

1. モルビリウイルス： 麻疹ウイルス，イヌジステンパーウイルスなど

關 文 緒，竹 田 誠

国立感染症研究所 ウイルス第三部

パラミクソウイルス科モルビリウイルス属は、医学、獣医学的に重要なウイルスを多く含む。モルビリウイルスは限られた宿主に感染し、しかも血清型が単一であるため、ワクチン接種やサーベイランスで、流行を効果的に制御できる。2011年には牛痘ウイルスが根絶され、また麻疹ウイルスの排除が世界的に進められている。近年、新たなウイルスレセプター Nectin4 が同定された。免疫系細胞に発現する SLAM と上皮系細胞に発現する Nectin4、二つのレセプターがウイルスの感染性と病原性に重要であることが報告されている。

パラミクソウイルス

パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)のウイルスは、非分節でマイナス一本鎖 RNA をゲノムに持つ。ウイルス粒子はエンベロープを有し、形状は球形もしくは多形性である。このウイルス科は、レスピロウイルス属、モルビリウイルス属、ヘニパウイルス属、ルブラウイルス属、アブラウイルス属を含むパラミクソウイルス亜科とニューモウイルス属、メタニューモウイルス属を含むニューモウイルス亜科に分類される。両亜科のウイルスの遺伝子構成はよく似ているが、ニューモウイルス亜科ではパラミクソウイルス亜科ではみられない特有のタンパク質 (NS1, NS2, M2-1, M2-2) をコードしている (図 1)。一方で、パラミクソウイルス亜科に特徴的な RNA 編集によるタンパク質の発現がみられない。また、パラミクソウイルス亜科のゲノム塩基数は6の倍数である (rule of six) が、ニューモウイルス亜科のゲノム塩基数はそのルールに従わないなどの違いがある。

本総説では、パラミクソウイルス亜科モルビリウイルス属についてのべる。

ウイルス構造と複製

ウイルス粒子は、エンベロープ上に2種類の糖タンパク質、Hemagglutinin (H) タンパク質、および Fusion (F) タンパク質をもつ (図 2)。H タンパク質は、宿主細胞上のレセプターと結合能をもち、F タンパク質はウイルスと宿主細胞の膜融合を引き起こす。麻疹ウイルス H タンパク質は二量体を形成し、さらにその二量体同士が結合した四量体を形成する (a dimer of dimers)¹⁶⁾ (図 3)。ウイルス粒子内側には、RNA ゲノムが Nucleocapsid (N) タンパク質、Phosphoprotein (P) タンパク質、Large (L) タンパク質と結合した ribonucleoprotein complex (RNP) として存在する。N タンパク質は、RNA ゲノムに結合し遺伝子を保護する。M タンパク質 C 末端側は N タンパク質と作用し¹⁸⁾、Matrix (M) タンパク質は N タンパク質を取り囲むように分布してウイルス粒子を内部から補強する²⁵⁾。

H タンパク質で細胞表面の受容体に吸着したウイルスは、F タンパク質の働きにより細胞膜と融合をおこし、RNP を細胞質内へ送り込む。ヌクレオカプシドに結合して RNP を形成している L および P タンパク質の RNA ポリメラーゼ活性により RNP 内部の RNA ゲノム (vRNA) を鋳型として、各タンパク質をコードする単シストロン性の mRNA が転写される。のちに vRNA の完全な転写産物 (アンチゲノム; cRNA) も合成されるが、これは新たに vRNA を複製する為の鋳型として働く。新しく合成された

連絡先

〒 208-0011

東京都武蔵村山市学園 4-7-1

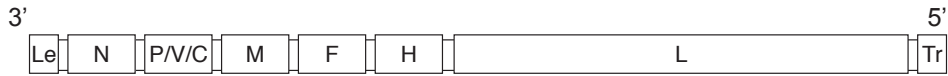
国立感染症研究所 ウイルス第3部第1室

TEL: 042-561-0771 (内 3706)

FAX: 042-565-3315

E-mail: fseki@nih.go.jp

パラミクソウイルス亜科(モルビリウイルス属)



ニューモウイルス亜科(ニューモウイルス属)



