

5. オルソミクソウイルス

野田 岳志

東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野

オルソミクソウイルス科のウイルスは、分節化したマイナス極性一本鎖 RNA をゲノムとして持つ。その中で、我々の公衆衛生に最も重要なウイルスは、インフルエンザウイルスである。本稿では、インフルエンザウイルスの一般性状を中心に、オルソミクソウイルスについて概説する。

はじめに

インフルエンザは、地球上で最も広く分布する人獣共通感染症である。インフルエンザの原因となる A 型インフルエンザウイルスは、毎年、少しずつ抗原変異を起こしながらヒトで流行を繰り返す。一方で、流行ウイルスとは抗原性が全く異なる新型ウイルスが突如出現し、世界的な大流行を引き起こすこともある。このような特徴的な流行を引き起こす A 型インフルエンザウイルスとは、一体どのようなウイルスなのか？本稿では、A 型インフルエンザウイルスを中心に、オルソミクソウイルスについて概説する。

1. 分類

オルソミクソウイルス科は、① *Influenzavirus A* (A 型インフルエンザウイルス) ② *Influenzavirus B* (B 型インフルエンザウイルス) ③ *Influenzavirus C* (C 型インフルエンザウイルス) ④ *Thogotovirus* (トゴトウイルス) ⑤ *Isavirus* (アイサウイルス) の 5 つの属に分類される¹⁶⁾。オルソミクソウイルス科に属するウイルスに共通する主な特徴は、①分節化したマイナス極性一本鎖 RNA をゲノムとして持つ、②ゲノム RNA の転写および複製は宿主細胞の核内で行われる、③ビリオンはエンベロープを有し、その構造は球状もしくはフィラメント状を示す、④ムチンに

高い親和性を持つ、などの性状が挙げられる。

インフルエンザウイルスは、ウイルス核タンパク質 (nucleoprotein [NP]) およびマトリックスタンパク質 (matrix protein [M1]) の抗原性の違いから、A 型、B 型および C 型の 3 つの属に分類される²⁵⁾。A 型および B 型インフルエンザウイルスのゲノム RNA は 8 分節に、C 型インフルエンザウイルスのゲノム RNA は 7 分節に分かれている。同属同士では分節化 RNA の遺伝子再集合 (図 1) が容易に起こるが、異なる属間では遺伝子再集合は起こらない。A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面の HA タンパク質および NA タンパク質の抗原性から、HA では H1 から H16 までの 16 種類、NA では N1 から N9 までの 9 種類、すなわち $16 \times 9 = 144$ 種類の抗原亜型に分類される³²⁾。近年 Tong らは、グアテマラに棲息するコウモリから、新たな HA 亜型を持つ A 型ウイルスを分離し、H17 として報告している³⁰⁾。B 型インフルエンザウイルスには亜型は存在しないが、HA タンパク質の抗原性の違いから、Victoria 系統と Yamagata 系統に分類される。インフルエンザウイルスの名称は、属 / 分離された動物種 (ヒトの場合は省略) / 分離された場所 / 分離番号 / 分離された年 (A 型ウイルスの場合、HA と NA 亜型) で表記される。例えば、2004 年に山口のニワトリからサンプル番号 8 として分離された H5N1 ウイルスの場合、A/chicken/Yamaguchi/8/2004 (H5N1) と表記する。

2. 遺伝子情報

オルソミクソウイルス科に分類されるウイルスは、分節化したマイナス極性一本鎖 RNA をゲノムとして持つ。A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルスおよびアイサウイルスのゲノム RNA は 8 分節、C 型インフルエンザウイルスおよびドーリウイルスのゲノム RNA は 7 分節、トゴトウイルスのゲノム RNA は 6 分節に分か

連絡先

〒108-8639
東京都港区白金台 4-6-1
東京大学医科学研究所 ウイルス感染分野
TEL: 03-5449-5502
FAX: 03-5449-5408
E-mail: t-noda@ims.u-tokyo.ac.jp

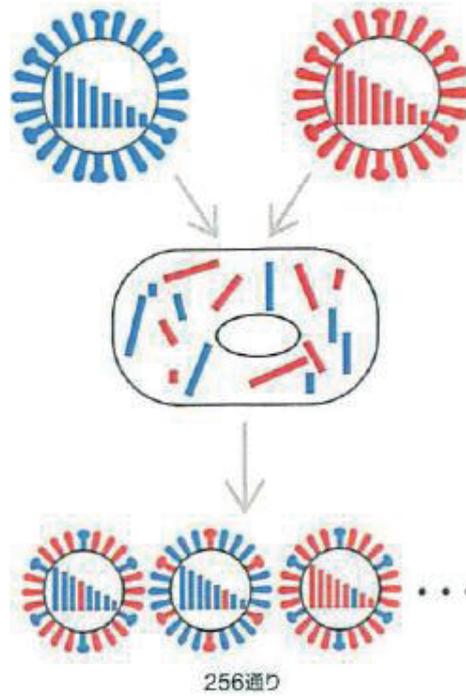
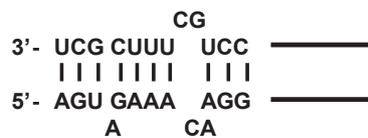
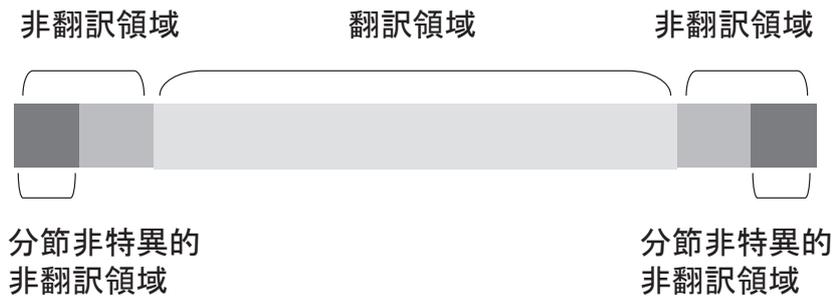


