

5. 動物由来レトロウイルスの受容体

宮 沢 孝 幸

京都大学ウイルス研究所細胞生物学研究部門信号伝達学研究分野

レトロウイルス感染症は獣医学領域において古くから問題となっている。家畜や伴侶動物は様々なレトロウイルスに感染している。ウイルスの受容体（レセプター）を明らかにすることは、病理発生機構の解明、感染や発症を阻止する薬の開発、外来遺伝子導入用レトロウイルスベクターの開発などに役に立つ。獣医学領域で問題になっているレトロウイルスのうち、現在までにウマ伝染性貧血症ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ネコ白血病ウイルスサブグループA, B, CおよびT, ヤーグジークテヒツジレトロウイルス、伝染性地方病性鼻腔内腫瘍ウイルス、鶏白血病ウイルスサブグループA, B, C, D, EおよびJ, 細網内皮症ウイルス, RD-114 ウイルス（ネコ内在性レトロウイルス）、ブタ内在性レトロウイルスサブグループAなどの受容体が同定されている。霊長類由来レンチウイルスは、受容体として2つの分子（CD4とCXCR4などのケモカイン受容体）を必要とするが、ネコ免疫不全ウイルスもT細胞の活性化マーカーであるCD134分子とケモカイン受容体であるCXCR4の2分子を受容体として必要とする。ガンマレトロウイルスに分類されるウイルスは複数膜貫通蛋白を受容体とし、これらはアミノ酸やビタミン、イオンのトランスポーターとして働いている。ベータレトロウイルスやアルファレトロウイルスに属するウイルスでは、一回膜貫通蛋白やGPIアンカー型の蛋白を用いるものが多い。本総説においては、獣医学領域において問題となっている動物由来レトロウイルスの受容体を概説する。

1. 獣医学領域で問題とされるレトロウイルス感染症

レトロウイルスは、医学領域においてはヒト免疫不全ウイルスタイプ1およびタイプ2（human immunodeficiency virus types 1 and 2 [HIV-1 and HIV-2]）とヒトT細胞白血病ウイルスタイプ1および2（human T cell leukemia virus types 1 and 2 [HTLV-1, HTLV-2]）が知られている。これらは1980年代になって発見された比較的新しいウイルスである。一方獣医学領域においては逆転写酵素の発見以前、すなわち“レトロウイルス”という概念ができあがる以前からレトロウイルスによる感染症が産業動物で認識されて

いた。特にヒツジにおいては進行性肺炎や進行性脳脊髄炎、ウマにおいてはウマ伝染性貧血が19世紀から伝染病として知られていた。前者はマエディ・ビスナウイルス（Maedi-Visna virus [MVV]）が、後者はウマ伝染性貧血ウイルス（equine infectious anemia virus [EIAV]）が原因ウイルスである。EIAVは1960年代まで国内でも多数の馬に感染し、1950年代だけでも5万頭以上が感染馬と診断され、淘汰された。現在では国内に感染はないが、嚴重に監視されている重要なウイルス性疾患である。ウシには白血病を引き起こすウシ白血病ウイルス（bovine leukemia virus [BLV]）が存在し届出伝染病であるが、国内では感染は今もなお広がりがつある。ニワトリにおいては、トリ白血病ウイルス（avian leukosis virus [ALV]）、トリ肉腫ウイルス（avian sarcoma virus [ASV]）、細網内皮症ウイルス（reticuloendotheliosis virus [REV]）などが存在する。ニワトリの白血病は国内でも発生が見られ、届出伝染病の一つである。REVは過去にマレック病ウイルスワクチン（マレック病はニワトリのガンマヘルペスウイルス感染症）のワクチンに迷入し、大きな問題となった⁸⁰⁾。ブタにおいては外来性のレトロウイルスの報告はないが、ブタ内在性レトロウイルス（porcine

連絡先

〒606-8507

京都府京都市左京区聖護院川原町53

京都大学ウイルス研究所細胞生物学研究部門

信号伝達学研究分野

TEL/FAX : +81-(0)75-751-4814

E-mail : takavet@goo.jp

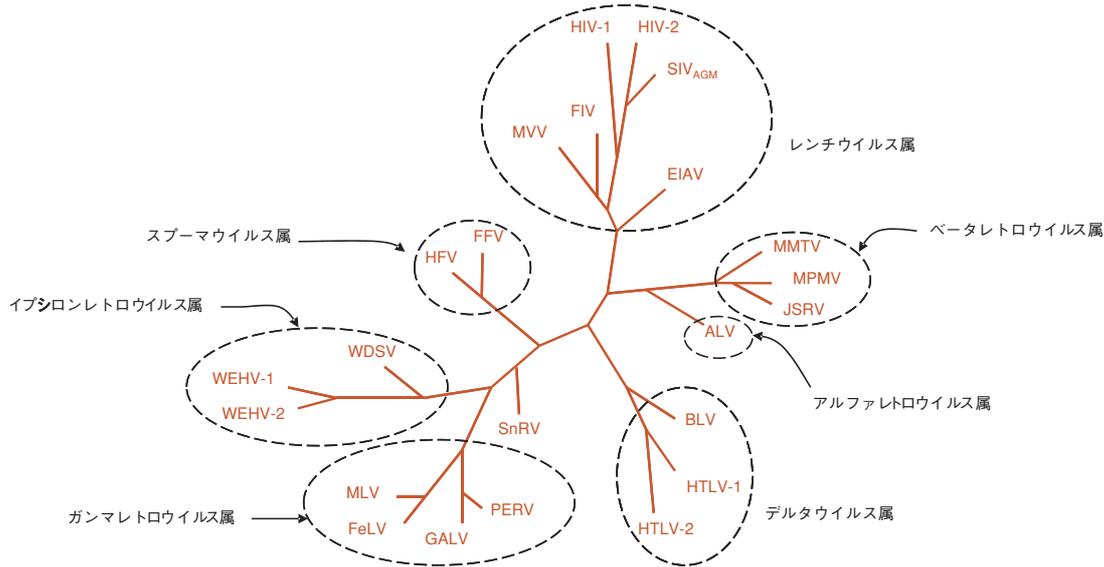


図1 外来性レトロウイルスの系統樹と分類. 外来性レトロウイルスは7つの属に分けられている. ウイルス名は表1および表2を参照のこと. (文献107 [http://www.retrovirology.com/content/3/1/67]から転載改変.)

endogenous retrovirus [PERV]) が存在し, ブタからヒトへの異種移植において問題になっている.

一方伴侶動物では, ネコにおいては白血病/リンパ腫を引き起こすネコ白血病ウイルス (feline leukemia virus [FeLV]) が1964年に発見された. すでにワクチンも実用化されているが, 小動物臨床において現在もっとも大きな問題の一つである. さらに1986年には, ネコに免疫不全を誘導するネコ免疫不全ウイルス (feline immunodeficiency virus [FIV]) が発見された. FIVに対するワクチンも既に市販されているが, 効果は完全ではなく, また接種率も低いことから制圧されてはいない. 表1に獣医学領域が取り扱うレトロウイルスについてまとめた.

2. レトロウイルスの分類

レトロウイルスは大きく分けて, 外来性レトロウイルスと内在性レトロウイルスに分けられる. 外来性レトロウイルスは体細胞に感染し, 個体から個体へ「感染によって」伝播するレトロウイルスである. 一方, 内在性レトロウイルスは外来性レトロウイルスが生殖細胞に感染し, 宿主のゲノムに組み込まれたレトロウイルスである. それが個体として発生した場合, 内在性レトロウイルスは生殖細胞のみならずすべての体細胞にウイルスのゲノムは組み込まれることになる. 内在性レトロウイルスは宿主のゲノムの一部として同化しており, 親から子へ遺伝によって伝達される. ほとんどの内在性レトロウイルスは変異や欠失, あるいはエピジェネティックな制御により不活化しており, 感染性のあるウイルス粒子として飛び出してこない. しかし,

ごく一部の内在性レトロウイルスは感染性粒子として飛び出すことがある. また飛び出したウイルスが外来性レトロウイルスとして新しい宿主動物に感染することがある.

現在, 外来性レトロウイルスはアルファレトロウイルス, ベータレトロウイルス, ガンマレトロウイルス, デルタレトロウイルス, イプシロンレトロウイルス, スプーマウイルス, レンチウイルスの7つの属に分類されている (図1). これらのすべての外来性レトロウイルスに配列が似ている内在性レトロウイルスが見つかるが, デルタレトロウイルスとレンチウイルスの内在性レトロウイルスは極めて稀である. アルファレトロウイルスとベータレトロウイルスに近縁の内在性レトロウイルスはクラスII内在性レトロウイルスと呼ばれている. さらにガンマレトロウイルスとイプシロンレトロウイルスに近縁の内在性レトロウイルスはクラスI内在性レトロウイルス, スプーマウイルスに近縁の内在性レトロウイルスはクラスIII内在性レトロウイルスと呼ばれている (表2).

3. レトロウイルスの受容体の定義と受容体同定の意義

3-1) レトロウイルスの感染と受容体の定義

教科書的にはウイルス受容体はウイルスと細胞の吸着に必要な分子と定義されるが, 少なくともレトロウイルスに関する限り, この定義は当てはまらない. ガンマレトロウイルスの代表であるマウス白血病ウイルス (murine leukemia virus [MLV]) を例にして説明する. 同種指向性 (ecotropic) MLV (E-MLV) の受容体はmCAT1という分子であるが^{3, 37)}, E-MLVのウイルス粒子はmCAT1の発

表1 動物由来レトロウイルスと受容体

ウイルス名	宿主動物	ウイルス名	略称	分類(属)	受容体名	受容体のタイプ*	文献
ウシ免疫不全ウイルス	ウシ	bovine immunodeficiency virus	BIV	レネチウイルス	不明		
ジェンブナナ病ウイルス	ウシ(バリ島牛)	Jembrana disease virus	JDV	レネチウイルス	不明		
ウシ白血病ウイルス	ウシ, 水牛	bovine leukemia virus	BLV	デルタレトロウイルス	不明		
ウシフェネミーウイルス	ウシ	bovine foamy virus	BFV	スプーマウイルス	不明		
ウマ伝染性貧血症ウイルス	ウマ	equine infectious anemia virus	EIAV	レネチウイルス	ELR1	TM1	114
ウマフェネミーウイルス	ウマ	equine foamy virus	EFV	スプーマウイルス	不明		
ブタ内在性レトロウイルス A	ブタ	porcine endogenous retrovirus subgroup A	PERV-A	ガンマレトロウイルス	HuPAR-1, HuPAR-2	TM11	27
ブタ内在性レトロウイルス B	ブタ	porcine endogenous retrovirus subgroup B	PERV-B	ガンマレトロウイルス	不明		
ブタ内在性レトロウイルス C	ブタ	porcine endogenous retrovirus subgroup C	PERV-C	ガンマレトロウイルス	不明		
ヤエダグテヒツジレトロウイルス	ヒツジ	Jaagsiekte sheep retrovirus	JSRV	ベータレトロウイルス	Hyal-2	GPI-anchored	77
伝染性地方病性鼻腔内腫瘍ウイルス	ヒツジ, ヤギ	enzootic nasal tumor virus	ENTV	ベータレトロウイルス	Hyal-2	GPI-anchored	23
マエディ・ビスナウイルス	ヒツジ	Maedi・Visna Virus	MVV	レネチウイルス	不明		
ヤギ関節炎・脳脊髄炎ウイルス	ヤギ	caprine arthritis encephalitis virus	CAEV	レネチウイルス	不明		
ネコ白血病ウイルスサブグループ A	ネコ, スペインオオヤマネコ	feline leukemia virus subgroup A	FeLV-A	ガンマレトロウイルス	feTHTR1	TM12	51
ネコ白血病ウイルスサブグループ B	ネコ	feline leukemia virus subgroup B	FeLV-B	ガンマレトロウイルス	Ptt-1, Ptt-2	TM10	94
ネコ白血病ウイルスサブグループ C	ネコ	feline leukemia virus subgroup C	FeLV-C	ガンマレトロウイルス	FLVCR1, FLVCR2	TM12	75, 92
Tリンパ球指向性ネコ白血病ウイルス	ネコ	T-lymphotropic feline leukemia virus	FeLV-T	ガンマレトロウイルス	Ptt-1 & FeLIX	TM10, soluble	4
ネコ免疫不全ウイルス	ネコ	feline immunodeficiency virus	FIV	レネチウイルス	fCD134 & CXCR4	TM1, TM7	82
ネコフェネミーウイルス	ネコ	feline foamy virus	FFV	スプーマウイルス	不明		
RD-114 ウイルス	ネコ, ネコ属	RD-114 virus	RD-114	ガンマ・ベータレトロウイルス	ASCT1, ASCT2	TM8	78, 91
鶏肉腫白血病ウイルスサブタイプ A	ニワトリ	avian sarcoma/lymphoma subgroup A	ASLV-A	アルファレトロウイルス	TVA	TM1, GPI-anchored	11, 113
鶏肉腫白血病ウイルスサブタイプ B	ニワトリ	avian sarcoma/lymphoma subgroup B	ASLV-B	アルファレトロウイルス	TVB (CAR1)	TM1	15
鶏肉腫白血病ウイルスサブタイプ C	ニワトリ	avian sarcoma/lymphoma subgroup C	ASLV-C	アルファレトロウイルス	TVC	TM1	26
鶏肉腫白血病ウイルスサブタイプ D	ニワトリ	avian sarcoma/lymphoma subgroup D	ASLV-D	アルファレトロウイルス	TVB (CAR1)	TM1	15
鶏肉腫白血病ウイルスサブタイプ E	ニワトリ	avian sarcoma/lymphoma subgroup E	ASLV-E	アルファレトロウイルス	TVB (CAR1)	TM1	1, 15
鶏肉腫白血病ウイルスサブタイプ J	ニワトリ, シチメンチヨウ	avian sarcoma/lymphoma subgroup J	ASLV-J	アルファレトロウイルス	TVJ (chNHE1)	TM12	17
細網内皮症ウイルス	ニワトリ	reticuloendotheliosis virus	REV	ガンマレトロウイルス	ASCT2	TM8	80
脾臓壊死ウイルス	アヒル	spleen necrosis virus	SNV	ガンマレトロウイルス	ASCT2	TM8	78
コアラレトロウイルス	コアラ	koala retrovirus	KoRV	ガンマレトロウイルス	Ptt-1	TM10	64
ギボン(テナガザル)	ギボン(テナガザル)	gibbon ape leukemia virus	GALV	ガンマレトロウイルス	Ptt-1	TM10	62
ウーリーザル肉腫ウイルス	ウーリーザル	wooly monkey sarcoma virus	WMSV (SSAV)	ガンマレトロウイルス	Ptt-1	TM10	62, 84
サルレトロウイルス	サル類	simian retroviruses 1, 2, 3, 4, 5	SRV-1,2,3,4,5	ベータレトロウイルス	ASCT2	TM8	84
メイソンファイザーレトロウイルス	サル類	Mason Pfizer monkey retrovirus	MPMV (SRV-3)	ベータレトロウイルス	ASCT2	TM8	84
サル免疫不全ウイルス	サル類	simian immunodeficiency viruses	SIVs	レネチウイルス	CD4, CCR5 など	TM1, TM7	
サルT細胞指向性ウイルス	サル類	simian T-lymphotropic viruses	STLVs	デルタレトロウイルス	不明		
ライオンレネチウイルス	ライオン	lion lentivirus	LLV (FIVPle)	レネチウイルス	fCD134 & CXCR4	TM1, TM7	
ビュウマレンチウイルス	ビュウマ	puma lentivirus	PLV (FIVPco)	レネチウイルス	CXCR4	TM7	
マウス乳ガンウイルス	マウス	mouse mammary tumor virus	MMTV	ベータレトロウイルス	Tftr1	TM1	79
同種指向性マウス白血病ウイルス	マウス	ectropic murine leukemia virus	E-MLV	ガンマレトロウイルス	mCAT1	TM14	3, 37
両種指向性マウス白血病ウイルス	マウス	amphotropic murine leukemia virus	A-MLV	ガンマレトロウイルス	Ptt-1, Ptt-2	TM10	34
異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス	polytropic murine leukemia virus	P-MLV	ガンマレトロウイルス	XPR1	TM8	90
多種指向性マウス白血病ウイルス	マウス	xenotropic murine leukemia virus	X-MLV	ガンマレトロウイルス	XPR1	TM8	90
Mus caroli 内在性レトロウイルス	野生マウス	Mus caroli endogenous retrovirus	McERV	ガンマレトロウイルス	PLL	TM4	52
Mus cervicolor 内在性レトロウイルス	野生マウス	Mus cervicolor endogenous retrovirus	M813 MLV	ガンマレトロウイルス	Smit1	TM14	30
Mus dunni 内在性レトロウイルス	野生マウス	Mus dunni endogenous retrovirus	MDEV	ガンマレトロウイルス	不明		
X-MLV 関連レトロウイルス	野生マウス?, ヒト	X-MLV related retrovirus	XMRV	ガンマレトロウイルス	XPR1	TM8	25