図1 パラミクソウイルス科のゲノム構造

モルビリウイルス属のP遺伝子はVタンパク質およびCタンパク質をコードする。ニューモウイルス属のM2遺伝子とL遺伝子は68塩基の重複がみられる。

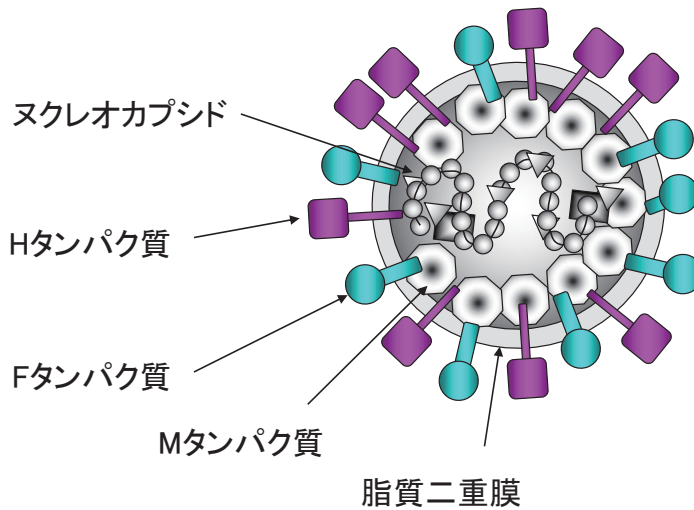


図2 パラミクソウイルス科の粒子構造

vRNAには、N, P, Lタンパク質が結合して、RNPが形成される。

Lタンパク質はRNA依存性RNAポリメラーゼの中心的な役割をもち、Pタンパク質はこのサブユニットとして共に遺伝子の転写とRNAゲノムの合成を行う。ゲノムはマイナス鎖RNAであり、モルビリウイルスでは、3'末端から5'末端に向けてN, P, M, F, H, L遺伝子の順に並んでいる。両端にタンパク質をコードしないleader配列とtrailer配列をもつ。これらの領域は、ポリメラーゼのプロモーター配列を含んでおり、ポリメラーゼはここに最初に結合し、転写や複製を開始する。粗面小胞体で合成されたHタンパクとFタンパクは小胞体内腔から、ゴルジ装置を経由して細胞膜上に輸送される。一方、Mタンパクは、細胞膜まで移動してHタンパクやFタンパクと結合する。P遺伝子からはPタンパク質に加え、非構造タンパク質であるVおよびCタンパク質が翻訳される。P遺伝子上の特定の塩基配列部位で鋳型にはコードされていないグアニ

ンが一個挿入されたmRNAが合成される。このmRNAでは挿入された塩基により、それ以降の読み枠をずらすことにより、挿入箇所以降に特有のアミノ酸配列をもつVタンパク質をコードしている。また、P遺伝子上の異なる読み枠から開始することでCタンパク質が翻訳される。V, Cタンパク質はウイルスRNAの転写複製の調節や、抗インターフェロン能に関係している。

モルビリウイルスの細胞指向性と病原性

モルビリウイルス感染による症状は、主にリンパ球減少による免疫抑制とこれによる二次感染。また時に中枢神経感染が生じる。

麻疹ウイルスは、リンパ球系に発現している Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM/CD150) および極性を持つ上皮細胞に発現している Nectin4 (PVRL4; polio virus receptor like molecule 4) をレセプターとして利用する^{27,28,42)}。イヌジステンパーウイルスや牛疫ウイルスに

