

1. 麻疹ウイルス

田原 舞乃, 竹田 誠

国立感染症研究所 ウイルス第三部

麻疹ウイルスは非常に感染力と病原性が強く、小児死亡の主要な原因ウイルスであるが、有効なワクチンが存在する。多くの国でワクチン接種を徹底することによって排除が進んでいる。麻疹ウイルス H タンパク質がレセプターと結合することが感染現象の始まりである。麻疹ウイルスは免疫細胞に発現している Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) と、上皮細胞の基底膜側に発現している nectin-4 の 2 種類の分子をレセプターとして用いる。麻疹の病態は、麻疹ウイルスが SLAM と nectin-4 の両方のレセプターを使うことと強く関係している。H タンパク質のレセプターへの結合が引き金となって、F タンパク質による膜融合が起きる。この F タンパク質のトリガーには H タンパク質のストーク部分が重要である。また、H タンパク質のエピトープの詳細な解析の結果、レセプター結合部位など、構造的・機能的にアミノ酸変化を許容できない複数の領域がエピトープになっていることが分かった。このことが抗原性の変化が起こらないことのひとつの原因と考えられる。実際に、約 60 年前の株から作られたワクチンが、現在の流行株に対しても有効性が低下していないことが示されている。

はじめに

麻疹は麻疹ウイルスによる急性の全身感染症である。麻疹ウイルスは空気感染、飛沫感染、接触感染で感染し、感染症を引きこす全てのウイルスの中でもトップクラスの強い感染力を示す¹⁾。主症状は発熱、発疹、カタル症状等で、患者の 4 割が入院を必要とする。肺炎、脳炎を合併した場合にはしばしば死に至る。回復しても数年にわたり一部免疫機能が抑制された状態が続き、他の感染症での死亡リスクが上がる²⁾。稀に、急性感染から回復後、数年の無症状期間を経て致死性の脳炎（亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)）を発症する³⁾。

世界的には依然として、麻疹は小児死亡の主要な原因の一つであり、特に発展途上国では現在でも多数の麻疹関連

死が報告されている⁴⁻⁷⁾。しかし、麻疹には有効なワクチンがあることから、世界保健機関 (WHO) を中心に麻疹の排除を目指した活動が続いている^{8,9)}。ワクチンの 2 回接種を徹底することで日本を含めた複数の国と地域で排除状態を達成している。本稿では麻疹ウイルスの最新のウイルス学的知見について解説する。

麻疹ウイルスの性状

麻疹ウイルスは Paramyxovirus 科, Morbillivirus 属に属する。エンベロープを有する一本鎖マイナス RNA ウイルスである。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) タンパク質を持つ。ウイルス粒子内部には Matrix (M) タンパク質が存在し、RNA ゲノムは Nucleocapside (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。変異率が高い N 遺伝子の定められた 450 塩基の領域、または全 H 遺伝子領域 (1854 塩基) の配列で麻疹ウイルスの遺伝子型の同定を行う。遺伝子型の同定は、輸入例または当地発生例を区別するために有用であり、世界の麻疹の流行とその感染経路の把握のため、麻疹ウイルスの遺伝子型データベース (Measles Nucleotide Surveillance (MeaNS)) が WHO により作製されている。現在 24 の遺伝子型に分

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 ウイルス第三部

TEL: 042-561-0771

FAX: 042-562-8941

E-mail: maino@nih.go.jp

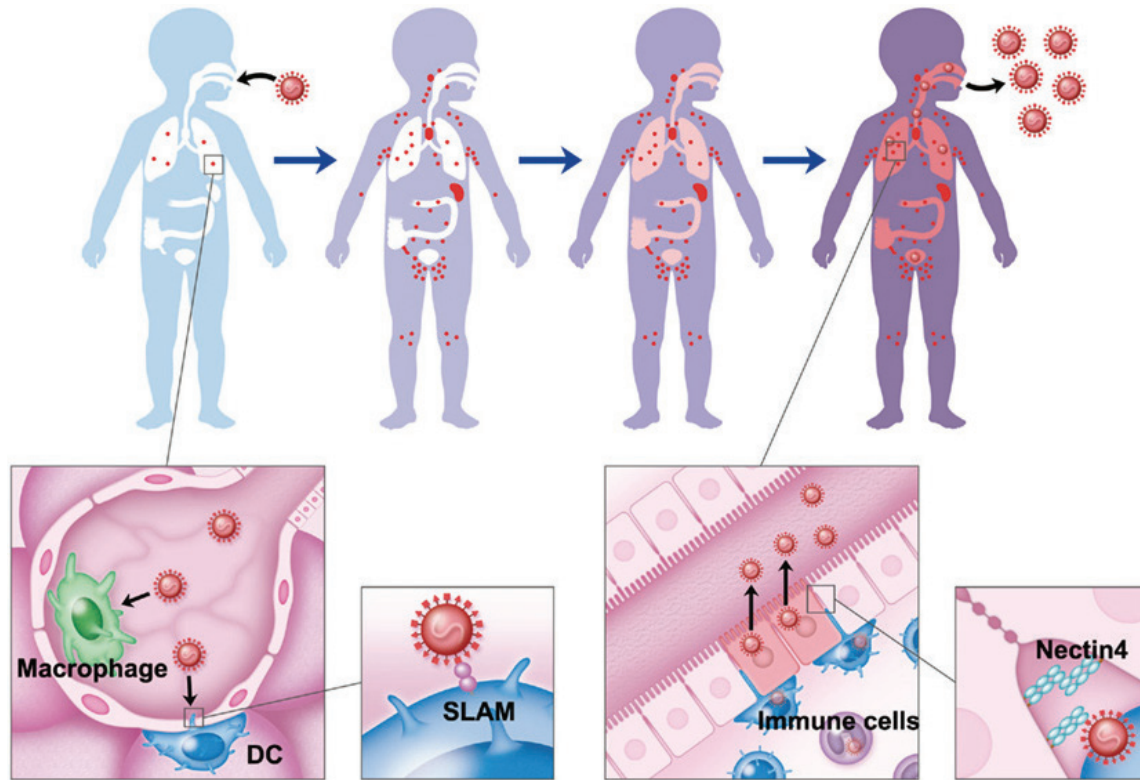


図1 麻疹ウイルスの感染

麻疹ウイルスは肺でマクロファージや樹状細胞にSLAMを用いて感染する。局所リンパ節で増殖した後、血流に乗って感染が広がり、全身のリンパ組織で増殖する。感染がピークに達すると感染免疫細胞が上皮細胞の基底膜側に接触し、nectin-4を介して感染が広がる。上皮細胞のアピカル側に子孫ウイルス粒子が出芽することで体外に放出され個体間を伝播する²²⁾。(Takeda et al.: Front Microbiol 2011¹²⁾より転載)

類されている。ワクチン株は全て遺伝子型Aに属している。世界の各地域に特徴的な遺伝子型の分布が知られており、日本においては、1980年代前半にC1が、1985～1990年にはD3、1990～1995年にはD5、1997～1999年にはD3が流行したが、2000年以降D5に戻り、2010年を最後に日本に定着している株は検出されていない。現在では海外から様々な遺伝子型の株が継続して持ち込まれている。

麻疹ウイルスのレセプター

麻疹ウイルスエンベロープ上の2種類の糖タンパク質のうち、Hタンパク質が、宿主細胞膜上のレセプターと結合能を持つ。Hタンパク質が結合するレセプターは、免疫細胞に発現している Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) と、上皮細胞の基底膜側に発現している nectin-4 である¹⁰⁻¹³⁾。麻疹の病態は、麻疹ウイルスがSLAMとnectin-4の両方のレセプターを使うことと強く相関している。まず、麻疹ウイルスはSLAM陽性の肺胞マクロファージや樹状細胞に感染する^{14, 15)}。SLAMをレセプターとして用いることにより自身を攻撃する免疫細胞や免疫システムそのものを感染の第一の標的とし、リンパ球に感染することにより血流に乗って急速に全身へと感染を拡大する。

胸腺、脾臓、虫垂、扁桃などの全身のリンパ組織に感染が拡大し、ウイルス血症と一時的な強い免疫抑制を起こす。全身に感染が拡大した頃には、感染リンパ球が内皮細胞をすり抜けて nectin-4 陽性の上皮細胞と接触し、nectin-4 をレセプターとして用いて、外界との障壁である上皮組織へと感染を広げる¹⁶⁾。管腔側にウイルス粒子が出芽することで体外に放出され個体間を伝播する^{16, 17)}(図1)。

