

3. ポリオーマウイルス小胞体—細胞質逆行輸送機構の解析

井上 隆昌¹⁾

1) Department of Cell and Developmental Biology, University of Michigan Medical School, 109 Zina Pitcher Place, Ann Arbor, MI 48109, USA

ポリオーマウイルスはエンベロープを持たない小型二本鎖 DNA ウイルスである。エンドサイトーシスにより宿主細胞に侵入した後小胞体へと輸送され、小胞体のタンパク質の品質管理機構を巧みに利用し細胞質へと移行した後、細胞質から核内へ侵入し感染を成立させる。この原形質膜から小胞体を仲介して細胞質へ到達する感染経路は、ポリオーマウイルスに特異的である。小胞体から細胞質への移行はポリオーマウイルス感染を決定づけるステップでありながら、未だメカニズムの全容解明に至っていない。本稿では、ポリオーマウイルスが小胞体から細胞質へ逆行輸送される分子機構に関する知見について、サルポリオーマウイルスである SV40 を用いた研究結果を中心に解説する。

はじめに

ポリオーマウイルスはエンベロープを持たない二本鎖 DNA 腫瘍ウイルスであり、近年のシーケンス技術革新により人を含め様々な動物種にて多数のポリオーマウイルスが新規に同定されている¹⁾。この項では、主にヒト、サル及びマウスポリオーマウイルスに共通する性質について概論する。霊長類で初めて発見されたポリオーマウイルスは Simian virus 40 (SV40) であり、不活化したポリオワクチン中の混入物として 1960 年に発見された²⁾。これは、ポリオワクチンの製造のためにアカゲザルの腎臓細胞が利用されたことによる。過去に Simian vacuolating virus 40 とも呼称されたが、これは感染細胞に液胞 (vacuole) の形成を誘導することによる。また International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) により、SV40 は *Macaca mulatta polyomavirus 1* と名付けられている³⁾。ポリオワクチンを介してヒトへ導入された SV40 が体内で増殖性感染を達成し疾病発生に関わるかどうか、大きな論争が続いているが、現在のところ SV40 が人の疾病発生に関わる確

固たる科学的根拠は発表されていない⁴⁾。ヒトポリオーマウイルスに関しては、1971 年に SV40 と非常に相同性の高い JC polyoma virus (JCPyV) と BK polyoma virus (BKPyV) が初めに報告され、現在までに 14 種が報告されており、このうち約半数のヒトポリオーマウイルスが疾病の発症に関与することが示唆されている⁵⁻¹⁴⁾。疫学調査によると、大多数の人が幼少期に初感染を経験し、成人以降においてもヒトポリオーマウイルスを体内に保持しうることが報告されている^{15,16)}。例えば、BKPyV は最も蔓延しているヒトポリオーマウイルスであり、80% 以上の成人が seropositive である¹⁵⁾。このように大多数の人が経験するヒトポリオーマウイルスの感染は、健康人にとって不顕性であるが、免疫抑制または不全下において活性化される¹⁶⁾。例えば、BKPyV は、腎臓移植に伴う免疫抑制剤の使用により、移植された腎臓にて再活性化し、移植腎機能障害 (BK ウイルス腎症) を発症させ、場合によっては移植腎機能の重篤な不全に繋がる^{7,16,17)}。また、JCPyV は、免疫抑制剤や AIDS 等による免疫不全下において、脳内のオリゴデンドロサイトに感染し脱髄病巣をきたす (進行性多巣性白質脳症)^{10,16,18)}。特筆すべきは、2008 年に皮膚組織中の悪性腫瘍化したメルケル細胞中の染色体から発見された Merkel cell polyomavirus (MCPyV) である⁶⁾。MCPyV がコードする遺伝子産物は形質転換能を保持していることから^{19,20)}、MCPyV がメルケル細胞の癌化に関与することが強く示唆されている。このようにヒトポリオーマウイルスは様々な疾患の発症に関わるが、残念なことにいずれの疾患に対しても有効となる治療方法は確立されていない。

連絡先

Department of Cell and Developmental Biology,
University of Michigan Medical School,
109 Zina Pitcher Place, Ann Arbor, MI 48109, USA
Tel: +1-734-764-4201
Email: inouet@umich.edu

ポリオーマウイルスの外殻構造（キャプシド）は、メジャーキャプシドタンパク質と呼ばれる VP1 タンパク質から構成される。VP1 は五量体（VP 1 ペンタマー）を形成し、さらに 72 個の VP1 ペンタマーが直径約 45 nm の粒子を構成する^{21,22}。VP1 ペンタマー間に存在する 3 種の相互作用が、ポリオーマウイルスの粒子形成に寄与する^{21,22}。一つ目がジスルフィド結合であり、VP1 ペンタマー間に存在するジスルフィド結合は、ポリオーマウイルスキャプシド全体に網目のように張り巡らされている。二つ目にはカルシウムイオンであり、VP1 ペンタマー間で配位されている。ポリオーマウイルスを還元剤である DTT とカルシウムキレート剤である EGTA 存在下でインキュベートすることによって、VP1 ペンタマーは解離する²³。三つ目が VP1 のカルボキシ末端である。カルボキシ末端の約 60 アミノ酸は VP1 ペンタマーから突出するアームとして存在し、隣接する VP1 ペンタマーに侵入し強固に結合する。メジャーキャプシドタンパク質 VP1 の他に、VP2 及び VP3 と呼ばれるマイナーキャプシドタンパク質がポリオーマウイルスキャプシド中に存在する²⁴⁻²⁶。VP2 または VP3 のいずれか 1 分子が、VP1 ペンタマーに裏打ちするように結合し、1 粒子中に VP2 は約 20 分子、VP3 は約 50 分子、それぞれ内包される²⁵。VP2 または VP3 のいずれか、もしくは両分子を欠損する変異体ウイルスの感染効率は著しく低下することから、VP2 と VP3 がウイルス感染成立に重要であると考えられている²⁷⁻²⁹。興味深いことに、MCPyV は VP2 のみを発現することが報告されており³⁰、VP2 と VP3 を持つポリオーマウイルスの感染経路との類似・相違点を検討する研究が今後必要となるだろう。

このようなポリオーマウイルスキャプシドには、哺乳類種では、約 5kbp の二本鎖 DNA が内包されている。遺伝子産物は Early（前期）と Late（後期）産物に大別され、前期遺伝子産物には Large T antigen と Small T antigen がある^{5,16}。これら二つの遺伝子産物のほか、Middle T antigen や Alternate frame of the Large T Open reading frame (ALTO) を発現するポリオーマウイルスも存在する^{1,31}。前期遺伝子産物はウイルスゲノムの複製及び後期遺伝子の転写を促進するほか、形質転換に関わることから、MCPyV のゲノムにコードされる初期遺伝子に関して、活発な研究が行われている。一方、後期遺伝子にはキャプシドタンパク質のほか、非構造タンパク質である Agnoprotein と VP4 が存在し、これら二つの非構造タンパク質は子孫ウイルスの細胞外放出に重要であることが報告されている³²⁻³⁴。SV40 と BKPyV において、非構造タンパク質である VP4 は子孫ウイルスの細胞外放出に不必要であるという報告もあり^{35,36}、VP4 の重要性については未だ決着は着いていない。