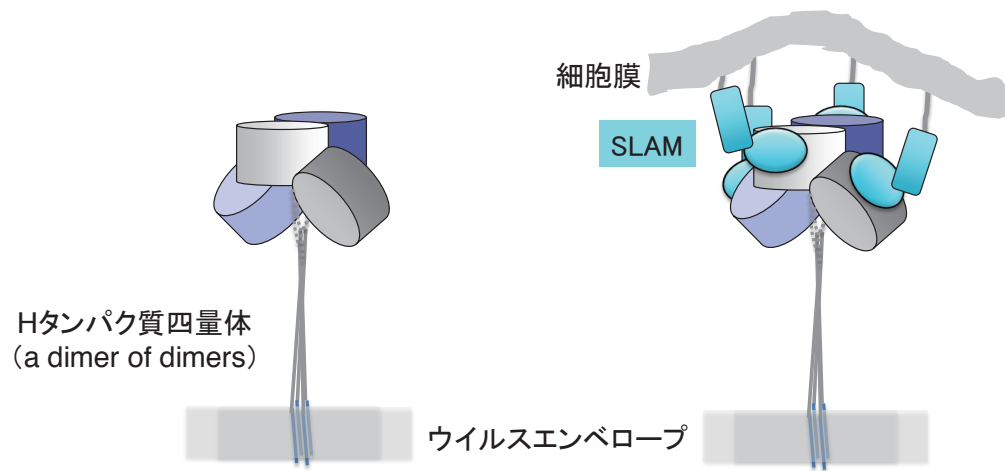


図3 麻疹ウイルス H タンパク質と SLAM の結合¹⁶⁾

麻疹ウイルス H タンパク質は2量体同士が結合した四量体を形成する (H タンパク単量体のそれぞれを、紫、薄紫、灰色、白で、SLAM を水色で示している。紫と薄紫、灰色と白の H タンパクがそれぞれ2量体を形成している)。ウイルスレセプター SLAM の V ドメインと H タンパク質の頭頂部が結合する。

においても SLAM や Nectin4 をレセプターとして利用することが明らかになっており^{30,37,43)}、モルビリウイルスは SLAM 分子と Nectin4 分子を利用すると考えられる (図4)。

SLAM は B 細胞、T 細胞、胸腺細胞、マクロファージ、樹状細胞などの免疫系細胞に発現している⁴⁵⁾。ウイルス感染では、最初、経気道的に局所の SLAM 陽性細胞 (マクロファージや樹状細胞) に感染する^{14 23)}。その後、全身のリンパ球系組織に広がる^{46 11)}。モルビリウイルス感染でみられる重度の免疫抑制には、ウイルス感染による SLAM 陽性 memory T 細胞の減少が関係することが報告されている³⁶⁾。

上皮細胞への感染は、全身のリンパ球系臓器での感染に続いて生じる。麻疹ウイルスでは、気管、肺、口腔、咽頭、食道、腸、肝臓、膀胱などの上皮組織に感染がみられる³⁵⁾。Nectin4 は極性を持つ細胞に形成される接着結合 (Adherens junction) に存在する分子であり、ヒトでは気管上皮、皮膚、肺、前立腺、胃に発現しており麻疹ウイルスの上皮細胞への感染分布とよく一致している。Nectin4 陽性細胞の apical 側から管腔へウイルスの放出がおこる。Nectin4 陽性細胞への感染は、気道へのウイルス排出に重要である²⁴⁾。

中枢神経への感染は、麻疹ウイルス感染の一部で、またイヌジステンパーウイルス感染では高頻度に認められる。イヌジステンパーウイルスでは神経細胞とグリア細胞にウイルス抗原が認められる。麻疹ウイルスでは実験的に神経細胞への感染が確認されている^{12,22)}。

中枢神経におけるウイルスレセプターは明らかではないが、Nectin4 はマウスで脳内での発現が報告されており、イヌでも発現が確認された (図5)。イヌジステンパーウ

イルス感染では神経細胞への感染へ Nectin4 の関与が考えられる^{30,32)}。一方で、ヒトでは Nectin4 分子の中枢神経での発現は報告されておらず、中枢神経への感染機構は不明である。麻疹ウイルスやイヌジステンパーウイルスは SLAM や Nectin4 に依存しない感染が報告されており^{17,21)}、他のウイルスレセプターによる感染も示唆されている^{15,44)}。

モルビリウイルス感染における中枢神経への感染経路はイヌジステンパーウイルスでよく研究されている。イヌジステンパーウイルス感染における中枢神経系への拡大は、感染リンパ球が血液脳関門をこえる血管系を介した経路と、嗅覚神経から感染する経路が報告されている^{3,34,40,44)}。また、髄膜や脳室上衣細胞への感染が感染初期に生じることからウイルスが血液-脳脊髄液関門をこえて感染する経路が考えられる¹⁾。イヌジステンパーウイルスにおける神経病変は分離株により異なり、ウイルスタンパク質をみとめても神経病変を伴わないものから、灰白質脳脊髄炎や、脱髄を伴う脳炎等がみられる³⁹⁾。このような中枢神経における株間の違いには H タンパク質の関与が示唆されている¹⁰⁾。