図1 遺伝子再集合の模式図



A型ウイルス
分節非特異的非翻訳領域の遺伝子配列

図2 A型インフルエンザウイルスのゲノムRNAの模式図

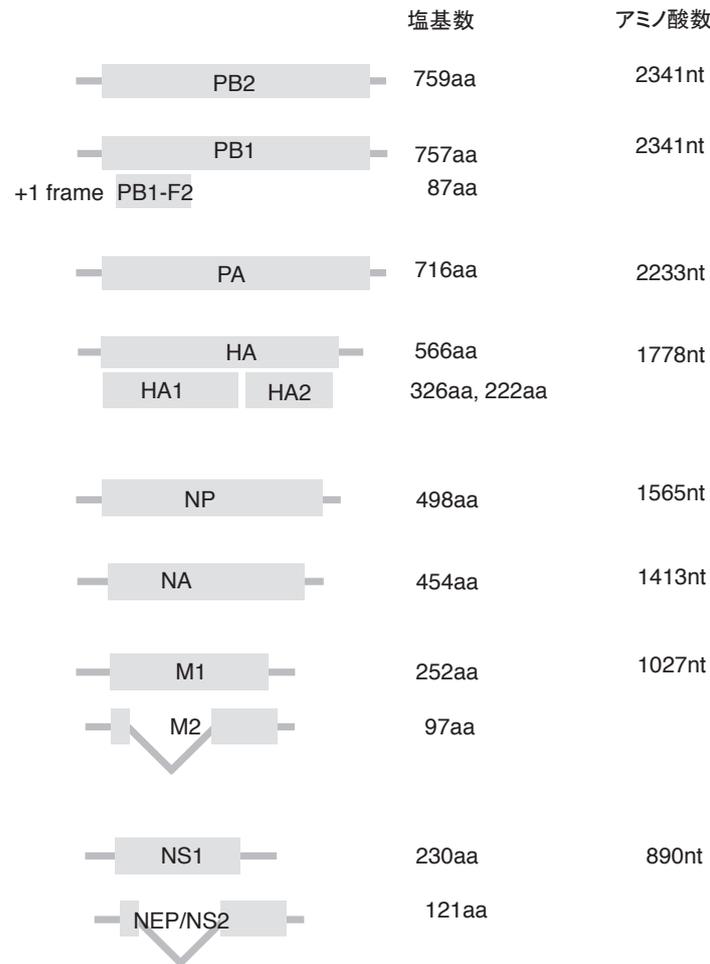


図3 A型インフルエンザウイルスのゲノム構造

れている。

インフルエンザウイルスの各RNA分節は、両末端に存在する「ウイルスRNAの転写・複製を調節する非翻訳領域」と、それらに挟まれた「ウイルスタンパク質コード領域（翻訳領域）」から構成される（図2）。3'および5'両末端に存在する非翻訳領域には、8本すべてのRNA分節に共通した12-13塩基からなる領域（分節非特異的非翻訳領域）が存在する。この分節非特異的非翻訳領域は相補的な配列を持つ（図2）。各RNA分節は、相補的な分節非特異的非翻訳領域を介して両末端で結合し、二重鎖様のパンハンドル構造を形成する。分節非特異的非翻訳領域の配列は同属ウイルス間では保存されているが、A型、B型、C型ウイルス間ではその配列は異なる。

A型ウイルスの8本のRNA分節は、少なくとも11種類のウイルスタンパク質をコードすることが知られている（図3）。長い方から1, 2, 3番目のRNA分節は、RNA依存性RNAポリメラーゼ複合体のサブユニットであるPB2, PB1, およびPAタンパク質をコードする。PB1-

RNA分節には、PB1 open reading frameとは異なる読み枠上に、PB1-F2タンパク質がコードされる³⁾。長い方から4, 5, 6番目のRNA分節には、それぞれHA, NP, NAタンパク質がコードされる。7番目のRNA分節からはM1およびM2タンパク質が、8番目のRNA分節からはNS1およびNEP/NS2タンパク質が発現する。M-RNA分節およびNS-RNA分節からの転写産物の一部は核内でスプライシングを受け、M2 mRNAおよびNEP/NS2 mRNAとなる。近年、いくつかのRNA分節に新たなウイルス蛋白質がコードされていることが報告され、PB1-RNA分節からPB1-N40タンパク質やPB1-F2のアミノ末端欠損体が発現することが確認されている^{3,31,34)}。また、PA-RNA分節からは、宿主応答や病原性に関与するPA-Xタンパク質の発現が報告されている¹⁵⁾。