* TM1: 一回膜貫通蛋白, TM4-14: 複数回膜貫通蛋白(数字は膜貫通回数を表す); GPI-anchored: GPI アンカー型蛋白; Soluble: 可溶性蛋白

表2 外来性レトロウイルスと内在性レトロウイルスの対応表

ウイルス属	内在性レトロウイルス	ウイルス名*
アルファレトロウイルス	クラス II	ASLV
ベータレトロウイルス	クラス II	SRV, MPMV, JSRV, ENTV, MMTV
ガンマレトロウイルス	クラス I	FeLV, REV, SNV, PERVs, GALV, WMSV, RD-114, KoRV, MLV, XMRV, McERV, MDEV, M813 MLV
イプシロンレトロウイルス	クラス I	WDSV, WEHV, SnRV
スプーマウイルス	クラス III	BFV, EFV, FFV
デルタレトロウイルス		BLV, STLV, HTLV-1, HTLV-2
レンチウイルス		BIV, JDV, EIAV, MVV, CAEV, FIV, LLV, PLV, SIV, HIV-1, HIV-2

*WDSV: walleye dermal sarcoma virus; WEHV: walleye epidermal hyperplasia virus, SnRV: snakehead retrovirus
 その他のウイルス名 (略称) は表1を参照。

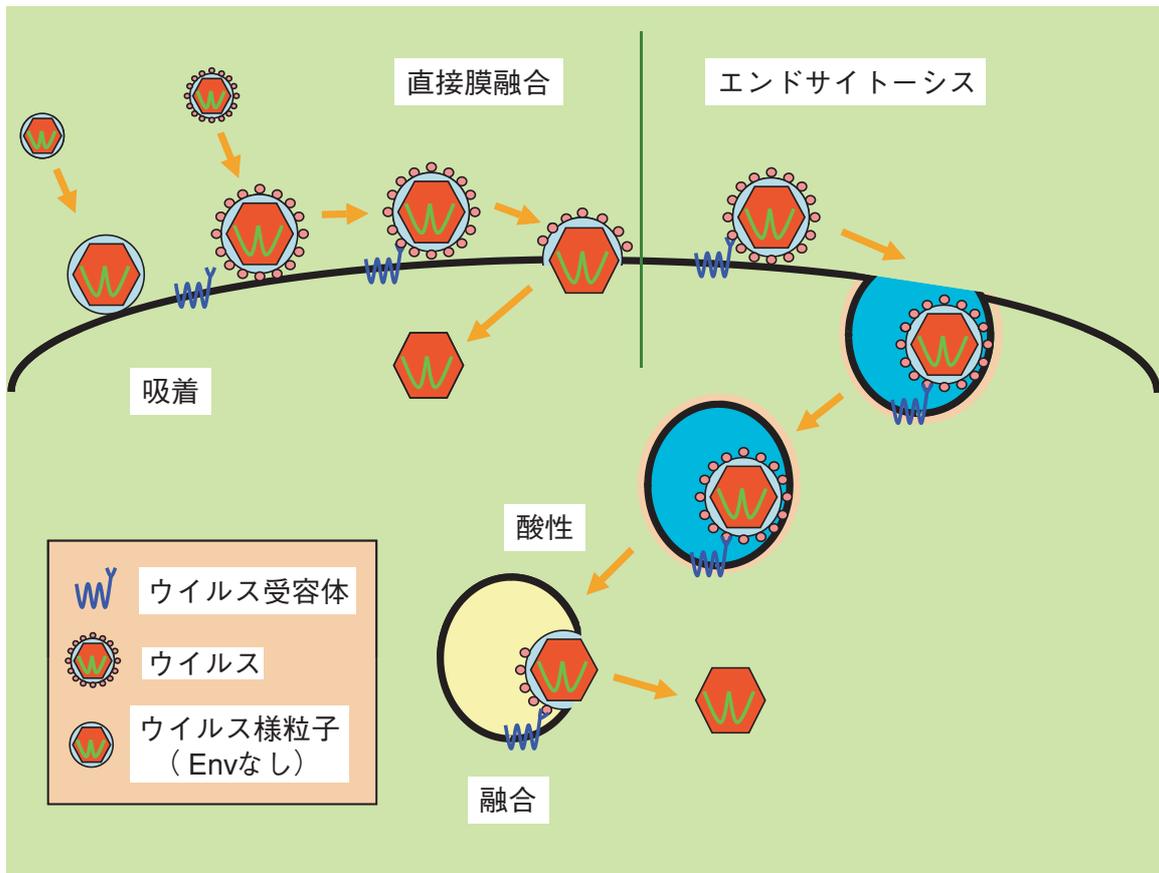


図2 レトロウイルスの感染とその経路。レトロウイルスの細胞への感染経路は直接膜融合とエンドサイトーシスの2タイプに大きく分けられる。レトロウイルスは非特異的に細胞に吸着する。ウイルスのEnv 蛋白が受容体と結合すると Env の構造変換が起こり、細胞膜上で直接膜融合が起こる。あるいはエンドサイトーシスによって細胞質内に運ばれた後、初期エンドソーム内で膜融合が起こる。

現のないヒト横紋筋肉腫由来の TE671 細胞に速やかに吸着する⁷⁴⁾。また、エンベロープ (Env) 蛋白をもっていないレトロウイルス様粒子も同様に速やかに結合することが出来る (図2)。すなわちウイルスの細胞への「吸着」においては、Env とウイルス特異的受容体の結合は必要ない⁷⁴⁾。しかしながら、mCAT1 が発現していない細胞には E-MLV は吸着はしても感染しない。吸着した細胞上でウイルス特

異的受容体と Env 蛋白が結合することで Env の構造変換が起こり、細胞膜とウイルス膜が融合する。あるいは Env と受容体が結合することにより、クラスリン依存性エンドサイトーシスあるいはカベオリン依存性エンドサイトーシスによって、初期エンドソームあるいはカベオソームに輸送され、そこでウイルス膜と細胞膜が融合する。レトロウイルスのウイルス受容体の定義は難しいが、この総説での

ウイルス受容体の定義はレトロウイルスの吸着に必要な分子ではなく、「ウイルスの Env と結合し、Env の構造変換を誘発する分子」あるいは「ウイルスの Env と結合して初期エンドソーム、あるいはカベオソームに輸送する分子」と定義することにする。レトロウイルスの受容体はウイルスにつき1種類であるとは限らない。あるウイルスは2種類以上の受容体を別々に利用できる。また構造変換を誘発する分子は1種類で十分であるとは限らない。例えば HIV-1 の受容体は CD4 分子であるが、HIV-1 の感染には CD4 分子だけでは不十分である。CD4 分子以外にケモカインレセプターである CXCR4 分子や CCR5 分子も Env の完全な構造変換に必要である。したがって、HIV-1 の場合には CD4 とケモカイン受容体 (CXCR4 または CCR5) が受容体であるとされる。

3-2) レトロウイルスの受容体の同定の意義

ウイルスの受容体を同定することは、純粹にウイルス学的に意義がある。しかし、何の役に立ち、どのような分野で応用されるのであろうか。第一に、レトロウイルスの受容体を明らかにすることで病原性発現機構の解明につながる可能性がある。例えば HIV の場合、ウイルスの発見後比較的早く受容体が CD4 であることが明らかにされ、HIV が CD4 陽性細胞に感染、破壊することから免疫不全になると考えられた。第二に、ウイルス受容体の同定は感染を阻止する治療薬の開発につながる。HIV においては、CCR5 受容体結合を阻止する薬と HIV の Env の融合を阻止する薬がすでに実用化されている。受容体と Env の結合と構造変換機構の解明、バイオインフォマティクスによる感染を阻止する物質の探索が進めば、さらに多くの薬の開発がなされるものと期待される。第三に、遺伝子治療への応用が考えられる。レトロウイルスは遺伝子治療用のベクターとしても利用されている。遺伝子治療の最終目標は、*in vivo* で特異的に外来遺伝子を導入することであるが、受容体が異なるレトロウイルス由来の Env を用いることで、組織特異性をもつ遺伝子導入ベクター (ターゲッティングベクター) の開発が可能になると考えられる。ここでも受容体の同定は大きな意味をもっている。

4. 動物由来レトロウイルスの受容体

本総説においては、獣医学領域が取り扱う動物種ごとにウイルスを挙げ、ウイルス感染による疾病、国内外での感染状況をごく簡単に説明し、その上でウイルス受容体について説明することにした。受容体が同定されていないレトロウイルスに関しては、どの種類の細胞に感染しうるか、できる限り記載した。なお本総説では、近交系マウスと野生マウスに感染するレトロウイルスについては、ごく簡単に記載するとどめた。また、獣医学領域では魚類の疾病も扱うが、魚類で問題となっているレトロウイルスの受容

体に関して研究はほとんど進んでいないので割愛した。

4-1) ウシ

ウシでは外来性レトロウイルスとして、BLV、ウシ免疫不全ウイルス (bovine immunodeficiency virus [BIV])、ジェンブрана病ウイルス (Jembrana disease virus [JDV])、ウシフォーミーウイルス (bovine foamy virus [BFV]) の感染が知られている。

4-1-1) BLV

BLV は HTLV-1 や HTLV-2 と同じデルタレトロウイルス属に分類されるウイルスである。BLV はウシ地方病性白血病の原因ウイルスであり、B リンパ球由来のリンパ腫を誘導する。国内ではウシの白血病は届出伝染病に指定されており、2007 年においては 838 頭の届出があった。HTLV-1 は T リンパ球に指向性があるが、ウサギなどヒト以外の動物種由来の細胞に感染できる。BLV も同様に様々な動物種由来の様々な組織由来の細胞に感染することが出来る。HTLV-1 と BLV は受容体干渉せず、異なる受容体を使用していると考えられている⁸⁴⁾。Ban らはウシ腎由来株化細胞である MDBK 細胞の cDNA ライブラリーから、大腸菌で発現させた BLV の Env (gp51) と結合する分子 (BLVRcp1) をクローニングした^{8,9)}。BLVRcp1 蛋白は膜貫通領域を1つもつ1型膜貫通蛋白であり、N 末端の細胞外領域に BLV の Env は結合した。また BLVRcp1 をマウス (NIH3T3 細胞) やヒト咽頭由来細胞 (HEp-2 細胞) に強制発現させると、BLV の感染は増強された。このことから BLVRcp1 が BLV の受容体であると考えられた。鈴木らは BLVRcp1 のマウスのオルソログ (mBLVR1) をクローニングした。mBLVR1 遺伝子は予想される膜貫通領域の前にストップコドンが入っており、アダプター蛋白複合体 3 (AP-3) の δ サブユニットに類似していた⁸⁸⁾。さらに mBLVR1 遺伝子は BLVRcp1 には存在しない上流配列をもっていた。ウシの AP-3 δ サブユニットも膜貫通領域は存在せず、ウシ AP-3 δ は BLV のレセプターとして機能しなかった⁸⁹⁾。また、鈴木らの実験では BLVRcp1 を NIH3T3 細胞に発現させても同細胞は BLV に感受性とならず、さらに BLVRcp1 に類似した mRNA は MDBK 細胞、リンパ節、脾臓から検出できなかった⁸⁹⁾。これらの結果から、BLVRcp1 の cDNA は何らかのアーチファクトによってクローニングされた分子であり、本来の受容体ではないと結論づけられ、BLV の受容体研究は振り出しに戻った。最近になって可溶性の BLV の Env 蛋白を用いた詳細な結合試験がなされているが、今のところ受容体の同定には至っていない³⁹⁾。

4-1-2) BIV

BIV はレンチウイルス属に分類される。BIV は世界中のウシで感染が確認されている。日本においても、北海道に

おける調査で約10～17%の乳牛が抗体陽性であった¹⁰⁰⁾。BIV感染ウシにおいては、臨床症状はほとんどみられないが、組織学的にリンパ濾胞の過形成が見られる。BIVはマクロファージに指向性があるとされるが、T細胞やB細胞にもプロウイルスはみられる²⁹⁾。また*in vitro*でも様々な細胞に感染しうる。BIVはイヌやウサギ、ハムスターなどウシ以外の動物由来の細胞にも感染し増殖する¹¹²⁾。このため、*in vitro*での宿主特異性は低いと考えられている。実験感染においてはBIVはウサギにも感染する。BIVの感染はベータケモカインであるMIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTESのカクテルにより抑制されることから、BIVの感染にCCR5分子が使用されている可能性が考えられているが¹¹¹⁾、BIV感染時のCCR5の直接的な関与は証明されていない。

