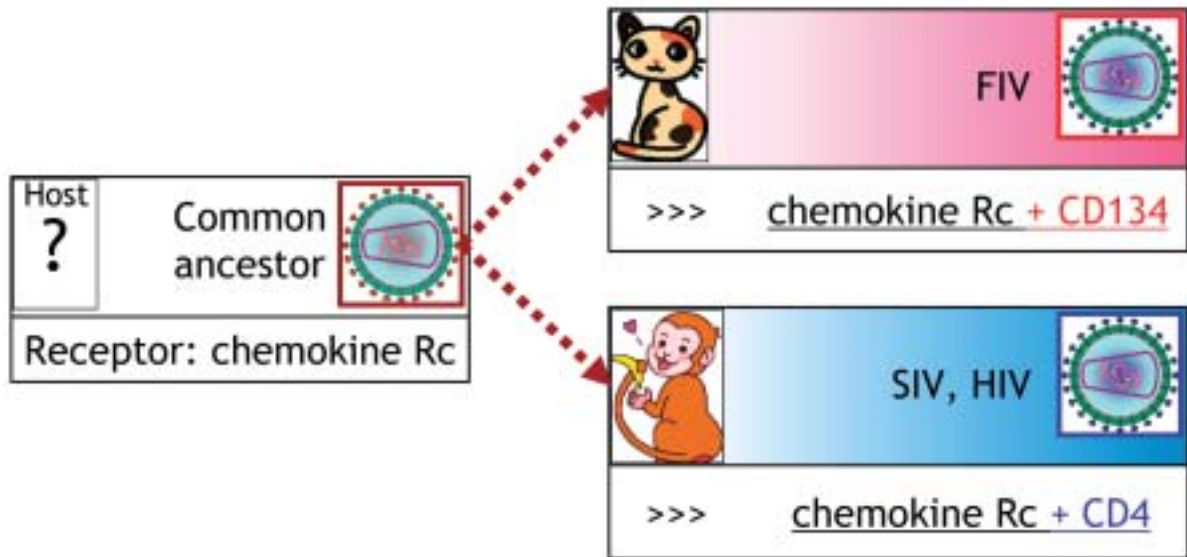


図5 ウイルスの進化と受容体（仮説）

(左) かつてある宿主にいたレンチウイルスの祖先。このウイルスはケモカイン受容体のみで細胞に感染することができた。
 (右上) ケモカイン受容体を介してネコに感染。その後、より増殖しやすいようにケモカイン受容体とは別のCD134分子を第一受容体として選んだ。
 (右下) ケモカイン受容体を介して霊長類に感染。その後、より増殖しやすいようにケモカイン受容体とは別のCD4分子を第一受容体として選んだ。

4. CD134分子の発現分布と免疫不全

HIVやSIVがCD4分子を第一受容体とし、ヘルパーT細胞に強い感染指向性を示すことは理解しやすい。ではCD134分子ではどうだろうか。

CD134分子は活性化していないnaïveのヘルパーT細胞には発現していないが、抗原提示を受け活性化したヘルパーT細胞に発現するようになる分子である¹³⁾。CD134分子が発現されると、抗原提示細胞上のCD134L(リガンド)によりT細胞は更に活性化を受けることとなる¹⁴⁾。第一受容体がCD4ではないFIVがin vitroでCD4陽性細胞に強い感染指向性を示し、またin vivoで感染ネコのCD4陽性細胞から検出されるのは、CD134分子の発現が主にCD4陽性細胞内であるからであると考えられる。

CD134分子を第一受容体としているということはFIVの巧みな免疫回避法を思わせる(図4)。CD134発現細胞を標的に感染していくということは、その時活性化しているヘルパーT細胞すなわちFIV抗原特異的に免疫応答を開始したヘルパーT細胞にFIVは感染していくことを意味する。もう少し言い換えるならば、FIVは自分を排除するための細胞そのものに高効率で感染するのである。また、FIV感染ネコに他の微生物、例えばネコヘルペスウイルスやクリプトコッカスが感染した場合には、それらの微生物に対して免疫応答を開始したヘルパーT細胞をもFIVは感染の標的としていくことになる。恐らくはFIVはCD134分子を

