

6. パラミクソウイルス (2)

—分子レベルで見たウイルスと宿主の攻めと守り—

伊藤 正恵

はじめに

生体にウイルスが侵入すると、宿主となった生体は、あらゆる手段でその増殖を阻止し排除しようとする。ウイルス感染の初期、特異免疫が機能し始める前に重要な役割を担うのがインターフェロン (IFN) 系である。特に I 型 IFN (すべての亜型の IFN- α と IFN- β) は、ウイルス感染に呼応してあらゆる細胞から分泌され、細胞表面のレセプター (IFNAR) に結合後、下流のシグナル伝達系を通して抗ウイルス状態を確立する。この経路は非常に速効性かつ強力であり、これに対し、多くのウイルスが抗 IFN 機構を備えるよう進化してきた。ポックスウイルス、ヘルペスウイルスやアデノウイルスなどの DNA ウイルスは、IFN regulatory factor (IRF), 'Janus' tyrosine kinase (Jak), signal transducer and activator of transcription (STAT) や ds-RNA dependent protein kinase (PKR) などの IFN 経路上の分子に対する阻害物質を自身でコードしている。また、レトロウイルス、プラス鎖 RNA ウイルスや二重鎖 RNA ウイルスも宿主の IFN 系をさまざまな方法で阻害することが知られている。一方、パラミクソウイルスを含むマイナス鎖 RNA ウイルスでは、最近になり、ゲノムの cDNA からウイルスを回収するリバーシジェネティクス法が確立され、ようやくこれまで機能不明であったいわゆるアクセサリ蛋白が、IFN をはじめとする宿主の抗ウイルス作用に対抗するウイルス側因子であることが明らかとなってきた。本稿では、アクセサリ蛋白を中心に、その発現機構と抗・抗ウイルス機構について概観したい。

ウイルス粒子の構造とゲノム²⁷⁾

パラミクソウイルス科のウイルスは、ヌクレオカプシド (RNP) のサイズなどの形態学的、レセプター結合活性などの生物学的、さらにゲノムにコードされるウイルス蛋白の数およびアクセサリ蛋白の種類などの遺伝学的特徴をもとに、レスピロウイルス属、モルビリウイルス属およびル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と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。

図 1 に、ウイルス粒子の基本的構造と各属の代表的ウイルスのゲノム上の遺伝子構成を示す。ゲノムは約15000塩基の一本のマイナス鎖 RNA で、これにヌクレオカプシド蛋白 (N) が結合し、らせん対称リボヌクレオプロテイン複合体 (ヌクレオカプシド, RNP) を形成している。RNP はゲノムを RNase から保護すると同時に、RNA 合成の鋳型となる。N 蛋白はまた、合成途上のウイルス RNA に結合することにより、L+P 蛋白を転写モードから複製モードへ切り替える。L 蛋白は、ウイルス RNA の転写・複製を司る RNA 依存 RNA ポリメラーゼの本体であり、RNA 鎖重合反応、mRNA のキャッピング、メチル化およびポリ A 付加などのすべてを触媒する。P 蛋白は 4 量体を形成し、C 末端側で L 蛋白と RNP に結合することにより、両者の結合を媒介する。また、N 末端では遊離の N 蛋白を合成途上の RNA に結合させるシャペロンとして機能している。RNP は宿主細胞膜由来のエンベロープに囲まれ、その表面には、レセプター結合蛋白と融合蛋白 (F) の 2 種類のウイルス糖蛋白がスパイク様突起を形成している。レセプター結合蛋白は、赤血球凝集活性 (HA) とノイラミニダーゼ活性 (NA) の有無により HN, H あるいは G と呼ばれる。F 蛋白は、宿主細胞への侵入の際、エンベロープと細胞膜とを融合させ、ウイルス RNP を宿主内へ導入する。エンベロープの内側には M 蛋白が並び、ウイルス粒子構造を保持している。M 蛋白は、ウイルス糖蛋白の細胞質内ドメイン、エンベロープ脂質二重膜および RNP と相互作用し、ウイルス粒子の出芽に重要である。この他、