ワクチン株や一部の実験室馴化株は上述の2つのレセプターに加えてCD46をレセプターとして使えるようにHタンパク質にアミノ酸変異を獲得している^{18, 19)}。CD46は培養細胞でワクチン株が増殖する為に用いるレセプターであり、体内では使われていない^{20, 21)}。

H, Fタンパク質による感染のしくみ

① Fタンパク質の構造

Fタンパク質は前駆体F₀として合成され、trans-Golgiでフリインという酵素でF₁とF₂に分解される。インフルエンザウイルス等では膜融合を担うタンパク質HAの切断酵素の局在によってウイルスのトロピズムや病原性が大きな影響を受けているが、フリインは全ての細胞に存在するユビキタスなプロテアーゼであり、麻疹ウイルスのトロピズム

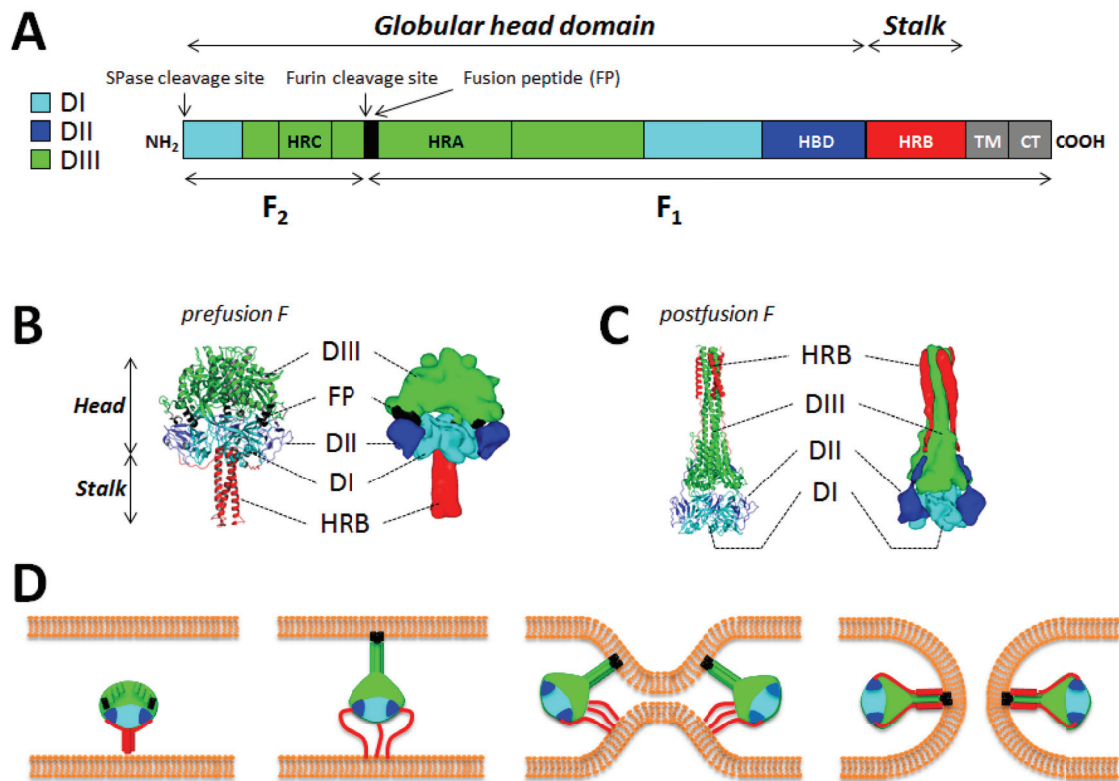


図 2 Fタンパク質の構造 (A) Fタンパク質の2次構造. Prefusion formで, ヘッドドメインはDI (水色), DII (青), DIII (黄緑) ドメインからなる. HRB領域 (赤) がストークを形成している. TM: transmembrane domain; CT: cytoplasmic tail; HRA-C: heptad repeat region A-C; FP: fusion peptide; HBD: H-binding domain; SPase: signal peptidase. 色は図 B, C, Dの3次構造と対応している. (BとC) preと postfusionのFタンパク質の立体構造. 色は図Aと対応している. (D) Fタンパク質による膜融合モデル. ストークのHRB領域 (赤) が構造変化し, ヘッドドメインを構成するアミノ酸がrearrangeして3本のhelix bundle (3HB) coiled-coilを作る. 3HBの上方にfusion peptide (黒)が出てきてターゲット細胞の細胞膜に突き刺さり, 両者の膜を引き寄せる. 最終的に, HRAとHRBがsix-helix bundle (6HB)を形成し膜融合が起きる^{37, 38}. (Plattet et al.: *Viruses* 2016, 8(4), 11239)より転載)

は主にレセプターの局在で決まっている. Fタンパク質は小胞体で3量体を形成して, さらにHタンパク質4量体と高次複合体を形成し, 細胞膜表面に輸送される²³. 麻疹ウイルスの感染は, Fタンパク質がprefusion formからpostfusion formへ構造変化を起こして膜を融合させ, ウイルスゲノムを標的細胞内へ放出することで開始する²⁴ (図2). Postfusion formは高度に安定した状態なのでFタンパク質の構造変化は不可逆的である. このことから麻疹ウイルスの感染は空間的, 時間的に最適な状況でFタンパク質の構造変化をトリガーすることが重要である. パラミクソウイルスのレセプター結合タンパク質(H/HN/G) (麻疹ウイルスの場合はHタンパク質であるが, hemagglutinin活性やneuraminidase活性の有無によって他のパラミクソウイルスでは, hemagglutinin-neuraminidase (HN)タンパク質やGタンパク質と呼ばれている)とFタンパク質の細胞内ドメインやMタンパク質との相互作用はprefusion formを安定化する作用がある²⁵⁻²⁹. Prefusion formから

postfusion formへ構造変化するには超えなければならないエネルギー障壁があり, 無刺激の状態では変化しない.

H/HN/Gタンパク質のレセプター結合がエネルギー障壁を下げ, Fタンパク質の構造変化をトリガーすると考えられている. また, SSPE患者の脳に持続感染している麻疹ウイルス株は, エネルギー障壁を下げるような変異をFタンパク質やMタンパク質に獲得し, Fタンパク質が構造変化しやすい状態になっている. これにより本来のトリガー無しに感染を広げる能力を得ている³⁰⁻³⁶.

② Hタンパク質の構造

Hタンパク質は小胞体で翻訳されている間に4量体を形成する⁴⁰. ヘッドドメインは2量体同士が結合し4量体(a dimer of dimers)を形成している. ヘッドドメインにレセプターが結合する. ストーク部分は4分子の α ヘリックスがヘリックスバンドル(4HB)を形成している. ストークの上部は11残基からなるリピート配列がstraight構造を

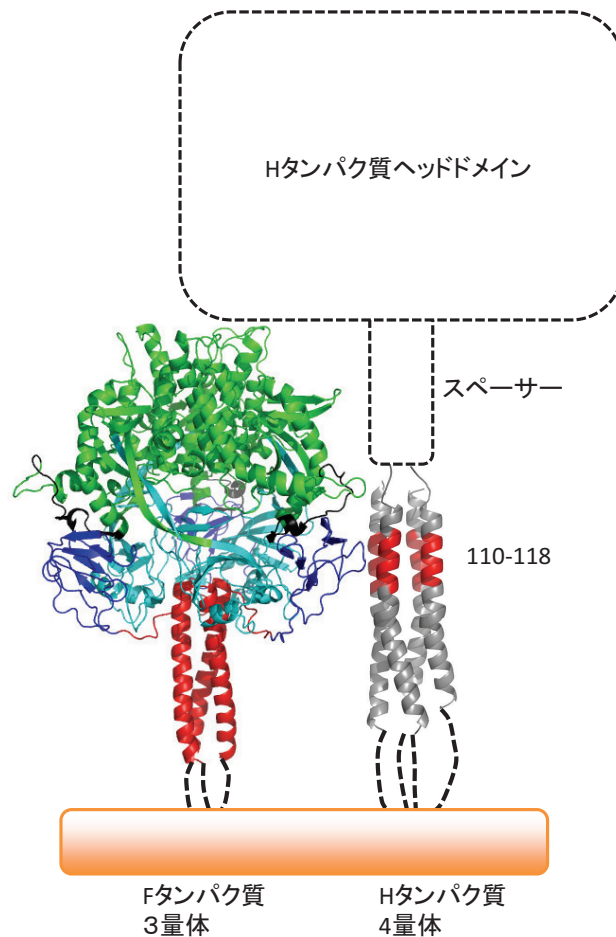


図3 H-F複合体の構造モデル。prefusion formのFタンパク質のヘッドドメインHBD(青)がHタンパク質のストークの中央部分(赤)(アミノ酸110-118)と相互作用している。Fタンパク質prefusion構造はPIV5のFタンパク質(PDB:2B9B)を鋳型に作製した。Fタンパク質の色は図2の色と対応している。Hタンパク質ストークの構造はPIV5のHN(PDB:4JF7)を鋳型に作製した。(構造モデル作製:加納和彦・国立感染症研究所)