ポリオーマウイルス感染経路

ポリオーマウイルスの細胞レベルにおける細胞感染経路

の解析において、SV40 は主にモデルポリオーマウイルスとして利用されてきた。これは、SV40 が CV-1 細胞のようなサル腎臓細胞株にて高い感染効率・増幅率を示す為である。SV40 及び一部のポリオーマウイルスは細胞表面上の存在する糖脂質であるガングリオサイド分子をエンターレセプターとして認識し^{37,38}、エンドサイトーシスにより細胞内部へ侵入した後、初期エンドソームへと輸送される。過去に SV40 がカベオラの癒合により形成されるカベオソームと呼ばれる細胞小器官に輸送されることが Helenius 研究室から報告されたが³⁹、カベオソームは実験的なアーティファクトであり、過剰発現したカベオラ構成タンパク質を含んだエンドソームを見間違っただけであること、SV40 が実際にエンドソームを経由することが同じく Helenius 研究室から報告されている⁴⁰⁻⁴²。初期エンドソームが後期エンドソームへと成熟した後に、ポリオーマウイルスは直接（ゴルジ体を介さずに）小胞体へと輸送される^{42,43}。小胞体より逆行輸送により細胞質へ到達した後、おそらく Nuclear pore complex (NPC) を通じて核内へ移行し⁴⁴、核内へ到達したゲノムより初期遺伝子を発現した後、ゲノム複製を開始し子孫ウイルスを産生する。本稿では SV40 をモデルとして用いた実験から明らかとなりつつあるポリオーマウイルスの小胞体から細胞質への逆行輸送の機序について、宿主因子の役割を中心に概説する。

SV40 は小胞体膜を穿孔し細胞質へ到達する

筆者が SV40 を用いてポリオーマウイルスの小胞体へ到達後の感染経路について解析を始めた当初、二つの異なる経路が提唱されていた。一つ目の経路は、試験管内での実験を基にした小胞体から核内へ直接移行する経路である⁴⁵。二つ目は、小胞体から細胞質へ逆行輸送した後、細胞質から核内へ移行する経路である⁴⁶。一つ目の小胞体から核へ直接移行する経路は、SV40 に対する抗体を感染細胞の細胞質へ直接マイクロインジェクションした時に感染が阻害されるという過去の報告⁴⁷、SV40 が NPC を介して核内へ移行するという過去のモデル⁴⁴、それぞれに相反していた。一方で、細胞質へ逆行輸送した後、核内へ移行するモデルは、SV40 の核移行に関する過去の報告を矛盾なく説明する。さらに、小胞体は小胞体関連分解 (Endoplasmic reticulum-associated protein degradation: ERAD) と呼ばれるタンパク質品質管理機構を備え、小胞体内でミスフォールドしたタンパク質は小胞体中のシャペロンによる認識の後、小胞体膜を越えて細胞質へ逆行輸送され、細胞質内に存在するプロテアソームにより分解される。SV40 を含めた複数のポリオーマウイルスの感染がこの ERAD に関連するタンパク質に依存することも報告され始めていた⁴⁸⁻⁵⁰。また、ポリオーマウイルスと同じくエンベロープを持たないアデノウイルス、レオウイルス、ロタウイルスがエンドソーム膜を穿孔し細胞質へ到達することが報告

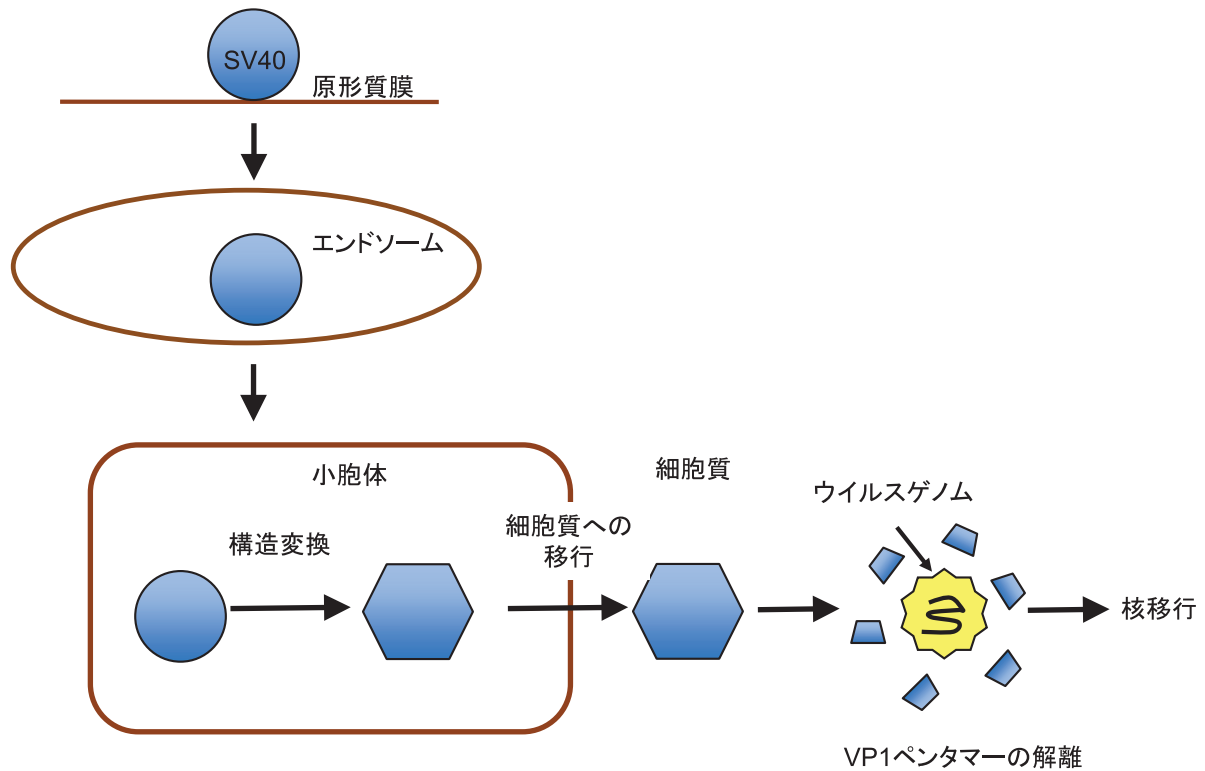


図1 SV40の小胞体から細胞質へ至る逆行輸送の概略

されていた⁵¹⁻⁵⁴⁾。これらの報告を基に、筆者達は、SV40が小胞体中のタンパク質の品質管理機構をハイジャックすることにより、小胞体膜を穿孔し細胞質へ到達するというモデルを打ち立てた。筆者達はこのモデルを証明する為、SV40が小胞体膜を穿孔し細胞質へ到着することをモニターする細胞ベースの評価系を構築した²⁹⁾。具体的には、SV40感染細胞を低濃度のジギトニンで処理し原形質膜のみを選択的に透過させ、遠心により膜画分と細胞質画分を分離した後、細胞質中のSV40の存在を調べる。この生化学的な細胞質分離方法により、SV40の全てのコンポーネント (VP1, VP2, VP3そしてゲノム) が細胞質中に検出された。このように検出されるSV40は小胞体への移行に依存的であり、小胞体へ移行する前の時間帯及び小胞体への輸送を阻害した時には、ごくわずかのSV40のコンポーネント (輸送小胞中のSV40) が検出された。これらの結果より、SV40が小胞体に輸送された後に細胞質へ到着すると結論づけた。細胞質中に検出されるVP1とSV40の感染 (初期遺伝子 Large T antigen の発現) には高い正の相関があり、小胞体から細胞質へ逆行輸送した後、細胞質から核内へ移行する経路がSV40の主な感染経路であることが示唆された。同様なジギトニンを用いた生化学的な細胞質分離法により、Helenius研究室からもSV40が小胞体から細胞質へ到達することが報告された⁵⁵⁾。筆者たちは、小胞体中と細胞質中のSV40の性質をショ糖密度勾配遠心