4-1-3) JDV

ジェンプラナ病 (Jembrana disease) と名付けられた急性疾病は1964年に発見された。JDVはジャワ島の在来牛 (バリ牛 [*Bos javanicus*]) に感染しており、BIVに遺伝的に近縁なレンチウイルスである²²⁾。JDVに感染したバリ島牛ではリンパ節と脾臓の腫大が見られる。JDVはバリ牛以外のウシにも感染するが、特に臨床症状は示さない。受容体は不明である。

4-1-4) BFV

BFVはスプーマウイルス属に分類される。BFVは1969年に分離されているが、病気との関連は明らかになっていない。国内での抗体調査は行われていない。感染ウシの様々な組織からBFVは分離される。BFVはウシのみならず、ヒト (HEK293T細胞, HeLa細胞), アフリカミドリザル (CV-1細胞), ハムスター (CHO細胞, BHK-21細胞) に感染する⁴²⁾。受容体は不明である。

4-2) ウマ

ウマにおいては外来性レトロウイルスとしてEIAVとウマフォーミーウイルス (equine foamy virus [EFV]) が存在する。

4-2-1) EIAV

EIAVは単球・マクロファージ指向性のウマのレンチウイルスである。感染馬は持続的なウイルス血症を呈し、斃死する。アブやサシバエなどの吸血昆虫を介して感染するが、他にも垂直感染や皮膚の傷口からの接触感染もあるとされる。国内では定期的に抗体検査が行われており、陽性馬は淘汰される。輸入馬や海外からの競走馬の一時的滞在の場合も血清診断が義務づけられている。国内においては1993年に2頭の摘発があったが、それ以降発生はない。北南米、ヨーロッパ、オーストラリアでは依然として感染馬は存在している。*in vitro*ではEIAVはマクロファージ以

外に内皮細胞、繊維芽細胞に感染する。さらに異種動物由来細胞であるイヌマクロファージ (DH82細胞), イヌ胸腺由来繊維芽細胞 (Cf2Th細胞), ネコ繊維芽細胞にも感染し増殖する。EIAVはウマのマクロファージに感染すると細胞死を誘導するが、他の細胞においては細胞死を誘導しない⁴⁹⁾。

2005年にEIAVの受容体が同定され、ウマレンチウイルスレセプター1 (equine lentivirus receptor-1 [ELR1]) と命名された¹¹⁵⁾。ELR1を非感受性の細胞であるマウス由来のNIH3T3細胞, ヒト由来のHEK293T細胞, アフリカミドリザル由来のCOS-1細胞に発現させると、これらの細胞はEIAV感受性となった。NIH3T3細胞はケモカインレセプターのCXCR4分子は検出できるレベルでは発現しておらず、またCOS-1細胞においてもCXCR4やCCR5分子は発現していない。このことから、EIAVはFIV (後述) やHIVやSIVなどの霊長類由来レンチウイルスとは異なり、コレセプターは使用しないと考えられた。NIH3T3細胞はEIAVに非感受性であるが、ELR1とウマサイクリンT1を導入したNIH3T3細胞ではEIAVは効率よく感染し増殖する¹¹⁶⁾。このことからEIAVはマウスの細胞で制限 (restriction) は受けていないと考えられる。

ELR1は313アミノ酸からなるTNF受容体スーパーファミリーに属する分子であるが、その機能については不明である。EIAVは*in vivo*では単球・マクロファージに感染し、その他の組織には見られないが、ELR1はウマ繊維芽細胞や腎由来細胞にも発現しており、ウマ体内での細胞特異性と一致しない。なお、EIAVの感染には低pHのステップを必要とし、クラスリン依存的エンドサイトーシスにより感染する^{13, 14, 33)}。

4-2-2) EFV

EFVはスプーマウイルス属に分類される。EFVが原因となるウマの疾病は明らかになっていない。国内においては、北海道の2カ所の牧場における抗体調査結果が学会で報告されており、その陽性率は24.1%と29.2% (2006年) と非常に高かった (安藤ら [第146回日本獣医学会])。 *in vitro*での宿主域は広く、ウマ由来細胞 (ED細胞, EFK細胞) のみならず、ハムスター (BHK-21細胞), ウサギ (RK13細胞), アフリカミドリザル (COS-6細胞), ヒト (U373-MG細胞) に感染する⁹⁷⁾。EFVの感染はpH依存性のエンドサイトーシスである⁷³⁾。他のフォーミーウイルスと同じくEFVの受容体は不明である。

4-3) ブタ

ブタは外来性レトロウイルスの報告はない。しかしながら、ブタは感染性の内在性レトロウイルスであるPERVをもっており、ブタからヒトへの異種移植で問題となっている。また、PERVはワクチンなどの生物学的製剤に混入す

るおそれもある。PERVはガンマレトロウイルス属に近縁のクラスI内在性レトロウイルスである。PERVは悪性リンパ腫の株化細胞から1985年に分離されたが⁸⁷⁾、当時それが内在性レトロウイルスであることかは不明であった。1997年にヒトの細胞に感染するPERVが分離され、干渉試験からウイルス受容体が異なる2種類のウイルスの存在が示され、PERV-AおよびPERV-Bと命名された^{40, 70)}。最初に分離されたPERVはブタの細胞のみ感染し、ヒト細胞には感染しなかった。この同種指向性のPERVは現在はPERV-Cと呼ばれている⁹³⁾。

4-3-1) PERV-A

PERV-Aはブタ腎由来のPK-15細胞からヒト胎児腎由来のHEK293細胞に感染する内在性レトロウイルスとして分離されたが^{40, 70)}、PERV-AのEnvをもつシュードタイプウイルスを用いた解析により、PERV-Aはヒト由来細胞のみならず、ブタ、ミンク、イヌ、ネコ由来の細胞に感染することがわかった⁹³⁾。その後、Env領域がPERV-AとCのキメラウイルス(PERV-A 14/220)がミニブタから分離された。PERV-A 14/220由来のEnvを用いたシュードタイプウイルスは、PERV-A由来の受容体結合部位をもっており、PERV-Aと干渉しPERV-Aと同じ受容体を使用する。しかし感染力はPERV-Aよりも高く、HEK293細胞で良く増殖した。このウイルス由来のシュードタイプウイルスを用いた機能的クローニング法にてヒトHeLa細胞由来のcDNAライブラリーより、ヒトPERV-A受容体1型(human PERV-A receptor 1 [HuPAR-1])がクローニングされた²⁷⁾。HuPAR-1をPERV-Aに非感受性のウサギ由来のSIRC細胞に導入し発現させると、PERV-Aに感受性になった。さらに、DNAデータベースに登録されている配列情報からHuPAR-1遺伝子にアミノ酸レベルで86.5%の相同性をもつ配列が見つかり、HuPAR-2と命名された。HuPAR-2もSIRC細胞やマウスのNIH3T3細胞で発現させると、PERV-Aの受容体として機能した。興味深いことにHuPAR-2の方がHuPAR-1よりもPERV-A受容体として効率よく機能した。またHuPAR-2のトランスジェニックマウスはPERV-Aに感受性となった⁴⁶⁾。

HuPAR-2のオルソログはバブーン(ヒヒの一種)からクローニングされPERV-Aの受容体として機能した。また、マウスやラットもHuPAR-1およびHuPAR-2に相同性の高い分子(muPARおよびratPAR)が存在するが、マウスのDNAデータベース上には1種類のcDNAしか存在せず、2種類のPARが別れたのは霊長類に進化してから後であると考えられた²⁷⁾。ラット由来の細胞はPERV-Aのシュードタイプウイルスに感染しないが、ratPARをウズラ由来のQT6細胞に強制発現させると、PERV-A受容体として機能した⁴⁸⁾。興味深いことにHuPAR-1は広範な組織に発現しているが、HuPAR-2は胎盤や前立腺などに特異的に発現している⁴⁸⁾。

HuPAR-1およびHuPAR-2は11の膜貫通領域と5つの細胞外ループ領域をもっており、G蛋白共役受容体と考えられた^{27, 47)}。その後2つのグループが独立してHuPAR-1およびHuPAR-2の機能を明らかにした。HuPAR-1はガンマヒドロキシブチレート(GHB)のレセプター⁶⁾、HuPAR-2はリボフラビン(ビタミンB2)のトランスポーター(human riboflavin transporter 1 [hRFT1])である¹¹³⁾。

4-3-2) PERV-B

PERV-BはPERV-AとともにPK-15細胞から産生されたウイルスからHEK293細胞に感染したウイルスから分離された^{40, 70)}。PERV-Bの感染力はPERV-Aと同様に低いが、シュードタイプウイルスを用いた感染実験から、PERV-Bの宿主域は広いことが分かっている。PERV-Bシュードタイプウイルスはヒト以外に、ブタ、ミンク、マウス、ラット、ウサギ由来の細胞に感染する⁹³⁾。シュードタイプウイルスによる解析と一致して、PERV-BのEnv蛋白も同様に様々な動物種由来の細胞(マウス、ミンク、ヒト)に結合する¹⁰⁶⁾。また、PERV-Bは既知のガンマレトロウイルスとは干渉せず、未同定の分子を受容体として利用していると考えられている⁹³⁾。

4-3-3) PERV-C

PERV-Cは悪性リンパ腫由来の株化細胞であるShimozuma-1細胞から産生されるガンマレトロウイルスとして1985年に分離されたが⁸⁷⁾、その後内在性レトロウイルスであることが分かった。PERV-Cとリンパ腫との関連は依然として不明である。1998年にAkiyoshiらによって全長のcDNAがクローニングされた²⁾。PERV-CのEnvをもつシュードタイプウイルスは、ブタおよび一部のヒト細胞(HT1080細胞)に感染したが⁹³⁾、その後、ヒト細胞への感染はアーチファクトであるとされ、現在は同種指向性であると考えられている。しかしながら、PERV-CのEnv蛋白はブタ以外にヒト由来細胞にも結合し、PERV-CのEnvのSUのC末端に4つのアミノ酸変異を導入したシュードタイプウイルスは、PERV-Cの受容体結合部位をもつものの、ヒト由来細胞(HEK293細胞)に感染した⁷⁾。このことから、PERV-Cは受容体結合部位以外に、感染性を規定する部位があると考えられている⁷⁾。

4-4) ヒツジ

ヒツジにはレンチウイルスであるMVVとベータレトロウイルスであるヤージュギーグテヒツジレトロウイルス(Jaagsiekte sheep retrovirus [JSRV])、伝染性地方病性鼻腔内腫瘍ウイルス(enzootic nasal tumor virus [ENTV])が知られている。JSRVはヒツジ肺腺がんウイルス(ovine pulmonary adenocarcinoma virus [OPAV])とも呼ばれる。

4-4-1) MVV

MVV はめん羊に慢性の進行性肺炎と進行性脳脊髄炎を引き起こす。自然感染では肺炎が主にみられ、脳脊髄炎は稀である。日本における感染は不明であるが、未発表ながら過去に抗体陽性例は見つかっている。MVV の Env をもったシュードタイプウイルスは、ヒツジのみならずヤギ、ヒト、マウス、アフリカミドリザル、ウズラ由来の株化細胞に感染し、宿主域は広い¹⁶⁾。MVV と結合する 45kDa の蛋白がヒツジの脈絡叢細胞で同定されており²¹⁾、その蛋白に対する抗体によって MVV の結合が阻害された²⁰⁾。その後、膜結合性のセリン・スレオリンクナーゼ複合体が MVV の結合に関与していることが明らかとなったが¹⁰⁾、その分子の同定には至っていない。MVV の感染においては、CD4 と CXCR4 は必要ではないが、CD4 と CXCR4 の強制発現は MVV 感染による細胞融合を増強した。このことから、CD4 や CXCR4 が MVV 感染による融合補助因子として働く可能性も示唆されている³²⁾。

4-4-2) JSRV

JSRV はヒツジに肺腺ガンを引き起こすベータレトロウイルスである。ヒツジの肺腺ガンはヨーロッパ、アメリカ、アジアで見られるが、オーストラリアやニュージーランドのヒツジでは見られない。ヒツジはゲノムに JSRV に類似の内在性 JSRV (endogenous JSRV [enJSRV]) (クラス II 内在性レトロウイルス) を約 20 コピーもっている^{67, 69)}。JSRV は細胞由来のオンコジーンをもたないが、マウスやラット由来の細胞をトランスフォームする。驚くべきことにこのトランスフォーム活性は JSRV の Env 蛋白が担っている¹¹⁰⁾。enJSRV 由来の Env 蛋白にはこのようなトランスフォーム活性は認められない⁶⁸⁾。

2001 年にヒトとハムスターの放射線ハイブリッド細胞株 (放射線を照射したヒト細胞とハムスターの融合細胞) を用い、JSRV の受容体としてヒアルロニダーゼ 2 (hyaluronidase-2 [Hyal-2]) が同定された⁷⁷⁾。Hyal-2 は GPI アンカー型膜タンパク質であるが、可溶型も存在する¹⁰⁴⁾。その生理学的機能はヒアルロン酸の分解であると考えられるが Hyal-2 は他のヒアルロニダーゼ (Hyal-1 や Spam-1) に比べてヒアルロニダーゼ活性は低く、また JSRV Env との相互作用における機能にヒアルロニダーゼ活性は必要ではない¹⁰³⁾。Hyal-2 の細胞トランスフォーメーションへの関与に関しては否定的である。トランスフォーメーションを起こさない enJSRV も Hyal-2 と相互作用し、受容体干渉することから、enJSRV は病原性の JSRV の感染を阻止するために働いていると考えられる⁸⁵⁾。JSRV の感染はエンドサイトーシスによる¹²⁾。

4-4-3) ENTV

ENTV はヒツジのベータレトロウイルスであり、ヒツジ

やヤギの鼻腔に腫瘍を誘導する。ENTV は JSRV とアミノ酸レベルで 95% 以上のホモロジーをもっている。ギリシャ、フランス、ドイツ、ポーランド、アメリカ、日本のヒツジにおいても感染が確認されているが、オーストラリアやニュージーランドでは見つかっていない³⁵⁾。これまでに、ヒツジから ENTV-1 が¹⁹⁾、ヤギから ENTV-2 が分離されている⁶⁵⁾。JSRV と同様、ENTV の Env は、マウス (NIH3T3 細胞) やイヌ (MDCK 細胞) 由来の細胞をトランスフォームする能力がある。ENTV のレセプターも Hyal-2 であるが²³⁾、ラットの細胞にヒト Hyal-2 を発現させると JSRV のシュードタイプウイルスは効率よく感染するが、ENTV のシュードタイプウイルスはほとんど感染できない¹⁰²⁾。このことから、ENTV の感染には未同定のセカンドレセプターの存在も示唆されている。