B型ウイルスの8本のRNA分節も、11種類のタンパク質をコードする。長い方から5つのRNA分節は、A型ウイルスのRNA分節と同じく、PB2, PB1, PA, HA, NPタンパク質をコードしている。6番目のRNA分節は、A

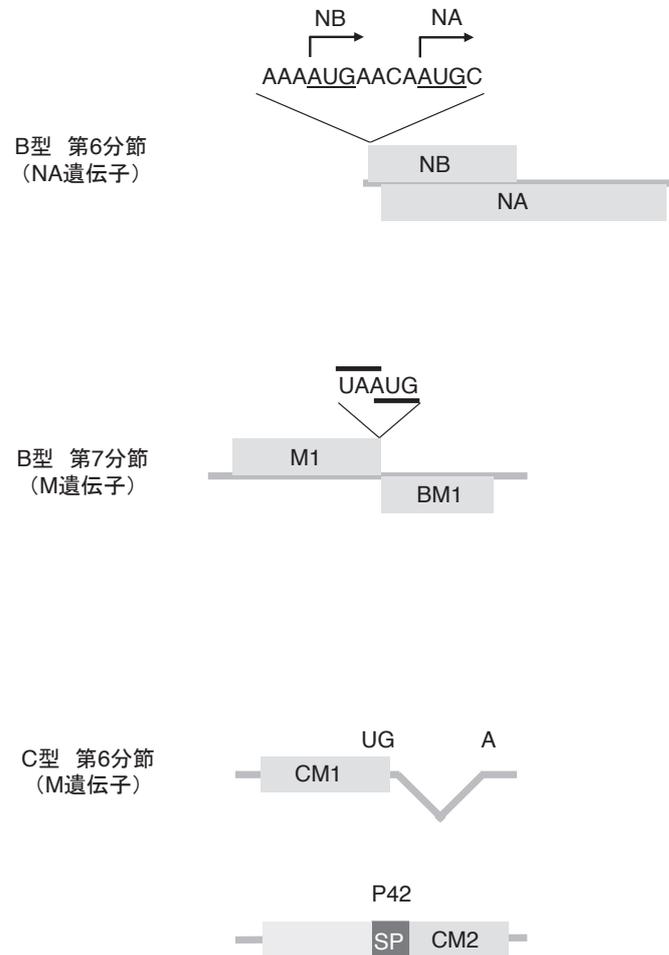


図4 B型およびC型ウイルスに特有の遺伝子発現機構

型ウイルスの6番目のRNA分節 (NA-RNA分節) と異なり、2種類のタンパク質をコードする。B型ウイルスの6番目のRNA分節から転写された unspliced mRNA の最初の開始コドンからはNBタンパク質が翻訳され、読み枠の異なる2番目の開始コドンからはNAタンパク質が翻訳される (図4)。7番目のRNA分節からは bicistronic な unspliced mRNA が転写され、M1およびBM2タンパク質が翻訳される。M1タンパク質の終止コドンとBM2タンパク質の開始コドンは一部重複しており (UAAUG)、異なる読み枠でBM2タンパク質がコードされる (図4)。8番目のRNA分節からは、A型ウイルスのNS分節と同様に、unspliced mRNA からNS1タンパク質が、spliced mRNA からNEP/NS2タンパク質が翻訳される。

C型ウイルスの7本のRNA分節は、9種類のタンパク質をコードする。長い方から1番目および2番目に長いRNA分節はPB2およびPB1タンパク質をコードする。3番目に長いRNA分節には、RNA依存性RNAポリメラーゼ複合体のサブユニットの1つであるP3タンパク質がコードされる。P3タンパク質は、A型ウイルスやB型ウ

イルスのPAタンパク質と異なり、酸性性状ではない。4番目に長いRNA分節には、I型の膜貫通糖タンパク質であるHEF (hemagglutinin-esterase-fusion) タンパク質がコードされる。5番目のRNA分節はNPタンパク質をコードする。6番目のRNA分節には、CM1およびCM2タンパク質がコードされる (図4)。主要な転写産物はCM1 mRNA であり、スプライシングにより終止コドンを形成する。CM2は、unspliced mRNA から翻訳されるP42タンパク質がシグナルペプチダーゼにより開裂されることで形成される。7番目のRNA分節からは、A型ウイルスおよびB型ウイルスの8番目の分節と同様に、unspliced mRNA からNS1タンパク質が、spliced mRNA からNEP/NS2タンパク質が翻訳される。

3. A型インフルエンザウイルスの生態学的特徴

A型ウイルスは、ヒトを含む哺乳類および鳥類に広く分布する³²⁾。ヒトや他の哺乳類から分離されるA型ウイルスの遺伝子分節は、すべてカモのA型ウイルスに由来することが明らかにされている。A型ウイルスはカモに経口