法やゲルろ過法により解析し、小胞体中のSV40のVP1はインテクトな粒子画分のみを検出されるが、細胞質中のSV40に由来するVP1はペンタマー画分と粒子画分に検出され、ウイルスゲノムは粒子画分に検出されることを発見した。電子顕微鏡による解析により、細胞質中にはインテクトな粒子とVP1ペンタマーが付随する不規則な構造を呈する構造体が観察され、これらの解析から、SV40が小胞体より細胞質へ逆行輸送され、VP1ペンタマーがウイルスゲノムを保持するコア粒子より解離すると結論づけた (図1)。マイナーキャプシドタンパク質VP2とVP3の細胞内輸送における役割についても、変異体SV40を作製し検討した。予想外のことに、VP2及びVP2とVP3を欠損する変異体は小胞体に到達しなかった。一方で、VP3を欠損する変異体は小胞体に輸送されるものの、細胞質に到達しなかった。これらの結果は、マイナーキャプシドタンパク質のウイルス粒子の細胞内輸送における重要性を提示し、少なくともVP3がSV40粒子の小胞体膜の穿孔そして細胞質への移行に必要であることが示唆された。SV40の小胞体膜から細胞質へ輸送をモニターする細胞ベースの評価系の構築により、SV40が小胞体から細胞質へ逆行輸送され、細胞質へ到達したのちVP1ペンタマーがウイルスゲノムを含んだコア粒子から解離するという小胞体から細胞質への逆行輸送の概略 (図1) が判明した。次項では、この輸送ステップを1) SV40の小胞体内腔での構造変換、2)

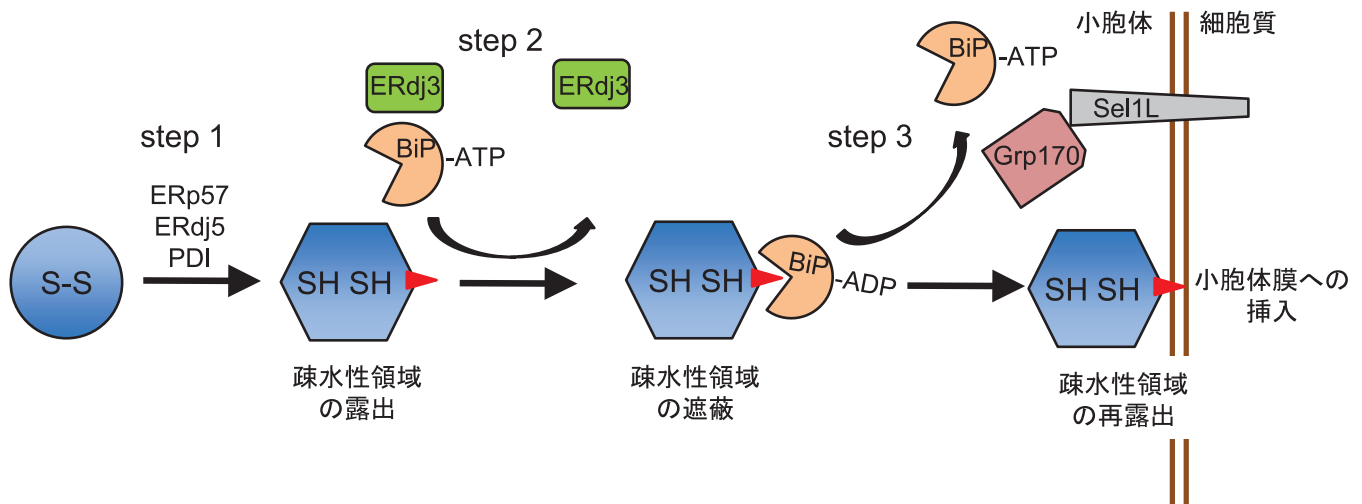


図2 SV40の小胞体内腔での構造変換

小胞体膜タンパク質の移行・集合化, 3) SV40の小胞体膜から細胞質への移行に大別し, それぞれのステップに関して解説する.

SV40の小胞体内腔での構造変換

エンベロープを持たないウイルスの多くは, エンドサイトーシスの後, 特定の膜系細胞小器官へと輸送され, 輸送先の膜系細胞小器官を構成する脂質二重膜を穿孔して細胞質へ到達する⁵⁶⁾. このような脂質二重膜の穿孔を伴うウイルス粒子の膜系細胞小器官から細胞質への移行 (Membrane penetration) は感染に重要なステップでありながら, 未だ不明な点も多い. 多くのウイルスに共通するメカニズムとして, 宿主細胞因子を利用した構造変換により, ウイルスキャプシド内部に隠されていた疎水性領域がウイルス粒子表面に露出される. または, 疎水性領域を含んだペプチドが粒子より放出される. 次に, これらの疎水性領域が標的となる脂質二重膜に直接相互作用することで, 膜の不安定化や物理的破壊を引き起こす. このように局所的に不安定化した膜領域からウイルス粒子が移行すると考えられている⁵⁶⁾. SV40もまた, このメカニズムに従い, 小胞体内腔にて構造変換により疎水性領域を露出すると予想されている. 前述したようにSV40はVP1ペンタマー間のジスルフィド結合により安定化されているが, この安定化因子の消失が小胞体での構造変換の引き金となる. 小胞体中に存在するProtein disulfide isomerase (PDI) familyに属するタンパク質は, ジスルフィド結合を異性化 (組み替え) または還元する. SV40はPDI familyに属するERp57とERdj5を利用し^{48,57)}, VP1ペンタマー間のジスルフィド結合を消失させる. RNAi法によるPDI familyタンパク質のノックダウンは他のポリオーマウイルスの感

染を阻害することから⁵⁸⁻⁶⁰⁾, PDI familyタンパク質が, 他のポリオーマウイルスに存在するVP1ペンタマー間のジスルフィド結合の切断に関与することが予想される. PDI familyに属するPDIは, ジスルフィド結合の異性化/還元活性の他, タンパク質の折りたたみ構造をほどくシャペロン活性 (unfoldase) を備えている⁶¹⁾. 例えば, バクテリアトキシンの一つであるコレラトキシンは小胞体に輸送され, その構造はPDIによってほどかれる. PDIのノックダウンはSV40の感染を阻害するが, VP1ペンタマー間のジスルフィド結合の切断に関与しないことから⁴⁸⁾, PDIはunfoldaseとしてのシャペロン活性により, SV40の粒子構造おそくはVP1のC末端アーム領域の構造を緩め, ジスルフィド結合の切断と共にSV40粒子の構造変換を誘導することが予想される. これらPDIファミリータンパク質による構造変換の結果, ウイルス粒子中に隠されていたVP2とVP3が露出され⁶²⁾, VP2とVP3中には疎水性領域が存在する為⁴⁵⁾, SV40は疎水性領域を露出したウイルス粒子となると考えられる (図2 step 1). しかしながら, 小胞体中のタンパク質濃度は非常に高く, さらには折り畳みが完了していないポリペプチドや過ぎて折り畳まれてしまったタンパク質が多数存在する. これらのタンパク質もまた疎水性領域を露出していることから, 同様に疎水性領域を露出するSV40粒子と非特異的に相互作用し凝集体を形成してしまう恐れがある. このような凝集体の形成を回避する為, SV40は小胞体中のHsp70シャペロンサイクルをハイジャックする. Hsp70のシャペロンサイクルはHsp70ファミリータンパク質に結合するヌクレオチドにより制御される⁶³⁾. まず, Hsp70のコシャペロンであるDnaJタンパク質は, 自身に存在するJドメインを介してHsp70のATPase活性を促進する. 結果としてHsp70は

