

2. ノロウイルスと血液型抗原

白土(堀越) 東子, 武田 直和

国立感染症研究所ウイルス第二部

ノロウイルス (NoV) は世界各地で発生しているウイルス性下痢症の主たる原因ウイルスである。少なくとも 33 遺伝子型を有し、極めて多様性を持った集団として存在する。近年、NoV のプロトタイプである Norwalk/68 (NV/68) 株が血液型抗原である H(O), A, Le^b 型抗原に吸着することが明らかになった。血液型抗原とは抗原構造をもった糖鎖の総称であり、ヒトの赤血球表面だけでなく、NoV が標的とするであろう腸管上皮細胞にも発現されている。血液型抗原の合成に参与するフコース転位酵素の一つである FUT2 (Se) 酵素をコードする *FUT2* 遺伝子が活性型のヒトでは血液型抗原が腸管上皮細胞に発現されている (分泌型個体)。これに対し Se 遺伝子が変異により不活化すると、血液型抗原は上皮細胞に発現されなくなる (非分泌型個体)。NV/68 株をボランティアに感染させると分泌型個体で感染が成立し非分泌型個体では成立しない。さらに血液型間で感染率を比較検討すると、O 型のヒトでの感染率が高く B 型では感染率が低いことが報告されている。しかし、その一方で NoV に属するすべてのウイルス株が NV/68 と同じ血液型抗原を認識するわけではないことが明らかになってきた。GII/4 遺伝子型は他の遺伝子型に比べ結合できる血液型抗原の種類が多く、またそれぞれの血液型抗原への結合力も強いことが *in vitro* binding assay, 疫学研究の両面から証明されている。この遺伝子型は、日本も含め世界中で流行している株であるが、その伝播力についても答えが出ていない。直接的な証明はまだなされていないものの、GII/4 遺伝子型株の血液型抗原への結合力の強さが伝播力の強さに結びついている可能性が大きい。血液型抗原への吸着をスタートとした NoV の感染が、その後、どのようなメカニズムによって下痢症発症にまで結びつくのか、解明が待たれる。

はじめに

細胞表面上の糖鎖に結合するウイルスとして、最近、新たにノロウイルス (Norovirus : NoV) がリストに加えられた。細胞表面上の糖鎖は、ウイルスレセプターとして一般的な分子であり、シアル酸やヘパラン硫酸などのマイナス電荷を帯びた糖鎖がその役割を担うことが多い。前者を認識するウイルスとしてオルソミクスウイルス、ポリオーマウイルス、レオウイルス、コロナウイルス、パラミクスウイルス、パルボウイルス、後者を認識するウイルスとし

てアデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、フラビウイルスが知られている¹⁰⁾。これに対し、NoV は、電荷を帯びない血液型抗原 (Histo-blood group antigens) を認識する。本稿では、NoV と血液型抗原との結合について解説する。

NoV とは

NoV による下痢症は、わが国を含め世界各地で発生している疾患であり、ウイルスに起因する集団食中毒発生事例の 95% 以上を占める (図 1)。また、冬季に流行する感染性胃腸炎の主要な原因ウイルスでもある。一般には軽症で経過するが、高齢者、乳幼児においては下痢、嘔吐による脱水あるいは誤嚥性肺炎で重症化し、死に至ることもある。

NoV はカリシウイルス科 (*Caliciviridae*) ・ノロウイルス属 (Genus *Norovirus*) ・ノーウォークウイルス種 (Type Species *Norwalk virus*) に分類される (表 1)。プラス 1 本鎖 RNA ウイルスの一つで、約 7.6 kb の RNA ゲノムを有する。ゲノム RNA には 3 つの ORF が存在し、ORF1 は非構造タンパク質を、ORF2 産物は構造タンパク質 VP1 を、

連絡先

〒 208-0011 武蔵村山市学園 4-7-1
 国立感染症研究所ウイルス第二部
 TEL : 042-561-0771
 FAX : 042-561-4729
 E-mail : harukos@nih.go.jp

表1 カリシウイルス科 (Family Caliciviridae) のウイルス

属 Genus	種 Type Species	株 Strain
Norovirus	Norwalk virus	Norwalk, Southampton, Desert Shield, Chiba, BS5 など (GI) Hawaii, Lordsdale, Camberwell, U201, Alphatron など (GII) ほかに Bovine enteric calicivirus, Murine norovirus, Swine norovirus など
Sapovirus	Sapporo virus	Sapporo, Manchester, Houston, Parkville など Porcine enteric sapovirus
Vesivirus	Feline calicivirus Vesicular exanthema of swine virus	Urbana, F9, Japanese F4 など Bovine calicivirus, Primate calicivirus, San Miguel sea lion virus など
Lagovirus	European hare syndrome virus Rabbit hemorrhagic disease virus	GD など FRG, AST89, BS89 など

ノロウイルスおよびサポウイルスの大部分はヒトから分離されたものである。近年ウシ、ブタ、齧歯類から近縁のウイルスが分離されてきているが、これらのウイルスがヒトに感染したとする報告はない。科、属、種はイタリック体で記述する。