第一受容体とすることでFIV自身が増殖しやすい環境を作り、また他の微生物存在下ではその微生物の増殖を促進し、二次感染や日和見感染といったエイズ様症状を引き起こすのであろう。

"FIVは活性化したFIV抗原特異的ヘルパーT細胞に感染していく"という表現に少し疑問を感じる人もいるかもしれない。(当然ではあるが)ある個体の初感染時にはFIV抗原への免疫応答は起こっていないからである。しかし周囲や体内に外来抗原が全くなく、免疫系が全く動いていないという個体の状況は考えにくい。初感染時に限っては、その時たまたま活性化していた細胞にFIVは感染していくと思われる。ここで少しワクチン研究について触れるが、不活化FIV等の投与がチャレンジ時のウイルス感染を増強したという報告が多い¹⁵⁾。恐らく抗原投与自体がFIVの感染標的を増やし(免疫系の活性化→ヘルパーT細胞の活性化=CD134発現細胞の増加となる)、十分な免疫が与えられていない場合はウイルスがよく増える結果となる、ということであろう。

このように免疫応答を行っている細胞への感染指向性は、FIVだけでなく実はHIVやSIVも有する特徴であると考えられる。ただし分子メカニズムは若干異なる。HIVやSIVは恒常的にヘルパーT細胞に発現しているCD4分子を第一受容体とするので、この段階で感染指向性に差は出ないであろうが、細胞の活性化に伴い第二受容体であるケモカイン受容体の発現量は増加するので、活性化したヘルパー

T細胞にHIVやSIVは感染しやすいはずである。実際、この現象は報告されているものである¹⁶⁾¹⁷⁾。

5. ウイルスの進化と受容体

ここで、FIVの第一受容体がCD134分子であることと、3つの免疫不全レンチウイルスFIV・HIV・SIVの祖先が共通と考えられていること、ケモカイン受容体は動物間で高度に保存されていること、そして免疫不全レンチウイルスの中にはごく稀に（第一受容体がない細胞にも）ケモカイン受容体のみを介して感染できる株があることを踏まえ、レンチウイルスの進化と受容体についての私や現京大宮沢孝幸先生の仮説を紹介したい（図5）。

仮説とは次のようなものである。まず、かつてある宿主に、現在のレンチウイルスの祖先となるようなウイルスがいた。このウイルスはケモカイン受容体のみで細胞に感染できるウイルスであった。そしてある時このウイルスが、動物間で高度に保存されているケモカイン受容体を介して様々な動物種に感染した。そして各動物種内でウイルスはより増殖しやすいようにケモカイン受容体とは別の分子を（今で言うところの）第一受容体として選ぶようになった。ネコの世界ではCD134分子が、霊長類の世界ではCD4分子が第一受容体として選ばれた。レンチウイルスにとってある宿主でよりよく増殖するためにはヘルパーT細胞を感染標的とする必要があり、ネコと霊長類の世界で若干異なる分子機構がとられた、ということではないだろうか。

6. 他のウイルスの感染指向性

2.で紹介した改良版発現クローニング法は、条件が揃えば他の様々なウイルスの受容体同定に応用可能であると考えられる。実際にネコカリシウイルスでも可能であることを既に確認している¹⁸⁾。また、FIVの場合もカリシウイルスの場合もウイルス粒子（ウイルス液）を用いてスクリーニングを行っているが、ニパウイルスの細胞への結合を担うG蛋白質の組換え発現蛋白質によっても本法でその受容体（Ephrin B2）¹⁹⁾²⁰⁾の同定が可能であることを確認済みである。さらにウイルスや蛋白質でコートを行う場合、特異的抗体であらかじめディッシュをコートしておけば（タグ付組換え蛋白質の場合は抗タグ抗体でも可）、超遠心や精製等をしておく必要はない。ディッシュ上で濃縮と精製が起こるからである。条件が満たされれば、ウイルスでなくてもバクテリアや原虫、細胞リガンドの結合標的の同定も可能なのである。

この方法を更に少し違った形でエボラウイルスの受容体同定に応用してみた。詳細は次のようである。エボラウイルスの細胞への吸着・侵入を担う表面糖蛋白質（GP）は、マウス白血病ウイルスなどのレトロウイルスのエンベロープの代わりとして機能することが知られている（このようなウイルスはシュードタイプウイルスと呼ばれている）。ま