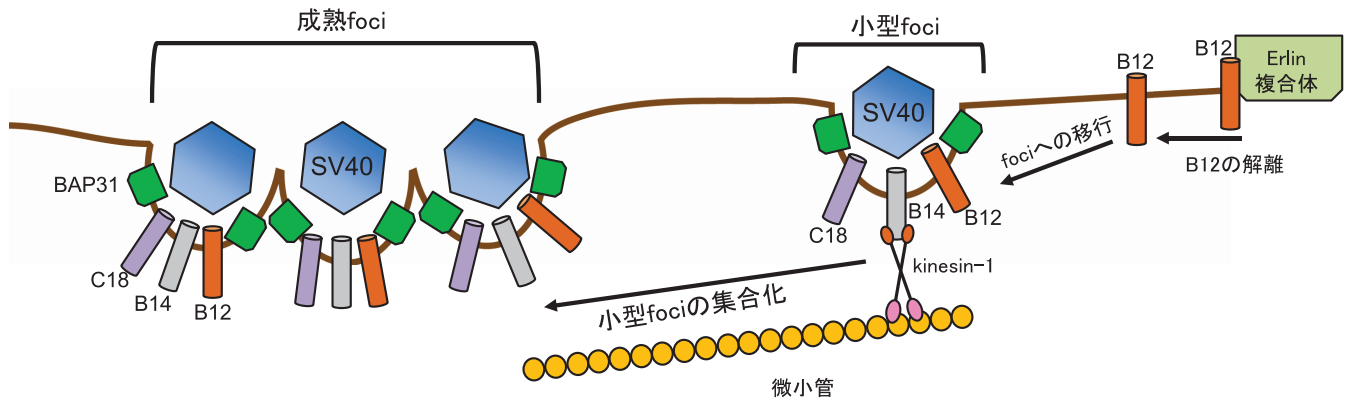


図3 SV40感染時における小胞体膜タンパク質の移行・集合化

ATPをADPへと加水分解し、基質との高い親和性を持つADP結合型Hsp70へと変換され、基質へ結合する。一方、ヌクレオチド交換因子はHsp70中のADPをATPへと交換する反応を促進し、ADP結合型Hsp70をATP結合型へと変換する。ATP結合型へと変換されたHsp70は基質から解離する。小胞体中に存在するHsp70ファミリータンパク質であるBiPは、疎水性領域を露出したタンパク質に結合することで小胞体内でのタンパク質の凝集を防ぐ機能を有している⁶⁴⁾。小胞体中のSV40は免疫沈降によりBiPと共沈降し、このように単離されたSV40-BiP複合体を試験管内で高濃度のATPとインキュベーションするとBiPはSV40から解離することから⁶⁵⁾、ADP結合型BiPが小胞体内でSV40に結合することが考えられる。さらに、BiPの発現量をRNAi法などで低下させた時、SV40の小胞体から細胞質への移行と感染は著しく抑制される^{55,66)}。これらの報告から、SV40がBiPのシャペロンサイクルをハイジャックし、露出した疎水性領域をBiPにより一旦遮蔽することで、凝集体の形成を回避していることが予想されている(図2 step 2)。BiPのSV40への結合は小胞体中のDnaJタンパク質の一つであるERdj3(DNAJB11)により仲介され(図2 step 2)、ERdj3のノックダウンはBiPのSV40への結合を阻害し、結果としてSV40の細胞質への移行そして感染は抑制される⁶⁶⁾。一方、BiPのSV40からの解離は小胞体中のヌクレオチド交換因子Glucose-regulated protein 170 kDa(Grp170)によって仲介される⁶⁵⁾。興味深いことに、小胞体中には、Grp170の他にもう一つのヌクレオチド交換因子Sil1が存在するが、Sil1はBiPのSV40からの解離に関与しない。Grp170のノックダウンは、BiPのSV40からの解離を阻害し、結果的にSV40の細胞質への移行そして感染は抑制される。重要なことに、Grp170によって仲介されるBiPの解離によって、SV40は疎水性領域を再露出し(図2 step 3)、この疎水性領域を介して脂質二重膜と物理的に相互作用すると考えられ、BiPの解離は小胞体膜の近傍で起こることが望ましい。筆

者達はGrp170が小胞体膜タンパク質Sel1Lに結合することを発見している。Sel1LのノックダウンはSV40を含めたポリオマウイルスの感染を阻害することから^{48,60)}、Sel1L上のGrp170が小胞体膜の近傍でのBiPのSV40からの解離、そして小胞体膜穿孔の開始という二つの反応を連結させているのかもしれない(図2 step 3)。

小胞体膜タンパク質の移行・集合化

RNAi法を用いたスクリーニングにより二つのグループから、SV40の小胞体から細胞質への移行及び感染に必須となる小胞体膜タンパク質が報告された。Helenius研究室は小胞体膜タンパク質B-cell receptor-associated protein 31(BAP31)、BAP31と相同性を持つBAP29、そしてE3リガーゼであるRMA1を同定し、SV40の小胞体から細胞質への移行に関するBAP31の機能を詳細に解析した⁵⁵⁾。VP2のN末端に存在する疎水性部位を備えるヘリックス領域が小胞体膜に挿入された際、BAP31の膜貫通領域に存在する正荷電アミノ酸残基が、VP2のN末端ヘリックス領域に存在する負荷電アミノ酸残と相互作用する。さらにBAP31とBAP29は小胞体膜上の特定領域に集合化しクラスターを形成し、SV40もこの領域に局在する。原著論文では、このBAP31、BAP29及びSV40が集合化する領域をfociと記述しているため、本稿でもfociを用いる。このことから、SV40がfoci中で小胞体膜を穿孔し細胞質へ移行すること、言い換えれば、fociがSV40の小胞体から細胞質へ移行するための「出口」として機能していることが示唆された。一方、DiMaio研究室は、RNAi法を用いたスクリーニングにより、小胞体膜上に存在するDNAJプロテインであるDNAJB12(B12)を同定し、さらにB12と高い相同性を持つ小胞体膜状のDNAJプロテインであるDNAJB14(B14)とDNAJC18(C18)もSV40の小胞体から細胞質への移行及び感染に関わることを報告した⁶⁶⁾。B12、B14、C18は一回膜貫通型タンパク質であり、Jドメインは細胞質に存在することから、これらのDNAJプロ