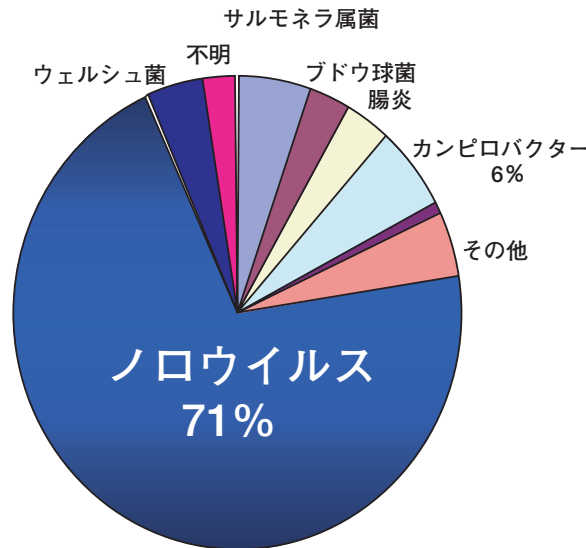


図1 2006年に発生した食中毒事例における病因物質別患者数の割合。

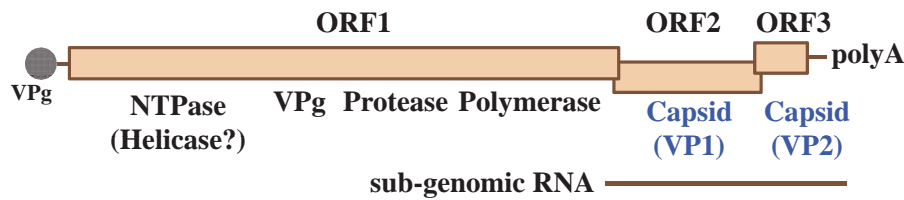
患者数でみた割合を示す。厚生労働省食中毒統計, 2007年5月現在の報告数をもとに作成した。2006年の食中毒総患者数は39,222人, そのうちノロウイルスによる下痢症を発症したのが27,642人(71%)を占めた。細菌(ウェルシュ菌, サルモネラ属菌, ブドウ球菌, 腸炎ピブリオ, カンピロバクター)に起因する食中毒事例を除く, ウイルス性食中毒事例においては, ノロウイルスが95%以上を占め, 毎年ほぼ同様の傾向を示す。

ORF3は塩基性アミノ酸に富む構造タンパク質VP2をコードする¹⁴⁾(図2)。一つのウイルス粒子は180分子のVP1が会合し形成され, その内部に1分子のゲノムRNAと数分子のVP2が含まれると言われている^{3, 23)}。形態学的にはエンベロープ持たない直径38nmの小型で球形をしたウイルスとして観察される(図3)。現在, NoVに属するウイルスはGenogroup I (GI)とGenogroup II (GII)の2つのGenogroup(遺伝子群)に大別され, さらにそれぞれ

は15と18のgenotype(遺伝子型), GI/1-GI/15とGII/1-GII/18, に分類される²¹⁾(図4)。各遺伝子型はそれぞれ異なった抗原型に対応しており, 極めて多様性を持った集団として存在する⁵⁾。

NoV 研究の現状

ヒトを唯一の感受性動物とするNoVは, 感染様式や複製のメカニズム等の分子レベルでの解析は進んでおらず, ウ



約 7,600 塩基の一本鎖 RNA

図 2 ノロウイルスの遺伝子構造

RNA ゲノムは 3 つの ORF を有し、ORF1 は非構造タンパク質、ORF2 は構造タンパク質 VP1、ORF3 は塩基性アミノ酸に富む構造タンパク質 VP2 をコードしている。

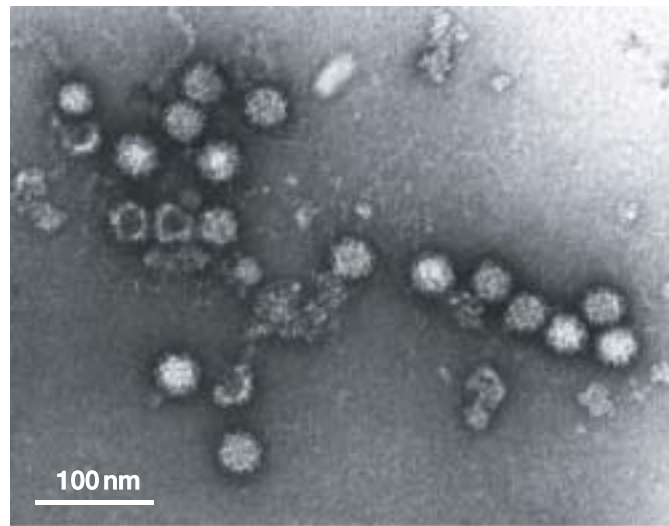


図 3 ノロウイルス (GI/4 遺伝子型, Chiba407 株) の電子顕微鏡像
直径は約 38nm である。

イルスの感染機序, 増殖様式はいまだ不明なままである。しかし, ボランティア感染実験により病理像があきらかになっており, 米国における解析によると, NoV 感染者の空腸の絨毛は極端に萎縮し, 扁平化している⁴⁾。