とり、ストーク下部は7残基からなるリピート配列が、ヘリックスがねじれ、絡み合うようなleft-handed supercoiled構造をとると考えられている^{41,42)}。

③ Fタンパク質のトリガー

Hタンパク質とFタンパク質が協調して膜融合を引き起こすしくみは、大きく分けて2つのモデルが提唱されている。1つはprovocateur modelと呼ばれ、レセプターと結合することでH/HN/Gタンパク質が構造変化を起こし、これが近接するFタンパク質に伝わりFタンパク質の構造変化が誘導される、というものである。もう一つはclamp modelと呼ばれ、H/HN/Gタンパク質が通常はFタンパク質の構造変化を抑え込んでおり、H/HN/Gタンパク質がレセプターと結合するとFタンパク質が解離してFタンパク質が構造変化を起こすというものである^{43,44)}。H/HN/Gタンパク質とFタンパク質が細胞のどこで複合体を形成するかは、同じパラミクソウイルスでもウイルスによって異なる^{43,45,46)}。Parainfluenza virus type 5 (PIV5)

は細胞表面でHNタンパク質がレセプターと結合した後に複合体を形成するのに対し、麻疹ウイルスのHタンパク質の場合は、小胞体での合成段階から常に複合体を形成している^{23,47,48)}。このことは麻疹ウイルスの場合はclamp modelに従い、膜融合のタイミングを厳密に制御することに特化しているように見える。ところが、モルビリウイルス(麻疹ウイルスやイヌジズテンパーウイルス(CDV))とヘニパウイルス(ヘンドラウイルスやニパウイルス)のFタンパク質は、単独で細胞に発現させてもprefusion formを保っていることが分かった⁴⁹⁻⁵¹⁾。このことはprovocateur modelを支持している。

どちらの場合もH/HN/Gタンパク質に特定のレセプターが結合するとまずH/HN/Gタンパク質に構造変化が起こり、同調してFタンパク質に構造変化が起ると考えられている⁵²⁻⁵⁴⁾。しかし麻疹ウイルスHタンパク質ヘッドドメインの結晶構造解析の結果、2量体の構造はレセプター結合によってほとんど変化しないことが分かった。た

だし2量体同士の結合様式が異なる2種類の4量体構造が得られた⁵⁵⁾。また、同じパラミクソウイルスのNewcastle disease virus (NDV)やPIV5のストーク部分を含めたHNタンパク質の構造解析では2つの2量体がストークに対して異なる配置をとっていた^{41, 42)}。このことからヘッドドメインの2つの2量体は様々な位置に動くことが出来ると考えられている。さらにH/HN/Gタンパク質のストーク中央部分の柔軟性が膜融合に重要であることが示されている。H/HN/Gタンパク質のストークの中央部分(麻疹ウイルスHタンパク質の場合、アミノ酸110-118)がFタンパク質と相互作用している⁵⁶⁻⁶¹⁾(**図3**)。変異導入実験から、この部分を含む領域の構造変化がFタンパク質の構造変化を誘導すると考えられている^{56, 62-64)}。また、ヘッドドメインとストークの境界領域(麻疹ウイルスHタンパク質の場合、アミノ酸167-188)はフレキシブルなスペーサーとして、レセプター結合によるヘッドドメインとストークの構造変化を調節していると考えられている⁶⁵⁾。さらに、ヘッドドメインを取り除いたH/HN/Gタンパク質はレセプター非依存的にFタンパク質による膜融合を起こすことが出来る⁶⁶⁻⁷⁰⁾。以上のことからH/HN/Gタンパク質のヘッドドメインは特定の細胞、場所、タイミングで膜融合が起こる為に必要であり、ストーク部分がFタンパク質をトリガーする役割を持っていると言える。

一方、Fタンパク質は、ヘッドドメインがH/HN/Gタンパク質のストークと相互作用している^{71, 72)}(**図3**)。Fタンパク質がH/HN/Gタンパク質より背が低いことが正しいタイミングでの膜融合に重要である⁷³⁾。

麻疹ウイルスの抗原性

麻疹排除計画は麻疹ウイルスが単一血清型であることに大きく依存しており、半世紀以上前の分離株から作られたワクチン株(遺伝子型A)で誘導される抗体によって世界中の流行株の感染が抑えられている。

ウイルス膜上の2種類の糖タンパク質(HとF)は、ともに中和抗体のターゲットであるが、免疫反応は主にHタンパク質に対しておこり、ヒト血清中にはHタンパク質に対する抗体が圧倒的に多い⁷⁴⁻⁷⁶⁾。これはHタンパク質とFタンパク質が常に複合体を形成しており、さらにFタンパク質の方が、背が低いことと関係していると考えられる。

現在までに様々なモノクローナル抗体を用いてHタンパク質上のエピトープが解析されている。以下にHタンパク質上のエピトープについて概説する。

① Hemagglutinating and noose epitope (HNE) (**図4, 図5 E, F 黄緑色**)

HNEはHタンパク質上の主な中和エピトープの一つで、アミノ酸379-400からなる。全ての遺伝子型で広く保存さ

れている。ウイルス粒子を抗原としてマウスモノクローナル抗体を作ると、HNEに対する抗体が最も多く作製される。また、HNEに対するモノクローナル抗体はヒト血清中の麻疹抗体に強く(～40%)競合する⁷⁷⁾。HNEは外側に突き出しており、レセプター結合部位とは離れているが、HNEに対する抗体はHタンパク質と3種全てのレセプターとの結合を強く阻害する⁷⁸⁾。この場所が糖鎖に被われず抗体のターゲットのまま保存されている理由は解明されていないが、HNE抗体に対するエスケープミュータント(Q391R変異をHタンパク質に持つウイルス)は、増殖能が低下する。このことから、HNEはHタンパク質の構造的、機能的に重要な部分であると推察される。複数のH-F複合体の集合に必要なのかもしれない。さらに麻疹ウイルスだけでなく、ムンプスウイルスなどの他のパラミクソウイルスでもHNE構造は保存されている⁷⁹⁾。中国で流行しているH1遺伝子型の一部の株はウイルスの増殖能を低下させずにHNEにアミノ酸変異(P397L)を獲得しており、一部のHNEをターゲットとするモノクローナル抗体からエスケープしている。ただし、ヒト血清の中和能の変化は検出されていない^{80, 81)}。

②レセプター結合部位 Receptor-binding site (RBS) (**図4, 図5 オレンジ色**)

レセプター結合部位 Receptor-binding site (RBS)はHタンパク質の側面(単量体としてみた場合)に存在する。レセプターと結合するという役割の為に糖鎖には被われておらず、主要なエピトープとなっている。3つのレセプター結合部位は、一部オーバーラップしているが、結合に重要なアミノ酸はそれぞれ異なる。これらのアミノ酸を変異させると特定のレセプターだけを使えなくなる変異ウイルスが得られ、それらはRBSに対するモノクローナル抗体からエスケープする⁸²⁾。RBSに対するモノクローナル抗体はヒト血清に最も強く(～60%)競合する⁷⁷⁾。

③糖鎖に被われるエピトープ (**図4, 図5 黄色**)

Hタンパク質には4つのN結合型糖鎖付加部位がある(アミノ酸の位置168, 187, 200, 215)⁸³⁾。これらの糖鎖はHタンパク質表面の大部分を被い、抗体のエピトープとなるのを防いでいる⁸⁴⁾。473-477アミノ酸を含む領域は露出しており、一部の遺伝子型の株では主要なエピトープとなっている⁷⁸⁾。この領域はRBSに近く、ここに結合する抗体はレセプター結合を阻害する⁷⁸⁾。現在流行している11遺伝子型のうち6つの遺伝子型(D4, D5, D7, D8, D9, D11)の株は416番目のアミノ酸変化(D416N)により新たなN結合型糖鎖(**図4**のマゼンタ)を獲得し、この部分を覆い隠して、エピトープとなるのを防いでいる。ただし、N416糖鎖を持っている株も、持っていない株も、麻疹患者の血清やワクチン接種者の血清で同等に中和される^{78, 81)}。