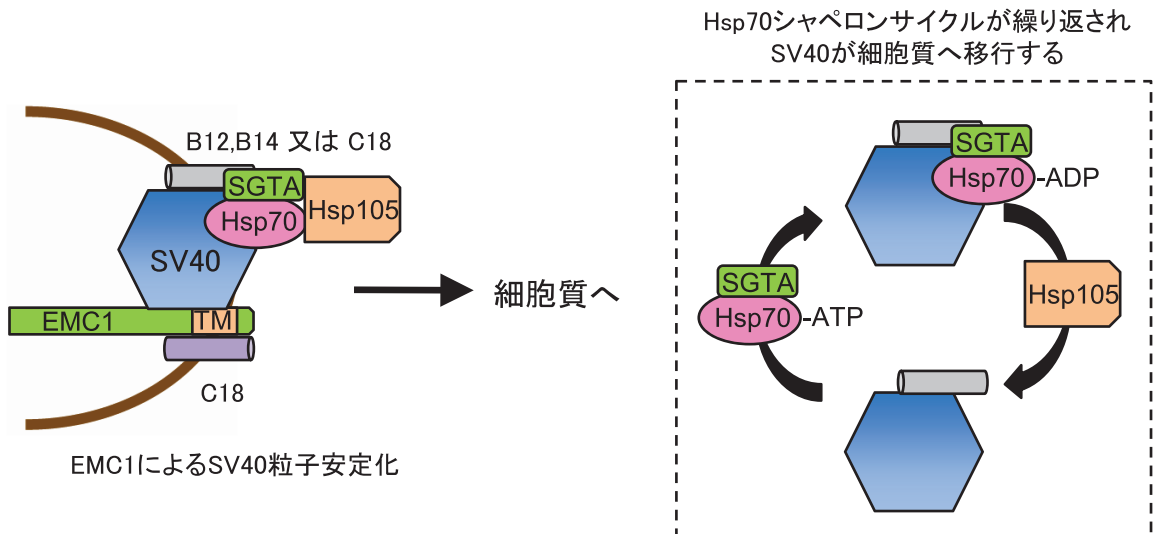


図4 SV40の小胞体膜から細胞質への移行

テインは、細胞質に存在する Hsp70 の ATPase 活性を促進することで、SV40 の小胞体から細胞質へ移行に必要なエネルギーを供給していることが示唆された。さらに、筆者の所属する Tsai 研究室からは、BAP31 が集合化する領域 (foci) に、B12, B14, C18 も集合化しクラスターを形成すること^{59,67)}、VP3 を欠損する SV40 変異体は小胞体に輸送されるものの、BAP31 及び DnaJ タンパク質の foci への集合化を誘導できず細胞質へ到達しないこと⁶⁷⁾が報告された。これらの結果は foci が SV40 にとっての細胞質への「出口」として機能すること、さらには、SV40 が特定のタンパク質を foci へと移行そして集合化させることで、小胞体膜穿孔そして細胞質への移行に最適なプラットフォームの形成を誘導していることを、さらに示唆した (図3)。それでは、SV40 による小胞体膜タンパク質の foci への移行・集合化はどのように制御されているのだろうか？

筆者達は、プロテオミクスアプローチにより B12 が小胞体膜タンパク質である ER lipid raft protein (Erlin)-1 と Erlin-2 に結合することを発見した⁶⁸⁾。Erlin-1 と Erlin-2 は高い相同性を持つ小胞体膜タンパク質であり⁶⁹⁾、ヘテロオリゴマー化により非常に大きな (~2 MDa) 複合体 (Erlin 複合体) を形成することから^{70,71)}、B12 はこの Erlin 複合体に結合することが予想される。Erlin-1 または Erlin-2 のいずれか一方の発現を RNAi 法により抑制しても、SV40 の感染及び細胞質への移行に大きな影響は観察されなかったが、Erlin-1 と Erlin-2 の発現を同時に抑制した時、SV40 の感染及び細胞質への移行は顕著に低下した。Erlin-1 と Erlin-2 を同時にノックダウンした細胞に、RNAi 抵抗性の Erlin-1 または Erlin-2 いずれか一方の遺伝子を導入した時、SV40 の感染抑制はレスキューされることから、Erlin-1 と Erlin-2 は SV40 の感染において重複す

る役割を演じていると考えられる。さらに Erlin-1 と Erlin-2 を同時にノックダウンした時、foci の形成が抑制されることから、Erlin 複合体が B12 との結合を介して、foci 形成を制御していることが示唆された。筆者達は、SV40 感染をきっかけにして、B12 が Erlin 複合体より解離することを見出し、この解離により B12 が foci への移行・集合化を開始するという仮説を打ち立てた。これを証明する為、FKBP/FRB ドメインを用いたラパマイシニアナログ誘導二量体形成系を利用し、B12 を Erlin 複合体にトラップするシステムを確立した。具体的には、FRB を融合した B12 と FKBP を融合した Erlin-2 を B12 ノックアウト細胞へ導入し、FRB 融合 B12 の foci への移行・集合化、そして SV40 の感染を促進する能力を検討した。二量体形成非誘導下では、SV40 感染に応じて FRB 融合 B12 は foci 中に局在し、SV40 の感染は促進された。一方で、ラパマイシニアナログによる二量体形成を誘導し B12 を強制的に Erlin 複合体にトラップさせた時、FRB 融合 B12 は foci へと移行・集合化せず、これと一致し SV40 の感染は促進されなかった。これらの結果は、SV40 の感染に応じて、B12 が Erlin 複合体から解離し、foci へと移行・集合化するという筆者達のモデルを強く裏付けた (図3)。興味深いことに、Erlin-1 と Erlin-2 を同時にノックダウンした際、B12 が小胞体ではなく核中で斑点状の構造体として局在する細胞が観察されたことから、Erlin 複合体は通常 B12 を小胞体中へと繋ぎ止めるアンカーとして働いていることが考えられる。

SV40 によって誘導される foci の移行・集合化はモータータンパク質 kinesin-1 と微管による制御が必要であることも報告されている⁷²⁾。kinesin-1 の機能を阻害または微管の構造をノコダゾールにより破壊した時、SV40 によ

り foci の形成は誘導されるが、そのサイズは小型化し、細胞あたりの数は増加する。この小型 foci 中には BAP31, 小胞体膜 DNAJ プロテイン, そして SV40 が局在するものの、SV40 は細胞質へ到達できずに感染を成立することができない。さらに、kinesin-1 の機能を制御するシステムを用いた解析から、この小型 foci が集合化することによって、SV40 にとって細胞質への「出口」としての機能を有する foci に成熟することが示唆されている。具体的には、kinesin-1 の機能を初めに阻害し小型 foci を形成させた後、kinesin-1 の機能を回復させ、ライブセルイメージングにより小型 foci が集合化することを観察している。kinesin-1 は B14 と結合することから、この結合を介して小型 foci を微小管に沿って輸送し、集合化させていると予想される (図 3)。