分子生物学的手法を用いた性状解析で最も進展しているのは, ウイルス様中空粒子 (Virus-like particles: VLP) の作製とその応用であろう。ORF2 の 5' 末端から ORF3 を含むゲノム末端までを組換えバキュロウイルスで発現させたところ, 大量に産生された VP1 は自己集合し, 形態, 抗原性, 免疫原性の全てにおいてネイティブなウイルス粒子に類似した VLP を形成することが明らかになった^{13, 14)}。VLP の作製は, ウイルス増殖系の確立されていない NoV の研究にとって, センセシヨナルな出来事であった。その後, 様々な種類の VLP が作出されて抗原性や粒子の解析が進められ, レセプター候補分子である血液型抗原の同定にまで至ったのである。

血液型抗原とは?

血液型抗原とは抗原構造をもった糖鎖の総称であり, ABO 血液型抗原, Lewis 式血液型抗原, Ii 式血液型抗原などが含まれ, これら抗原はヒトの赤血球表面だけでなく, NoV が標的とするであろう腸管上皮細胞にも発現されている。本稿においては, NoV との結合解析報告の多い ABO 血液型抗原, Lewis 式血液型抗原の 1 型, 2 型糖鎖に関して解説を行う。

O 型のヒトは *N*-アセチルグルコサミン, ガラクトース, フコースの 3 個の糖からなる H 抗原と呼ばれる基本糖鎖構造をもつ (図 5)。1 型糖鎖のガラクトース残基に α 1, 2 結合でフコースが転移されることによって 1 型の H 抗原 (H1 型糖鎖) が, 2 型糖鎖の同じくガラクトース残基に α 1, 2 結合でフコースが転移されることによって 2 型の H 抗原 (H2 型糖鎖) が合成される。1 型, 2 型の合成に關与す

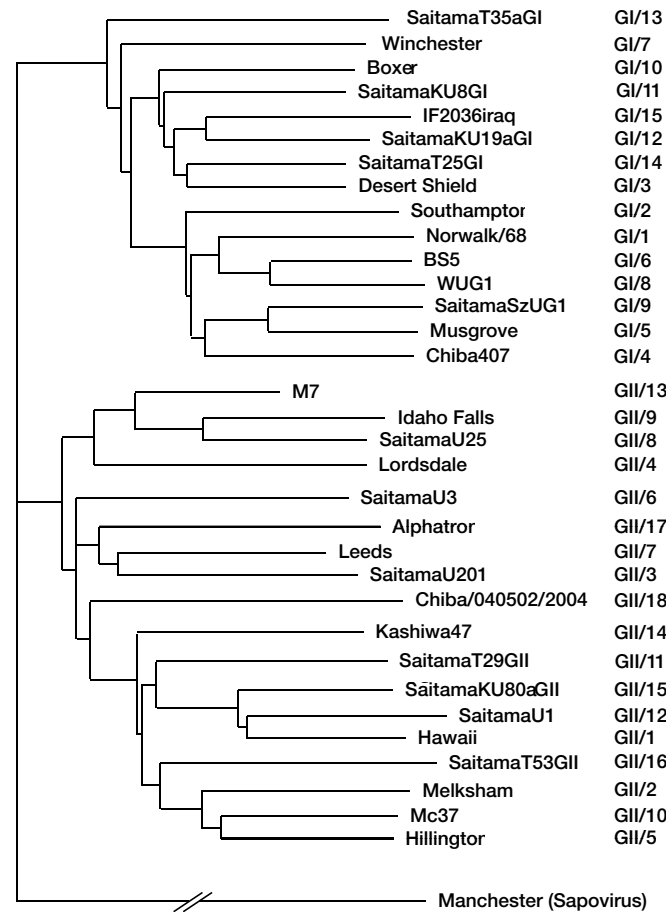


図4 ノロウイルス遺伝子型系統樹

参考文献 21) の情報に準じて作成した。系統樹解析は ORF2 の塩基配列に基づいている。上段に Genogroup I (GI/1-GI/15), 下段に Genogroup II (GII/1-GII/18) の代表的な株が示されている。サポウイルスの Manchester 株は系統樹解析における群外対照として用いた。

る α 1,2-フコース転移酵素としては, FUT1 と FUT2 が知られており, FUT1 は赤血球上の H 抗原の合成に, FUT2 酵素は唾液中の H 抗原の合成に必須である。H 抗原のガラクトースに α -N-アセチルガラクトサミンが結合したのが A 抗原であり, α -ガラクトースが結合したのが B 抗原である。また, 1 型糖鎖の N-アセチルグルコサミンに α 1,4 結合でフコースが転移されることによって Lewis^a (Le^a) 抗原が, H1 型糖鎖の N-アセチルグルコサミンに α 1,4 結合でフコースが転移されることによって Le^b 抗原が合成される。これに対し, Le^x, Le^y 抗原は 2 型糖鎖または H2 型糖鎖の N-アセチルグルコサミンに α 1,3 結合でフコースが転移されることによってそれぞれ合成される。Le^a, Le^b 抗原合成に関与する α 1,4-フコース転移酵素としては FUT3 が, Le^x, Le^y 抗原合成に関与する α 1,3-フコース転移酵素としては FUT3, 4, 5, 6, 9 が知られている。