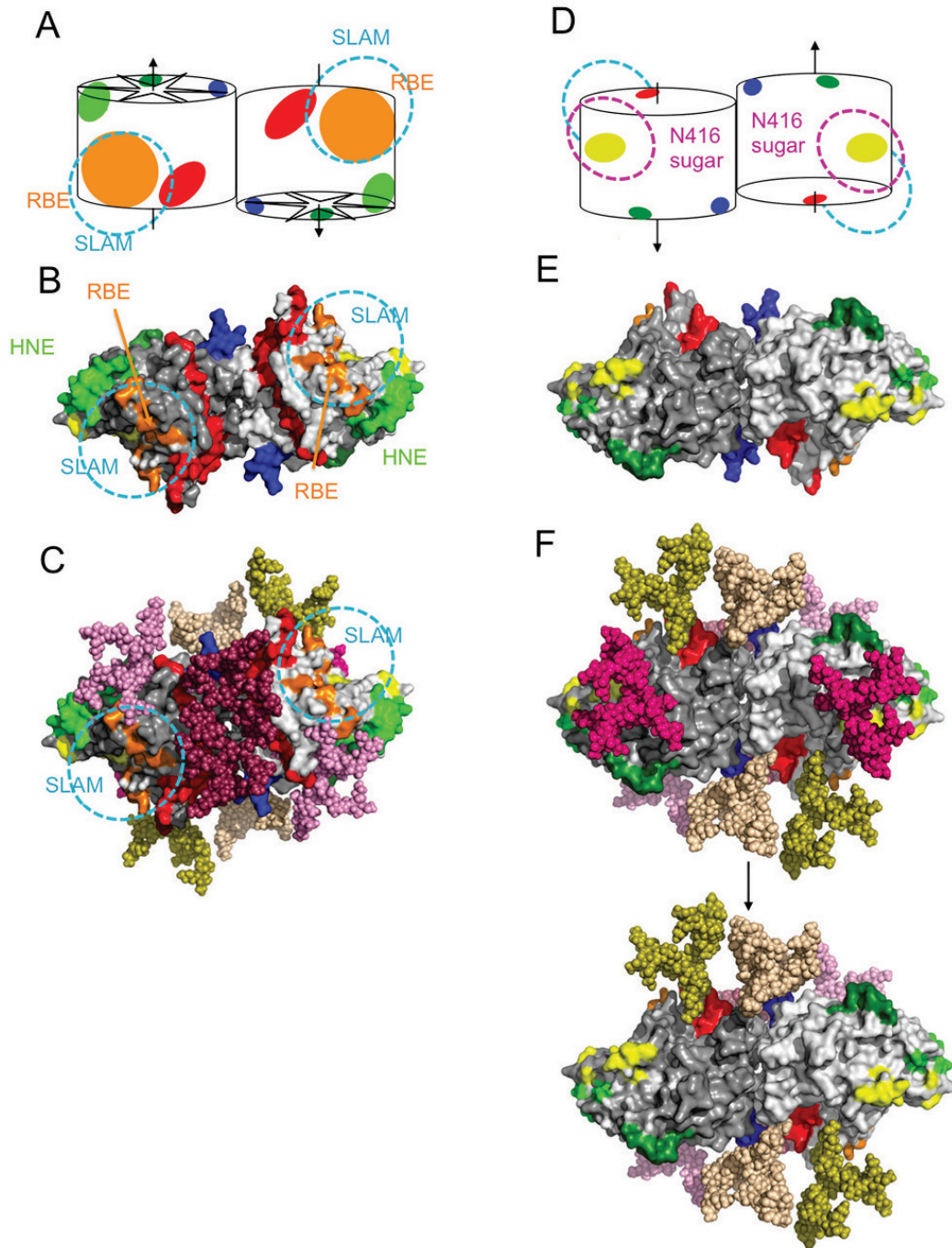


図4 Hタンパク質ヘッドドメイン2量体の構造とエピトープ

2量体のうち1つのHタンパク質を薄い灰色、もう1つを濃い灰色で示している。糖鎖は sphere model で示している。(A,D) Hタンパク質ヘッドドメイン2量体の模式図。(B,C)Aと同じ方向から見た2量体の構造。(C)Bの図に糖鎖を足した構造。(E,F) Dと同じ方向から見た2量体の構造。(F)Eの図に糖鎖を足した構造。上図のマゼンタの糖鎖がN416糖鎖。下図はN416糖鎖が無い状態。黄色のエピトープがN416糖鎖(マゼンタ)で隠されるのが分かる。(Tahara et al.: *Viruses* 2016,8(8)⁸¹)より改変)

④ Neutralizing epitope (NE) (図4, 図5 青色)

NEはアミノ酸244-250からなるエピトープで linear epitope である⁸⁵⁾。とくにアミノ酸240-247の部分はフレキシブルで特定の構造をとらない^{55, 78, 84, 86, 87)}。NEに対する

抗体はレセプター結合阻害活性もあるがその活性は弱く、むしろHタンパク質がレセプターに結合した後の膜融合過程を阻害すると考えられている^{78, 85)}。Hタンパク質はレセプター結合後、2量体同士の結合様式が変化する

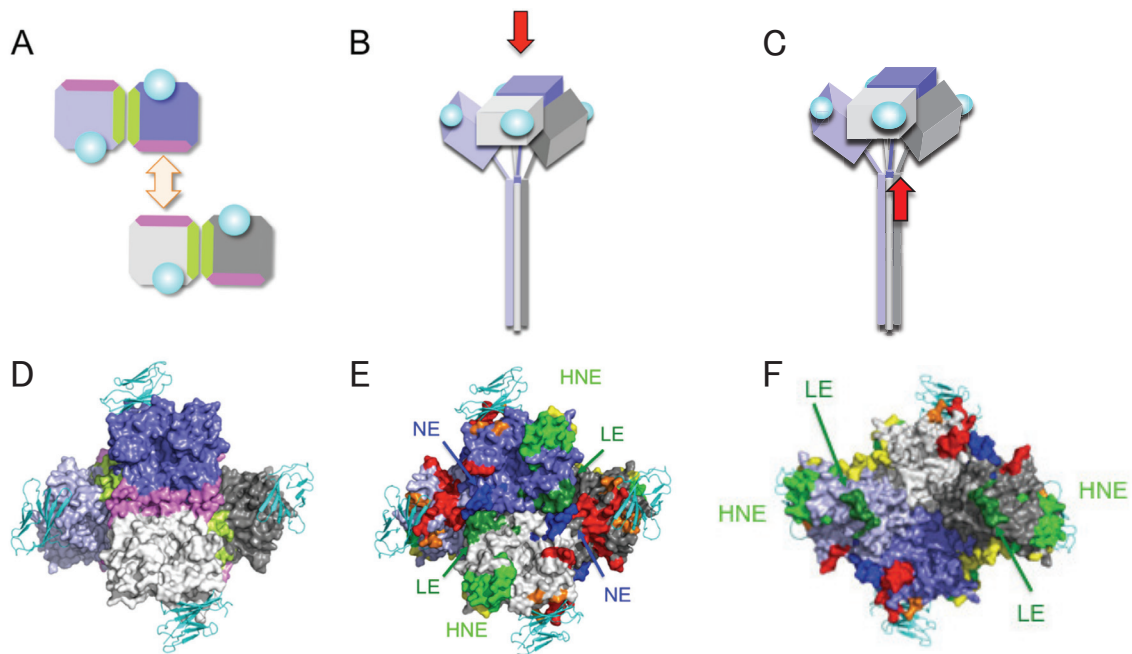


図5 Hタンパク質ヘッドドメイン4量体の構造とエピトープ

2つの2量体のうち1つの2量体を濃淡の灰色、もう1つの2量体を濃淡の紫色で示している。(A) Hタンパク質ヘッドドメイン4量体の模式図。水色の丸はSLAM、黄緑色は2量体を形成するアミノ酸、ピンクは4量体を形成するアミノ酸を示している。Hタンパク質は非対称な4量体であるためピンクのアミノ酸は2つの構造的意味を持つことが分かる。(B) Hタンパク質4量体の模式図。赤の矢印の方向から見た図がDとE。(C) Hタンパク質4量体の模式図。赤の矢印の方向から見た図がF。(D) Hタンパク質ヘッドドメイン4量体。色はAと同じ表し方。SLAMはリボンモデルで示している。(E) Dと同じ図にエピトープを表示した図。NEとLEが4量体を形成する領域(A, Dのピンク)にあることが分かる。(F) ヘッドドメイン4量体をストーク側から見た構造。LEがヘッドドメインの底面にあることが分かる。(Tahara et al.: *Viruses* 2016,8(8)⁸¹)より改変)