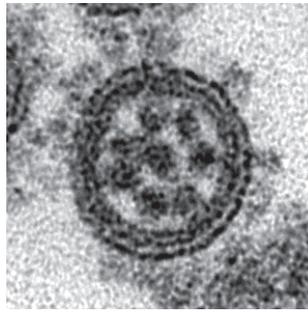


図5 A型インフルエンザウイルス粒子の超薄切片像

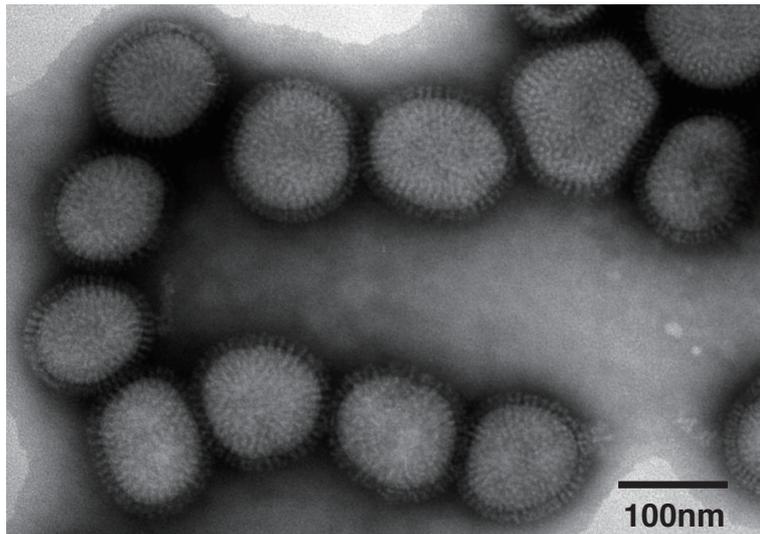


図6 A型インフルエンザウイルス (A/Puerto Rico/8/34 [H1N1]) のネガティブ染色像

感染し、症状を示さないまま、大腸の単層円柱上皮細胞で増殖する。その後、糞便とともに体外に排出され、排出されたウイルスは水を介して他のカモに経口感染し、伝播を繰り返す。カモは夏の間、北方圏の湖沼で巣を営み、産卵し、雛を育てる。秋になりカモが南方に渡ると、偶発的に家禽やウマに感染し、病原性を発揮することがある。また、ブタに感染し、慢性呼吸器疾患を引き起こすこともある。アザラシやクジラなどの海獣にもカモのインフルエンザウイルスが感染することがある。すなわち、自然界においては、渡りカモの営巣湖沼がA型ウイルスの貯蔵庫となり、渡りカモがA型ウイルスを維持・伝播する役割を担っていると見える。

4. A型インフルエンザウイルスの疫学

季節性インフルエンザは、HAタンパク質の抗原連続変異 (antigenic drift) を伴って流行を繰り返すが、過去の感染歴やワクチン接種によって獲得した免疫により、小規模の流行 (エピデミック) にとどまる。現在、ヒトで流行

するA型ウイルスは、H1亜型 (H1N1) とH3亜型 (H3N2) の2種類である。

人類がこれまでに、あるいは数十年以上も経験していないHA亜型のA型ウイルスが出現すると、われわれ人類は新たなHA亜型のウイルスに対する免疫を持たないため、感染は世界規模で爆発的に拡大する。このような世界的大流行 (パンデミック) は、20世紀に3度発生した。1918年に発生したスペイン風邪 (H1N1ウイルス) では、全世界で4千万人が犠牲になったと報告されている。遺伝子配列の解析から、スペイン風邪ウイルスは鳥のH1N1ウイルスが直接ヒトに伝播し、パンデミックを引き起こすようにレセプター特異性が変化したものと推測されている^{10,26)}。

1957年のアジア風邪ウイルス (H2N2) および1968年の香港風邪ウイルス (H3N2) は、遺伝子解析の結果から、ヒトの季節性ウイルスと鳥由来ウイルスの遺伝子再集合により誕生したことが明らかにされている。アジア風邪ウイルスはヒトで流行していたH1N1ウイルスと鳥由来のH2N2ウイルス、香港風邪ウイルスはヒトで流行していた

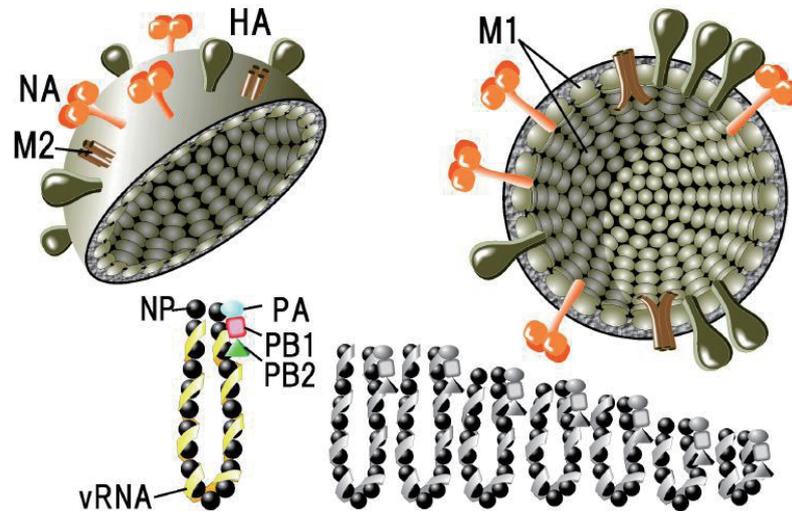


図7 A型インフルエンザウイルスの模式図

H2N2 ウイルスと鳥由来のウイルス (H3 亜型) との遺伝子交雑により誕生した。ブタの上部気道細胞には、ヒトのウイルスと鳥のウイルスの両方に対するレセプターが存在するため、両ウイルスが同時にブタ細胞に感染し、ブタでハイブリッドウイルスが誕生したのではないかと考えられているが、その詳細は不明である¹³⁾。