モルビリウイルスの疫学

1. 麻疹

麻疹ウイルスは、ヒトに感染するウイルスである。

感染時には 10～14 日間の潜伏期の後、発熱、特徴的な発疹といった臨床症状を示す。免疫抑制を伴い、中耳炎や肺炎等の二次感染を伴う。

N タンパク質のカルボキシ末端をコードする 450 塩基の配列を用いて、麻疹ウイルス株の遺伝子型の分類は行われ

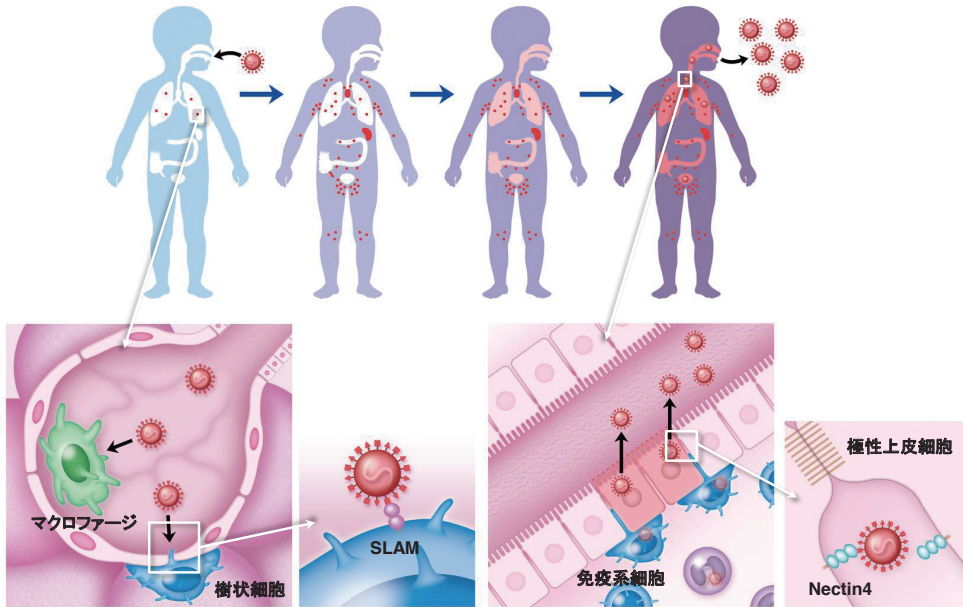


図4 体内でのウイルス増殖における各段階で重要なウイルスレセプター

麻疹ウイルスの感染は粘膜面のSLAMを介して生じ、体内でSLAM依存性に感染拡大する。体外への排出はNectin4依存性に生じる(図は、文献41より引用)。

ている。現在、麻疹ウイルスの遺伝子型は、8つのClade(A~H)に大別される24の遺伝子型が報告されている⁴⁸⁾。世界的にみると中国ではH1型、東南アジアではD9型、アフリカではB3型、ヨーロッパではD4型の報告が多い⁴⁹⁾。また、A型はワクチンタイプであり、ワクチン接種歴のある発熱や発疹症患者などから検出される。

効果的な生ワクチンが存在することから世界保健機関(WHO)において世界的な排除計画が推進されている。WHOと国連児童基金(UNICEF)によると麻疹による死亡者数は2000年には53.5万人であったが、麻疹ワクチンの接種拡大プログラム実施により2010年には13.9万人に減少した³⁸⁾。世界における麻疹による死亡の多くはアフリカ、東地中海、東南アジアで発生しており、WHOではこれら地域の47の国を重点対策国に指定し、定期ワクチンの接種や補足的なワクチン接種活動を行い小児のワクチン接種率の上昇に力をいれるとともに、麻疹患者への適切な臨床管理の提供や麻疹流行のサーベイランスを行なっている。

一方で、以前から麻疹対策を精力的に行ってきた汎アメリカ地域(PAH)では2000年にすでに麻疹排除宣言がだされている。ヨーロッパ地域(EUR)、東地中海地域(EMR)では2015年、アフリカ地域(AFR)では2020年が麻疹排除の目標年である。日本を含む西太平洋地域(WPR)は2012年を麻疹排除の目標としている。

日本国内では、数年前まで日本国内のワクチン接種率は十分ではなく、国内に麻疹が常在していた。この時期に検出の大部分をしめていたD5型は近年迄の日本常在株であ

り、同型は2006年~2008年の麻疹流行時にも多く報告されている。しかし、現在では国内の麻疹流行は極めて良く抑制されている。D5型も2010年5月を最後に検出されていない⁵²⁾。一方で、近年の麻疹は弧発例または地域的な非常に小さい流行であるが、検出される遺伝子型と疫学的な調査から海外からの輸入例やその関連例が増加している⁵¹⁾。他の既に麻疹排除が進んでいる各国でも似た状況である。

2. 牛痘, 小反芻獣疫

牛痘ウイルス(rinderpest virus)は2011年、国際連合食糧農業機関(FAO)と国際獣疫事務局(OIE)により、根絶宣言がだされた²⁹⁾。ヒトが撲滅したウイルスは天然痘について2つ目である。