FUT2 をコードする活性型 FUT2 遺伝子をもつヒトでは

血液型抗原が唾液中にも分泌され, 腸管上皮細胞にも発現されている (分泌型個体: Secretor)。これに対し FUT2 遺伝子が変異により不活化すると, 血液型抗原は上皮細胞に発現されなくなり, 唾液中にも分泌されなくなる (非分泌型個体: Non-secretor)。ナンセンス変異 (G428A nonsense mutation) による不活化の場合, 血液型抗原は完全に発現されなくなる。ヨーロッパにおいては 20% のヒトがこの完全に非分泌型の表現系をもつ。これに対してアジアにおいては減衰ミスセンス変異 (attenuating A385T missense mutation) による不活化の場合が多く, 不完全な非分泌型 (Weak secretor) の表現系を示す。この場合は少量の血液型抗原を分泌, 発現する。日本人に見出された不活化 FUT2 遺伝子は, sej 対立遺伝子と名付けられ, 日本人では約 40% の頻度で分布している。すなわち, 約 16% の日本人が, sej/sej の遺伝子型を持つ不完全な非分泌型個体である^{16,17,20)}。

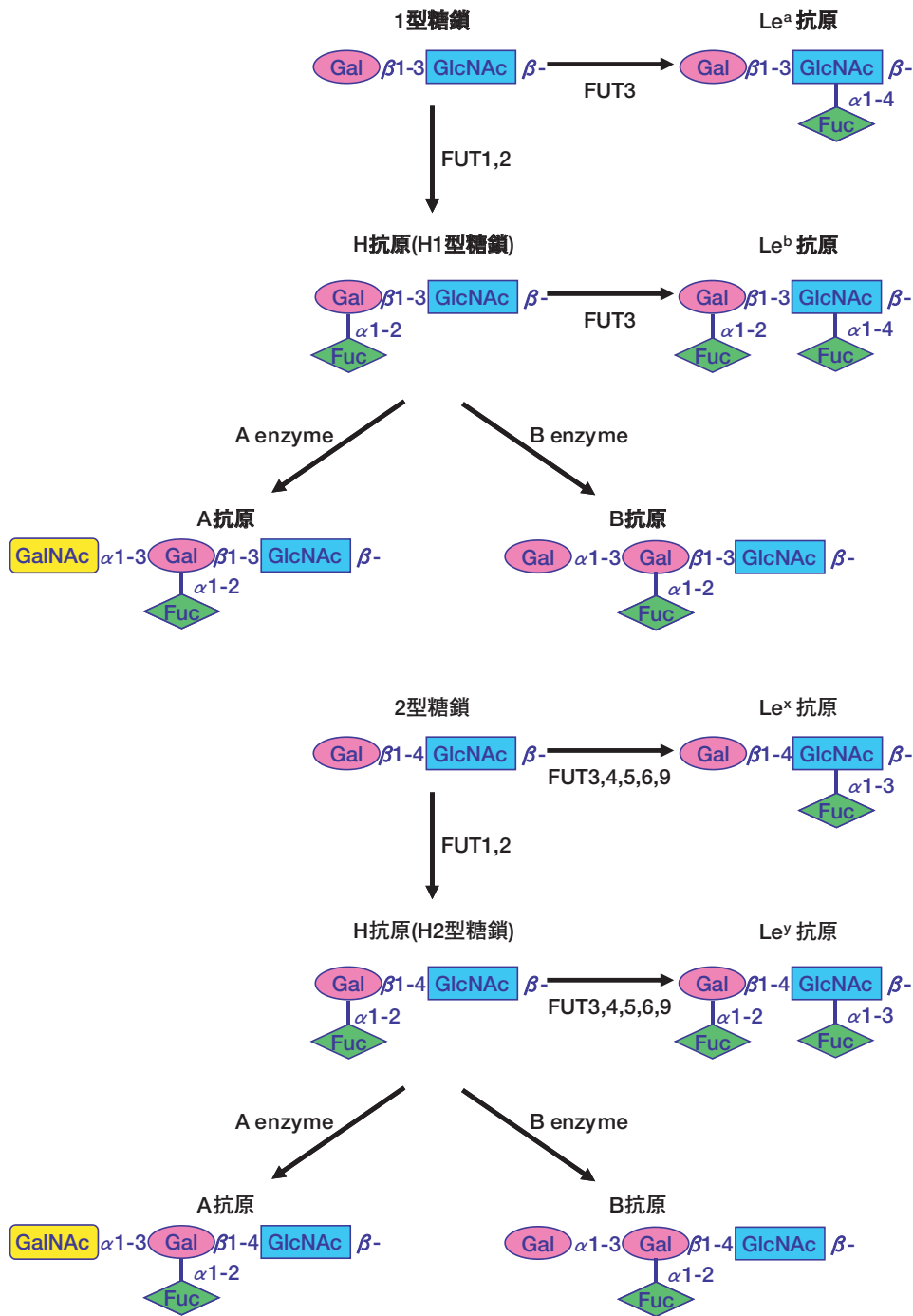


図5 1型、2型糖鎖合成系路

O型のヒトは *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、ガラクトース (Gal)、フコース (Fuc) の3個の糖からなるH抗原と呼ばれる基本糖鎖構造をもつ。1型糖鎖のガラクトース残基に α 1,2結合でフコースが転移されることによって1型のH抗原が、2型糖鎖のガラクトース残基に同じく α 1,2結合でフコースが転移されることによって2型のH抗原が合成される。1型、2型の合成に関与する α 1,2-フコース転移酵素として、FUT1とFUT2が知られている。H抗原のガラクトースに α -*N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が結合したのがA抗原であり、 α -ガラクトースが結合したのがB抗原である。また、1型糖鎖の *N*-アセチルグルコサミンに α 1,4結合でフコースが転移されることによってLe^a抗原が、H1型糖鎖の *N*-アセチルグルコサミンに α 1,4結合でフコースが転移されることによってLe^b抗原が合成される。これに対し、Le^x、Le^y抗原は2型糖鎖またはH2型糖鎖の *N*-アセチルグルコサミンに α 1,3結合でフコースが転移されることによってそれぞれ合成される。Le^a、Le^b抗原合成に関与する α 1,4-フコース転移酵素としてはFUT3が、Le^x、Le^y抗原合成に関与する α 1,3-フコース転移酵素としてはFUT3,4,5,6,9が知られている。

表2 ノロウイルスが認識する糖鎖