大阪府立公衆衛生研究所 (〒537-0025 大阪市東成区中道 1-3-69)

Paramyxovirus (2) —Molecular view of offensive and defensive activities between viruses and their hosts—

Masae Itoh

Osaka Prefectural Institute of Public Health

1-3-69, Nakamichi, Higashinari-ku Osaka 537-0025, Japan

TEL: 06-6972-1321

FAX: 06-6972-2393

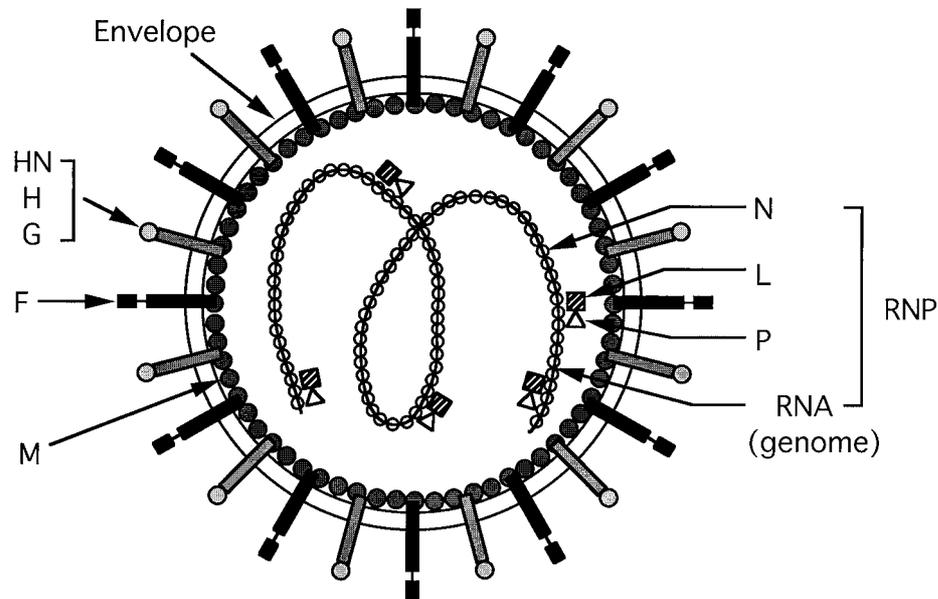
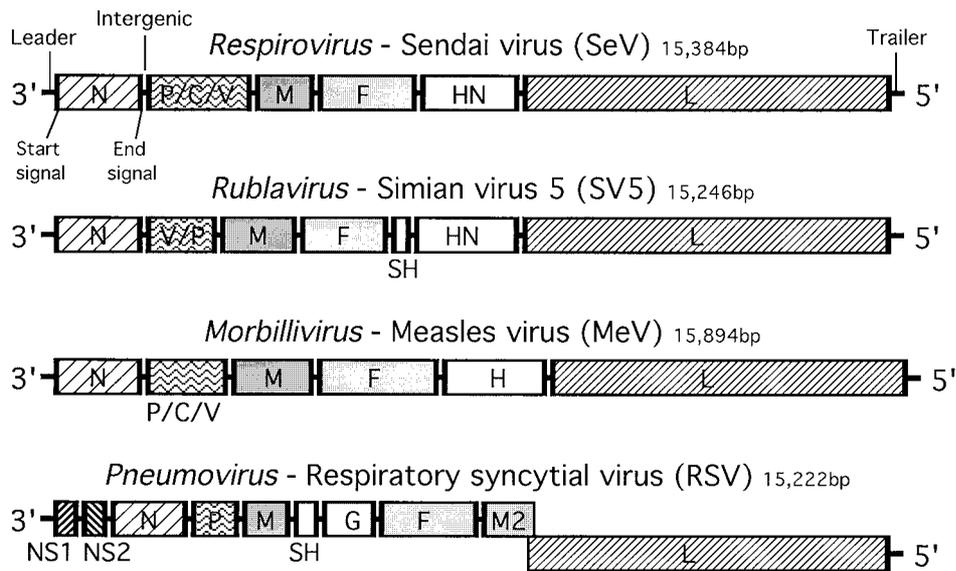
(a) Virus particle**(b) Genome**

図 1

(a) パラミクソウイルス粒子の基本構造.