牛痘ウイルスは、牛、水牛などの偶蹄類が感染する致死率の高い伝染病で畜産分野では最も重要な感染症であった。臨床的には2~5日の潜伏期の後に発熱、激しい下痢症状、口腔、咽喉頭部などの可視粘膜では、充血、びらん、潰瘍がみられる。二次感染を多く伴い、6~12日で衰弱して死亡する。

有効な生ワクチン開発後、各地域で急速に排除されたが、南アジア、アフリカ、西アジアでの発生は残っていた。これを撲滅するため1980年代より大規模なワクチン接種計画が行われ、その後のFAOとOIEの協力による撲滅計画により2001年の発生を最後に発生がなくなった¹³⁾。1990年代には遺伝子解析から流行をおこしているウイルス株はアフリカに2系列、アジアに1系列が存在していたことが明らかにされている⁴⁷⁾。牛痘ウイルスは野生の偶蹄類に

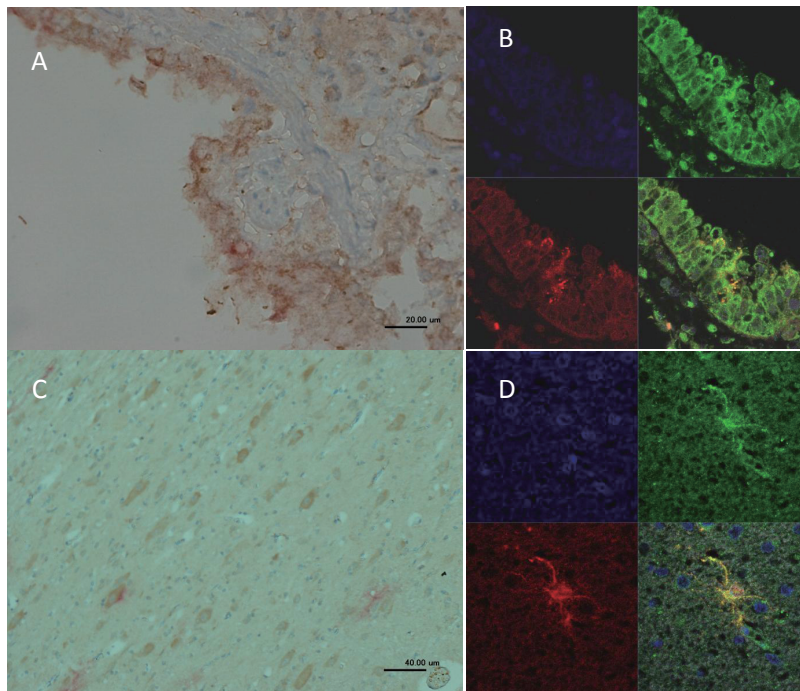


図5 イヌにおける Nectin4 発現細胞とイヌジステンパーウイルス感染細胞

イヌジステンパーウイルス感染犬の A, B) 肺, C, D) 脳組織. イヌジステンパーウイルス抗原が Nectin4 抗原に共局在して認められる (図は, 文献 30 より引用).

A, C) 茶: Nectin4 陽性細胞, 赤: イヌジステンパーウイルス陽性細胞.

B, D) 左上: DAPI, 右上: Nectin4 陽性細胞, 左下: イヌジステンパーウイルス陽性細胞, 右下: merge 図.

も感染が認められる. しかし, 野生動物が長期間の牛疫の感染源になるという報告はなく, 家畜における牛疫がなくなれば消滅すると考えられている⁸⁾.

小反芻獣疫ウイルス (Peste des petits ruminants virus) は, 牛疫ウイルスと近縁のウイルスである. 牛疫に類似した症状をシカ, ヒツジ, ヤギにおこす. OIE では, 牛疫排除計画の成功をもとに小反芻獣疫ウイルスの排除を次の目標としている. 一方で, 小反芻獣疫の発生は 1980 年にはアフリカの一部に限られていたが, 近年ヒトの移動や家畜の輸出に伴い, アフリカでの感染が拡大, また西アジア, インド, 中国での発生が報告されている⁶⁾. F 遺伝子を用いた遺伝子解析では 4 系統の存在が報告されており, Lineage IV は近年ラクダへの感染やライオンへの感染が報告されている^{19,5)}.