たりリンパ球細胞株はエボラウイルスやこのシュードタイプウイルスに殆ど感染しない。そこで、このリンパ球細胞株（浮遊系）を標的細胞としてエボラウイルス高感受性細胞株（Vero E6）から得られたcDNAライブラリーを発現させ、シュードタイプウイルスの感染を指標にして標的細胞に感染感受性をもたらす細胞因子をスクリーニングした。そして改良版発現クローニング法を、シュードタイプウイルスが感染した細胞の選択に用いた。つまり、この時シュードタイプウイルスはその感染レポーターを膜蛋白質（ここではネコCD2）としたものを用い、ディッシュは抗ネコCD2抗体でコートしたものを用いた。形成されたコロニーに蛍光蛋白質（GFP）を感染レポーターとしたシュードタイプウイルスを感染させ、GFP陽性となったコロニーを選び出し、インテグレートしているcDNAを調べた。その結果、受容体型チロシンキナーゼAxlが同定された²¹⁾。エボラウイルスの感染におけるAxl分子の役割については現在解析中である。

このような実験を行う場合、通常は薬剤耐性遺伝子等を感染レポーターとしたウイルスを用いて細胞の選択を行うが、cDNA libraryを発現する標的細胞に感染性がわずかでもであると、目的のcDNAの発現に関係なく細胞が生き残ることになるので、スクリーニングの効率は激減してしまう。しかし膜蛋白質をレポーターとしてディッシュ上にコロニー形成を起こさせると、第二の選択（ここではGFP発現ウイルスによる選択）が可能となるので、標的細胞に多少の感染感受性があってもスクリーニングの効率は低下しない。第二の選択でGFPの発現量（強弱）に着目すればウイルスの感染を促進する因子の同定も可能なはずである。

7. おわりに

非常に単純（で意義も疑問視されそう）な思いつきが本研究の始めにあった。周囲の暖かい目で見守られ、人前で発表できる形になったことは嬉しい。紹介した知見などが少しでも皆様のお役に立てたのならばなお嬉しいことである。

謝 辞

本稿で紹介した研究は、東京大学農学生命科学研究科獣医微生物学教室および同医科学研究所ウイルス感染分野で行われたものである。明石博臣教授（東大）、宮沢孝幸准教授（現京大）、河岡義裕教授（東大）および高田礼人教授（現北大）をはじめ多くの方々のご支援をいただいたことにお礼申し上げます。また杉浦奨励賞にご推薦いただきました河岡義裕教授、明石博臣教授、見上彪先生（現内閣府）に深く感謝いたします。さらに、本研究を評価して頂いた日本ウイルス学会に感謝いたします。