と考えられており、この構造変化がFタンパク質による膜融合を引き起こす為に重要だと考えられている。NEは2量体同士の結合領域に存在することから、NEに対する抗体はHタンパク質4量体の高次構造変化を阻害すると考えられている⁵⁵⁾(図5)。

⑤ Loop epitope (LE) (図4, 図5 緑色)

アミノ酸309-318からなるループ構造をとるエピトープで、RBSからは遠い。そのため、ここに結合する抗体は、レセプター結合を阻害しない⁷⁸⁾。4量体上にある2つのLEはHタンパク質ヘッドドメインの底面に位置している(図5)。この場所はFタンパク質と相互作用していると予想される場所である(図3)。LEを認識する抗体はHタンパク質-Fタンパク質の複合体の形成を阻害する⁷⁸⁾。また、残りの2つのLEは2量体同士の結合部位に位置している(図5)。よってLEを認識する抗体はHタンパク質の4量体形成も阻害する⁸⁸⁾。このようにLEを形成するアミノ酸は2つの役割を持っているので変異を許容することが難しく、LEを認識する抗体からのエスケープ変異(Q311R変異をHタンパク質に持つウイルス)は増殖

能が大幅に低下する⁷⁸⁾。このことが、LEが変異に乏しいエピトープとして保存されている理由であると考えられる。

以上で述べた点をまとめると、麻疹ウイルスHタンパク質の以下の2つの特徴が単一血清型を説明する分子基盤になっている。(1) タンパク質という大きな分子をレセプターとして用いること。(2) 非対称な4量体(a dimer of dimers)であるため、同じアミノ酸が2種類の役割を持つこと。これらのことから構造的・機能的にアミノ酸変化を許容できない多くの領域がエピトープになっており、抗原性の変化が起こらず、約60年前の株から作られたワクチンが、現在の流行株に対しても全く変わらず有効である理由であろう。

抗ウイルス薬

ワクチン接種を徹底し抗体陽性率を95%以上に保つことで、日本では麻疹排除状態を達成し(2015年3月にWHO麻疹排除地域認定委員会によって認定された)、現在もその状態を維持している。しかし、毎年海外から麻疹

ウイルスが輸入され、孤発例や小規模な集団感染が繰り返して発生している。先進国でもワクチン接種を受けていない人が一定数以上存在すると、麻疹排除状態を維持することは困難である。交通網の発達した現代では、世界的に麻疹排除が進まない限り、麻疹の脅威は無くならない。麻疹排除状態を維持するため、さらには世界から麻疹を根絶する為にはワクチンに加えて、抗ウイルス薬の開発が重要であろう⁸⁹⁾ (麻疹の「排除 elimination」とは、特定の地域や国においてウイルスの伝播が遮断された状態を指し、一方、「根絶 eradication」とは、ウイルスそのものが世界中から無くなった状態をいう)。抗ウイルス薬があれば、麻疹患者と接触した人に、発症後早期に服用させ、軽症化または早期に治癒させることにより、更なる集団感染を阻止することもできる。また、既に病態が進んだ患者に対しても、死亡率を下げるのが期待できる。さらに、麻疹ウイルス感染の数年後に発症する SSPE や Measles virus inclusion body encephalitis (MIBE) といった、ウイルスが脳、神経系で増殖する予後不良の病気の治療薬として期待できる。市販されているものは未だに無いが、現在 2 種の抗ウイルス薬が、モルビリウイルス感染症全般に対して有効であることが、動物モデルで示されている⁹⁰⁾。1 つは膜融合阻害剤で、もう一つはウイルスポリメラーゼ阻害剤である。薬剤耐性ウイルスの出現を抑制する為に 2 種混合で用いることが考えられている。膜融合阻害剤は F タンパク質に対するものが報告されている。図 2 で示した通り、F タンパク質の prefusion form で離れていた HRA と HRB が postfusion form では結合し 6HB を形成することが膜融合には重要である。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の gp41 など、多くのウイルスの融合タンパク質で示されていると同様に、麻疹ウイルスの場合も HRA または HRB を構成するアミノ酸からなるペプチドが 6HB の形成を阻害し、強力に膜融合を阻害する⁹¹⁻⁹⁸⁾。コレステロールを付加したペプチドがニパウイルスのマウス感染実験で効果を示している⁹⁹⁾。さらに麻疹ウイルス脳炎モデルマウスでもウイルスの脳での増殖阻害効果を示している⁹⁰⁾。皮下注射でも経鼻投与でも脳血液関門を超えて効果を示したことから、SSPE や MIBE 治療薬として期待されている。

さらに、膜融合を阻害する低分子化合物 AS-48 も開発されている¹⁰⁰⁾。CDV にも効果があることからモルビリウイルス全般に対する抗ウイルス薬となる可能性がある¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。AS-48 は F タンパク質の prefusion form を安定化することで構造変化を抑え、膜融合を阻害する。ただし、培養細胞実験でしか効果を示しておらず、耐性ウイルスが簡単に出現するなどの問題点があるので、アナログの開発などが必要である¹⁰⁴⁾。

おわりに

麻疹ウイルス感染については、主要なレセプターの同定

によって体内での感染増幅経路が明らかとなった。一方、分子レベルでのウイルス感染機構については、複数のモデルが提唱されている。近年、さらに進んだ結晶構造解析や顕微鏡解析技術を用いて、膜融合に至るより詳細な分子メカニズムの解明が期待される。それにより、レセプター結合阻害剤だけでなく、膜融合阻害剤の合理的開発が可能になると考えられる。また、本稿では誌面の制限上取り上げられなかったが、ウイルスポリメラーゼの構造、機能解析も重要な課題である。ウイルスポリメラーゼはウイルスの増殖に必須であり、一方、宿主細胞には存在しない酵素であるので、重要な抗ウイルス剤のターゲットである。

利益相反開示について

本稿に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Moss, W. J., and D. E. Griffin. 2006. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* **4**:900-908.
- 2) Mina, M. J., C. J. Metcalf, R. L. de Swart, A. D. Osterhaus, and B. T. Grenfell. 2015. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* **348**:694-699.
- 3) Budka, H., S. Urbanits, P. P. Liberski, S. Eichinger, and T. Popow-Kraupp. 1996. Subacute measles virus encephalitis: a new and fatal opportunistic infection in a patient with AIDS. *Neurology* **46**:586-587.
- 4) Simons, E., M. Ferrari, J. Fricks, K. Wannemuehler, A. Anand, A. Burton, and P. Strebel. 2012. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. *Lancet* **379**: 2173-2178.
- 5) Butler, D. 2015. Measles by the numbers: A race to eradication. *Nature* **518**:148-149.
- 6) Kupferschmidt, K. 2012. Public health. Europe's embarrassing problem. *Science* **336**:406-407.
- 7) Sammons, J. S. 2014. Responding to measles in the postelimination era. *Annals of internal medicine* **161**: 842.
- 8) Sanders, R., A. Dabbagh, and D. Featherstone. 2011. Risk analysis for measles reintroduction after global certification of eradication. *J Infect Dis* **204** Suppl **1**: S71-77.
- 9) Bellini, W. J., and P. A. Rota. 2011. Biological feasibility of measles eradication. *Virus Res* **162**:72-79.
- 10) Tatsuo, H., N. Ono, K. Tanaka, and Y. Yanagi. 2000. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* **406**:893-897.
- 11) Noyce, R. S., D. G. Bondre, M. N. Ha, L. T. Lin, G. Sisson, M. S. Tsao, and C. D. Richardson. 2011. Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus. *PLoS Pathog* **7**:e1002240.
- 12) Takeda, M., M. Tahara, N. Nagata, and F. Seki. 2011. Wild-type measles virus is intrinsically dual-tropic. *Frontiers in Microbiology* **2**:279.