Strain	Genogroup /Genotype	Binding pattern						
		H1/H2	A	B	Le-a	Le-b	Le-x	Le-y
NV/68	GI/1	+	+	-	-	+	-	+
C59	GI/2	+	+	-	+	-	nd	nd
Boxer	GI/10	-	-	-	-	+	-	+
Hawaii	GII/1	-	-	-	-	-	-	-
BUDS	GII/2	-	+	+	-	-	-	-
SMV	GII/2	-	-	+	-	-	nd	nd
PiV	GII/3	-	+	+	-	+	-	-
Mexico	GII/3	-	+	+	-	+	-	-
VA387	GII/4	+	+	+	-	+	-	+
Grimsby	GII/4	+	+	+	-	+	nd	nd
104	GII/4	+	+	+	-	+	nd	nd
MOH	GII/5	-	+	+	-	-	-	-
VA207	GII/9	+	-	-	+	-	+	+
OIF	GII/16	-	-	-	+	-	-	-

各ウイルス株の結合パターンは参考文献6, 9, 26)の結果をまとめた。In vitro binding assay (Saliva-VLPs binding assayまたはCarbohydrate-VLPs binding assay)より予測される認識糖鎖である。H抗原に関しては、1型、2型の結果を併せて記載した。Saliva-VLPs binding assayの結果しか報告されていない株に関しては1型、2型の区別が出来ないためである。ウイルス株のクラスタリングは参考文献15)に従った。

ノロウイルスと血液型抗原との結合解析

VLPを用いたin vitro binding assayにより、NoVのプロトタイプであるNorwalk/68 (NV/68)株が血液型抗原であるH, A, Le^b型抗原に吸着することが明らかになった(表2)^{6,8,9,12,18,19)}。In vitro binding assayとしては、初めての報告が組織切片上でのVLPの結合解析、その後の報告はほとんどがELISA-basedの結合実験解析によるものである。血液型抗原をプレートにコートし、VLPを加え、その結合量を抗VLP抗体で検出する。血液型抗原として唾液をコートする方法と、合成糖鎖をコートする方法がとられている。

ボランティア感染実験においてもNV/68と血液型抗原との結合を示唆する結果が得られている。分泌型個体/非分泌型個体間で感染率を比較検討すると、分泌型個体で感染が成立し非分泌型個体では成立しないこと、さらに血液型間で感染率を比較検討すると、O型のヒトでの感染率が高くB型では感染率が低いことが報告されている^{11,18)}。とくに2003年にLindesmithらによって発表された解析結果¹⁸⁾は、77個体の大規模な感染実験を行っている点、感染が成立した34人すべてが分泌型個体であり非分泌型個体で感染が成立したヒトはいなかったという点で非常に明快な結果を提示したことからインパクトのある報告であった。