SV40 の小胞体膜から細胞質への移行

小胞体内腔における疎水領域の提示に必要な構造変換により、SV40 キャプシドは不安定化していることが予想される。このような不安定なコンフォメーションとする巨大な粒子が、小胞体膜を構成する脂質二重膜に干渉しながら細胞質へ移行することを考えれば、細胞質へ至る途中の段階で SV40 キャプシドの崩壊を防ぐようなシステムが存在することが考えられた。この仮説を基に、筆者達は小胞体膜タンパク質である ER membrane protein complex (EMC) のサブユニットの一つである EMC1 が、小胞体膜を横断している SV40 に直接結合することにより、SV40 の構造を一時的に安定化させることを報告した⁷³⁾。EMC1 の発現を RNAi 法で低下させると、SV40 の細胞質への移行は阻害され、重要なことに VP1 ペンタマーの解離が小胞体中で観察される。また、EMC1 は DNAJ プロテイン C18 を介して foci 中にリクルートされることから、EMC1 が小胞体膜上の foci から細胞質へ移行中のウイルスを安定化していることが示唆された (図 4)。

SV40 の細胞質への放出において、foci 中に集合化する小胞体膜 DNAJ プロテインである B12, B14, C18 が中心的な役割を果たす。これらの DNAJ プロテインは細胞質の Hsp70 の ATPase 活性を促進することで、SV40 の小胞体から細胞質へ移行する為に必要なエネルギーを供給することが予想され、実際に Hsp70 ファミリータンパク質の一つである Hsc70 を siRNA によりノックダウンすると SV40 の細胞質への移行は阻害され、感染は抑制される⁷⁴⁾。これと一致して小胞体膜上では foci は大型化し、細胞あたりの個数も増加し、SV40 が foci 中にトラップされていることが示唆された⁷⁴⁾。前述したように、Hsp70 シャペロンサイクルは、J プロテイン, Hsp70, ヌクレオチド交換因子の三つの因子から形成される。ヌクレオチド交換因子の Hsp105 は、小胞体膜上の B12, B14 または C18 と Hsp70 の複合体にリクルートされ、SV40 の小胞体膜から

細胞質への放出を促進する⁷⁵⁾。Hsp105 をノックダウンした時、Hsc70 のノックダウンと同様な効果が観察される。これは、SV40 が巨大な粒子である為、細胞質の放出にはシャペロンサイクルが繰り返される必要があることに起因し (図 4), Hsp105 によって仲介される Hsp70 の SV40 からの解離が、次のシャペロンサイクルを開始する上で律速にあたると考えられる。興味深いことに、筆者達は B12 が他のヌクレオチド交換因子である Bag2 と結合することをプロテオミクススクリーンにより発見しており⁶⁸⁾、SV40 の小胞体から細胞質への移行に関与するか解析を行っている。また、Small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein (SGTA) は、小胞体膜上の B12, B14 または C18 と Hsp70 の複合体に結合し⁵⁹⁾、SV40 を細胞質へ放出する為のシャペロンサイクルを精密に調整しているようである⁷⁴⁾。このように、SV40 は細胞質の Hsp70 シャペロンサイクルを利用し、小胞体膜から細胞質へと最終的に到着する (図 4)。

おわりに

ポリオーマウイルスの小胞体膜穿孔を伴う小胞体から細胞質への移行に関わる分子機構が明らかとなりつつある。さらなる理解のためには、ウイルス粒子の小胞体から細胞質への移行を高解像度でモニターする細胞イメージングあるいはクライオ電子線トモグラフィーによる観察が有用であると予想される。また、ポリオーマウイルスの小胞体から細胞質への移行における重要な知見として、タンパク質の品質管理に関わるタンパク質群、とりわけ Hsp70 シャペロンサイクルに強く依存することが挙げられる。Hsp70 シャペロンサイクルを構成する DNAJ プロテインのうち、B12, B14, C18 はヒトポリオーマウイルスである BKPyV の感染も著しく阻害することから^{66,76)}、抗ポリオーマウイルス薬を開発する際、標的分子となることが考えられる。

謝 辞

本総説に述べられた筆者らの研究は、University of Michigan Medical School の Billy Tsai 博士の研究室にて行いました。長期間の研究をサポートしていただいた Billy Tsai 博士に感謝致します。本総説の執筆の機会を与えて下さいましたウイルス編集委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反事項の開示

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

引用文献

- 1) Buck CB, Van Doorslaer K, Peretti A, Geoghegan EM, Tisza MJ, An P, et al. The Ancient Evolutionary History of Polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2016;12(4): e1005574. Epub 2016/04/20.
- 2) Dang-Tan T, Mahmud SM, Puntoni R, Franco EL. Polio vaccines, Simian Virus 40, and human cancer: the epidemiologic evidence for a causal association. *Oncogene*. 2004;23(38):6535-40. Epub 2004/08/24.
- 3) Calvignac-Spencer S, Feltkamp MC, Daugherty MD, Moens U, Ramqvist T, Johnne R, et al. A taxonomy update for the family Polyomaviridae. *Archives of virology*. 2016;161(6):1739-50. Epub 2016/03/01.
- 4) Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):339-40. Epub 2012/05/12.
- 5) DeCaprio JA, Garcea RL. A cornucopia of human polyomaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2013;11(4): 264-76. Epub 2013/03/12.
- 6) Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-100. Epub 2008/01/19.
- 7) Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1(7712):1253-7. Epub 1971/06/19.
- 8) Ho J, Jedrych JJ, Feng H, Natalie AA, Grandinetti L, Mirvish E, et al. Human polyomavirus 7-associated pruritic rash and viremia in transplant recipients. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211(10):1560-5. Epub 2014/09/19.
- 9) Mishra N, Pereira M, Rhodes RH, An P, Pipas JM, Jain K, et al. Identification of a novel polyomavirus in a pancreatic transplant recipient with retinal blindness and vasculitic myopathy. *The Journal of infectious diseases*. 2014;210(10):1595-9. Epub 2014/05/06.
- 10) Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet*. 1971;1(7712):1257-60. Epub 1971/06/19.
- 11) Pantulu ND, Pallasch CP, Kurz AK, Kassem A, Frenzel L, Sodenkamp S, et al. Detection of a novel truncating Merkel cell polyomavirus large T antigen deletion in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. 2010;116(24):5280-4. Epub 2010/09/08.
- 12) Rennspiess D, Pujari S, Keijzers M, Abdul-Hamid MA, Hochstenbag M, Dingemans AM, et al. Detection of human polyomavirus 7 in human thymic epithelial tumors. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(2):360-6. Epub 2014/12/20.
- 13) van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, Bouwes Bavinck JN, Gorbalenya AE, Feltkamp MC. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS pathogens*. 2010;6(7):e1001024. Epub 2010/08/06.
- 14) Gheit T, Dutta S, Oliver J, Robitaille A, Hampras S, Combes JD, et al. Isolation and characterization of a novel putative human polyomavirus. *Virology*. 2017;506:45-54. Epub 2017/03/28.
- 15) Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2009;5(3):e1000363. Epub 2009/03/28.
- 16) Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology*. 2013;437(2):63-72. Epub 2013/01/30.
- 17) Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology*. 2009; 384(2):266-73. Epub 2008/11/11.
- 18) Haley SA, Atwood WJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Endemic Viruses and Lethal Brain Disease. *Annual review of virology*. 2017;4(1):349-67. Epub 2017/06/24.
- 19) Shuda M, Feng H, Kwun HJ, Rosen ST, Gjoerup O, Moore PS, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(42):16272-7. Epub 2008/09/25.
- 20) Shuda M, Kwun HJ, Feng H, Chang Y, Moore PS. Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(9): 3623-34. Epub 2011/08/16.
- 21) Liddington RC, Yan Y, Moulai J, Sahli R, Benjamin TL, Harrison SC. Structure of simian virus 40 at 3.8-Å resolution. *Nature*. 1991;354(6351):278-84. Epub 1991/11/28.
- 22) Stehle T, Gamblin SJ, Yan Y, Harrison SC. The structure of simian virus 40 refined at 3.1 Å resolution. *Structure*. 1996;4(2):165-82. Epub 1996/02/15.
- 23) Brady JN, Winston VD, Consigli RA. Dissociation of polyoma virus by the chelation of calcium ions found associated with purified virions. *Journal of virology*. 1977;23(3):717-24. Epub 1977/09/01.
- 24) Chen XS, Stehle T, Harrison SC. Interaction of polyomavirus internal protein VP2 with the major capsid protein VP1 and implications for participation of VP2 in viral entry. *The EMBO journal*. 1998;17(12):3233-40. Epub 1998/06/17.
- 25) Lin W, Hata T, Kasamatsu H. Subcellular distribution of viral structural proteins during simian virus 40 infection. *Journal of virology*. 1984;50(2):363-71. Epub 1984/05/01.
- 26) Hurdiss DL, Morgan EL, Thompson RF, Prescott EL, Panou MM, Macdonald A, et al. New Structural Insights into the Genome and Minor Capsid Proteins of BK Polyomavirus using Cryo-Electron Microscopy. *Structure*. 2016;24(4):528-36. Epub 2016/03/22.
- 27) Gharakhanian E, Munoz L, Mayorca L. The simian virus 40 minor structural protein Vp3, but not Vp2, is essential for infectious virion formation. *The Journal of general virology*. 2003;84(Pt 8):2111-6. Epub 2003/07/18.