文 献

- 1) Pedersen N, Ho E, Brown M, Yamamoto J. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science* 1987; 235: 790-793.
- 2) Ackley C, Yamamoto J, Levy N, Pedersen N, Cooper M. Immunologic abnormalities in pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Virol* 1990; 64: 5652-5655.
- 3) Yamamoto J, Sparger E, Ho E, Andersen P, O'Connor T, Mandell C, Lowenstine L, Munn R, Pedersen N. Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection in cats. *Am J Vet Res* 1988; 49: 1246-1258.
- 4) Norimine J, Miyazawa T, Kawaguchi Y, Tomonaga K, Shin YS, Toyosaki T, Kohmoto M, Niikura M, Tohya Y, Mikami T. Feline CD4 molecules on feline non-lymphoid cell lines are not enough for productive infection of highly lymphotropic feline immunodeficiency virus isolates. *Arch Virol* 1993; 130: 171-178.
- 5) Hosie M, Willett J, Dunsford T, Jarrett O, Neil J. A monoclonal antibody which blocks infection with feline immunodeficiency virus identifies a possible non-CD4 receptor. *J Virol* 1993; 67: 1667-71.
- 6) 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* 1989; 108: 131-135.
- 7) Shimojima M, Miyazawa T, Sakurai Y, Nishimura Y, Tohya Y, Matsuura Y, Akashi H. Usage of myeloma and panning in retrovirus-mediated expression cloning. *Anal Biochem* 2003; 315: 138-140.
- 8) Shimojima M, Miyazawa T, Ikeda Y, McMonagle E, Haining H, Akashi H, Takeuchi Y, Hosie M, Willett B. Use of CD134 as a primary receptor by the feline immunodeficiency virus. *Science* 2004; 303: 1192-1195.
- 9) Seed B, Aruffo A. Molecular cloning of the CD2 antigen, the T-cell erythrocyte receptor, by a rapid immunoselection procedure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3365-3369.
- 10) Kitamura T, Onishi M, Kinoshita S, Shibuya A, Miyajima A, Nolan G. Efficient screening of retroviral cDNA expression libraries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9146-9150.
- 11) Sakurai Y, Shimojima M, Miyazawa T, Masuoka K, Tohya Y, Akashi H. Identification of the feline CD63 homologue using retrovirus-mediated expression cloning. *Vet Immunol Immunopathol* 2004; 98: 185-191.
- 12) Brian J. Willett, Margaret J. Hosie, James C. Neil, Julie D. Turner James A. Hoxie. Common mechanism of infection by lentiviruses. *Nature* 1997; 385: 587.
- 13) Paterson D, Jefferies W, Green J, Brandon M, Corthesy P, Puklavec M, Williams A. Antigens of activated rat T lymphocytes including a molecule of 50,000 Mr detected only on CD4 positive T blasts. *Mol Immunol* 1987; 24: 1281-1290.
- 14) Gramaglia I, Weinberg A, Lemon M, Croft M. Ox-40 ligand: a potent costimulatory molecule for sustaining primary CD4 T cell responses. *J Immunol* 1998; 161: 6510-6517.
- 15) Hosie M, Osborne R, Reid G, Neil J, Jarrett O. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 35: 191-197.
- 16) Bleul C, Wu L, Hoxie J, Springer T, Mackay C. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1925-1930.
- 17) Wu L, Paxton W, Kassam N, Ruffing N, Rottman J, Sullivan N, Choe H, Sodroski J, Newman W, Koup R, Mackay C. CCR5 levels and expression pattern correlate with infectability by macrophage-tropic HIV-1, in vitro. *J Exp Med* 1997; 185: 1681-1691.
- 18) Makino A, Shimojima M, Miyazawa T, Kato K, Tohya Y, Akashi H. Junctional adhesion molecule 1 is a functional receptor for feline calicivirus. *J Virol* 2006; 80: 4482-4490.
- 19) Negrete O, Levroney E, Aguilar H, Bertolotti-Ciarlet A, Nazarian R, Tajyar S, Lee B. EphrinB2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature* 2005; 436: 401-405.
- 20) Bonaparte M, Dimitrov A, Bossart K, Crameri G, Mungall B, Bishop K, Choudhry V, Dimitrov D, Wang L, Eaton B, Broder C. Ephrin-B2 ligand is a functional receptor for Hendra virus and Nipah virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10652-10657.
- 21) Shimojima M, Takada A, Ebihara H, Neumann G, Fujioka K, Irimura T, Jones S, Feldmann H, Kawaoka Y. Tyro3 family-mediated cell entry of Ebola and Marburg viruses. *J Virol* 2006; 80: 10109-10116.

Feline immunodeficiency virus tropism

Masayuki SHIMOJIMA

Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science,
University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan.
shimoji-@ims.u-tokyo.ac.jp

Feline immunodeficiency virus (FIV) induces a disease similar to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in cats, yet in contrast to human immunodeficiency virus (HIV), CD4 is not the viral receptor. We identified a primary receptor for FIV as CD134 (OX40), a T cell activation antigen and costimulatory molecule. CD134 expression promotes viral binding and renders cells permissive for viral entry, productive infection, and syncytium formation. Infection is CXCR4-dependent, analogous to infection with X4 strains of HIV. Thus, despite the evolutionary divergence of the feline and human lentiviruses, both viruses use receptors that target the virus to a subset of cells that are pivotal to the acquired immune response. Further, we applied the new method for FIV receptor to Ebola virus entry factors with some modifications, and identified receptor-type tyrosine kinases, Axl and Dtk (members of Tyro3 family). Distribution of the molecules matches well with the Ebola virus tropism.