4-5) ヤギ

ヤギにはレンチウイルスに分類されるヤギ関節炎・脳脊髄炎ウイルス (CAEV) とベータレトロウイルスに分類される ENTV が存在する。

4-5-1) CAEV

CAEV は MVV と遺伝的に近縁であり、ヤギにおいて関節炎、脳脊髄炎を引き起こす。日本でも 2002 年 8 月に長野県のヤギにおいて CAEV の集団感染が見つかっている³⁸⁾。CAEV は MVV と同様に単球/マクロファージに指向性をもっている。受容体は不明であるが、CAEV と MVV は基本的に受容体干渉するため、同一の受容体を使用すると考えられている³¹⁾。しかし、一部の MVV 株 (K-1514 株) は CAEV と受容体干渉せず、この株は CAEV の受容体とは別の分子を使用している可能性が考えられている³¹⁾。

4-5-2) ENTV

ヤギからも ENTV が分離されており、全塩基配列も決定されている⁶⁵⁾。ヤギから分離された ENTV は ENTV-2 と呼ばれており、ヒツジから分離された ENTV-1 と区別される。ENTV-1 と ENTV-2 のホモロジーはポリメラーゼ (Pol) 領域で 97.5%、Env 領域で 93% である⁶⁵⁾。その他の性質については、4-4-3) を参照して頂きたい。

4-6) ネコ

ネコには外来性レトロウイルスとして、ガンマレトロウイルス属に分類される FeLV、レンチウイルス属に分類される FIV と、スプーマウイルス属に分類されるネコフォーマーウイルス (feline foamy virus [FFV]) が存在する。また複製可能な (感染性の) 内在性レトロウイルス、RD-114 ウイルスがある。これはガンマレトロウイルスとベータレトロウイルスのキメラウイルスである。

4-6-1) FeLV

FeLVは1964年にリンパ腫のネコから分離されたガンマレトロウイルスである。FeLV感染ネコにおいては誘導されるFeLV抗体価が低いので、FeLV感染の診断は抗体検査ではなく、血中のFeLV抗原の検出によって行うことが多い。市販の診断キットはFeLVのカプシド抗原(p27)を検出する。ほとんど世界中の家ネコで感染が報告されている。日本においては、1994年から1999年の保存ネコ血清を用いた調査では2.9%の陽性率が報告されている⁴⁷⁾。陽性率は調査地域によって大きく異なる。ワクチンは1986年に開発され日本でも市販されているが、国内でのワクチン接種率は低い。FeLVは白血病だけでなく多様な疾患を誘導する。持続的なウイルス血症を呈したネコは数年以内に死亡することから、獣医臨床上極めて重要な疾患の一つである。

FeLVはEnv蛋白の違いにより、A、B、Cの3つのサブグループに分けられる。これらは感染に用いる受容体の違いによって分けられている。FeLV抗原陽性ネコはウイルス血症になっており、FEA細胞やAH927細胞などのネコ繊維芽細胞を用いてウイルス分離がなされる。これらの細胞にはA、B、Cの3つのサブグループが感染しうるが、FeLV-BやFeLV-Cは単独では分離されず、常にFeLV-Aと伴って分離される。FeLV-BやFeLV-Cはネコには単独で感染しないが(ただし幼ネコには感染する)、FeLV-Aは単独でネコに感染する。これら3つのサブグループ以外に免疫不全症を呈したFeLV感染ネコから非増殖性のウイルスクローン61Cが取られた。このクローンのenv遺伝子を増殖可能なFeLV-Aと組み換えることにより、ネコの体内で増殖可能なクローンpEECCが作製された²⁴⁾。pEECC由来のウイルスは*in vitro*ではネコ繊維芽細胞には感染せず、3201細胞などのTリンパ球由来の株化細胞にのみ感染する。このことから、Tリンパ球指向性FeLV(T-lymphotropic FeLV [FeLV-T])と呼ばれている⁴⁾。

4-6-1-1) FeLV-A

FeLV-Aはネコの繊維芽細胞に効率良く感染し増殖する。一般的にFeLV-Aはネコ以外の細胞には感染せず、同種指向性であるとされてきた。しかし、FeLV-Aのシュードタイプウイルスを用いて宿主細胞域を再検索したところ、FeLV-Aはネコ以外にもヒト、ミンク、ブタの細胞にも感染することが分かった⁵⁹⁾。またシュードタイプウイルスだけでなくFeLV-A自身も、ヒトのHEK293細胞やミンクのMv-1-Lu細胞に感染し、良く増殖する。したがって、FeLV-Aは完全には同種指向性ではない⁵⁹⁾。2006年になってワシントン大学のOverbaughらのグループがFeLV-Aの受容体の遺伝子クローニングに成功した⁵¹⁾。FeLV-Aの受容体は1,470bpのORFをもち、ヒトのチアミン(ビタミンB19)トランスポーター1(huTHTR1)とアミノ酸レベルで約

93%のホモロジーを有していた。そのため、このcDNAはネコチアミントランスポーター1(feline THTR1 [feTHTR1])と命名された。しかし、feTHTR1のチアミントランスポーターとしての機能は確認されていない。feTHTR1はマウスおよびラットのホモログとアミノ酸レベルで75%から85%のホモロジーを有していた。FeLV-Aが感染しないマウスのMDTF細胞にfeTHTR1やhuTHTR1を発現させるとともにFeLV-Aの感染を許容し、どちらもFeLV-Aの受容体として機能することが明らかとなった。feTHTR1は全身の組織で発現しているが、特に腎、肝臓、小腸で強く発現している。精製したT細胞や単球においてもfeTHTR1は強く発現している。

4-6-1-2) FeLV-B

FeLV感染ネコの約50%がFeLV-Bにも感染している。FeLV-BはFeLV-Aと内在性FeLV(endogenous FeLV [enFeLV])のenv領域での組換えにより生ずる。すなわちFeLV-Bのenv遺伝子の受容体結合部位の配列はenFeLVのものと同様である。FeLV-A感染ネコの体内において、感染から数年でFeLV-B組換え体が生ずる。FeLV-B感染ネコにおいては、FeLV-A単独感染よりも白血病やリンパ腫になる危険性が高まる。enFeLVは一部の組織で発現している。体内ではenFeLVとFeLV-Bは受容体干渉を起こすためにFeLV-Bは単独ではネコに感染しないと考えられている⁵⁰⁾。

初期の研究によりFeLV-Bはギボン白血病ウイルス(gibbon ape leukemia virus [GALV])ならびにサル肉腫関連ウイルス(simian sarcoma-associated virus [SSAV])と干渉し、同一の受容体を使用することが示唆された⁸⁴⁾。1990年にGALVのヒト受容体(GLVR1)がクローニングされた⁶²⁾。マウス由来のNIH3T3細胞にGALV受容体のcDNAを発現させるとFeLV-Bのシュードタイプウイルスが感染することから、FeLV-Bの受容体はGLVR1であることが分かった⁹⁴⁾。GLVR1はNa⁺依存性無機リン酸トランスポーター(sodium dependent inorganic phosphate transporter)であり、現在ではPit-1と呼ばれている³⁴⁾。両種指向性(amphotropic)のマウス白血病ウイルス(A-MLV)の受容体もPit-1に類似(アミノ酸レベルで62%のホモロジー)しており、Pit-2と呼ばれている。FeLV-Bがヒト細胞に感染する際はPit-1を使用し、Pit-2を使用しないとされたが、一部の分離株はPit-2も使用した⁸⁶⁾。さらにネコのPit-1およびPit-2がクローニングされたが、どちらもFeLV-Bの受容体として機能した⁵⁾。このことからネコにおいてはPit-1、Pit-2どちらも受容体として利用できると考えられた。なお、A-MLVの10A1株もヒトの細胞に感染する際には、Pit-1もPit-2もともに利用できる。

4-6-1-3) FeLV-C

FeLV-CはFeLVに感染した非再生性貧血のネコから分離される。分離される際は、FeLV-Aと伴って分離される。シュードタイプウイルスを用いた試験では、FeLV-CはFeLV-Aよりも広い宿主域を有する。基本的にFeLV-Cの性質は、FeLV-Aのenv遺伝子の受容体結合部位である可変領域A(variable region A [VRA])領域のわずかな変異によって生ずる。FeLV-Aがネコ、ヒト、ミンク由来の細胞に感染するのに対し、FeLV-Cはそれ以外にアフリカミドリザル、イヌ(MDCK細胞)、キツネ(FoLu細胞)、イルカ(SPIK細胞)、コウモリ(Tb-1-Lu細胞)由来の細胞にも感染する⁵⁹⁾。FeLV-Cの受容体は2つの異なるグループにより独立して同定された^{75, 92)}。FLVCR1と命名された受容体は、その後の研究によりヘム輸送蛋白(heme exporter)であることが明らかにされた⁷⁶⁾。FeLV-Cが感染することによりヘム蛋白の輸送が阻害され、赤芽球細胞前駆体の成熟は阻害される。このために、非再生性貧血になると考えられている。最近、通常のFeLV-Cよりもやや広い宿主細胞域をもつ株が分離された。FY981株と命名されたこの株は、FLVCR1のみならずFeLV-Aの受容体であるTHTR1分子も使用することができた⁸¹⁾。さらに、この株はFLVCR1にホモロジーをもっている分子(FLVCR2と命名)をも受容体として利用することができた。すなわち、ネコの体内ではFeLV-AからFeLV-Cが変異によって生成される際に、FeLV-AとFeLV-Cの受容体とともに使用される変異体が存在しうることが明らかとなった。

4-6-1-4) FeLV-T

FeLV-Tはネコの繊維芽細胞(AH927細胞やFEA細胞など)には感染せず、リンパ腫由来細胞である3201細胞に感染し増殖する。Andersonらは3201細胞のcDNAライブラリーからFeLV-Tの受容体のクローニングを試みたところ、意外なことにenFeLVのtruncateした形のEnv蛋白(C末端が欠損したEnv)をコードするcDNAがクローニングされ、FeLIX(FeLV infectivity X-essory protein)と命名した⁴⁾。このFeLIX蛋白は1994年にMcDougallらがFeLV-Bの感染を阻止する因子として同定した35kDa蛋白と同一であった⁵⁰⁾。FeLV-TはFeLIX存在下でイヌのD17細胞に感染した。また、マウス由来のMDTF細胞にはFeLIX存在下でも感染せず、MDTF細胞にFeLV-Bの受容体であるヒトPit-1分子を発現させると、FeLIX存在下でFeLV-Tは感染するようになった。このことから、FeLIXはPit-1分子と協調してFeLV-Tの感染を規定していると考えられた。FeLIX蛋白はFeLV-Bと同じ受容体結合部位をもっているため、FeLV-B感受性細胞には結合できると考えられる。従って、FeLIX蛋白存在下でのFeLV-Tの宿主域はFeLV-Bと同一であると予想されたが、FeLIX存在下でのFeLV-Tの宿主域はFeLV-Bのものよりも狭かった⁸³⁾。

FeLV-TはEnvのN末端に存在するPHQモチーフ内のヒスチジン残基に変異をもっている。PHQモチーフはほとんどすべてのガンマレトロウイルスに共通して存在する配列である。このモチーフ内のヒスチジン残基を他のアミノ酸に置換すると、受容体へのEnvの結合には影響は与えないが、その後の膜融合プロセスが阻害される。ところが、FeLIX蛋白はPHQモチーフをもっており、Pit-1に結合することでFeLV-Tのエンベロープの構造変換を誘導すると考えられている¹⁸⁾。しかしながら、FeLV-TとFeLIX蛋白が直接結合するかについては明らかになっていない。

FeLV-Tはもともとdefectiveなウイルスと複製可能なFeLV-Aを人工的に組換えて作製したウイルスである²⁴⁾。自然界においてFeLV-Tと同じ性質をもつ複製可能なウイルスが存在するかどうかは不明であるが、血中にウイルス抗原が検出され(すなわちELISAで抗原陽性)かつPCRでプロウイルス陽性の個体から、ネコ繊維芽細胞を用いてFeLVが分離できない症例が多数存在する⁵⁶⁾。これらのネコにおいてFeLV-Tと同様にFeLIXに依存して増殖するFeLVが感染しているかどうかは不明である。最近我々はFeLIX依存的に感染するウイルスを検出し、効率よく分離することが可能な細胞を樹立した⁶⁰⁾。

4-6-2) FIV

FIVは1986年にカリフォルニア州で発見されたネコのレンチウイルスである。日本やアメリカにおける疫学調査により、FIVはネコに感染すると約5年の無症候キャリアー期を経て免疫不全症を発症するとされるが、発症せずに長生きするネコも多い。発症にはFIVや宿主の様々な要因が関係すると考えられる。国内においては約10%ネコがFIVに感染している⁴⁷⁾。FIVワクチンは2002年にアメリカで実用化、販売されるようになった。国内においてもFIVワクチン(商品名:フェロボックスFIV)の販売が2008年8月に開始された。フェロボックスFIVの感染防御効果は適切にワクチン接種した場合約70%とされているが、野外でのワクチン効果は、今後の追跡調査が必要であろう。

FIVは*in vitro*でCD4陽性のTリンパ球に感染し⁵⁵⁾、感染ネコにおいてはCD4/CD8比が低下することから、FIVもHIVと同じくCD4分子を受容体としていることが予想された。しかしながら、CD4分子をネコの上皮系細胞であるCRFK細胞に発現させてもFIVは感染できず、CD4分子は受容体ではないと考えられた⁶¹⁾。それにも関わらず、実験感染したネコにおいては、感染初期にCD4陽性細胞にFIV抗原が観察され⁹⁸⁾、FIVはCD4分子を受容体にしないものの生体内ではCD4陽性細胞に指向性があると考えられてきた。HIVの感染にCXCR4やCCR5などのケモカイン受容体がコレセプター(副受容体)として必要であることから、FIVもケモカイン受容体を使用するか調べたところ、CXCR4に対する抗体で感染が阻止され、FIVもCXCR4分

子を感染に必要とすることが明らかとなった¹⁰⁸⁾。しかしながら、ごく一部の FIV 分離株 (Petaluma 株など) を除いて、FIV の野外分離株は CXCR4 を発現するネコ由来の細胞には感染しなかった⁵⁴⁾。また FIV 分離株の T リンパ球への感染は CXCR4 のアンタゴニストである AMD3100 で感染が阻止されるので¹⁰⁹⁾、FIV も HIV と同じく CD4 に類似したプライマリー受容体 (主受容体) が別に必要であると予想された。