- 13) **Muhlebach, M. D., M. Mateo, P. L. Sinn, S. Prufer, K. M. Uhlig, V. H. Leonard, C. K. Navaratnarajah, M. Frenzke, X. X. Wong, B. Sawatsky, S. Ramachandran, P. B. McCray, Jr., K. Cichutek, V. von Messling, M. Lopez, and R. Cattaneo.** 2011. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature* **480**:530-533.
- 14) **Lemon, K., R. D. de Vries, A. W. Mesman, S. McQuaid, G. van Amerongen, S. Yuksel, M. Ludlow, L. J. Rennick, T. Kuiken, B. K. Rima, T. B. Geijtenbeek, A. D. Osterhaus, W. P. Duprex, and R. L. de Swart.** 2011. Early target cells of measles virus after aerosol infection of non-human primates. *PLoS Pathog* **7**:e1001263.
- 15) **Leonard, V. H., G. Hodge, J. Reyes-Del Valle, M. B. McChesney, and R. Cattaneo.** 2010. Measles virus selectively blind to signaling lymphocytic activation molecule (SLAM; CD150) is attenuated and induces strong adaptive immune responses in rhesus monkeys. *J Virol* **84**:3413-3420.
- 16) **Leonard, V. H., P. L. Sinn, G. Hodge, T. Miest, P. Devaux, N. Oezguen, W. Braun, P. B. McCray, M. B. McChesney, and R. Cattaneo.** 2008. 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*.
- 17) **Tahara, M., M. Takeda, Y. Shirogane, T. Hashiguchi, S. Ohno, and Y. Yanagi.** 2008. Measles virus infects both polarized epithelial and immune cells by using distinctive receptor-binding sites on its hemagglutinin. *J Virol* **82**:4630-4637.
- 18) **Erlenhofer, C., W. Duprex, B. Rima, V. ter Meulen, and J. Schneider-Schaulies.** 2002. Analysis of receptor (CD46, CD150) usage by measles virus. *J. Gen. Virol.* **83**:1431-1436.
- 19) **Tahara, M., M. Takeda, F. Seki, T. Hashiguchi, and Y. Yanagi.** 2007. Multiple amino acid substitutions in hemagglutinin are necessary for wild-type measles virus to acquire the ability to use receptor CD46 efficiently. *J Virol* **81**:2564-2572.
- 20) **Dorig, R. E., A. Marcil, A. Chopra, and C. D. Richardson.** 1993. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* **75**:295-305.
- 21) **Buckland, R., and T. F. Wild.** 1997. Is CD46 the receptor for measles virus? *Virus Res.* **48**:1-9.
- 22) **Tahara, M., and M. Takeda.** 2011. [Two different receptors for wild type measles virus]. *Uirusu* **61**:249-255.
- 23) **Plempner, R. K., A. L. Hammond, and R. Cattaneo.** 2001. Measles virus envelope glycoproteins hetero-oligomerize in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* **276**:44239-44246.
- 24) **Lamb, R. A., and G. D. Parks.** 2007. Paramyxoviridae: the viruses and their replication., p. 1449-1496. *In* D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.), *Fields Virology*, 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 25) **Moll, M., H. D. Klenk, and A. Maisner.** 2002. Importance of the cytoplasmic tails of the measles virus glycoproteins for fusogenic activity and the generation of recombinant measles viruses. *J Virol* **76**:7174-7186.
- 26) **Paterson, R. G., C. J. Russell, and R. A. Lamb.** 2000. Fusion protein of the paramyxovirus SV5: destabilizing and stabilizing mutants of fusion activation. *Virology* **270**:17-30.
- 27) **Waning, D. L., C. J. Russell, T. S. Jardetzky, and R. A. Lamb.** 2004. Activation of a paramyxovirus fusion protein is modulated by inside-out signaling from the cytoplasmic tail. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**:9217-9222.
- 28) **Tahara, M., M. Takeda, and Y. Yanagi.** 2007. Altered interaction of the matrix protein with the cytoplasmic tail of hemagglutinin modulates measles virus growth by affecting virus assembly and cell-cell fusion. *J Virol* **81**.
- 29) **Tahara, M., M. Takeda, and Y. Yanagi.** 2005. Contributions of matrix and large protein genes of the measles virus Edmonston strain to growth in cultured cells as revealed by recombinant viruses. *J Virol* **79**:15218-15225.
- 30) **Cattaneo, R., A. Schmid, G. Rebmann, K. Baczeko, V. Ter Meulen, W. J. Bellini, S. Rozenblatt, and M. A. Billeter.** 1986. Accumulated measles virus mutations in a case of subacute sclerosing panencephalitis: interrupted matrix protein reading frame and transcription alteration. *Virology* **154**:97-107.
- 31) **Cattaneo, R., A. Schmid, D. Eschle, K. Baczeko, V. ter Meulen, and M. A. Billeter.** 1988. Biased hypermutation and other genetic changes in defective measles viruses in human brain infections. *Cell* **55**:255-265.
- 32) **Wong, T. C., M. Ayata, S. Ueda, and A. Hirano.** 1991. Role of biased hypermutation in evolution of subacute sclerosing panencephalitis virus from progenitor acute measles virus. *J Virol* **65**:2191-2199.
- 33) **Baczeko, K., J. Lampe, U. G. Liebert, U. Brinckmann, V. ter Meulen, I. Pardowitz, H. Budka, S. L. Cosby, S. Isserte, and B. K. Rima.** 1993. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology* **197**:188-195.
- 34) **Schmid, A., P. Spielhofer, R. Cattaneo, K. Baczeko, V. ter Meulen, and M. A. Billeter.** 1992. Subacute sclerosing panencephalitis is typically characterized by alterations in the fusion protein cytoplasmic domain of the persisting measles virus. *Virology* **188**:910-915.
- 35) **Watanabe, S., Y. Shirogane, S. O. Suzuki, S. Ikegame, R. Koga, and Y. Yanagi.** 2013. Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters. *J Virol* **87**:2648-2659.
- 36) **Watanabe, S., S. Ohno, Y. Shirogane, S. O. Suzuki, R. Koga, and Y. Yanagi.** 2015. Measles virus mutants possessing the fusion protein with enhanced fusion activity spread effectively in neuronal cells, but not in other cells, without causing strong cytopathology. *J Virol* **89**:2710-2717.
- 37) **Yin, H. S., R. G. Paterson, X. Wen, R. A. Lamb, and T. S. Jardetzky.** 2005. Structure of the uncleaved ectodomain of the paramyxovirus (hPIV3) fusion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**:9288-9293.