(b) パラミクソウイルス各属の代表的ウイルスのゲノム構造.

ルブラウイルス属のSV5とムンプスウイルスおよびニューモウイルス亜科のウイルスのエンベロープにはSH蛋白があるが、ウイルス増殖に必須ではないとされ、その機能は明らかではない。パラミクソウイルス亜科のウイルスのP遺伝子からは、P蛋白以外に、いわゆるアクセサリ蛋白と称される増殖に必須ではないが、その効率に影響を与

える蛋白が合成される。ニューモウイルス亜科のM2遺伝子がコードするM2-1蛋白は転写延長因子としてウイルス増殖に必須であり、M2-2蛋白も転写と複製を制御しているとされている。NS1とNS2蛋白は、ウイルス粒子に取り込まれない非構造蛋白で、転写と複製を阻害するがウイルス増殖には必須ではなく、アクセサリ蛋白に含

まれる。

ウイルス遺伝子の発現²⁷⁾

パラミクソウイルスの遺伝子はゲノム上に直列に配列し、各遺伝子からモノシストロニックな mRNA を転写するため、共通の特徴のある構造を有する。すなわち、1) 3' 端のリーダー配列、2) 各遺伝子の始まりを示すスタートシグナル配列、3) 各遺伝子の終わりを示すエンドシグナル配列、4) 遺伝子間の介在 (インタージーン) 配列および 5) 5' 端のトレーラー配列である。ウイルスの RNA ポリメラーゼ複合体は、ゲノム 3' 端のリーダー配列に結合してリーダーを転写後、第一遺伝子のスタートシグナル配列を認識して転写を開始、エンドシグナルを認識して転写を終結する。介在配列を通過後、第二遺伝子のスタートシグナルで転写再開、エンドシグナルで終結する。これを最下流の L 遺伝子まで繰り返す。この RNA ポリメラーゼによる single entry/start-stop 機構により、通常一遺伝子から一蛋白を生成する。しかし、パラミクソウイルス亜科の P 遺伝子からは次に示す二つの機構により、P 蛋白以外に V, W, D, I, C', C, Y1 および Y2 などのアクセサリー蛋白が合成される。なお、ニューモウイルスの M2 遺伝子から M2-2 蛋白が合成されるのは、リボソームの stop-restart 機構によるものと考えられている。

P 遺伝子の発現機構²⁷⁾

(1) RNA 編集 (RNA editing)

Human parainfluenza virus 1 (hPIV1) を除くすべてのパラミクソウイルス亜科のウイルスの P 遺伝子からは、ゲノム P 遺伝子を正確に写し取った mRNA と、特定の場所 (editing site) にグアニン (G) が 1 個以上挿入された mRNA が転写される。その結果、editing site を境にしてアミノ酸の reading frame がずれ、N 末端側は相同で、C 末端側が異なった 3 種類の蛋白をコードする mRNA が生成することになる (図 2 a)。RNA 編集は、ウイルス RNA ポリメラーゼの slippage によるものと考えられている。レスピロウイルス属およびモルビリウイルス属では、G 挿入のないゲノムの mRNA が RNA ポリメラーゼ複合体因子としての P 蛋白をコードし、+1G の mRNA が C 末端側にシステイン豊富な zinc finger ドメイン (Cys-rich domain) を持つ V 蛋白をコードしている。一方、ルブラウイルス属では、ゲノムを正しく転写すると V 蛋白の mRNA となり、editing site で 2 つの G が挿入されて初めて P 蛋白の mRNA となる。レスピロウイルスのセндаイウイルス (SeV) では、P 蛋白の mRNA (+0G) が約 70% で最も多い。これに対し、ルブラウイルス属では、2G が挿入される比率が非常に高い。これは、ルブラウイルスでは editing site 手前の A の連続の中に G があるためと考えられている (図 2 a)。SeV の P 遺伝子上の蛋白配列に示