下島らは FIV に高感受性のネコ T リンパ球株化細胞である MYA-1 細胞の cDNA ライブラリーから、FIV の Env 蛋白に結合する分子を同定した⁸²⁾。このクローニングされた分子はネコの CD134 分子 (fCD134) であった。fCD134 は FIV の Env と結合し膜融合を誘導した。さらに、fCD134 と FIV 間の結合は CXCR4 の有無に関わらず起こるが、fCD134 なしで CXCR4 と FIV Env の結合は見られなかった。fCD134 を介した感染は AMD3100 で阻害され、fCD134 の発現と *in vitro* での FIV の感染指向性は一致した。これらのことから FIV のプライマリー受容体は fCD134 であると結論づけられた。CD134 分子は別名 OX40 と呼ばれ、腫瘍壊死因子受容体ファミリーに属する。また、CD134 は T 細胞の副刺激分子の一つであり、ナイーブ T 細胞には発現していない。CD4 陽性 T 細胞は抗原提示細胞により外来抗原の提示を受けると、活性化して CD134 を発現する。つまり CD134 は主に活性化したヘルパー T 細胞 (CD4 陽性細胞) に発現する。このことから FIV は CD4 分子を受容体にしていないものの、CD4 陽性細胞へ指向性がある分子機構が明らかとなった。

4-6-3) FFV

FFV はスプーマウイルス属に分類される。ネコ巨細胞形成ウイルス (feline syncytial-forming virus [FeSFV]) とも呼ばれる。1969 年悪性にリンパ腫のネコのリンパ節初代培養細胞から初めて分離されたが、腫瘍性疾患との関連はないとされている。文献的には FFV 感染と進行性多発性関節炎との間に統計学的に有意差が見られたとの報告もある。FFV には 2 種類の血清型 (FUV 型, F17 型) があり、それぞれウイルスの Env 蛋白の遺伝子配列の一部が大きく異なっている⁷¹⁾。FFV はネコ、イヌ、ヒト、イルカ、ウシの細胞に感染し CPE を誘導することが報告されている。Phung らは高感受性の FFV 検出用細胞を作製し、FUV 型と F17 型の FFV (それぞれ TW6 株, S7801 株) の様々な細胞での増殖を調べた。TW6 株はネコ (CRFK 細胞, fcwf-4 細胞)、イヌ (MDCK 細胞, A72 細胞)、ヒト (HeLa 細胞)、コウモリ (Tb1-Lu 細胞)、ニワトリ胎児繊維芽細胞 (CEF 細胞) で増殖したが、S7801 株はこのうち HeLa 細胞と Tb1-Lu 細胞では増殖が見られなかった。また、どちらの株もマウス (P3U1 細胞)、ウシ (MDBK 細胞)、ハムスター (BHK 細胞, HmLu1 細胞)、ヒト (HEK293 細胞)、アフリ

カミドリザル (Vero 細胞) では増殖しなかった⁷²⁾。FFV の受容体は不明であるが、FUV 型と F17 型が異なる受容体を使っている可能性も考えられる。なお、FFV の感染は pH 依存性のエンドサイトーシスである⁷³⁾。

4-6-4) RD-114 ウイルス

RD-114 ウイルスはネコの内在性レトロウイルスである。enFeLV とは異なり、感染性をもったプロウイルスがゲノムに存在し、培養細胞で時に活性化して感染性粒子として飛び出す。家ネコのみならずネコ属 (*Felis*) に分類されるすべての種がこのウイルスをもっていると考えられているが、感染性をもっているか否かについては不明である。RD-114 ウイルスは、*gag-pol* 領域がガンマレトロウイルスであり、*env* 領域がベータレトロウイルスに属するキメラウイルスである¹⁰¹⁾。また、RD-114 ウイルスの *env* 領域はヒビの内在性レトロウイルス (baboon endogenous retrovirus [BaEV]) と極めて近縁である。RD-114 ウイルスはネコの細胞には感染せず、異種指向性 (xenotropic) とされてきたが、培養細胞レベルにおいては一部ネコ由来の細胞にも効率良く感染し、多指向性 (polytropic) と考えられる。ヒトの細胞上では、RD-114 ウイルスは BaEV のみならず、霊長類由来ベータレトロウイルス (タイプ D レトロウイルス) であるサルレトロウイルス 1 から 5 (simian retrovirus 1, 2, 3, 4, 5 [SRV-1, 2, 3, 4, 5]), REV と干渉し、これらは同じ受容体を使用すると考えられた⁸⁴⁾。1999 年になって、2つのグループがこれら大きな受容体干渉グループに分類されるウイルスの受容体を同定した^{78, 91)}。同定された受容体はナトリウム依存性の中性アミノ酸トランスポーターであり、ASCT2 と呼ばれている。ASCT2 は 8 回膜貫通蛋白であり (10 個の疎水性領域をもっているが、そのうち 2 つは膜を貫通していない)、5 つの細胞外ループをもっている⁴³⁾。マウスもヒトも ASCT を 2 種類もっており、ASCT1 と ASCT2 は約 57% のホモロジーをもっている。ASCT1 および ASCT2 がトランスポートするアミノ酸は完全には同一ではない。RD-114 ウイルスはヒトの ASCT1 も ASCT2 も利用することが出来るが、ASCT2 の方をより効率的に利用できる。また、RD-114 ウイルスは NIH3T3 細胞に感染しないが、細胞をツニカマイシン処理すると感染するようになる。興味深いことに BaEV は NIH3T3 細胞に感染するが、マウスの ASCT2 は BaEV の受容体としては機能せず、BaEV がマウス細胞に感染するときには ASCT1 を用いている⁴⁴⁾。このように同じ受容体干渉グループに属していても、使用する受容体はウイルスと標的細胞の動物種によって異なる。RD-114 ウイルスはイヌ由来の細胞やネコ由来の細胞に感染するが、ASCT1 と ASCT2 のどちらを受容体としているかは未だ明らかになっていない。

4-7) ニワトリ, アヒル, シチメンチョウ

ニワトリにはALV, ASV, REVが感染する。ALVはAからJのサブグループに分けられる。アヒルにはREVに類似の脾臓壊死ウイルス (spleen necrosis virus [SNV]) が感染する。

4-7-1) ALV, ASV

ALVはニワトリの白血病の原因ウイルスである。分類学的にはアルファレトロウイルス属に分類される。干渉試験により、AからJの7つのサブグループ(亜群)に分類されているが、ニワトリから分離されるものはサブグループA, B, C, D, EおよびJとされている。ニワトリ白血病は届出伝染病であり国内では2007年には13戸で341羽の届出があった。採卵鶏ではサブグループAとBが、肉用鶏ではサブグループJによる疾病が問題となっている。オンコジーンをもっているものは増殖性を失っているが、ヘルパーウイルスとして増殖性のALVが存在すると、増殖性のALVから産生されるウイルス粒子にウイルスRNAがレスキューされ、その結果数日から数週間で腫瘍を起こす。サブグループAとCは異なるウイルス受容体を使っているが、サブグループBおよびDはサブグループEと片側干渉をし、同じ受容体を使っている。また、サブグループJはこれらとは別の受容体を用いている。ここでは、リンパ肉腫および白血病を引き起こすウイルスとしてトリ肉腫・白血病ウイルス (avian sarcoma/leukosis virus [ASLV]) と表記することにする。

4-7-1-1) ASLV-A

サブグループAの受容体はTVAと呼ばれ、low-density lipoprotein (LDL) 受容体関連蛋白であり、一つの細胞外LDL Aモジュールをもっている^{11, 105, 114}。TVAを非感受性の細胞に発現させると、ASLV-AのEnvはTVAと結合しウイルスは感染する。またその他のサブグループはTVA分子を受容体として利用できない。TVAはスプライシングの違いにより膜貫通領域をもたない分子も発現するが、それはGPIアンカー型蛋白であり、これも受容体として機能する。ASLV-Aのウイルス膜と細胞膜の融合はエンドソーム内で起こるが、驚くべきことに細胞膜表面上で、ASLV-Aの構造変換はすでに起こっており、Envの膜貫通蛋白(transmembrane protein)が細胞側の膜に突き刺さった状態でエンドサイトーシスにより運ばれる。エンドソーム内の低pHによりヘミフュージョンの状態になるが、低温下でこのままの状態を保持できる。さらに温度を上げることにより、完全に膜融合が行われる。Envの構造変換の速度が遅いため、Envの構造変換の機構を調べる上でASLV-Aは貴重なモデルを提供している。

4-7-1-2) ASLV-B, D, E

ASLV-BはASLV-Dと片側干渉し、同一の受容体を使用

していると考えられた。ASLV-BおよびDはともに細胞傷害活性をもっている。サブグループBの受容体はTVBと呼ばれ、TNFレセプターファミリーに属するCAR1と呼ばれる分子であった¹⁵。TVBはFasとTNFR1がもつデスドメインに極めて類似した配列をもっており、哺乳類のTRAIL受容体のトリホモログであると考えられている。EnvとTVBをクロスリンクすると細胞にアポトーシスを誘導することができる。ASLV-BおよびASLV-Dの細胞傷害活性は、TVBによる細胞内シグナルによると考えられている。ASLV-EとASLV-Bは片側干渉し、同一の受容体を用いていると考えられた。シチメンチョウからASLV-Eの受容体がクローニングされたが、この分子もデスドメインをもっていた¹。しかしながら、ASLV-Eは細胞傷害活性をもたない。

4-7-1-3) ASLV-C

ASLV-Cの受容体はTVCと呼ばれる。2005年にEllederらはポジショナルクローニング法により、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する488アミノ酸からなる分子をTVCとして同定した²⁶。同定された分子は哺乳類のブチロフィリンにもっとも近縁であった。ブチロフィリンは哺乳類において乳脂肪球分泌を調節する分子であるが、この分子のニワトリでの機能は不明である。TVCをASLV-Cに非感受性のL15という系統のニワトリの胚細胞由来繊維芽細胞やハムスター由来のNIL細胞に導入すると、ASLV-Cに感受性となった。また、ASLV-Cに感受性のニワトリのDT40細胞からTVC分子をノックアウトするとASLV-Cに非感受性となった。また、L15細胞のTVC分子はストップコドンがN末に存在し、機能的分子は発現しないと考えられた。TVC分子は1つの膜貫通領域、2つの免疫グロブリン様ドメイン(IgVおよびIgC)、そして細胞質領域にはB30.2ドメインをもっている。ASLV-CのEnvはIgVドメインと相互作用する⁵⁸。

4-7-1-4) ASLV-J

ASLV-Jは肉用鶏とシチメンチョウに感染し、骨髄球性白血病を引き起こす。他のASLVのサブグループより伝播力は強い。ASLV-Jに感受性のニワトリ由来細胞であるDF-1からASLV-JのEnvに結合する蛋白を質量分析したところ、ニワトリのNa⁺/H⁺ exchanger type 1 (chNHE1)という12回膜貫通蛋白が同定された¹⁷。chNHE1はASLV-JのEnvと結合し、chNHE1をヒト由来のHEK293T細胞に導入すると、細胞はASLV-Jに感受性となった。また、chNHE1発現HEK293T細胞は、ASLV-J Env発現HEK293T細胞と、低pH条件下で融合した¹⁷。

4-7-2) REV

REVはガンマレトロウイルスに分類されるトリのレトロ

ウイルスである。1974年にマレック病ウイルスワクチンに迷入し、ワクチンを接種したニワトリに発育異常、産卵停止などを引き起こした⁸⁰⁾。以後、同ワクチンにおいてREVの迷入否定試験が行われるようになった。REVはRD-114ウイルス、BaEVなどと同じ受容体干渉グループに属するのでヒトの細胞に感染するときはASCT2もしくはASCT1を用いていると考えられる⁸⁴⁾。

4-7-3) SNV

SNVはアヒルから分離されたウイルスであり、REVと90%以上のホモロジーがあり、SNVとREVは同じ受容体を使用していると考えられている³⁶⁾。実際にSNVもRD-114ウイルスやBaEVと同じ受容体干渉グループに属しており、ASCT2を利用してヒト細胞に感染することができる⁷⁸⁾。しかしながらヒトASCT2のSNV受容体としての効率は低い。また、アヒルのASCTオルソログを使用するかについても明らかになっていない。

4-8) 野生(動物園展示)動物

動物園動物においても、レトロウイルス感染症は多数報告されている。ギボン(テナガザルの一種)においてはGALVが存在し、白血病を誘導するが、現在の感染状況は不明である。ウーリーザルに感染し、肉腫を誘導するウーリーザル肉腫ウイルス(wooley monkey sarcoma virus [WMSV])も過去に分離されているが、これも現在の感染状況は不明である。アフリカミドリザル、スーティマンガベイザルなどではHIVに近縁なレンチウイルス、サル免疫不全ウイルス(simian immunodeficiency virus [SIV])が感染しているが、動物園において発症したという報告はない。また、HTLV-1に近縁のサルT細胞白血病ウイルス(STLV)がいくつかのサル種から分離されているが、白血病などの病気を起こすことは稀である。アカゲザルにおいてはベータレトロウイルスであるSRVが感染し一部は免疫不全を誘導する。最近、有袋類であるコアラにおいてレトロウイルス(koala retrovirus [KoRV])が感染し、血中ウイルス量と白血病が相関しており、白血病や免疫抑制などの疾病への関与が疑われている⁹⁵⁾。SRVは少なくとも5つの血清型に別れているが、RD-114ウイルスやBaEVとともに単一の受容体干渉グループに属している。SRVの受容体についての説明はRD-114ウイルスの項を参照されたい。ここではKoRVとGALV、ならびにその受容体について簡単に説明する。

4-8-1) KoRV

有袋類であるコアラにおいて白血病やリンパ腫が多発することは1960年代から報告され、1988年にはタイプCレトロウイルス粒子が電子顕微鏡で確認されていた。しかしその実態は長らく不明であった。1999年に部分配列が同定

されたが、驚くべきことにそれはGALVに極めて近縁であった⁴⁵⁾。KoRVはこの200年足らずの間にコアラに蔓延し、生殖細胞に感染、そして内在化したと考えられており、レトロウイルスの内在化機構を解明する上で貴重なモデルを提供している⁹⁶⁾。KoRVはマウス由来の細胞には感染しないが、ラット由来の細胞には感染する。さらに*in vivo*でもラットに感染が成立し、タイプI内在性レトロウイルスが異種動物に感染する際の動物モデルとなると考えられる²⁸⁾。オーストラリアのクィーンズランドコアラのゲノムからクローニングされたKoRVのEnvのシュドタイプウイルスは、ヒトPit-1を発現する細胞に感染する⁶⁴⁾。