- 38) **Yin, H. S., X. Wen, R. G. Paterson, R. A. Lamb, and T. S. Jardetzky.** 2006. Structure of the parainfluenza virus 5 F protein in its metastable, prefusion conformation. *Nature* **439**:38-44.
- 39) **Plattet, P., L. Alves, M. Herren, and H. C. Aguilar.** 2016. Measles virus fusion protein: structure, function and inhibition. *Viruses* **8**:112.
- 40) **Plempner, R. K., A. L. Hammond, and R. Cattaneo.** 2000. Characterization of a region of the measles virus hemagglutinin sufficient for its dimerization. *J Virol* **74**: 6485-6493.
- 41) **Yuan, P., K. A. Swanson, G. P. Leser, R. G. Paterson, R. A. Lamb, and T. S. Jardetzky.** 2011. Structure of the Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase (HN) ectodomain reveals a four-helix bundle stalk. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**:14920-14925.
- 42) **Welch, B. D., P. Yuan, S. Bose, C. A. Kors, R. A. Lamb, and T. S. Jardetzky.** 2013. Structure of the parainfluenza virus 5 (PIV5) hemagglutinin-neuraminidase (HN) ectodomain. *PLoS Pathog* **9**:e1003534.
- 43) **Bose, S., T. S. Jardetzky, and R. A. Lamb.** 2015. Timing is everything: Fine-tuned molecular machines orchestrate paramyxovirus entry. *Virology* **479-480**:518-531.
- 44) **Connolly, S. A., G. P. Leser, T. S. Jardetzky, and R. A. Lamb.** 2009. Bimolecular complementation of paramyxovirus fusion and hemagglutinin-neuraminidase proteins enhances fusion: implications for the mechanism of fusion triggering. *J Virol* **83**:10857-10868.
- 45) **Aguilar, H. C., K. A. Matreyek, D. Y. Choi, C. M. Filone, S. Young, and B. Lee.** 2007. Polybasic KKR motif in the cytoplasmic tail of Nipah virus fusion protein modulates membrane fusion by inside-out signaling. *J Virol* **81**:4520-4532.
- 46) **Aguilar, H. C., Z. A. Ataman, V. Aspericueta, A. Q. Fang, M. Stroud, O. A. Negrete, R. A. Kammerer, and B. Lee.** 2009. A novel receptor-induced activation site in the Nipah virus attachment glycoprotein (G) involved in triggering the fusion glycoprotein (F). *J Biol Chem* **284**:1628-1635.
- 47) **Plattet, P., J. P. Langedijk, L. Zipperle, M. Vandeveld, C. Orvell, and A. Zurbriggen.** 2009. Conserved leucine residue in the head region of morbillivirus fusion protein regulates the large conformational change during fusion activity. *Biochemistry* **48**:9112-9121.
- 48) **Paterson, R. G., M. L. Johnson, and R. A. Lamb.** 1997. Paramyxovirus fusion (F) protein and hemagglutinin-neuraminidase (HN) protein interactions: intracellular retention of F and HN does not affect transport of the homotypic HN or F protein. *Virology* **237**:1-9.
- 49) **Brindley, M. A., M. Takeda, P. Plattet, and R. K. Plempner.** 2012. Triggering the measles virus membrane fusion machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: E3018-3027.
- 50) **Ader, N., M. Brindley, M. Avila, C. Orvell, B. Horvat, G. Hiltensperger, J. Schneider-Schaulies, M. Vandeveld, A. Zurbriggen, R. K. Plempner, and P. Plattet.** 2013. Mechanism for active membrane fusion triggering by morbillivirus attachment protein. *J Virol* **87**:314-326.
- 51) **Chan, Y. P., M. Lu, S. Dutta, L. Yan, J. Barr, M. Flora, Y. R. Feng, K. Xu, D. B. Nikolov, L. F. Wang, G. Skiniotis, and C. C. Broder.** 2012. Biochemical, conformational, and immunogenic analysis of soluble trimeric forms of henipavirus fusion glycoproteins. *J Virol* **86**:11457-11471.
- 52) **Heminway, B. R., Y. Yu, and M. S. Galinski.** 1994. Paramyxovirus mediated cell fusion requires co-expression of both the fusion and hemagglutinin-neuraminidase glycoproteins. *Virus Res* **31**:1-16.
- 53) **Hu, X. L., R. Ray, and R. W. Compans.** 1992. Functional interactions between the fusion protein and hemagglutinin-neuraminidase of human parainfluenza viruses. *J Virol* **66**:1528-1534.
- 54) **Morrison, T., C. McQuain, and L. McGinnes.** 1991. Complementation between avirulent Newcastle disease virus and a fusion protein gene expressed from a retrovirus vector: requirements for membrane fusion. *J Virol* **65**:813-822.
- 55) **Hashiguchi, T., T. Ose, M. Kubota, N. Maita, J. Kamishikiryo, K. Maenaka, and Y. Yanagi.** 2011. Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM. *Nat Struct Mol Biol* **18**:135-141.
- 56) **Lee, J. K., A. Prussia, T. Paal, L. K. White, J. P. Snyder, and R. K. Plempner.** 2008. Functional interaction between paramyxovirus fusion and attachment proteins. *J Biol Chem* **283**:16561-16572.
- 57) **Deng, R., Z. Wang, A. M. Mirza, and R. M. Iorio.** 1995. Localization of a domain on the paramyxovirus attachment protein required for the promotion of cellular fusion by its homologous fusion protein spike. *Virology* **209**:457-469.
- 58) **Deng, R., A. M. Mirza, P. J. Mahon, and R. M. Iorio.** 1997. Functional chimeric HN glycoproteins derived from Newcastle disease virus and human parainfluenza virus-3. *Archives of virology. Supplementum* **13**: 115-130.
- 59) **Tanabayashi, K., and R. W. Compans.** 1996. Functional interaction of paramyxovirus glycoproteins: identification of a domain in Sendai virus HN which promotes cell fusion. *J Virol* **70**:6112-6118.
- 60) **Wang, Z., A. M. Mirza, J. Li, P. J. Mahon, and R. M. Iorio.** 2004. An oligosaccharide at the C-terminus of the F-specific domain in the stalk of the human parainfluenza virus 3 hemagglutinin-neuraminidase modulates fusion. *Virus Res* **99**:177-185.
- 61) **Tsurudome, M., M. Kawano, T. Yuasa, N. Tabata, M. Nishio, H. Komada, and Y. Ito.** 1995. Identification of regions on the hemagglutinin-neuraminidase protein of human parainfluenza virus type 2 important for promoting cell fusion. *Virology* **213**:190-203.
- 62) **Ader, N., M. A. Brindley, M. Avila, F. C. Origgi, J. P. Langedijk, C. Orvell, M. Vandeveld, A. Zurbriggen, R. K. Plempner, and P. Plattet.** 2012. Structural Rearrangements of the central region of the morbillivirus attachment protein stalk domain trigger F protein refolding for membrane fusion. *J Biol Chem*.
- 63) **Apte-Sengupta, S., C. K. Navaratnarajah, and R. Cattaneo.** 2013. Hydrophobic and charged residues in the central segment of the measles virus hemagglutinin

- stalk mediate transmission of the fusion-triggering signal. *J Virol* **87**:10401-10404.
- 64) **Navaratnarajah, C. K., S. Kumar, A. Generous, S. Apte-Sengupta, M. Mateo, and R. Cattaneo.** 2014. The measles virus hemagglutinin stalk: structures and functions of the central fusion activation and membrane-proximal segments. *J Virol* **88**:6158-6167.
 - 65) **Navaratnarajah, C. K., Q. Rosemarie, and R. Cattaneo.** 2015. A structurally unresolved head segment of defined length favors proper measles virus hemagglutinin tetramerization and efficient membrane fusion triggering. *J Virol* **90**:68-75.
 - 66) **Bose, S., A. Zokarkar, B. D. Welch, G. P. Leser, T. S. Jardetzky, and R. A. Lamb.** 2012. Fusion activation by a headless parainfluenza virus 5 hemagglutinin-neuraminidase stalk suggests a modular mechanism for triggering. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**:E2625-2634.
 - 67) **Bose, S., A. S. Song, T. S. Jardetzky, and R. A. Lamb.** 2014. Fusion activation through attachment protein stalk domains indicates a conserved core mechanism of paramyxovirus entry into cells. *J Virol* **88**:3925-3941.
 - 68) **Brindley, M. A., R. Suter, I. Schestak, G. Kiss, E. R. Wright, and R. K. Plemper.** 2013. A stabilized headless measles virus attachment protein stalk efficiently triggers membrane fusion. *J Virol* **87**:11693-11703.
 - 69) **Liu, Q., J. A. Stone, B. Bradel-Tretheway, J. Dabundo, J. A. Benavides Montano, J. Santos-Montanez, S. B. Biering, A. V. Nicola, R. M. Iorio, X. Lu, and H. C. Aguilar.** 2013. Unraveling a three-step spatiotemporal mechanism of triggering of receptor-induced Nipah virus fusion and cell entry. *PLoS Pathog* **9**:e1003770.
 - 70) **Ader-Ebert, N., M. Khosravi, M. Herren, M. Avila, L. Alves, F. Bringolf, C. Orvell, J. P. Langedijk, A. Zurbriggen, R. K. Plemper, and P. Plattet.** 2015. Sequential conformational changes in the morbillivirus attachment protein initiate the membrane fusion process. *PLoS Pathog* **11**:e1004880.
 - 71) **Apte-Sengupta, S., S. Negi, V. H. Leonard, N. Oezguen, C. K. Navaratnarajah, W. Braun, and R. Cattaneo.** 2012. Base of the measles virus fusion trimer head receives the signal that triggers membrane fusion. *J Biol Chem* **287**:33026-33035.
 - 72) **Bose, S., C. M. Heath, P. A. Shah, M. Alayyoubi, T. S. Jardetzky, and R. A. Lamb.** 2013. Mutations in the parainfluenza virus 5 fusion protein reveal domains important for fusion triggering and metastability. *J Virol* **87**:13520-13531.
 - 73) **Paal, T., M. A. Brindley, C. St Clair, A. Prussia, D. Gaus, S. A. Krumm, J. P. Snyder, and R. K. Plemper.** 2009. Probing the spatial organization of measles virus fusion complexes. *J Virol* **83**:10480-10493.
 - 74) **de Swart, R. L., S. Yuksel, and A. D. Osterhaus.** 2005. Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *J Virol* **79**:11547-11551.
 - 75) **Bouche, F. B., O. T. Ertl, and C. P. Muller.** 2002. Neutralizing B cell response in measles. *Viral Immunol* **15**: 451-471.
 - 76) **de Swart, R. L., S. Yuksel, C. N. Langerijs, C. P. Muller, and A. D. Osterhaus.** 2009. Depletion of measles virus glycoprotein-specific antibodies from human sera reveals genotype-specific neutralizing antibodies. *J Gen Virol* **90**:2982-2989.
 - 77) **Ertl, O. T., D. C. Wenz, F. B. Bouche, G. A. Berbers, and C. P. Muller.** 2003. Immunodominant domains of the Measles virus hemagglutinin protein eliciting a neutralizing human B cell response. *Arch Virol* **148**:2195-2206.
 - 78) **Tahara, M., Y. Ito, M. A. Brindley, X. Ma, J. He, S. Xu, H. Fukuhara, K. Sakai, K. Komase, P. A. Rota, R. K. Plemper, K. Maenaka, and M. Takeda.** 2013. Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein. *J Virol* **87**:666-675.
 - 79) **Kubota, M., K. Takeuchi, S. Watanabe, S. Ohno, R. Matsuoka, D. Kohda, S. I. Nakakita, H. Hiramatsu, Y. Suzuki, T. Nakayama, T. Terada, K. Shimizu, N. Shimizu, M. Shiroishi, Y. Yanagi, and T. Hashiguchi.** 2016. Trisaccharide containing alpha2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**:11579-11584.
 - 80) **Finsterbusch, T., A. Wolbert, I. Deitemeier, K. Meyer, M. M. Mosquera, A. Mankertz, and S. Santibanez.** 2009. Measles viruses of genotype H1 evade recognition by vaccine-induced neutralizing antibodies targeting the linear haemagglutinin noose epitope. *J Gen Virol* **90**: 2739-2745.
 - 81) **Tahara, M., J. P. Burckert, K. Kanou, K. Maenaka, C. P. Muller, and M. Takeda.** 2016. Measles virus hemagglutinin protein epitopes: the basis of antigenic stability. *Viruses* **8**.
 - 82) **Tahara, M., S. Ohno, K. Sakai, Y. Ito, H. Fukuhara, K. Komase, M. A. Brindley, P. A. Rota, R. K. Plemper, K. Maenaka, and M. Takeda.** 2013. The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope. *J Virol* **87**:3583-3586.
 - 83) **Hu, A., R. Cattaneo, S. Schwartz, and E. Norrby.** 1994. Role of N-linked oligosaccharide chains in the processing and antigenicity of measles virus haemagglutinin protein. *J Gen Virol* **75** (Pt 5):1043-1052.
 - 84) **Hashiguchi, T., M. Kajikawa, N. Maita, M. Takeda, K. Kuroki, K. Sasaki, D. Kohda, Y. Yanagi, and K. Maenaka.** 2007. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**:19535-19540.
 - 85) **Fournier, P., N. H. Brons, G. A. Berbers, K. H. Wiesmuller, B. T. Fleckenstein, F. Schneider, G. Jung, and C. P. Muller.** 1997. Antibodies to a new linear site at the topographical or functional interface between the haemagglutinin and fusion proteins protect against measles encephalitis. *J Gen Virol* **78** (Pt 6):1295-1302.
 - 86) **Zhang, X., G. Lu, J. Qi, Y. Li, Y. He, X. Xu, J. Shi, C. W. Zhang, J. Yan, and G. F. Gao.** 2012. Structure of measles virus hemagglutinin bound to its epithelial receptor nectin-4. *Nat Struct Mol Biol*.
 - 87) **Santiago, C., M. L. Celma, T. Stehle, and J. M. Casasnovas.** 2010. Structure of the measles virus hemaggluti-