3. イヌジステンパーウイルス

イヌジステンパーウイルス (canine distemper virus) は, イヌ科, イタチ科, アライグマ科およびジャコウネコ科などの動物が感受性をもつ²⁾.

症状は, 二峰性の発熱と時に呼吸器症状 (肺炎), 消化器症状 (下痢), 神経症状, 皮膚症状 (hard pad) を伴う⁹⁾. 感染後 3 ~ 5 日で発熱がみられ, この時期に白血球減少症

がみられる. 数日間の発熱消失後, 1 週間以上続く 2 回目の発熱が生じ, 漿液性鼻汁, 粘液膿性眼脂, 結膜炎がみとめられ, 続いて呼吸器と消化管症状がおこる. けいれん発作, 震え, 後肢麻痺などの神経症状は, 全身感染にともない, または不顕性感染後に生じることがある. また, 皮膚症状として Hard pad や鼻鏡上皮の角化症が観察されることもある²⁰⁾. ヒトの麻疹ウイルスによる亜急性硬化性全脳炎に似た old dog encephalitis がまれに生じることがある⁴⁾.

イヌの病気と考えられていたが, 1994 年セレンゲティ国立公園のライオンで感染が報告された後, 世界的に, 多くの野生動物で感染が報告されている^{7,33)}.

近年では中国において rhesus monkey のコロニーにおけるイヌジステンパーウイルス感染が報告されている³¹⁾. H 遺伝子配列をもとにした遺伝子型の分類では, ワクチン株を含む America-1, America-2, Asia-1, Asia-2, Arctic, Europe, Africa の 7 系統が報告されている^{26,50)}. Rhesus monkey から分離された株においてもこの系統に入り, 大きな変異は認められていない³¹⁾. イヌジステンパーウイルスでは系統の異なる株間で培養細胞における感染性の変化が報告されており²¹⁾, 病原性との関連について解明が期待される.