4-8-2) GALV

GALVは1970年代にギボンから分離されたガンマレトロウイルスである。GALVと類似したウイルスで肉腫を起こすウイルスはウーリーザルからも分離されており、WMSVまたはSSAVと呼ばれている。SSAVとGALVは同じ受容体干渉グループに属するが、SSAVとGALVでは若干の宿主域の違いがある。ヒト細胞に感染する際のGALVの受容体はFeLV-Bと同じくPit-1である^{62, 94)}。GALVに遺伝的に近縁な内在性レトロウイルスはアジアに棲息する野生のマウス(*Mus caroli*や*Mus cervicolor*)がもっており、GALVはこれら野生マウスの内在性レトロウイルス由来であると考えられている。

4-9) マウス

近交系のマウスから多数のガンマレトロウイルスとベータレトロウイルスが分離され、古くから研究されている。獣医学領域とは直接関係ないので本稿では詳しくは述べないが、レトロウイルスの受容体研究においては極めて重要である。マウスのガンマレトロウイルスはMLVであるが、同種指向性MLV(E-MLV)、両種指向性MLV(A-MLV)、異種指向性MLV(X-MLV)、多指向性MLV(P-MLV)に大きく分けられている。マウスのベータレトロウイルスにはマウス乳ガンウイルス(mouse mammary tumor virus [MMTV])がある。これらのウイルスの受容体はすべて同定されている。この他に野生のマウスからもガンマレトロウイルスがいくつか分離されている。このうち*Mus caroli*由来の内在性レトロウイルス(McERV)と*Mus cervicolor*由来の内在性レトロウイルス(M813 MLV)の受容体が同定されている。

E-MLVの受容体はmCAT1と呼ばれる分子であり、14回膜貫通の陽性荷電アミノ酸トランスポーターである^{3, 37)}。A-MLVの受容体はリン酸トランスポーターであるPit-2である³⁴⁾。A-MLV-Aの10A1株はPit-1も使用することができる。X-MLVおよびP-MLVの受容体はともにXPR1と呼ばれる8回膜貫通蛋白であり、G蛋白結合性レセプター分子の一つである⁹⁰⁾。最近、ヒトの前立腺ガン患者と慢性

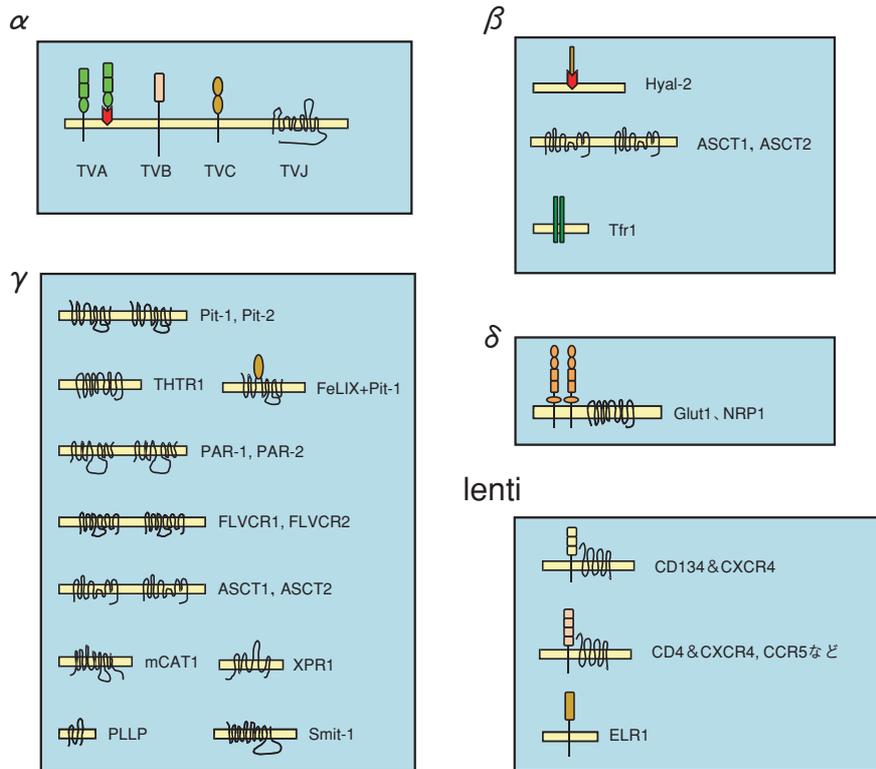


図3 動物由来レトロウイルスの構造模式図。レトロウイルス受容体は一回膜貫通蛋白もしくは複数膜貫通蛋白であるが、一部のウイルスではGPIアンカー型蛋白を受容体として使用している。ガンマレトロウイルスでは複数回膜貫通蛋白のみ受容体として使用するが、FeLV-TはPit-1分子の他に内在性レトロウイルス由来の可溶性蛋白であるFeLIXを感染に必要としている。FIVと霊長類由来レンチウイルスは感染の際に2種類の受容体分子を必要とする。

疲労性症候群患者から分離されたXMRV（このウイルス名はX-MLV-related virusに由来する）もX-MLVに極めて近縁であり^{41, 99}，X-MLVと同じくXPR1を受容体に用いている²⁵。MMTVの受容体は1回膜貫通蛋白であるトランスフェリンレセプター1（transferrin receptor 1 [Tfr1]）である⁷⁹。McERVはGALVに近縁であるが，McERVの受容体はPit-1ではなく，プラスモリピン（Plasmolipin [PLLP]）と呼ばれる4回膜貫通蛋白であった⁵²。PLLPはミエリン蛋白の一つであり，電位依存性カリウムチャンネルである。M813 MLVの受容体は14回膜貫通蛋白であるナトリウム依存性myo-イノシトール輸送体1（sodium myo-inositol transporter-1 [Smit-1]）である³⁰。

5. まとめ

以上，個別のレトロウイルス受容体について簡単に解説してきた。表1にウイルス名と受容体名，図3にウイルス受容体の構造の模式図をまとめた。HIVやSIVなどの霊長類レンチウイルスはCD4分子とケモカイン受容体の2分子を受容体として用いている。家畜においてレンチウイルスは，FIV，EIAV，MVV，CAEV，BIVなどが存在するが，

受容体が明確になっているのはFIVとEIAVだけである。興味深いことに，HIVと同様にTリンパ球指向性であり，免疫不全を誘導するFIVは受容体として2分子が必要である。一方，マクロファージに指向性をもつEIAVの感染にはケモカインレセプターを必要とせず，ELR1のみで十分であるとされている。FIVやHIVは広範に発現しているケモカイン受容体（CXCR4など）を副受容体として使用している。ウイルスの指向性をCD4陽性T細胞にもたせるために，Envの構造変換を2段階に進むように進化したからなのかもしれない。またFIVやHIVには主受容体を使用しない変異株も存在しているが，それらは血清中の抗体で中和されやすい性質をもっている。このことはFIVやHIVは中和エピトープを隠すようにEnvが変化し，その結果受容体を2つ必要にするようになったのかもしれない。一方FIVや霊長類由来レンチウイルスとは異なり，アルファレトロウイルス，ベータレトロウイルス，ガンマレトロウイルスにおいては，受容体は1分子だけで十分であるとされている。アルファレトロウイルスとベータレトロウイルスは，1回膜貫通蛋白かGPIアンカー型蛋白が受容体として同定されている。ガンマレトロウイルスでは複数膜貫通蛋

白, それも8回以上の膜貫通蛋白が受容体として利用されている。ただし, McERVの受容体であるPLLpは4回膜貫通蛋白であり, 例外である。スプーマウイルスは様々な動物から分離されているが, 未だ受容体の同定には至っていない。スプーマウイルスの宿主域は広く, おそらく普遍的に存在する分子を使用していると考えられる。デルタレトロウイルスで受容体研究が進んでいるのはHTLV-1のみであるが, 12回膜貫通分子であるGlut-1分子, 1回膜貫通蛋白であるニューロピリン, そしてヘパラン硫酸プロテオグリカンが受容体候補として上がっている。しかしBLVにおいては現在も未同定のままである。

ガンマレトロウイルスでは, 関連した2つの分子を受容体とするものが多い。PERV-Aはヒト細胞に感染する際, HuPAR-1とHuPAR-2を利用する。FeLV-BはPit-1とPit-2を利用できる。またBaEVはASCT1とASCT2を利用する。従って, あるレトロウイルスの新規受容体が同定されれば, その受容体に近縁な分子も受容体として機能するかどうか調べる価値はある。実際にその手法でPERV-Aの受容体の一つであるHuPAR-2は同定されている。これまでに同定された受容体においても, その関連する分子も受容体として機能しうるかどうか再評価する必要がある。また, 一つのウイルスがまったく異なる分子を受容体として使用することもある。例えばFeLV-Cの項で示したように, FeLV-AとFeLV-Cの受容体であるTHTR1, FLVCR1, FLVCR2をすべて利用できる変異体も分離されている。体内では様々な変異株が存在し, 未同定の分子をマイナーな受容体として利用している可能性も考えられる。

レトロウイルスの感染は主に2種類に分けられる。すなわち細胞表面の細胞膜上でウイルス膜と細胞膜が直接融合する方法と, エンドサイトーシスにより細胞内に運ばれて初期エンドソームで膜融合する方法である(図2)。教科書ではレトロウイルスは直接融合で感染が起こると書いているものが多いが, EIAV, ASLV, MMTV, JSRV, ENTV, FFVなどではエンドサイトーシスにより感染することが示されている。またMLVもエンドサイトーシスで感染するものも多い。HIVにおいてもエンドサイトーシスの感染経路も報告されている⁵³⁾。

受容体は宿主特異性および組織特異性を決定する必要条件であるが, 十分条件ではない。宿主域を決定している要因は他にも多数存在する。例えば, JSRVは肺組織に特異性はあるが, Hyal-2分子は広く組織に発現している。JSRVのLTRからのプロモーター活性は肺由来組織で高く, 組織特異性を主に規定しているのはLTRであると考えられている⁶⁶⁾。in vitroでは宿主域が広いレトロウイルスが数多くみられるが, 一般的にレトロウイルスはin vivoでは宿主特異性が高く, 他の動物には感染しにくい。この「種の壁」は獲得免疫によるとも考えられるが, APOBECやTRIM5 α などの制限因子(restriction factors)や自然免疫機構も

宿主特異性, 組織特異性を決定する大きな要因であろう。

一般的にレトロウイルスのワクチン開発は難しく, 家畜のレトロウイルス感染症の一番の予防法は摘発淘汰である。EIAVはその施策により浄化に至っているが, BLVではその対策が遅れている。伴侶動物であるネコにおいては, FIVやFeLVのワクチンが開発され市販されているが, 有効性は完全ではなく接種率も低い。したがって, FIVやFeLVの感染や発症を阻止する薬の潜在的なニーズはある。抗レトロウイルス薬で第一に考えられるのは, 逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤であるが, ウイルス受容体を標的とした薬剤の開発も進められるべきである。これまでにFIVのfusionを阻止したり, CXCR4をブロックすることによる薬は試験管レベルでは開発されている^{63, 57)}。

10. おわりに

本総説で述べたように, 獣医学領域が取り扱う動物由来レトロウイルスの中で受容体が分かっていないウイルスはまだ多い。レトロウイルスの受容体の同定には, 様々な条件が必要である。一般的には感受性細胞と非感受性細胞が明確に区別できること, エンベロープ蛋白の結合が非感受性細胞には見られないことなどが前提条件として必要である。受容体の同定の過程には, 様々な落とし穴が存在するが, 現在までに受容体クローニングに成功してきた方法を駆使すれば, 受容体の同定は可能であると思われる。未同定のレトロウイルスの受容体研究に挑戦する研究者, 特に若手の研究者の挑戦を期待している。

【謝辞】

本総説執筆の機会を与えてくださった小柳義夫教授(京都大学ウイルス研究所)に深謝いたします。また, 本総説執筆にあたって協力してくれた当研究室ポスドクの佐藤英次君, 京都大学人間・環境学研究所修士課程2年の大畑拓司君に感謝いたします。

文献

- 1) Adkins, H. B., Brojatsch, J., Naughton, J., Rolls, M. M., Pesola, J. M., and Young, J. A. : Identification of a cellular receptor for subgroup E avian leukosis virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 11617-11622, 1997.
- 2) Akiyoshi, D. E., Denaro, M., Zhu, H., Greenstein, J. L., Banerjee, P., and Fishman, J. A. : Identification of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine. J. Virol. 72: 4503-4507, 1998.
- 3) Albritton, L. M., Tseng, L., Scadden, D., and Cunningham, J. M. : A putative murine ecotropic retrovirus receptor gene encodes a multiple membrane-spanning protein and confers susceptibility to virus infection. Cell 57: 659-666, 1989.
- 4) Anderson, M. M., Lauring, A. S., Burns, C. C., and Overbaugh, J. : Identification of a cellular cofactor required for infection by feline leukemia virus. Science