血液型抗原の認識はウイルス株により様々である

前段落で述べたin vitro binding assayとボランティア感染実験の結果はプロトタイプNV/68株に限った解析結果であり、NoVに属するすべてのウイルス株がNV/68と同じ血液型抗原を認識するわけではないことが明らかになってきた。前述したようにNoVは少なくとも33遺伝子型を有し、各遺伝子型はそれぞれ異なった抗原型に対応している。この多様性が血液型抗原の認識にも反映されており、遺伝子型により認識する血液型抗原の種類、数は様々であることが、in vitro binding assay⁶⁻⁹⁾と疫学研究²⁴⁾の両面から証明されている。In vitro binding assayの報告を表2にまとめた。H抗原は認識せず、A, B型の2抗原のみに結合するウイルス株もあれば、Le^aの1抗原のみ、またはLe^b, Le^yの2抗原のみを認識するウイルス株もある。

血液型抗原への結合力の強い株は 感染力が強い可能性がある

血液型抗原との結合に関しては比較的GII/4遺伝子型の解析報告が多い。いずれの報告においてもこの遺伝子型が他の遺伝子型に比べ結合できる血液型抗原の種類が多く、またそれぞれの血液型抗原への結合力も他のウイルス株に比べ強いことがin vitro binding assayによって証明されて

表3 ウイルス粒子上で糖鎖と結合するアミノ残基

Strain	Genogroup /cluster	Residue No.																					
		267b	291a	292a	293a	300a	322b	327b	328c	329b	331b	333bc	334b	335a	339c	341b	364c	368a	373b	374b	375b	377b	430c
NV/68	GI/1	N	R	G	T	N	D	D	W	H	N	T	Q	F	S	T	I	N	L	S	W	S	A
C59	GI/2	N	R	G	K	N	D	D	W	H	R	S	K	T	P	R	H	D	I	E	W	S	N
Boxer	GI/10	N	R	G	R	N	D	D	L	H	T	V	K	I	D	S	L	E	L	T	W	S	N
Hawaii	GII/1	N	R	G	R	Q	D	I	Y	G	T	Q	R	N	R	H	D	N	F	T	P	G	G
BUDS	GII/2	N	K	G	Q	T	D	V	F	G	I	Q	R	D	R	H	D	D	F	T	P	G	G
SMV	GII/2	N	K	G	E	T	D	V	F	G	I	Q	R	D	R	H	D	N	F	T	P	G	G
PiV	GII/3	N	R	G	V	Q	D	V	F	G	A	Q	R	N	R	H	D	N	F	T	P	G	G
Mexico	GII/3	N	R	G	T	Q	D	V	F	G	A	Q	R	N	R	H	D	S	F	T	P	G	G
VA387	GII/4	N	R	G	D	N	D	I	Q	G	L	Q	T	T	R	H	D	G	F	T	P	G	G
Grimsby	GII/4	N	R	G	D	N	D	I	Q	G	L	Q	T	T	R	H	D	G	F	T	P	G	G
104	GII/4	N	R	G	D	N	D	I	Q	G	L	Q	T	T	R	H	D	G	F	T	P	G	G
MOH	GII/5	N	R	G	K	E	D	V	F	G	L	Q	R	N	R	H	D	N	F	T	P	G	G
VA207	GII/9	N	K	G	T	Q	D	L	Y	G	A	Q	R	G	R	H	H	N	F	T	P	G	G
OIF	GII/16	N	R	G	M	H	D	L	Y	G	L	Q		N	R	Q	N	H	F	T	P	G	G

残基は血液型抗原との結合に関与すると考えられている残基であり、aが参考文献27)、bが2)、cが1)で報告されている。残基ナンバーはNV/68株のナンバリングに従った。

いる^{8,9,26)}。認識する糖鎖はH, A, B, Le^b, Le^yであり、Le^a, Le^xには結合しない(表2)。疫学的にも、O型、A型、B型のヒトに等しく感染が成立していることが示されている²⁴⁾。

2004年年末から2005年年明けにかけて高齢者施設におけるNoV集団感染事例が国内で次々と報告され、そのうち7施設で12の死亡例が出たことは、社会に大きなインパクトを与えた。この死亡例のうち3事例において詳細な解析が行われており、3事例とも原因ウイルスがGII/4遺伝子型株であることが明らかになっている²²⁾。しかし、重症化に至った原因については答えが出ていない。またGII/4遺伝子型株は、日本も含め世界中で流行している株であるが、その伝播力についても答えが出ていない。直接的な証明はまだなされていないものの、GII/4遺伝子型株の血液型抗原への結合力の強さが重症化に至る原因となり、また伝播力に結びついている可能性が大きい。

ウイルス構造蛋白上の糖鎖結合部位の推定

構造蛋白上の糖鎖結合部位が推定されている。1) Mutagenesis analyses と Computer modeling による結合部位の推定²⁷⁾、2) Evolution trace analysis による推定²⁾、3) 構造蛋白質二量体と合成糖鎖を用いたX線結晶構造解析¹⁾により明らかにされた結合に関与する残基を表3にまとめた。これらの残基は同じ遺伝子型に属するウイルス株間で保存されていることが多い。一方で同じ遺伝子型に属するウイルス株は大体同じ結合パターンを示すことが知ら