2009 年に出現したパンデミックウイルス (パンデミック (H1N1) 2009 ウイルス) は、遺伝子解析の結果から、北米系統の豚ウイルスとユーラシア系統の豚ウイルスの遺伝子交雑により誕生したことが明らかにされている¹⁹⁾。パンデミック (H1N1) 2009 ウイルスの HA は古典的豚ウイルス由来であったため、スペイン風邪ウイルス (H1 亜型) の HA と抗原性が近く、1977 年以降にヒトで流行したソ連型ウイルス (H1 亜型) の HA とは抗原性が大きく異なる。実際に、1920 年以前に生まれた人はパンデミック (H1N1) 2009 ウイルスに対する抗体を保有していたが、1920 年以降に生まれた人は、ほとんど抗体を持っていなかった¹⁴⁾。そのため、パンデミック (H1N1) 2009 ウイルスは、従来ヒトで流行していたソ連型ウイルスと同じ HA 亜型 (H1) であったにも関わらず、パンデミックを引き起こしたのである。

5. A 型インフルエンザウイルスの形態と構造

A 型ウイルス粒子は、直径約 80-120nm の球状 (図 6)、あるいは太さ約 80nm で長さが数マイクロメートルにも及ぶフィラメント状構造を示す。一般に、分離直後のウイルス粒子はフィラメント状であるが、発育鶏卵や培養細胞で継代を重ねると、均一な球状の粒子になる傾向がある。しかし A/Udorn/307/72 (H3N2) 株のように、遺伝的にフィ

ラメント状構造を有するウイルス株も存在する。球状でもフィラメント状でもない不定形のウイルス粒子は、ウイルス精製過程で生じるアーティファクトであることが明らかにされている^{20,28)}。

A 型ウイルス粒子は、宿主細胞由来の脂質二重膜であるエンベロープに包まれている。エンベロープには、赤血球凝集素 (Hemagglutinin [HA])、ノイラミニダーゼ (Neuraminidase [NA])、水素イオンチャネル活性を持つ M2 が存在する (図 7)。HA および NA はエンベロープ表面に 10-14nm のスパイク構造を形成する (図 6)。HA は I 型膜貫通糖タンパク質であり、棍棒状の 3 量体を形成する。NA は II 型膜貫通糖タンパク質であり、マッシュルーム状の 4 量体を形成する。M2 は 4 量体で、エンベロープを貫通する管孔構造を形成する。M2 は、HA や NA と異なり、少数しかエンベロープに取り込まれない。近年、M2 が出芽過程においても重要な役割を担うことが報告され、M2 は出芽ウイルス粒子のエンベロープを効率良く pinch off する機能を持つことが明らかになった²⁷⁾。エンベロープの内側には、マトリックスタンパク質である M1 が結合し、ウイルス粒子の形状を維持している (図 7)。フィラメント状粒子の内部では、M1 タンパク質が螺旋構造を形成してエンベロープ内側に結合し、粒子構造を保持していることが報告されている²⁾。エンベロープ内部には、リボヌクレオタンパク質複合体 (ribonucleoprotein complex [RNP]) が含まれる。RNP は、ゲノム RNA、PB1 [polymerase basic 1]、PB2 [polymerase basic 2]、PA [polymerase acid] からなるヘテロ 3 量体の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、およびウイルス核タンパク質 NP から構成される (図 7)。各 RNA 分節が形成する RNP は、すべて太さ約 12nm のよじれた棒状構造であ