- 287: 1828-1830, 2000.
- 5) Anderson, M. M., Lauring, A. S., Robertson, S., Dirks, C., and Overbaugh, J. : Feline Pit2 functions as a receptor for subgroup B feline leukemia viruses. *J. Virol.* 75: 10563-10572, 2001.
 - 6) Andriamampandry, C., Taleb, O., Kemmel, V., Humbert, J.-P., Aunis, D., and Maitre, M. : Cloning and functional characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain. *FASEB J.* 21: 885-895, 2006.
 - 7) Argaw, T., Figueroa, M., Salomon, D. R., and Wilson, C. A. : Identification of residues outside of the receptor binding domain that influence the infectivity and tropism of porcine endogenous retrovirus. *J. Virol.* 82: 7483-7491, 2008.
 - 8) Ban, J., Portetelle, D., Altaner, C., Horion, B., Milan, D., Krchnak, V., Burny, A., and Kettmann, R. : Isolation and characterization of a 2.3-kilobase-pair cDNA fragment encoding the binding domain of the bovine leukemia virus cell receptor. *J. Virol.* 67: 1050-1057, 1993.
 - 9) Ban, J., Truong, A. T., Horion, B., Altaner, C., Burny, A., Portetelle, D., and Kettmann, R. : Isolation of the missing 5'-end of the encoding region of the bovine leukemia virus cell receptor gene. *Arch. Virol.* 138: 379-383, 1994.
 - 10) Barber, S. A., Bruett, L., and Clements, J. E. : Involvement of a membrane-associated serine/threonine kinase complex in cellular binding of visna virus. *Virology* 274: 321-330, 2000.
 - 11) Bates, P., Young, J. A., and Varmus, H. E. : A receptor for subgroup A Rous sarcoma virus is related to the low density lipoprotein receptor. *Cell* 74: 1043-1051, 1993.
 - 12) Bertrand, P., Côté, M., Zheng, Y.-M., Albritton, L. M., and Liu, S.-L. : Jaagsiekte sheep retrovirus utilizes a pH-dependent endocytosis pathway for entry. *J. Virol.* 82: 2555-2559, 2008.
 - 13) Brindley, M. A., and Maury, W. : Endocytosis and a low-pH step are required for productive entry of equine infectious anemia virus. *J. Virol.* 79: 14482-14488, 2005.
 - 14) Brindley, M. A., and Maury, W. : Equine infectious anemia virus entry occurs through clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.* 82: 1628-1637, 2008.
 - 15) Brojatsch, J., Naughton, J., Rolls, M. M., Zingler, K., and Young, J. A. T. : CAR1, a TNFR-related protein, is a cellular receptor for cytopathic avian leukosis-sarcoma viruses and mediates apoptosis. *Cell* 87: 845-855, 1996.
 - 16) Bruett, L., and Clements, J. E. : Functional murine leukemia virus vectors pseudotyped with the visna virus envelope show expanded visna virus cell tropism. *J. Virol.* 75: 11464-11473, 2001.
 - 17) Chai, N., and Bates, P. : Na⁺/H⁺ exchanger type 1 is a receptor for pathogenic subgroup J avian leukosis virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 5531-5536, 2006.
 - 18) Cheng, H. H., Anderson, M. M., and Overbaugh, J. : Feline leukemia virus T entry is dependent on both expression levels and specific interactions between cofactor and receptor. *Virology* 359: 170-178, 2007.
 - 19) Cousens, C., Minguignon, E., Dalziel, R. G., Ortin, A., Garcia, M., Park, J., Gonzalez, L., Sharp, J. M., and de las Heras, M. : Complete sequence of enzootic nasal tumor virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumors of sheep. *J. Virol.* 73: 3986-3993, 1999.
 - 20) Crane, S. E., Buzy, J., and Clements, J. E. : Identification of cell membrane proteins that bind visna virus. *J. Virol.* 65: 6137-6143, 1991.
 - 21) Dalziel, R. G., Hopkins, J., Watt, N. J., Dutia, B. M., Clarke, H. A., and McConnell, I. : Identification of a putative cellular receptor for the lentivirus visna virus. *J. Gen. Virol.* 72: 1905-1911, 1991.
 - 22) Desport, M., Stewart, M. E., Mikosza, A. S., Sheridan, C. A., Peterson, S. E., Chavand, O., Hartaningsih, N., and Wilcox, G. E. : Sequence analysis of Jembrana disease virus strains reveals a genetically stable lentivirus. *Virus Res.* 126: 233-244, 2007.
 - 23) Dirks, C., Duh, F. M., Rai, S. K., Lerman, M. I., and Miller, A. D. : Mechanism of cell entry and transformation by enzootic nasal tumor virus. *J. Virol.* 76: 2141-2149, 2002.
 - 24) Donahue, P. R., Quackenbush, S. L., Gallo, M. V., deNoronha, C. M., Overbaugh, J., Hoover, E. A., and Mullins, J. I. : Viral genetic determinants of T-cell killing and immunodeficiency disease induction by the feline leukemia virus FeLV-FAIDS. *J. Virol.* 65: 4461-4469, 1991.
 - 25) Dong, B., Kim, S., Hong, S., Das Gupta, J., Malathi, K., Klein, E. A., Ganem, D., Derisi, J. L., Chow, S. A., and Silverman, R. H. : An infectious retrovirus susceptible to an IFN antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 1655-1660, 2007.
 - 26) Elleder, D., Stepanets, V., Melder, D. C., Senigl, F., Geryk, J., Pajer, P., Plachý, J., Hejnar, J., Svoboda, J., and Federspiel, M. J. : The receptor for the subgroup C avian sarcoma and leukosis viruses, Tvc, is related to mammalian butyrophilins, members of the immunoglobulin superfamily. *J. Virol.* 79: 10408-10419, 2005.
 - 27) Ericsson, T. A., Takeuchi, Y., Templin, C., Quinn, G., Farhadian, S. F., Wood, J. C., Oldmixon, B. A., Suling, K. M., Ishii, J. K., Kitagawa, Y., Miyazawa, T., Salomon, D. R., Weiss, R. A., and Patience, C. : Identification of receptors for pig endogenous retrovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 6759-6764, 2003.
 - 28) Fiebig, U., Hartmann, M. G., Bannert, N., Kurth, R., and Denner, J. : Transspecies transmission of the endogenous koala retrovirus. *J. Virol.* 80: 5651-5654, 2006.
 - 29) Heaton, P. R., Johnstone, P., and Brownlie, J. : Investigation of the cellular tropism of bovine immunodeficiency-like virus. *Res. Vet. Sci.* 65: 33-40, 1998.
 - 30) Hein, S., Prassolov, V., Zhang, Y., Ivanov, D., Löhler, J., Ross, S. R., and Stocking, C. : Sodium-dependent myo-inositol transporter 1 is a cellular receptor for

- Mus cervicolor* M813 murine leukemia virus. *J. Virol.* 77: 5926-5932, 2003.
- 31) Hötzel, I., and Cheevers, W. P. : Differential receptor usage of small ruminant lentiviruses in ovine and caprine cells: host range but not cytopathic phenotype is determined by receptor usage. *Virology* 301: 21-31, 2002.
 - 32) Hovden, A. O., and Sommerfelt, M. A. : The influence of CD4 and CXCR4 on maedi-visna virus-induced syncytium formation. *APMIS* 110: 697-708, 2002.
 - 33) Jin, S., Zhang, B., Weisz, O. A., and Montelaro, R. C. : Receptor-mediated entry by equine infectious anemia virus utilizes a pH-dependent endocytic pathway. *J. Virol.* 79: 14489-14497, 2005.
 - 34) Kavanaugh, M. P., Miller, D. G., Zhang, W., Law, W., Kozak, S. L., Kabat, D., and Miller, A. D. : Cell-surface receptors for gibbon ape leukemia virus and amphotropic murine retrovirus are inducible sodium-dependent phosphate symporters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 7071-7075, 1994.
 - 35) Kawasaki, K., Okamoto, M., Kurosawa, T., Nakade, T., Kirisawa, R., Miyashou, T., Komine, M., Go, T., Imazu, S., Takeuchi, N., Tomonaga, K., Ikuta, K., Akihara, Y., Shimoyama, Y., Hirayama, K., and Taniyama, H. : Enzootic intranasal tumour virus infection in apparently healthy sheep in Japan. *Vet. Rec.* 157: 118-120, 2005.
 - 36) Kewalramani, V. N., Panganiban, A. T., and Emerman, M. : Spleen necrosis virus, an avian immunosuppressive retrovirus, shares a receptor with the type D simian retroviruses. *J. Virol.* 66: 3026-3031, 1992.
 - 37) Kim, J. W., Closs, E. I., Albritton, L. M., and Cunningham, J. M. : Transport of cationic amino acids by the mouse ecotropic retrovirus receptor. *Nature* 352: 725-728, 1991.
 - 38) Konishi, M., Tsuduku, S., Haritani, M., Murakami, K., Tsuboi, T., Kobayashi, C., Yoshikawa, K., Kimura, K. M., and Sentsui, H. : An epidemic of caprine arthritis encephalitis in Japan : isolation of the virus. *J. Vet. Med. Sci.* 66: 911-917, 2004.
 - 39) Lavanya, M., Kinet, S., Montel-Hagen, A., Mongellaz, C., Battini, J. L., Sitbon, M., and Taylor, N. : Cell surface expression of the bovine leukemia virus-binding receptor on B and T lymphocytes is induced by receptor engagement. *J. Immunol.* 181: 891-898, 2008.
 - 40) Le Tissier, P., Stoye, J. P., Takeuchi, Y., Patience, C., and Weiss, R. A. : Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 389: 681-682, 1997.
 - 41) Lombardi, V. C., Ruscetti, F. W., Das Gupta, J., Pfost, M. A., Hagen, K. S., Peterson, D. L., Ruscetti, S. K., Bagni, R. K., Petrow-Sadowski, C., Gold, B., Dean, M., Silverman, R. H., and Mikovits, J. A. : Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 326: 585-589, 2009.
 - 42) Ma, Z., Hao, P., Yao, X., Liu, C., Tan, J., Liu, L., Yang, R., Geng, Y., Chen, Q., and Qiao, W. : Establishment of an indicator cell line to quantify bovine foamy virus infection. *J. Basic Microbiol.* 48: 278-283, 2008.
 - 43) Marin, M., Lavillette, D., Kelly, S. M., and Kabat, D. : N-linked glycosylation and sequence changes in a critical negative control region of the ASCT1 and ASCT2 neutral amino acid transporters determine their retroviral receptor functions. *J. Virol.* 77: 2936-2945, 2003.
 - 44) Marin, M., Taylor, C. S., Nouri, A., and Kabat, D. : Sodium-dependent Neutral amino acid transporter type 1 is an auxiliary receptor for baboon endogenous retrovirus. *J. Virol.* 74: 8085-8093, 2000.
 - 45) Martin, J., Herniou, E., Cook, J., O'Neill, R. W., and Tristem, M. : Interclass transmission and phyletic host tracking in murine leukemia virus-related retroviruses. *J. Virol.* 73: 2442-2449, 1999.
 - 46) Martina, Y., Marcucci, K. T., Cherqui, S., Szabo, A., Drysdale, T., Srinivisan, U., Wilson, C. A., Patience, C., and Salomon, D. R. : Mice transgenic for a human porcine endogenous retrovirus receptor are susceptible to productive viral infection. *J. Virol.* 80: 3135-3146, 2006.
 - 47) Maruyama, S., Kabeya, H., Nakao, R., Tanaka, S., Sakai, T., Xuan, X., Katsube, Y., and Mikami, T. : Sero-prevalence of *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. *Microbiol. Immunol.* 47: 147-153, 2003.
 - 48) Mattiuzzo, G., Matouskova, M., and Takeuchi, Y. : Differential resistance to cell entry by porcine endogenous retrovirus subgroup A in rodent species. *Retrovirology* 4: 93, 2007.
 - 49) Maury, W., Wright, P. J., and Bradley, S. : Characterization of a cytolytic strain of equine infectious anemia virus. *J. Virol.* 77: 2385-2399, 2003.
 - 50) McDougall, A. S., Terry, A., Tzavaras, T., Cheney, C., Rojko, J., and Neil, J. C. : Defective endogenous proviruses are expressed in feline lymphoid cells: evidence for a role in natural resistance to subgroup B feline leukemia viruses. *J. Virol.* 68: 2151-2160, 1994.
 - 51) Mendoza, R., Anderson, M. M., and Overbaugh, J. : A putative thiamine transport protein is a receptor for feline leukemia virus subgroup A. *J. Virol.* 80: 3378-3385, 2006.
 - 52) Miller, A. D., Bergholz, U., Ziegler, M., and Stocking, C. : Identification of the myelin protein plasmalogen as the cell entry receptor for *Mus caroli* endogenous retrovirus. *J. Virol.* 82: 6862-6868, 2008.
 - 53) Miyauchi, K., Kim, Y., Latinovic, O., Morozov, V., and Melikyan, G. B. : HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes. *Cell* 137: 433-444, 2009.
 - 54) Miyazawa, T., Fukasawa, M., Hasegawa, A., Maki, N., Ikuta, K., Takahashi, E., Hayami, M., and Mikami, T. : Molecular cloning of a novel isolate of feline immunodeficiency virus biologically and genetically different from the original U.S. isolate. *J. Virol.* 65: 1572-1577, 1991.
 - 55) Miyazawa, T., Furuya, T., Itagaki, S., Tohya, Y., Takahashi, E., and Mikami, T. : Establishment of a feline T-lymphoblastoid cell line highly sensitive for replication of feline immunodeficiency virus. *Arch. Virol.* 108: 131-135, 1989.