- 28) Gasparovic ML, Gee GV, Atwood WJ. JC virus minor capsid proteins Vp2 and Vp3 are essential for virus propagation. *Journal of virology*. 2006;80(21):10858-61. Epub 2006/10/17.
- 29) Inoue T, Tsai B. A large and intact viral particle penetrates the endoplasmic reticulum membrane to reach the cytosol. *PLoS pathogens*. 2011;7(5):e1002037. Epub 2011/05/19.
- 30) Schowalter RM, Buck CB. The Merkel cell polyomavirus minor capsid protein. *PLoS pathogens*. 2013;9(8):e1003558. Epub 2013/08/31.
- 31) Carter JJ, Daugherty MD, Qi X, Bheda-Malge A, Wipf GC, Robinson K, et al. Identification of an overprinting gene in Merkel cell polyomavirus provides evolutionary insight into the birth of viral genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(31):12744-9. Epub 2013/07/13.
- 32) Daniels R, Sadowicz D, Hebert DN. A very late viral protein triggers the lytic release of SV40. *PLoS pathogens*. 2007;3(7):e98. Epub 2007/07/31.
- 33) Suzuki T, Orba Y, Okada Y, Sunden Y, Kimura T, Tanaka S, et al. The human polyoma JC virus agnoprotein acts as a viroporin. *PLoS pathogens*. 2010;6(3): e1000801. Epub 2010/03/20.
- 34) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Hasegawa H, et al. Viroporin activity of the JC polyomavirus is regulated by interactions with the adaptor protein complex 3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(46):18668-73. Epub 2013/10/30.
- 35) Henriksen S, Hansen T, Bruun JA, Rinaldo CH. The Presumed Polyomavirus Viroporin VP4 of Simian Virus 40 or Human BK Polyomavirus Is Not Required for Viral Progeny Release. *Journal of virology*. 2016;90(22):10398-413. Epub 2016/10/30.
- 36) Tange S, Imai T, Nakanishi A. An SV40 mutant defective in VP4 expression exhibits a temperature-sensitive growth defect. *Virus research*. 2011;157(1):116-20. Epub 2011/02/12.
- 37) Banaszynski LA, Liu CW, Wandless TJ. Characterization of the FKBP, rapamycin, FRB ternary complex. *Journal of the American Chemical Society*. 2005;127(13):4715-21. Epub 2005/03/31.
- 38) Ewers H, Romer W, Smith AE, Bacía K, Dmitrieff S, Chai W, et al. GM1 structure determines SV40-induced membrane invagination and infection. *Nature cell biology*. 2010;12(1):11-8; sup pp 1-2. Epub 2009/12/22.
- 39) Pelkmans L, Kartenbeck J, Helenius A. Caveolar endocytosis of simian virus 40 reveals a new two-step vesicular-transport pathway to the ER. *Nature cell biology*. 2001;3(5):473-83. Epub 2001/05/02.
- 40) Hayer A, Stoeber M, Ritz D, Engel S, Meyer HH, Helenius A. Caveolin-1 is ubiquitinated and targeted to intraluminal vesicles in endolysosomes for degradation. *The Journal of cell biology*. 2010;191(3):615-29. Epub 2010/11/03.
- 41) Parton RG, Howes MT. Revisiting caveolin trafficking: the end of the caveosome. *The Journal of cell biology*. 2010;191(3):439-41. Epub 2010/11/03.
- 42) Engel S, Heger T, Mancini R, Herzog F, Kartenbeck J, Hayer A, et al. Role of endosomes in simian virus 40 entry and infection. *Journal of virology*. 2011;85(9): 4198-211. Epub 2011/02/25.
- 43) Kartenbeck J, Stukenbrok H, Helenius A. Endocytosis of simian virus 40 into the endoplasmic reticulum. *The Journal of cell biology*. 1989;109(6 Pt 1):2721-9. Epub 1989/12/01.
- 44) Nakanishi A, Shum D, Morioka H, Otsuka E, Kasamatsu H. Interaction of the Vp3 nuclear localization signal with the importin alpha 2/beta heterodimer directs nuclear entry of infecting simian virus 40. *Journal of virology*. 2002;76(18):9368-77. Epub 2002/08/21.
- 45) Daniels R, Rusan NM, Wadsworth P, Hebert DN. SV40 VP2 and VP3 insertion into ER membranes is controlled by the capsid protein VP1: implications for DNA translocation out of the ER. *Molecular cell*. 2006;24(6):955-66. Epub 2006/12/26.
- 46) Gilbert J, Benjamin T. Uptake pathway of polyomavirus via ganglioside GD1a. *Journal of virology*. 2004;78(22):12259-67. Epub 2004/10/28.
- 47) Nakanishi A, Clever J, Yamada M, Li PP, Kasamatsu H. Association with capsid proteins promotes nuclear targeting of simian virus 40 DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(1):96-100. Epub 1996/01/09.
- 48) Schelhaas M, Malmstrom J, Pelkmans L, Haugstetter J, Ellgaard L, Grunewald K, et al. Simian Virus 40 depends on ER protein folding and quality control factors for entry into host cells. *Cell*. 2007;131(3):516-29. Epub 2007/11/06.
- 49) Jiang M, Abend JR, Tsai B, Imperiale MJ. Early events during BK virus entry and disassembly. *Journal of virology*. 2009;83(3):1350-8. Epub 2008/11/28.
- 50) Lilley BN, Gilbert JM, Ploegh HL, Benjamin TL. Murine polyomavirus requires the endoplasmic reticulum protein Derlin-2 to initiate infection. *Journal of virology*. 2006;80(17):8739-44. Epub 2006/08/17.
- 51) Agosto MA, Ivanovic T, Nibert ML. Mammalian reovirus, a nonfusogenic nonenveloped virus, forms size-selective pores in a model membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(44):16496-501. Epub 2006/10/21.
- 52) Chandran K, Farsetta DL, Nibert ML. Strategy for nonenveloped virus entry: a hydrophobic conformer of the reovirus membrane penetration protein micro 1 mediates membrane disruption. *Journal of virology*. 2002;76(19):9920-33. Epub 2002/09/05.
- 53) Wiethoff CM, Wodrich H, Gerace L, Nemerow GR. Adenovirus protein VI mediates membrane disruption following capsid disassembly. *Journal of virology*. 2005;79(4):1992-2000. Epub 2005/02/01.
- 54) Dormitzer PR, Nason EB, Prasad BV, Harrison SC. Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature*. 2004;430(7003):1053-8. Epub 2004/08/27.