参考文献

- 1) Appel MJ: Pathogenesis of canine distemper. *Am J Vet Res* 30: 1167-1182, 1969
- 2) Appel MJG: Canine distemper virus. In: *Virus Infections of Vertebrates*, vol. 1, Virus Infections of Carnivores. Elsevier, Amsterdam : 133-159, 1987
- 3) Axthelm MK, Krakowka S: Canine distemper virus: the early blood-brain barrier lesion. *Acta Neuropathol* 75: 27-33, 1987
- 4) Axthelm MK, Krakowka S: Experimental old dog encephalitis (ODE) in a gnotobiotic dog. *Vet Pathol* 35: 527-534, 1998
- 5) Balamurugan V, Sen A, Venkatesan G, Bhanot V, Yadav V, Bhanuprakash V, Singh RK: Peste des petits ruminants virus detected in tissues from an Asiatic lion (*Panthera leo persica*) belongs to Asian lineage IV. *J Vet Sci* 13: 203-206,
- 6) Balamurugan V, Sen A, Venkatesan G, Yadav V, Bhanot V, Riyesh T, Bhanuprakash V, Singh RK: Sequence and phylogenetic analyses of the structural genes of virulent isolates and vaccine strains of peste des petits ruminants virus from India. *Transbound Emerg Dis* 57: 352-364,
- 7) Barrett T: Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet Microbiol* 69: 3-13, 1999
- 8) Barrett T: Rinderpest and PPR. Elsevier Academic Press Chapter 7: 143-161, 2006
- 9) Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgartner W: Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol* 127: 1-18, 2009
- 10) Bonami F, Rudd PA, von Messling V: Disease duration determines canine distemper virus neurovirulence. *J Virol* 81: 12066-12070, 2007
- 11) de Swart RL, Ludlow M, de Witte L, Yanagi Y, van Amerongen G, McQuaid S, Yuksel S, Geijtenbeek TB, Duprex WP, Osterhaus AD: Predominant infection of CD150+ lymphocytes and dendritic cells during measles virus infection of macaques. *PLoS Pathog* 3: e178, 2007
- 12) Duprex WP, McQuaid S, Roscic-Mrkic B, Cattaneo R, McCallister C, Rima BK: In vitro and in vivo infection of neural cells by a recombinant measles virus expressing enhanced green fluorescent protein. *J Virol* 74: 7972-7979, 2000
- 13) FAO: *Transboundary Animal Diseases Bulletin*. 2011
- 14) Ferreira CS, Frenzke M, Leonard VH, Welstead GG, Richardson CD, Cattaneo R: Measles virus infection of alveolar macrophages and dendritic cells precedes spread to lymphatic organs in transgenic mice expressing human signaling lymphocytic activation molecule (SLAM, CD150). *J Virol* 84: 3033-3042,
- 15) Fujita K, Miura R, Yoneda M, Shimizu F, Sato H, Muto Y, Endo Y, Tsukiyama-Kohara K, Kai C: Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement of heparin-like molecule in CDV infection. *Virology* 359: 324-335, 2007
- 16) Hashiguchi T, Ose T, Kubota M, Maita N, Kamishikiryō J, Maenaka K, Yanagi Y: Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM. *Nat Struct Mol Biol* 18: 135-141,
- 17) Hashimoto K, Ono N, Tatsuo H, Minagawa H, Takeda M, Takeuchi K, Yanagi Y: SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein. *J Virol* 76: 6743-6749, 2002
- 18) Iwasaki M, Takeda M, Shirogane Y, Nakatsu Y, Nakamura T, Yanagi Y: The matrix protein of measles virus regulates viral RNA synthesis and assembly by interacting with the nucleocapsid protein. *J Virol* 83: 10374-10383, 2009
- 19) Khalafalla AI, Saeed IK, Ali YH, Abdurrahman MB, Kwiatak O, Libeau G, Obeida AA, Abbas Z: An outbreak of peste des petits ruminants (PPR) in camels in the Sudan. *Acta Trop* 116: 161-165,
- 20) Koutinas AF, Baumgartner W, Tontis D, Polizopoulou Z, Saridomichelakis MN, Lekkas S: Histopathology and immunohistochemistry of canine distemper virus-induced footpad hyperkeratosis (hard Pad disease) in dogs with natural canine distemper. *Vet Pathol* 41: 2-9, 2004
- 21) Lan NT, Yamaguchi R, Hirai T, Kai K, Morishita K: Relationship between growth behavior in vero cells and the molecular characteristics of recent isolated classified in the Asia 1 and 2 groups of canine distemper virus. *J Vet Med Sci* 71: 457-461, 2009
- 22) Lawrence DM, Patterson CE, Gales TL, D'Orazio JL, Vaughn MM, Rall GF: Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol* 74: 1908-1918, 2000
- 23) Lemon K, de Vries RD, Mesman AW, McQuaid S, van Amerongen G, Yuksel S, Ludlow M, Rennick LJ, Kuiken T, Rima BK, Geijtenbeek TB, Osterhaus AD, Duprex WP, de Swart RL: Early target cells of measles virus after aerosol infection of non-human primates. *PLoS Pathog* 7: e1001263,
- 24) Leonard VH, Sinn PL, Hodge G, Miest T, Devaux P, Oezguen N, Braun W, McCray PB, Jr., McChesney MB, Cattaneo R: Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed. *J Clin Invest* 118: 2448-2458, 2008
- 25) Liljeroos L, Huiskonen JT, Ora A, Susi P, Butcher SJ: Electron cryotomography of measles virus reveals how matrix protein coats the ribonucleocapsid within intact virions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 18085-18090,
- 26) Martella V, Elia G, Lucente MS, Decaro N, Lorusso E, Banyai K, Blixenkrone-Moller M, Lan NT, Yamaguchi R, Cirone F, Carmichael LE, Buonavoglia C: Genotyping canine distemper virus (CDV) by a hemi-nested multiplex PCR provides a rapid approach for investigation of CDV outbreaks. *Vet Microbiol* 122: 32-42, 2007