れており、この2つの事実は互いに矛盾のない結果となっている。

血液型抗原上のウイルス認識部位の推定

GI/1 遺伝子型であるプロトタイプのNV/68株、GII/4 遺伝子型のVA387株について詳細な解析が行われている。H, A, Le^b 抗原を認識するNV/68株は、1) 1型糖鎖(フコースを欠く)に結合しないこと^{6,19)}、2) 血液型抗原のFucosidase 処理によってその結合が失われること¹⁹⁾から、血液型抗原上のフコースを結合に必要としていると考えられる。H, A, B, Le^b, Le^y を認識するVA387株は、1) α -N-acetylgalactosaminidase または α -galactosidase で処理すると、A, B型物質への結合が阻害されること⁸⁾、2) X線結晶構造解析においてフコース、ガラクトース、N-アセチルガラクトサミンへの結合が示唆されていること¹⁾から、血液型抗原上のフコース、ガラクトース、N-アセチルガラクトサミンを結合に必要としていると考えられる。

ウイルス構造蛋白上の糖鎖結合部位の推定、血液型抗原上のウイルス認識部位の推定、どちらの解析も数あるNoVの中のほんの数株を用いた結果である。前述のように、NoVは遺伝学的、抗原的に多様であり、その遺伝子型によって異なる血液型抗原を認識する。一見複雑な糖鎖認識機構に法則性が存在するのかさらなる解析が望まれる。

血液型抗原を認識しないウイルス株も存在する

NoVと血液型抗原との結合解析は、同じくカリシウイル

ス科に属する *Lagovirus* 属ウサギ出血病ウイルス (*Rabbit hemorrhagic disease virus*) が H 型物質に結合するとの報告²⁵⁾を受けスタートした。現在, NoV33 遺伝子型中 10 遺伝子型以上が血液型抗原と結合することが明らかになっている。さらに, 前述したように, GII/4 遺伝子型の感染力の強さは, この株が宿主腸管上皮上の血液型抗原に強く結合していることに起因する可能性も示されている。しかし, その一方で, 33 の遺伝子型のうち少なくとも 2 つの遺伝子型は血液型抗原を認識しないことも明らかになっている^{6, 8, 9)}。またカリシウイルス科に属し, NoV 同様ヒトに胃腸炎を引き起こすサポウイルス属も血液型抗原に結合しないことが明らかになっている²⁶⁾。さらに血液型抗原が NoV の細胞への吸着だけに関与する分子なのか, 侵入にも関わるレセプターなのかも明らかになっていない。血液型抗原への吸着をスタートとした NoV の感染が, その後, どの様なメカニズムによって下痢症発症にまで結びつくのか, 解明が待たれる。

文献

- 1) Cao, S., Lou, Z., Tan, M., Chen, Y., Liu, Y., Zhang, Z., Zhang, X. C., Jiang, X., Li, X., Rao, Z.: Structural Basis for the Recognition of Blood Group Trisaccharides by Norovirus. *J. Virol.* 81: 5949-5957, 2007.
- 2) Chakravarty, S., Hutson, A. M., Estes, M. K., Prasad, B. V. V.: Evolutionary Trace Residues in Noroviruses: Importance in Receptor Binding, Antigenicity, Virion Assembly, and Strain Diversity. *J. Virol.* 79: 554-568, 2005.
- 3) Glass PJ, White LJ, Ball JM, Leparac-Goffart I, Hardy ME, Estes MK.: Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. *J. Virol.* 74: 6581-6591, 2000.
- 4) Graham DY, Jiang X, Tanaka T, Opekun AR, Madore HP, Estes MK.: Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. *J. Infect. Dis.* 170: 34-43, 1994.
- 5) Hansman GS, Natori K, Shirato-Horikoshi H, Ogawa S, Oka T, Katayama K, Tanaka T, Miyoshi T, Sakae K, Kobayashi S, Shinohara M, Uchida K, Sakurai N, Shinozaki K, Okada M, Seto Y, Kamata K, Nagata N, Tanaka K, Miyamura T, Takeda N.: Genetic and antigenic diversity among noroviruses. *J. Gen. Virol.* 87: 909-919, 2006.
- 6) Harrington PR, Lindesmith L, Yount B, Moe CL, Baric RS.: Binding of Norwalk virus-like particles to ABH histo-blood group antigens is blocked by antisera from infected human volunteers or experimentally vaccinated mice. *J. Virol.* 76: 12335-12343, 2002.
- 7) Harrington, P. R., Vinjé J, Moe CL, Baric RS.: Norovirus capture with histo-blood group antigens reveals novel virus-ligand interactions. *J. Virol.* 78: 3035-3045, 2004.
- 8) Huang P, Farkas T, Marionneau S, Zhong W, Ruvoën-Clouet N, Morrow AL, Altaye M, Pickering LK, Newburg DS, LePendou J, Jiang X.: Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J. Infect. Dis.* 188, 19-31. (2003)
- 9) Huang P, Farkas T, Zhong W, Tan M, Thornton S, Morrow AL, Jiang X.: Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *J. Virol.* 79, 6714-6722, 2005.
- 10) Hutson AM, Atmar RL, Estes MK.: Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends Microbiol* 12: 279-287, 2004.
- 11) Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK.: Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J. Infect. Dis.* 185: 1335-1337, 2002.
- 12) Hutson AM, Atmar RL, Marcus DM, Estes MK.: Norwalk virus-like particle hemagglutination by binding to h histo-blood group antigens. *J Virol* 77: 405-415, 2003.
- 13) Jiang X, Graham DY, Wang K, Estes MK.: Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science* 250: 1580-1583, 1990.
- 14) Jiang X, Wang M, Wang K, Estes MK.: Sequence and genomic organization of Norwalk virus. *Virology* 195: 51-61, 1993.
- 15) Kageyama T, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB, Kojima S, Takai R, Oka T, Takeda N, Katayama K. (2004) Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 42, 2988-2995
- 16) Kaneko M, Nishihara S, Shinya N, Kudo T, Iwasaki H, Seno T, Okubo Y, Narimatsu H.: Free Full Text Wide variety of point mutations in the H gene of Bombay and para-Bombay individuals that inactivate H enzyme. *Blood* 90: 839-849, 1997.
- 17) Kudo T, Iwasaki H, Nishihara S, Shinya N, Ando T, Narimatsu I, Narimatsu H.: Molecular genetic analysis of the human Lewis histo-blood group system. II. Secretor gene inactivation by a novel single missense mutation A385T in Japanese nonsecretor individuals. *J Biol Chem* 271: 9830-9837, 1996.
- 18) Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, Stewart P, LePendou J, Baric R.: Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat. Med.* 9: 548-553, 2003.
- 19) Marionneau S, Ruvoen N, Le Moullac-Vaidye B, Clement M, Cailleau-Thomas A, Ruiz-Palacois G, Huang P, Jiang X, Le Pendu J.: Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology.* 122:1967-1977, 2002.
- 20) Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, Ikehara Y, Kudo T, Nishihara S, Sugano K, Okura H, Fujita S, Hirohashi S.: Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 58: 512-518, 1998.
- 21) Okada M, Ogawa T, Kaiho I, Shinozaki K.: Genetic analysis of noroviruses in Chiba Prefecture, Japan,