- 55) Geiger R, Andrichke D, Friebe S, Herzog F, Luisoni S, Heger T, et al. BAP31 and BiP are essential for dislocation of SV40 from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Nature cell biology*. 2011;13(11):1305-14. Epub 2011/09/29.
- 56) Tsai B. Penetration of nonenveloped viruses into the cytoplasm. *Annual review of cell and developmental biology*. 2007;23:23-43. Epub 2007/04/26.
- 57) Inoue T, Dosey A, Herbstman JF, Ravindran MS, Skiniotis G, Tsai B. ERdj5 Reductase Cooperates with Protein Disulfide Isomerase To Promote Simian Virus 40 Endoplasmic Reticulum Membrane Translocation. *Journal of virology*. 2015;89(17):8897-908. Epub 2015/06/19.
- 58) Gilbert J, Ou W, Silver J, Benjamin T. Downregulation of protein disulfide isomerase inhibits infection by the mouse polyomavirus. *Journal of virology*. 2006;80(21):10868-70. Epub 2006/08/25.
- 59) Walczak CP, Ravindran MS, Inoue T, Tsai B. A cytosolic chaperone complexes with dynamic membrane J-proteins and mobilizes a nonenveloped virus out of the endoplasmic reticulum. *PLoS pathogens*. 2014;10(3):e1004007. Epub 2014/03/29.
- 60) Nelson CD, Derdowski A, Maginnis MS, O'Hara BA, Atwood WJ. The VP1 subunit of JC polyomavirus recapitulates early events in viral trafficking and is a novel tool to study polyomavirus entry. *Virology*. 2012;428(1):30-40. Epub 2012/04/21.
- 61) Tsai B, Rodighiero C, Lencer WI, Rapoport TA. Protein disulfide isomerase acts as a redox-dependent chaperone to unfold cholera toxin. *Cell*. 2001;104(6):937-48. Epub 2001/04/06.
- 62) Kuksin D, Norkin LC. Disassembly of simian virus 40 during passage through the endoplasmic reticulum and in the cytoplasm. *Journal of virology*. 2012;86(3):1555-62. Epub 2011/11/18.
- 63) Kampinga HH, Craig EA. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(8):579-92. Epub 2010/07/24.
- 64) Nishikawa SI, Fewell SW, Kato Y, Brodsky JL, Endo T. Molecular chaperones in the yeast endoplasmic reticulum maintain the solubility of proteins for retrotranslocation and degradation. *The Journal of cell biology*. 2001;153(5):1061-70. Epub 2001/05/31.
- 65) Inoue T, Tsai B. A nucleotide exchange factor promotes endoplasmic reticulum-to-cytosol membrane penetration of the nonenveloped virus simian virus 40. *Journal of virology*. 2015;89(8):4069-79. Epub 2015/02/06.
- 66) Goodwin EC, Lipovsky A, Inoue T, Magaldi TG, Edwards AP, Van Goor KE, et al. BiP and multiple DNAJ molecular chaperones in the endoplasmic reticulum are required for efficient simian virus 40 infection. *mBio*. 2011;2(3):e00101-11. Epub 2011/06/16.
- 67) Bagchi P, Walczak CP, Tsai B. The endoplasmic reticulum membrane J protein C18 executes a distinct role in promoting simian virus 40 membrane penetration. *Journal of virology*. 2015;89(8):4058-68. Epub 2015/01/30.
- 68) Inoue T, Tsai B. Regulated Erlin-dependent release of the B12 transmembrane J-protein promotes ER membrane penetration of a non-enveloped virus. *PLoS pathogens*. 2017;13(6):e1006439. Epub 2017/06/15.
- 69) Browman DT, Resek ME, Zajchowski LD, Robbins SM. Erlin-1 and erlin-2 are novel members of the prohibitin family of proteins that define lipid-raft-like domains of the ER. *Journal of cell science*. 2006;119(Pt 15):3149-60. Epub 2006/07/13.
- 70) Pednekar D, Wang Y, Fedotova TV, Wojcikiewicz RJ. Clustered hydrophobic amino acids in amphipathic helices mediate erlin1/2 complex assembly. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011;415(1):135-40. Epub 2011/10/25.
- 71) Hoegg MB, Browman DT, Resek ME, Robbins SM. Distinct regions within the erlins are required for oligomerization and association with high molecular weight complexes. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(12):7766-76. Epub 2009/01/10.
- 72) Ravindran MS, Engelke MF, Verhey KJ, Tsai B. Exploiting the kinesin-1 molecular motor to generate a virus membrane penetration site. *Nat Commun*. 2017;8:15496. Epub 2017/05/26.
- 73) Bagchi P, Inoue T, Tsai B. EMC1-dependent stabilization drives membrane penetration of a partially destabilized non-enveloped virus. *eLife*. 2016;5. Epub 2016/12/25.
- 74) Dupzyk A, Williams JM, Bagchi P, Inoue T, Tsai B. SGTA-Dependent Regulation of Hsc70 Promotes Cytosol Entry of Simian Virus 40 from the Endoplasmic Reticulum. *Journal of virology*. 2017;91(12). Epub 2017/03/31.
- 75) Ravindran MS, Bagchi P, Inoue T, Tsai B. A Non-enveloped Virus Hijacks Host Disaggregation Machinery to Translocate across the Endoplasmic Reticulum Membrane. *PLoS pathogens*. 2015;11(8):e1005086. Epub 2015/08/06.
- 76) Zhao L, Imperiale MJ. Identification of Rab18 as an Essential Host Factor for BK Polyomavirus Infection Using a Whole-Genome RNA Interference Screen. *mSphere*. 2017;2(4). Epub 2017/08/18.

How polyomavirus crosses the endoplasmic reticulum membrane to gain entry into the cytosol

Takamasa INOUE¹⁾

1) Department of Cell and Developmental Biology, University of Michigan Medical School, 109 Zina Pitcher Place,
Ann Arbor, MI 48109 USA
Email: inouet@umich.edu

Polyomavirus (Py) is a non-enveloped, double stranded DNA virus that causes a myriad of devastating human diseases for immunocompromised individuals. To cause infection, Py binds to its receptors on the plasma membrane, is endocytosed, and sorts to the endoplasmic reticulum (ER). From here, Py penetrates the ER membrane to reach the cytosol. Ensuing nuclear entry enables the virus to cause infection. How Py penetrates the ER membrane to access the cytosol is a decisive infection step that is enigmatic. In this review, I highlight the mechanisms by which host cell functions facilitate Py translocation across the ER membrane into the cytosol.