- 56) Miyazawa, T., and Jarrett, O. : Feline leukaemia virus proviral DNA detected by polymerase chain reaction in antigenaemic but non-viraemic ('discordant') cats. *Arch. Virol.* 142: 323-332, 1997.
- 57) Mizukoshi, F., Baba, K., Goto-Koshino, Y., Setoguchi-Mukai, A., Fujino, Y., Ohno, K., Tamamura, H., Oishi, S., Fujii, N., and Tsujimoto, H. : Inhibitory effect of newly developed CXC-chemokine receptor 4 antagonists on the infection with feline immunodeficiency virus. *J. Vet. Med. Sci.* 71: 121-124, 2009.
- 58) Munguia, A., and Federspiel, M. J. : Efficient subgroup C avian sarcoma and leukosis virus receptor activity requires the IgV domain of the Tvc receptor and proper display on the cell membrane. *J. Virol.* 82: 11419-11428, 2008.
- 59) Nakata, R., Miyazawa, T., Shin, Y.-S., Watanabe, R., Mikami, T., and Matsuura, Y. : Reevaluation of host ranges of feline leukemia virus subgroups. *Microbes Infect.* 5: 947-950, 2003.
- 60) Nakaya, Y., Shojima, T., Hoshino, S., and Miyazawa, T. : Focus assay on FeLIX-dependent feline leukemia virus. *J. Vet. Med. Sci.* (in press)
- 61) Norimine, J., Miyazawa, T., Kawaguchi, Y., Tomonaga, K., Shin, Y.-S., Toyosaki, T., Kohmoto, M., Niikura, M., Tohya, Y., and Mikami, T. : Feline CD4 molecules expressed on feline non-lymphoid cell lines are not enough for productive infection of highly lymphotropic feline immunodeficiency virus isolates. *Arch. Virol.* 130: 171-178, 1993.
- 62) O'Hara, B., Johann, S. V., Klinger, H. P., Blair, D. G., Rubinson, H., Dunn, K. J., Sass, P., Vitek, S. M., and Robins, T. : Characterization of a human gene conferring sensitivity to infection by gibbon ape leukemia virus. *Cell Growth Differ.* 1: 119-127, 1990.
- 63) Oishi, S., Kodera, Y., Nishikawa, H., Kamitani, H., Watabe, T., Ohno, H., Tochikura, T., Shimane, K., Kodama, E., Matsuoka, M., Mizukoshi, F., Tsujimoto, H., and Fujii, N. : Design and synthesis of membrane fusion inhibitors against the feline immunodeficiency virus. *Bioorg. Med. Chem.* 17: 4916-4920, 2009.
- 64) Oliveira, N. M., Farrell, K. B., and Eiden, M. V. : In vitro characterization of a koala retrovirus. *J. Virol.* 80: 3104-3107, 2006.
- 65) Ortín, A., Cousens, C., Minguijón, E., Pascual, Z., Villarreal, M. P., Sharp, J. M., and Heras Mde, L. : Characterization of enzootic nasal tumour virus of goats: complete sequence and tissue distribution. *J. Gen. Virol.* 84: 2245-2252, 2003.
- 66) Palmarini, M., Datta, S., Omid, R., Murgia, C., and Fan, H. : The long terminal repeat of Jaagsiekte sheep retrovirus is preferentially active in differentiated epithelial cells of the lungs. *J. Virol.* 74: 5776-5787, 2000.
- 67) Palmarini, M., Hallwirth, C., York, D., Murgia, C., de Oliveira, T., Spencer, T., and Fan, H. : Molecular cloning and functional analysis of three type D endogenous retroviruses of sheep reveal a different cell tropism from that of the highly related exogenous jaagsiekte sheep retrovirus. *J. Virol.* 74: 8065-8076, 2000.
- 68) Palmarini, M., Maeda, N., Murgia, C., De-Fraja, C., Hofacre, A., and Fan, H. : A phosphatidylinositol 3-kinase docking site in the cytoplasmic tail of the Jaagsiekte sheep retrovirus transmembrane protein is essential for envelope-induced transformation of NIH 3T3 cells. *J. Virol.* 75: 11002-11009, 2001.
- 69) Palmarini, M., Mura, M., and Spencer, T. E. : Endogenous betaretroviruses of sheep: teaching new lessons in retroviral interference and adaptation. *J. Gen. Virol.* 85: 1-13, 2004.
- 70) Patience, C., Takeuchi, Y., and Weiss, R. A. : Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat. Med.* 3: 282-286, 1997.
- 71) Phung, H. T., Ikeda, Y., Miyazawa, T., Nakamura, K., Mochizuki, M., Izumiya, Y., Sato, E., Nishimura, Y., Tohya, Y., Takahashi, E., and Mikami, T. : Genetic analyses of feline foamy virus isolates from domestic and wild feline species in geographically distinct areas. *Virus Res.* 76: 171-181, 2001.
- 72) Phung, H. T., Tohya, Y., Shimojima, M., Kato, K., Miyazawa, T., and Akashi, H. : Establishment of a GFP-based indicator cell line to quantitate feline foamy virus. *J. Virol. Methods* 109: 125-131, 2003.
- 73) Picard-Maureau, M., Jarmy, G., Berg, A., Rethwilm, A., and Lindemann, D. : Foamy virus envelope glycoprotein-mediated entry involves a pH-dependent fusion process. *J. Virol.* 77: 4722-4730, 2003.
- 74) Pizzato, M., Marlow, S. A., Blair, E. D., and Takeuchi, Y. : Initial binding of murine leukemia virus particles to cells does not require specific Env-receptor interaction. *J. Virol.* 73: 8599-8611, 1999.
- 75) Quigley, J. G., Burns, C. C., Anderson M. M., Lynch, E. D., Sabo, K. M., Overbaugh, J., and Abkowitz, J. L. : Cloning of the cellular receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a retrovirus that induces red cell aplasia. *Blood* 95: 1093-1099, 2000.
- 76) Quigley, J. G., Yang, Z., Worthington, M. T., Phillips, J. D., Sabo, K. M., Sabath, D. E., Berg, C. L., Sassa, S., Wood, B. L., and Abkowitz, J. L. : Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell* 118: 757-766, 2004.
- 77) Rai, S. K., Duh, F. M., Vigdorovich, V., Danilkovitch-Miagkova, A., Lerman, M. I., and Miller, A. D. : Candidate tumor suppressor HYAL2 is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored cell-surface receptor for jaagsiekte sheep retrovirus, the envelope protein of which mediates oncogenic transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 4443-4448, 2001.
- 78) Rasko, J. E. J., Battini, J.-L., Gottschalk, R. J., Mazo, I., and Miller, A. D. : The RD114/simian type D retrovirus receptor is a neutral amino acid transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 2129-2134, 1999.
- 79) Ross, S. R., Schofield, J. J., Farr, C. J., and Bucan, M. : Mouse transferrin receptor 1 is the cell entry receptor for mouse mammary tumor virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 12386-12390, 2002.
- 80) Sasaki, T., Sasaki, S., and Koyama, H. : A survey of an antibody to reticuloendotheliosis virus in sera of

- chickens and other avian species in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 55: 885-888, 1993.
- 81) Shalev, Z., Duffy, S. P., Adema, K., W., Prasad, R., Hussain, N., Willett, B. J., and Taylor, C. S. : Identification of a feline leukemia virus variant that can use THTR1, FLVCR1, and FLVCR2 for infection. *J. Virol.* 83: 6706-6716, 2009.
 - 82) Shimojima, M., Miyazawa, T., Ikeda, Y., McMonagle, E. L., Haining, H., Akashi, H., Takeuchi, Y., Hosie, M. J., and Willett, B. J. : Use of CD134 as a primary receptor by the feline immunodeficiency virus. *Science* 303: 1192-1195, 2004.
 - 83) Shojima, T., Nakata, R., and Miyazawa, T. : Host cell range of T-lymphotropic feline leukemia virus in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345: 1466-1470, 2006.
 - 84) Sommerfelt M. A., and Weiss, R. A. : Receptor interference groups of 20 retroviruses plating on human cells. *Virology* 176: 58-69, 1990.
 - 85) Spencer, T. E., Mura, M., Gray, C. A., Griebel, P. J., and Palmarini, M. : Receptor usage and fetal expression of ovine endogenous betaretroviruses: implications for coevolution of endogenous and exogenous retroviruses. *J. Virol.* 77: 749-753, 2003.
 - 86) Sugai, J., Eiden, M., Anderson, M. M., Van Hoeven, N., Meiering, C. D., and Overbaugh, J. : Identification of envelope determinants of feline leukemia virus subgroup B that permit infection and gene transfer to cells expressing human Pit1 or Pit2. *J. Virol.* 75: 6841-6849, 2001.
 - 87) Suzuka, I., Sekiguchi, K., and Kodama, M. : Some characteristics of a porcine retrovirus from a cell line derived from swine malignant lymphomas. *FEBS Lett.* 183: 124-128, 1985.
 - 88) Suzuki, T., and Ikeda, H. : The mouse homolog of the bovine leukemia virus receptor is closely related to the δ subunit of adaptor-related protein complex AP-3, not associated with the cell surface. *J. Virol.* 72: 593-599, 1998.
 - 89) Suzuki, T., Matsubara, Y., Kitani, H., and Ikeda, H. : Evaluation of the δ subunit of bovine adaptor protein complex 3 as a receptor for bovine leukaemia virus. *J. Gen. Virol.* 84: 1309-1316, 2003.
 - 90) Taylor, C. S., Nouri, A., Lee, C. G., Kozak, C., and Kabat, D. : Cloning and characterization of a cell surface receptor for xenotropic and polytropic murine leukemia viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 96: 927-932, 1999.
 - 91) Taylor, C. S., Nouri, A., Zhao, Y., Takeuchi, Y., and Kabat, D. : A sodium-dependent neutral-amino-acid transporter mediates infections of feline and baboon endogenous retroviruses and simian type D retroviruses. *J. Virol.* 73: 4470-4474, 1999.
 - 92) Taylor, C. S., Willett, B. J., and Kabat, D. : A putative cell surface receptor for anemia-inducing feline leukemia virus subgroup C is a member of a transporter superfamily. *J. Virol.* 73: 6500-6505, 1999.
 - 93) Takeuchi, Y., Patience, C., Magre, S., Weiss, R. A., Banerjee, P. T., Le Tissier, P., and Stoye, J. P. : Host range and interference studies of three classes of pig endogenous retrovirus. *J. Virol.* 72: 9986-9991, 1998.
 - 94) Takeuchi, Y., Vile, R. G., Simpson, G., O'Hara, B., Collins, M. K. L., and Weiss, R. A. : Feline leukemia virus subgroup B uses the same cell surface receptor as gibbon ape leukemia virus. *J. Virol.* 66: 1219-1222, 1992.
 - 95) Tarlinton, R., Meers, J., Hanger, J., and Young, P. : Real-time reverse transcriptase PCR for the endogenous koala retrovirus reveals an association between plasma viral load and neoplastic disease in koalas. *J. Gen. Virol.* 86: 783-787, 2005.
 - 96) Tarlinton, R. E., Meers, J., and Young, P. R. : Retroviral invasion of the koala genome. *Nature* 442: 79-81, 2006.
 - 97) Tobaly-Tapiero, J., Bittoun, P., Neves, M., Guillemin, M. C., Lecellier, C. H., Puvion-Dutilleul, F., Gicquel, B., Zientara, S., Giron, M. L., de Thé, H., and Saïb, A. : Isolation and characterization of an equine foamy virus. *J. Virol.* 74: 4064-4073, 2000.
 - 98) Toyosaki, T., Miyazawa, T., Furuya, T., Tomonaga, K., Shin, Y.-S., Okita, M., Kawaguchi, Y., Kai, C., Mori, S., and Mikami, T. : Localization of the viral antigen of feline immunodeficiency virus in the lymph nodes of cats at the early stage of infection. *Arch. Virol.* 131: 335-347, 1993.
 - 99) Urisman, A., Molinaro, R. J., Fischer, N., Plummer, S. J., Casey, G., Klein, E. A., Malathi, K., Magi-Galluzzi, C., Tubbs, R. R., Ganem, D., Silverman, R. H., and DeRisi, J. L. : Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q *RNASEL* variant. *PLoS Pathog.* 2: e25, 2006.
 - 100) Usui, T., Meas, S., Konnai, S., Ohashi, K., and Onuma, M. : Seroprevalence of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in dairy and beef cattle in Hokkaido. *J. Vet. Med. Sci.* 65: 287-289, 2003.
 - 101) van der Kuyl, A. C., Dekker, J. T., and Goudsmit, J. : Discovery of a new endogenous type C retrovirus (FcEV) in cats: evidence for RD-114 being an FcEV^{Gag-Pol}/baboon endogenous virus BaEV^{Env} recombinant. *J. Virol.* 73: 7994-8002, 1999.
 - 102) Van Hoeven, N. S., and Miller, A. D. : Improved enzootic nasal tumor virus pseudotype packaging cell lines reveal virus entry requirements in addition to the primary receptor Hyal2. *J. Virol.* 79: 87-94, 2005.
 - 103) Vigdorovich, V., Miller, A. D., and Strong, R. K. : Ability of hyaluronidase 2 to degrade extracellular hyaluronan is not required for its function as a receptor for jaagsiekte sheep retrovirus. *J. Virol.* 81: 3124-3129, 2007.
 - 104) Vigdorovich, V., Strong, R. K., and Miller, A. D. : Expression and characterization of a soluble, active form of the jaagsiekte sheep retrovirus receptor, Hyal2. *J. Virol.* 79: 79-86, 2005.
 - 105) Wang, Q.-Y., Huang, W., Dolmer, K., Gettins, P. G. W., and Rong, L. : Solution structure of the viral receptor domain of Tva and its implications in viral entry. *J. Virol.* 76: 2848-2856, 2002.
 - 106) Watanabe, R., Miyazawa, T., and Matsuura, Y. : Cell-

- binding properties of the envelope proteins of porcine endogenous retroviruses. *Microbes Infect.* 7: 658-665, 2005.
- 107) Weiss, R. A. : The discovery of endogenous retroviruses. *Retrovirology* 3:67, 2006.
- 108) Willett, B. J., Hosie, M. J., Neil, J. C., Turner, J. D., and Hoxie, J. A. : Common mechanism of infection by lentiviruses. *Nature* 385: 587, 1997.
- 109) Willett, B. J., Picard, L., Hosie, M. J., Turner, J. D., Adema, K., and Clapham, P. R. : Shared usage of the chemokine receptor CXCR4 by the feline and human immunodeficiency viruses. *J. Virol.* 71: 6407-6415, 1997.
- 110) Wootton, S., K., Halbert, C. L., and Miller, A. D. : Sheep retrovirus structural protein induces lung tumors. *Nature* 434, 904-907, 2005.
- 111) Wright, S. M., Mleczko, A., Coats, K. S. : Bovine immunodeficiency virus expression in vitro is reduced in the presence of β -chemokines, MIP-1 α , MIP-1 β and RANTES. *Vet. Res. Commun.* 26: 239-250, 2002.
- 112) Yao, X., Su, Y., Liu, C., Tan, J., Liu, L., Geng, Y. Q., and Qiao, W. T. : Establishment of an indicator cell line for monitoring bovine immunodeficiency virus infection and inhibitor susceptibility. *J. Virol. Methods* (in press)
- 113) Yonezawa, A., Masuda, S., Katsura, T., and Inui K. : Identification and functional characterization of a novel human and rat riboflavin transporter, RFT1. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 295: 632-641, 2008.
- 114) Young, J. A., Bates, P., and Varmus, H. E. : Isolation of a chicken gene that confers susceptibility to infection by subgroup A avian leukosis and sarcoma viruses. *J. Virol.* 67: 1811-1816, 1993.
- 115) Zhang, B., Jin, S., Jin, J., Li, F., and Montelaro, R. C. : A tumor necrosis factor receptor family protein serves as a cellular receptor for the macrophage-tropic equine lentivirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 9918-9923, 2005.
- 116) Zhang, B., and Montelaro, R. C. : Replication of equine infectious anemia virus in engineered mouse NIH 3T3 cells. *J. Virol.* 83: 2034-2037, 2009.

Receptors for animal retroviruses

Takayuki MIYAZAWA

Laboratory of Signal Transduction, Department of Cell Biology,
Institute for Virus Research, Kyoto University,
53 Shogoin-Kawaracho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.

E-mail: takavet@goo.jp

TEL/Fax: +81-(0)75-751-4814

Diseases caused by animal retroviruses have been recognized since 19th century in veterinary field. Most livestock and companion animals have own retroviruses. To disclose the receptors for these retroviruses will be useful for understanding retroviral pathogenesis, developments of anti-retroviral drugs and vectors for human and animal gene therapies. Of retroviruses in veterinary field, receptors for the following viruses have been identified; equine infectious anemia virus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus subgroups A, B, C, and T, Jaagsiekte sheep retrovirus, enzootic nasal tumor virus, avian leukosis virus subgroups A, B, C, D, E, and J, reticuloendotheliosis virus, RD-114 virus (a feline endogenous retrovirus), and porcine endogenous retrovirus subgroup A. Primate lentiviruses require two molecules (CD4 and chemokine receptors such as CXCR4) as receptors. Likewise, feline immunodeficiency virus also requires two molecules, *i.e.*, CD134 (an activation marker of CD4 T cells) and CXCR4 in infection. Gammaretroviruses utilize multi-spanning transmembrane proteins, most of which are transporters of amino acids, vitamins and inorganic ions. Betaretroviruses and alpharetroviruses utilize transmembrane and/or GPI-anchored proteins as receptors. In this review, I overviewed receptors for animal retroviruses in veterinary field.