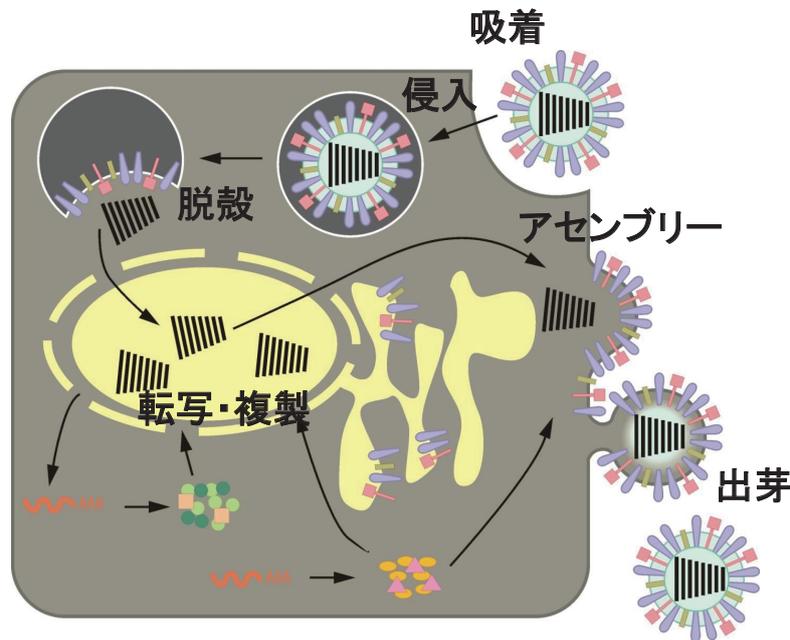


図8 インフルエンザウイルスの増殖環の模式図

るが、その長さは各 RNA 分節の塩基数に応じて約 50-120nm まで異なる⁵⁾。個々のウイルス粒子内には、8本の RNP が規則的に配置され取り込まれている (図5)^{23,24)}。RNP の核外輸送を担う NEP/NS2 (nuclear export protein/nonstructural protein 2) は、ウイルス粒子中に少量含まれるが、ウイルス粒子内での局在は不明である³³⁾。

電子顕微鏡観察では、B 型ウイルスと A 型ウイルスを区別することはできない。しかし、B 型ウイルスのエンベロップには、HA、NA、NB および BM2 の 4 種類の膜貫通タンパク質が存在する。NB と BM2 は共にイオンチャネル活性を持つ。NB は *in vitro* では増殖に必須ではないが、*in vivo* で効率良く増殖するためには必要である¹¹⁾。BM2 は、その細胞質領域を介して RNP や M1 と結合し、RNP のウイルス粒子内への取り込みやウイルス粒子形成に関与する¹²⁾。ウイルス粒子内部では、M1 がエンベロップを裏打ちし RNP が含まれる。B 型ウイルスの RNP の取り込み機構が A 型ウイルスと同じかどうかは不明である。

C 型ウイルスのエンベロップには、2 種類の糖タンパク質、HEF (hemagglutinin-esterase-fusion) および CM2 が、膜貫通タンパク質として存在する。主要糖タンパク質である HEF は、HA および NA 双方の機能を併せ持つ。そのため、C 型ウイルスの RNA 分節の数は、A 型および B 型ウイルスよりも 1 本少なく 7 本しかない。イオンチャネル活性を持つ CM2 は、RNP のウイルス粒子内への取り込みにも関与すると考えられている⁹⁾。C 型ウイルスは、感染細胞の表面に 500 マイクロメートル以上にもなる長いコード状のウイルス粒子を形成し、その表面には C 型ウイル

スに特徴的な、HEF が形成する六方形のネット状構造が認められる。A 型ウイルスと同様に、M1 タンパク質がエンベロップを裏打ちし、その内部には RNP が含まれる。C 型ウイルスのゲノム取り込み機構も不明である。

6. A 型インフルエンザウイルスの増殖の特徴

インフルエンザウイルスの増殖は、細胞表面に存在する糖タンパク質や糖脂質に含まれるシアリルオリゴ糖レセプターに結合することから始まる (図8; 吸着)。ヒト由来 A 型ウイルスおよび B 型ウイルスの HA タンパク質は、ガラクトースに α -2-6 結合するシアリ酸 (SA α -2-6Gal) と、鳥由来 A 型ウイルスの HA はガラクトースに α -2-3 結合するシアリ酸 (SA α -2-3Gal) と効率良く結合する。C 型ウイルスの HEF は、A 型ウイルスや B 型ウイルスと異なり、アセチル化シアリ酸 (9-O-acetylneuraminic acid) を含むオリゴ糖に結合する。レセプター特異性は、インフルエンザウイルスの宿主域を決定する主要因子の 1 つである。

細胞表面に存在するレセプターへの結合後、ウイルス粒子は主にクラスリン依存性エンドサイトーシスにより細胞内に侵入する (図8; 侵入)。ウイルス粒子表面の HA タンパク質は、エンドソーム内の酸性環境下で立体構造を変化させ、HA2 のアミノ末端に存在する疎水性の膜融合ドメインが露出することで、ウイルスエンベロップとエンドソーム膜の融合を促す。一方、エンドソーム内の酸性環境下において、プロトンが M2 イオンチャネルを介してウイルス粒子内部へと流入し、M1 タンパク質と RNP との分離が誘発され、RNP が細胞質へと放出される (図8; 脱殻)。

抗ウイルス剤の1つであるアマンタジン (シンメトレル[®]) は、M2 タンパク質のイオンチャネル活性を特異的にブロックすることで、RNP が細胞質に放出される脱殻の過程を阻害する。細胞質に放出された RNP は、NP タンパク質の核移行シグナルと karyopherin α/β (importin α/β) との相互作用を介して、ゲノム RNA の転写・複製の場である核内へと移行する。