- 27) Muhlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prufer S, Uhlig KM, Leonard VH, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray PB, Jr., Cichutek K, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R: Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature* 480: 530-533,
- 28) Noyce RS, Bondre DG, Ha MN, Lin LT, Sisson G, Tsao MS, Richardson CD: Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus. *PLoS Pathog* 7: e1002240,
- 29) OIE F: Joint IUE/FAO Committee on Global Rinderpest Eradication - Final report. 2011
- 30) Pratakpiriya W, Seki F, Otsuki N, Sakai K, Fukuhara H, Katamoto H, Hirai T, Maenaka K, Techangamsuwan S, Lan NT, Takeda M, Yamaguchi R: Nectin4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus and involved in neurovirulence. *J Virol* 86: 10207-10210,
- 31) Qiu W, Zheng Y, Zhang S, Fan Q, Liu H, Zhang F, Wang W, Liao G, Hu R: Canine distemper outbreak in rhesus monkeys, China. *Emerg Infect Dis* 17: 1541-1543,
- 32) Reymond N, Fabre S, Lecocq E, Adelaide J, Dubreuil P, Lopez M: Nectin4/PRR4, a new afadin-associated member of the nectin family that trans-interacts with nectin1/PRR1 through V domain interaction. *J Biol Chem* 276: 43205-43215, 2001
- 33) Roelke-Parker ME, Munson L, Packer C, Kock R, Cleaveland S, Carpenter M, O'Brien SJ, Pospischil A, Hofmann-Lehmann R, Lutz H, Mwamengele GL, Mgasas MN, Machange GA, Summers BA, Appel MJ: A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*Panthera leo*). *Nature* 379: 441-445, 1996
- 34) Rudd PA, Cattaneo R, von Messling V: Canine distemper virus uses both the anterograde and the hematogenous pathway for neuroinvasion. *J Virol* 80: 9361-9370, 2006
- 35) Sakaguchi M, Yoshikawa Y, Yamanouchi K, Sata T, Nagashima K, Takeda K: Growth of measles virus in epithelial and lymphoid tissues of cynomolgus monkeys. *Microbiol Immunol* 30: 1067-1073, 1986
- 36) Sawatsky B, Wong XX, Hinkelmann S, Cattaneo R, von Messling V: Canine distemper virus epithelial cell infection is required for clinical disease but not for immunosuppression. *J Virol* 86: 3658-3666,
- 37) Seki F, Ono N, Yamaguchi R, Yanagi Y: Efficient isolation of wild strains of canine distemper virus in Vero cells expressing canine SLAM (CD150) and their adaptability to marmoset B95a cells. *J Virol* 77: 9943-9950, 2003
- 38) Simons E, Ferrari M, Fricks J, Wannemuehler K, Anand A, Burton A, Strebel P: Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. *Lancet* 379: 2173-2178,
- 39) Summers BA, Greisen HA, Appel MJ: Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain. *J Comp Pathol* 94: 65-75, 1984
- 40) Summers BA, Greisen HA, Appel MJ: Possible initiation of viral encephalomyelitis in dogs by migrating lymphocytes infected with distemper virus. *Lancet* 2: 187-189, 1978
- 41) Takeda M, Tahara M, Nagata N, Seki F: Wild-Type Measles Virus is Intrinsically Dual-Tropic. *Front Microbiol* 2: 279,
- 42) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y: SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 406: 893-897, 2000
- 43) Tatsuo H, Yanagi Y: The morbillivirus receptor SLAM (CD150). *Microbiol Immunol* 46: 135-142, 2002
- 44) Terao-Muto Y, Yoneda M, Seki T, Watanabe A, Tsukiyama-Kohara K, Fujita K, Kai C: Heparin-like glycosaminoglycans prevent the infection of measles virus in SLAM-negative cell lines. *Antiviral Res* 80: 370-376, 2008
- 45) Veillette A: Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. *Nat Rev Immunol* 6: 56-66, 2006
- 46) von Messling V, Milosevic D, Cattaneo R: Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 14216-14221, 2004
- 47) Wamwayi HM, Fleming M, Barrett T: Characterisation of African isolates of rinderpest virus. *Vet Microbiol* 44: 151-163, 1995
- 48) WHO: *Wkly Epidemiol Rec* 9: 73-80, 2012
- 49) WHO: *Wkly Epidemiol Rec* 87, 2012
- 50) Woma TY, van Vuuren M, Bosman AM, Quan M, Oosthuizen M: Phylogenetic analysis of the haemagglutinin gene of current wild-type canine distemper viruses from South Africa: lineage Africa. *Vet Microbiol* 143: 126-132,
- 51) 厚生労働省／国立感染症研究所：感染症発生動向調査 14: 4, 2012
- 52) 厚生労働省／国立感染症研究所：病原微生物検出情報 33: 1-4, 2012

Morbilliviruses

Fumio SEKI, Makoto TAKEDA

Department of Virology III, National Institute of Infectious Diseases.

The genus Morbillivirus in the family Paramyxoviridae contains many pathogens, which are important for medicine or veterinary medicine. Because each morbillivirus has restricted host range and serologically monotypic, the virus infection and transmission is effectively controlled by vaccinations and surveillance. Rinderpest virus has been eradicated in 2011, and elimination of measles virus progresses worldwide. Recently, a new cell receptor for measles virus, nectin4 was identified. Both SLAM, a molecule expressing on immune cells, and nectin4, a molecule expressing on epithelial cells, are important to infectivity and pathogenicity of the virus.