したように、L 蛋白および RNP との結合部位など、P 蛋白の RNA ポリメラーゼ活性に関与するドメインは editing site より C 末端側にあり、また、これら 3 属のウイルスの間で非常に良く保存される V 蛋白の Cys-rich domain は、やはり editing site より C 末端側にある (図 2 b)。これらのウイルスは、一つの遺伝子を RNA 編集により全く機能の異なる蛋白に切り替えて効率的に利用しているものと考えられる。

(2) Open reading frame (ORF) 選択

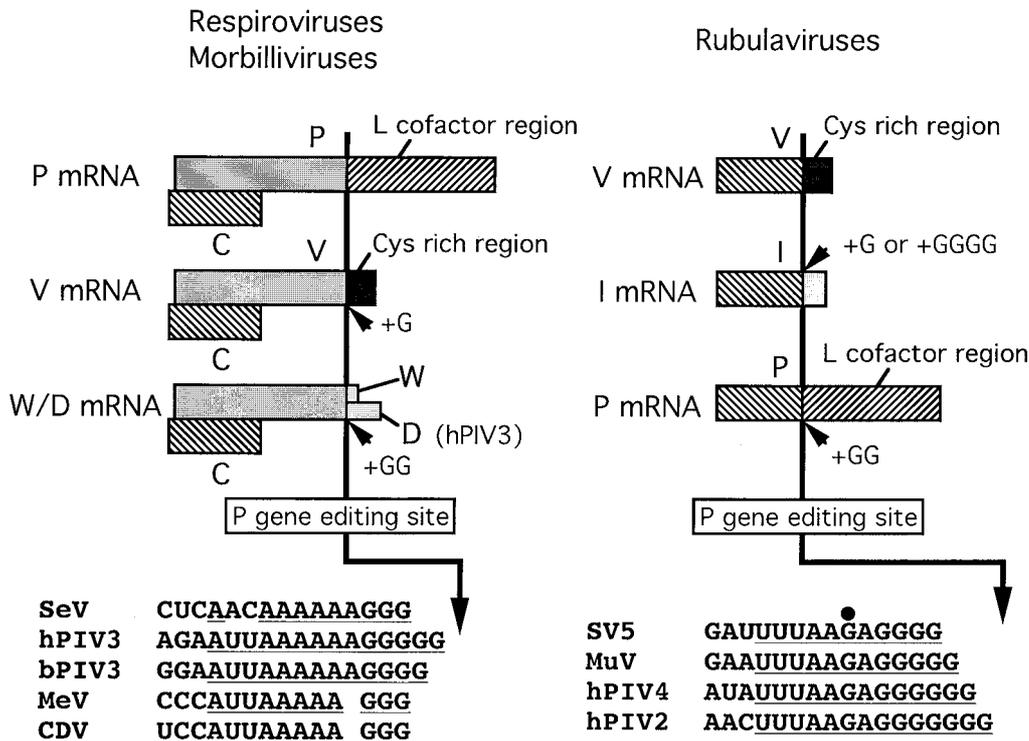
レスピロウイルス属とモルビリウイルス属のウイルスでは、P 遺伝子の editing site の上流側に P 蛋白と reading frame を異にした約 170~200 アミノ酸から成る C 蛋白の ORF が開いている。レスピロウイルスの SeV では、C' が最上流の nonAUG である ACG から翻訳開始され、reading frame が同じ下流の 3 つの AUG から C, Y1 および Y2 の一連の C 蛋白が翻訳される (図 2 b)。hPIV1 では、同様に nonAUG の GUG から C' の翻訳が開始され、下流の AUG から C が読まれる。モルビリウイルス属では 1 つの C 蛋白が翻訳される。C 蛋白は、感染細胞中で、ウイルス RNA ポリメラーゼの転写およびゲノム複製活性を抑制し、ウイルス増殖が必要以上に過剰にならないよう、負の方向に調節する役割が考えられている。C 蛋白のアミノ酸配列は、各属で保存されているものの、両属間での相同性は低い。ルブラウイルス属の editing site の N 末端側を C 蛋白と比較すると、ともに塩基性でアミノ酸数 170~200 前後であること、レスピロウイルス属の C 蛋白との間には部分的に相同なアミノ酸配列があること、また、C 蛋白同様、ルブラウイルスの V 蛋白は RNP に結合してウイルス粒子に取り込まれること、など、レスピロウイルス属およびモルビリウイルス属の P 蛋白の N 末端側よりもむしろ共通点が多いことが注目される。