RNP が核内に移行すると、ウイルス自身が持つ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (PB2/PB1/PA サブユニットの複合体) により、ゲノム RNA (vRNA) の転写・複製が行われる。非翻訳領域両末端に形成される二重鎖構造が、プロモーターとして機能する。vRNA の転写には、宿主由来 mRNA のキャップ構造を含むオリゴ RNA がプライマーとして利用される。このとき、キャップ構造の認識を PB2 タンパク質が、宿主 mRNA からのオリゴ RNA の切り出しは PA タンパク質が担う⁶⁾。PB1 が RNA の合成を担う。vRNA の複製は、初めに相補的なプラス鎖の RNA (cRNA) が合成され、次いでそれを鋳型に vRNA が増幅される。vRNA の複製は、いずれもプライマー非依行的に行われる。新しく合成された vRNA は、NP タンパク質やポリメラーゼ複合体とともに核内で RNP を形成する。このとき、RNP に M1 タンパク質が、M1 タンパク質に NS2/NEP タンパク質が結合し、NS2/NEP タンパク質の核外輸送シグナルを介して Crm1 依存的に RNP が核外へと輸送される^{8,18)}。

細胞質に移行した RNP は、Rab11 を含む小胞を介して形質膜直下へと輸送される^{1,7,17)}。一方、HA タンパク質、NA タンパク質および M2 タンパク質は、小胞体-ゴルジ体ネットワークを経由して、形質膜へと輸送される。形質膜に輸送された RNP やウイルス構造タンパク質は、lipid raft に集合し、子孫ウイルス粒子の形成が開始される (図 8; アセンブリー)²⁹⁾。RNP のウイルス粒子内への取り込み機構の詳細に関しては、いまだ不明な点も多いが、8 種類の RNP が [7+1] 構造の規則的な配置を取って取り込まれることが明らかにされている (図 5)^{4,21-24)}。RNP を取り込んだ出芽ウイルス粒子のエンベロープは、M2 により pinch off され、子孫ウイルス粒子が完全に形成される²⁷⁾。最後に、形成されたウイルス粒子状に存在する NA タンパク質のシアリダーゼ活性により、細胞表面のシアリ酸が取り除かれ、形質膜上に繫留されていた子孫ウイルス粒子が感染細胞から遊離する (図 8; 出芽)。同時に、NA タンパク質はウイルス粒子上の糖タンパク質に存在するシアリ酸を除去し、ウイルス粒子同士が凝集するのを防ぐ。現在、臨床現場で最も使用されているノイラミニダーゼ阻害剤であるザナミビル (リレンザ[®]) とオセルタミビル (タミフル[®]) は、NA タンパク質に結合してノイラミニダーゼ活性を阻害することで、子孫ウイルスの細胞からの遊離を阻害する。

おわりに

現在もインフルエンザウイルスの基礎研究から、選択的なゲノム取り込み機構の発見、M2 タンパク質の新規機能の発見、PA 遺伝子から発現する新規タンパク質の発見など、多くの重要な知見が発見され続けている。このような新たな知見が効果的な抗ウイルス剤の新たなターゲットをもたらし、更なる基礎研究の積み重ねが、遠からず新たなインフルエンザ対策につながることは言うまでもない。

7. 参考文献

- 1) Amorim MJ, Bruce EA, Read EK, Foeglein A, Mahen R, Stuart AD, Digard P. A Rab11- and microtubule-dependent mechanism for cytoplasmic transport of influenza A virus viral RNA. *J Virol.* 85:4143-56, 2011.
- 2) Calder LJ, Wasilewski S, Berriman JA, Rosenthal PB. Structural organization of a filamentous influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:10685-90, 2010.
- 3) Chen W, Calvo PA, Malide D, Gibbs J, Schubert U, Bacik I, Basta S, O'Neill R, Schickli J, Palese P, Henklein P, Bennink JR, Yewdell JW. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nat Med.* 27:1306-12, 2001.
- 4) Chou YY, Vafabakhsh R, Doğanay S, Gao Q, Ha T, Palese P. One influenza virus particle packages eight unique viral RNAs as shown by FISH analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:9101-6, 2012.
- 5) Compans RW, Content J, Duesberg PH. Structure of the ribonucleoprotein of influenza virus. *J Virol.* 10:795-800, 1972.
- 6) Dias A, Bouvier D, Crépin T, McCarthy AA, Hart DJ, Baudin F, Cusack S, Ruigrok RW. The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit. *Nature.* 458:914-8, 2009.
- 7) Eisfeld AJ, Kawakami E, Watanabe T, Neumann G, Kawaoka Y. RAB11A is essential for transport of the influenza virus genome to the plasma membrane. *J Virol.* 85:6117-26, 2011.
- 8) Elton D, Simpson-Holley M, Archer K, Medcalf L, Hallam R, McCauley J, Digard P. Interaction of the influenza virus nucleoprotein with the cellular CRM1-mediated nuclear export pathway. *J Virol.* 75:408-19, 2001.
- 9) Furukawa T, Muraki Y, Noda T, Takashita E, Sho R, Sugawara K, Matsuzaki Y, Shimotai Y, Hongo S. Role of the CM2 protein in the influenza C virus replication cycle. *J Virol* 85:1322-9, 2011.
- 10) Glaser L, Stevens J, Zamarin D, Wilson IA, Garcia-Sastre A, Tumpey TM, Basler CF, Taubenberger JK, Palese P. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. *J Virol.* 79:11533-6, 2005.
- 11) Hatta M, Kawaoka Y. The NB protein of influenza B virus is not necessary for virus replication in vitro. *J Virol.* 77:6050-4, 2003.
- 12) Imai M, Kawasaki K, Odagiri T. Cytoplasmic domain of influenza B virus BM2 protein plays critical roles in