- nin bound to the CD46 receptor. *Nat Struct Mol Biol* **17**:124-129.
- 88) **Nakashima, M., Y. Shirogane, T. Hashiguchi, and Y. Yanagi.** 2013. Mutations in the putative dimer-dimer interfaces of the measles virus hemagglutinin head domain affect membrane fusion triggering. *J Biol Chem* **288**:8085-8091.
- 89) **Plempner, R. K., and A. L. Hammond.** 2014. Synergizing vaccinations with therapeutics for measles eradication. *Expert opinion on drug discovery* **9**:201-214.
- 90) **Welsch, J. C., A. Talekar, C. Mathieu, A. Pessi, A. Moscona, B. Horvat, and M. Porotto.** 2013. Fatal measles virus infection prevented by brain-penetrant fusion inhibitors. *J Virol* **87**:13785-13794.
- 91) **Wild, C. T., D. C. Shugars, T. K. Greenwell, C. B. McDanal, and T. J. Matthews.** 1994. Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**:9770-9774.
- 92) **Jiang, S., K. Lin, N. Strick, and A. R. Neurath.** 1993. HIV-1 inhibition by a peptide. *Nature* **365**:113.
- 93) **Bossart, K. N., L. F. Wang, B. T. Eaton, and C. C. Broder.** 2001. Functional expression and membrane fusion tropism of the envelope glycoproteins of Hendra virus. *Virology* **290**:121-135.
- 94) **Bossart, K. N., L. F. Wang, M. N. Flora, K. B. Chua, S. K. Lam, B. T. Eaton, and C. C. Broder.** 2002. Membrane fusion tropism and heterotypic functional activities of the Nipah virus and Hendra virus envelope glycoproteins. *J Virol* **76**:11186-11198.
- 95) **Lambert, D. M., S. Barney, A. L. Lambert, K. Guthrie, R. Medinas, D. E. Davis, T. Bucy, J. Erickson, G. Merutka, and S. R. Petteway, Jr.** 1996. Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**:2186-2191.
- 96) **Joshi, S. B., R. E. Dutch, and R. A. Lamb.** 1998. A core trimer of the paramyxovirus fusion protein: parallels to influenza virus hemagglutinin and HIV-1 gp41. *Virology* **248**:20-34.
- 97) **Young, J. K., R. P. Hicks, G. E. Wright, and T. G. Morrison.** 1997. Analysis of a peptide inhibitor of paramyxovirus (NDV) fusion using biological assays, NMR, and molecular modeling. *Virology* **238**:291-304.
- 98) **Bossart, K. N., B. A. Mungall, G. Crameri, L. F. Wang, B. T. Eaton, and C. C. Broder.** 2005. Inhibition of Henipavirus fusion and infection by heptad-derived peptides of the Nipah virus fusion glycoprotein. *Virol J* **2**:57.
- 99) **Porotto, M., B. Rockx, C. C. Yokoyama, A. Talekar, I. Devito, L. M. Palermo, J. Liu, R. Cortese, M. Lu, H. Feldmann, A. Pessi, and A. Moscona.** 2010. Inhibition of Nipah virus infection in vivo: targeting an early stage of paramyxovirus fusion activation during viral entry. *PLoS Pathog* **6**:e1001168.
- 100) **Plempner, R. K., K. J. Erlandson, A. S. Lakdawala, A. Sun, A. Prussia, J. Boonsombat, E. Aki-Sener, I. Yalcin, I. Yildiz, O. Temiz-Arpaci, B. Tekiner, D. C. Liotta, J. P. Snyder, and R. W. Compans.** 2004. A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**:5628-5633.
- 101) **Plempner, R. K., J. Doyle, A. Sun, A. Prussia, L. T. Cheng, P. A. Rota, D. C. Liotta, J. P. Snyder, and R. W. Compans.** 2005. Design of a small-molecule entry inhibitor with activity against primary measles virus strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **49**:3755-3761.
- 102) **Sun, A., A. Prussia, W. Zhan, E. E. Murray, J. Doyle, L. T. Cheng, J. J. Yoon, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, R. W. Compans, D. C. Liotta, R. K. Plempner, and J. P. Snyder.** 2006. Nonpeptide inhibitors of measles virus entry. *J Med Chem* **49**:5080-5092.
- 103) **Singethan, K., G. Hiltensperger, S. Kendl, J. Wohlfahrt, P. Plattet, U. Holzgrabe, and J. Schneider-Schaulies.** 2010. N-(3-Cyanophenyl)-2-phenylacetamide, an effective inhibitor of morbillivirus-induced membrane fusion with low cytotoxicity. *J Gen Virol* **91**:2762-2772.
- 104) **Doyle, J., A. Prussia, L. K. White, A. Sun, D. C. Liotta, J. P. Snyder, R. W. Compans, and R. K. Plempner.** 2006. Two domains that control prefusion stability and transport competence of the measles virus fusion protein. *J Virol* **80**:1524-1536.

Measles Virus

Maino TAHARA, Makoto TAKEDA

Department of Virology III, National Institute of Infectious Diseases

Measles virus (MeV) is exceptionally contagious and still a major cause of death in child. However, recently significant progress towards the elimination of measles has been made through increased vaccination coverage of measles-containing vaccines. The hemagglutinin (H) protein of MeV interacts with a cellular receptor, and this interaction is the first step of infection. MeV uses two different receptors, signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) and nectin-4 expressed on immune cells and epithelial cells, respectively. The interactions of MeV with these receptors nicely explain the immune suppressive and high contagious properties of MeV. Binding of the H protein to a receptor triggers conformational changes in the fusion (F) protein, inducing fusion between viral and host plasma membranes for entry. The stalk region of the H protein plays a key role in the F protein-triggering. Recent studies of the H protein epitopes have revealed that the receptor binding site of the H protein constitutes a major neutralizing epitope. The interaction with two proteinaceous receptors probably imposes strong functional constraints on this epitope for amino acid changes. This would be a reason why measles vaccines, which are derived from MV strains isolated more than 60 years ago, are still highly effective against all MV strains currently circulating.