アクセサリー蛋白の抗・抗ウイルス作用

(1) I 型 IFN による抗ウイルス機構 (図 3)^{1,18,33)}

宿主細胞にウイルスが感染すると、その増殖過程で二本鎖 RNA (dsRNA) が生成する。この dsRNA は、PKR や未同定の蛋白リン酸化酵素を活性化し、その結果、IRF-3/IRF7, NF- κ B や ATF2/c-Jun などの転写因子が活性化され、IFN プロモーターに結合して mRNA の転写、IFN の合成および分泌がおこる²⁰⁾。分泌された IFN が IFN- α/β レセプター (IFNAR) に結合すると、IFNAR のリン酸化、'Janus' tyrosine kinase (Jak1 と Tyk2)、さらに STAT1 と STAT2 のリン酸化へと続く。リン酸化 STAT1 と STAT2 は IRF-9 (p48) と IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3) 複合体を形成し、核内で IFN-stimulated response element (ISRE) に結合して IFN で誘導される PKR や 2',5'-oligoadenylate synthetase (2'-

(a) RNA editing



(b) Open Reading Frame choice

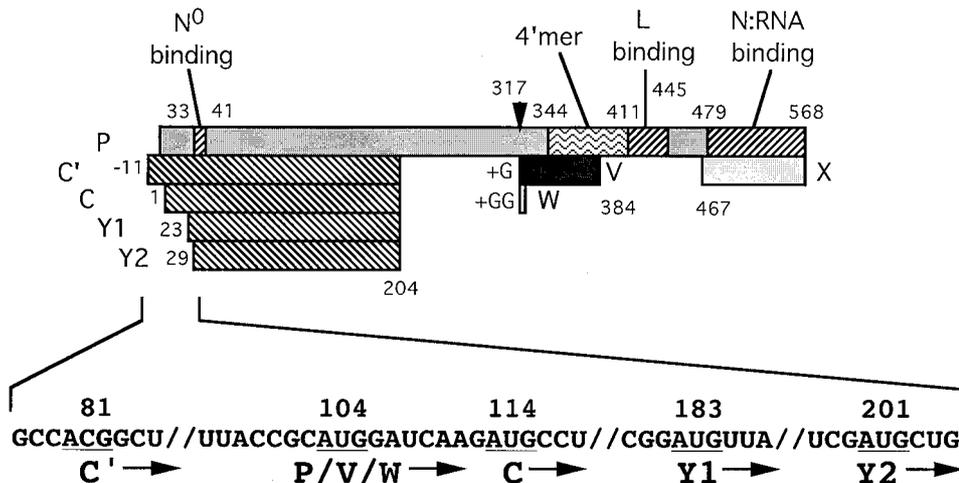


図2 P遺伝子にコードされる蛋白およびその発現機構。
 (a) レスピロウイルス、モルビリウイルス属およびルブラウイルス属のRNA編集機構と editing site 直前の塩基配列。塩基配列は mRNA 鎖で表記し、ルブラウイルスに特徴的な G に●印を付した。CDV, canine distemper virus. その他のウイルス名は、本文中に記載した。
 (b) センダイウイルス (SeV) の P 遺伝子にコードされる 8 つの蛋白。C', C, Y1 および Y2 の一連の C 蛋白は、下段に示した翻訳開始部位から、P 蛋白に対し +1 の frame で合成される。317 は、editing site。X 蛋白は、P 蛋白と同じ frame の C 末端にコードされている。N⁰ binding, 遊離の N 蛋白結合部位；4' mer, P 蛋白の 4 量体形成部位；L binding, L 蛋白結合部位；N: RNA binding, RNP 結合部位。