- production of infectious virus. *J Virol.* 82:728-39, 2008.
- 13) Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol.* 72:7367-73, 1998.
 - 14) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 460:1021-5, 2009.
 - 15) Jagger BW, Wise HM, Kash JC, Walters KA, Wills NM, Xiao YL, Dunfee RL, Schwartzman LM, Ozinsky A, Bell GL, Dalton RM, Lo A, Efstathiou S, Atkins JF, Firth AE, Taubenberger JK, Digard P. An overlapping protein-coding region in influenza A virus segment 3 modulates the host response. *Science.* 337:199-204, 2012.
 - 16) Kawaoka Y, Cox NJ, Haller O, Hongo S, Kaverin N, Klenk HD, Lamb RA, McCauley J, Palese P, Rimstad E, Webster RG. Family *Orthomyxoviridae*, p.681-693. *In* Fauquet, C.M., Mayo, M.A., Maniloff, J., Desselberger, U., and Ball, L.A. (eds), *Virus Taxonomy*, 8th ed, Elsevier Academic Press, California. 2005.
 - 17) Momose F, Sekimoto T, Ohkura T, Jo S, Kawaguchi A, Nagata K, Morikawa Y. Apical transport of influenza A virus ribonucleoprotein requires Rab11-positive recycling endosome. *PLoS One.* 6:e21123, 2011.
 - 18) Neumann G, Hughes MT, Kawaoka Y. Influenza A virus NS2 protein mediates vRNP nuclear export through NES-independent interaction with hCRM1. *EMBO J.* 19:6751-8, 2000.
 - 19) Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature.* 459:931-9, 2009.
 - 20) Noda T. Native morphology of influenza virions. *Front Microbiol.* 2:269, 2011.
 - 21) Noda T, Kawaoka Y. Structure of influenza virus ribonucleoprotein complexes and their packaging into virions. *Rev Med Virol.* 20:380-91, 2010.
 - 22) Noda T, Kawaoka Y. Packaging of influenza virus genome: robustness of selection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:8797-8, 2012.
 - 23) Noda T, Sagara H, Yen A, Takada A, Kida H, Cheng RH, Kawaoka Y. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. *Nature* 439: 490-492, 2006.
 - 24) Noda T, Sugita Y, Aoyama K, Hirase A, Kawakami E, Miyazawa A, Sagara H, Kawaoka Y. Three-dimensional analysis of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus. *Nat Commun.* 3:639, 2012.
 - 25) Palese P, Shaw ML. *Orthomyxoviridae: the viruses and their replication*, p.1647-1689. *In* Knipe, D.M., and Howley, P.M. (eds), *Fields virology*, 5th ed, vol.2, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007.
 - 26) Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat Rev Microbiol.* 2:909-14, 2004.
 - 27) Rossman JS, Jing X, Leser GP, Lamb RA. Influenza virus M2 protein mediates ESCRT-independent membrane scission. *Cell.* 142:902-13, 2010.
 - 28) Sugita Y, Noda T, Sagara H, Kawaoka Y. Ultracentrifugation deforms unfixed influenza A virions. *J Gen Virol.* 92:2485-93, 2011.
 - 29) Takeda M, Leser GP, Russell CJ, Lamb RA. Influenza virus hemagglutinin concentrates in lipid raft microdomains for efficient viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:14610-7, 2003.
 - 30) Tong S, Li Y, Rivaller P, Conrardy C, Castillo DA, Chen LM, Recuenco S, Ellison JA, Davis CT, York IA, Turmelle AS, Moran D, Rogers S, Shi M, Tao Y, Weil MR, Tang K, Rowe LA, Sammons S, Xu X, Frace M, Lindblade KA, Cox NJ, Anderson LJ, Rupprecht CE, Donis RO. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:4269-74, 2012.
 - 31) Wise HM, Foeglein A, Sun J, Dalton RM, Patel S, Howard W, Anderson EC, Barclay WS, Digard P. A complicated message: Identification of a novel PB1-related protein translated from influenza A virus segment 2 mRNA. *J Virol.* 83:8021-31, 2009.
 - 32) Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. *Orthomyxoviruses*, p. 1691-1740. *In* Knipe, D.M., and Howley, P.M. (eds), *Fields virology*, 5th ed, vol.2, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007.
 - 33) Yasuda J, Nakada S, Kato A, Toyoda T, Ishihama A. Molecular assembly of influenza virus: association of the NS2 protein with virion matrix. *Virology.* 196:249-55, 1993.
 - 34) Zamarin D, Ortigoza MB, Palese P. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice. *J Virol.*

Orthomyxoviruses

Takeshi NODA

Division of Virology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, JAPAN

Email: t-noda@ims.u-tokyo.ac.jp

The *Orthomyxoviridae* is a family of viruses that possess segmented, single-stranded, and negative-sense RNA genome. It contains influenza A virus, which is one of the most important pathogens to our public health. Here, I review general properties of Orthomyxoviruses with a focus on influenza viruses.