- between 1999 and 2004. *J. Clin. Microbiol.* 43: 4391-4401, 2005.
- 22) Okada M, Tanaka T, Oseto M, Takeda N, Shinozaki K.: Genetic analysis of noroviruses associated with fatalities in healthcare facilities. *Arch. Virol.* 151: 1635-1641, 2006.
- 23) Prasad, B. V. V., Hardy ME, Dokland T, Bella J, Rossmann MG, Estes MK.: X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science* 286: 287-290, 1999.
- 24) Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP.: Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J. Infect. Dis.* 191: 749-754, 2005.
- 25) Ruvoen-Clouet N, Ganiere JP, Andre-Fontaine G, Blanchard D, Le Pendu J.: Binding of rabbit hemorrhagic disease virus to antigens of the ABH histo-blood group family. *J. Virol.* 74: 11950-11954, 2000.
- 26) Shirato-Horikoshi H, Ogawa S, Wakita T, Takeda N, Hansman GS.: Binding activity of norovirus and sapovirus to histo-blood group antigens. *Arch. Virol.* 152: 457-461, 2007.
- 27) Tan M, Huang P, Meller J, Zhong W, Farkas T, Jiang X.: Mutations within the P2 domain of norovirus capsid affect binding to human histo-blood group antigens: evidence for a binding pocket. *J. Virol.* 77: 12562-12571, 2003.

Interaction between noroviruses and human histo-blood group antigens

Haruko SHIRATO-HORIKOSHI, Naokazu TAKEDA

Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases,
4-7-1 Gakuen, Musashi-Murayama, Tokyo, 208-0011, Japan

Norovirus (NoV), a member of the family Caliciviridae, is a major cause of water and food-borne acute nonbacterial gastroenteritis, and forms many morphologically similar but antigenically diverse groups of viruses. The virus-like particles (VLPs) derived from the prototype strain of NoV, Norwalk virus (NV/68), bind to histo-blood group antigens (HBGAs). HBGAs are carbohydrates that contain structurally related saccharide moieties, and are found in saliva and mucosal secretions from intestinal epithelial cells of secretor individuals who have *FUT2* gene encoding a fucosyltransferase. From volunteer challenge studies, there is strong evidence that the carbohydrate-binding is essential for the NV/68 infection. Non-secretors, who do not express *FUT2* fucosyltransferase and consequently do not express H type 1 or Le^b in the gut, were not infected after the challenge with NV/68. However, other NoV VLPs display different ABH and Lewis carbohydrate-binding profiles, and indeed epidemiological studies showed that some NoV strains could infect individuals with another ABH phenotypes. GII/4 is known to be global epidemic strain and bound more HBGAs when compared with other strains. The strength of the transmission of GII/4 strains may be linked with their wide recognition of HBGAs. It is obvious that HBGAs are important factors to determine the host specificity, although it is still unclear whether the HBGAs act as the primary receptor or enhance NoV infectivity. Further investigation is needed.