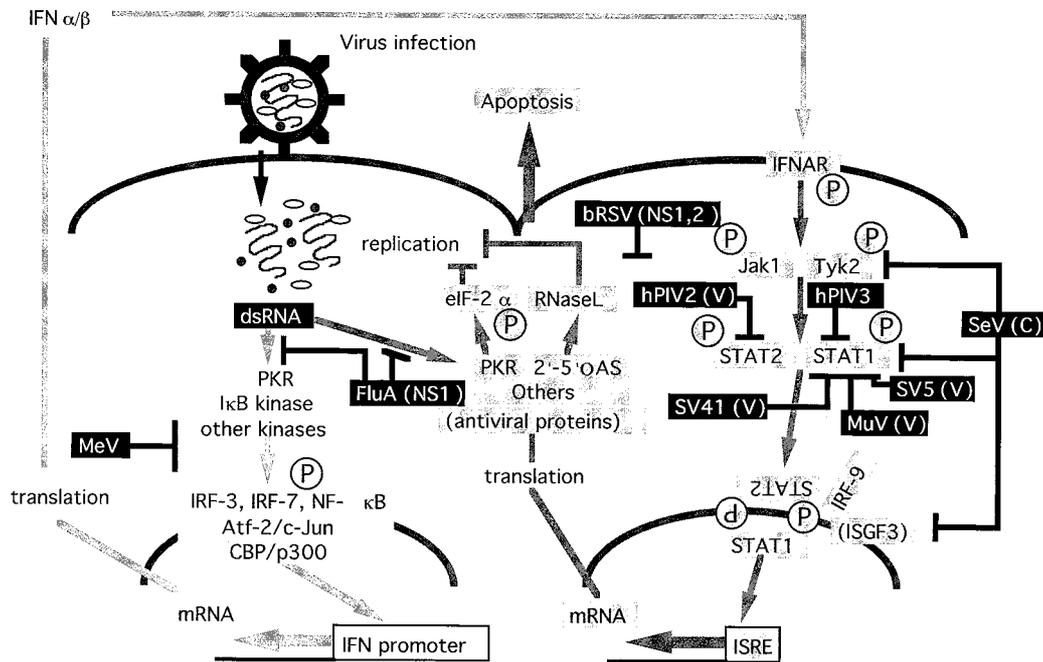


図3 ウイルス感染により誘導されるI型インターフェロン(IFN)の抗ウイルス機構とそれに対抗するパラミクソウイルスの蛋白。

抗IFN作用を担う蛋白が明らかになっているものについて、ウイルス名の後にカッコに入れて明記した。FluA, type A influenza virus. その他のウイルス名は、本文中に記載した。

5' OAS) などの一連の抗ウイルス蛋白を合成し、細胞に抗ウイルス状態を誘導する。ここにウイルスが侵入すると、増殖中に生成した dsRNA により PKR や 2'-5' OAS が活性化され、翻訳開始因子 eIF-2 α をリン酸化して蛋白合成を阻害し、あるいは 2', 5'-oligoadenylate (2'-5' A) の合成を促進、これが RNaseL を活性化してウイルス RNA を含めた mRNA、さらに rRNA を分解して蛋白合成を抑制する^{2, 32)}。この結果ウイルス増殖の抑制、また、感染細胞のアポトーシスによる排除が達成される。

(2) アクセサリー蛋白の抗 IFN 作用 (図 3)^{10, 16)}

パラミクソウイルスと IFN については、かなり古くから SeV 持続感染細胞において IFN の抗ウイルス効果が低いこと¹⁹⁾、また麻疹ウイルス (MeV) やムンプスウイルス (MuV) の持続感染細胞で 2'-5' OAS の活性が低下していること⁸⁾などが観察されていた。しかし、その機構解明が分子レベルで一気に進んだのは、ごく近年、アクセサリー蛋白が欠損あるいは変異した組み換えウイルスが作製できるようになってからである。まず最初に、C 蛋白の 170 位が Phe から Ser に変異した SeV (MVC 株) が *in vitro* の培養細胞では非常によく増殖できるのに、*in vivo* のマウス肺内では増殖が抑制され極度に弱毒化していること^{11, 20)}、親株が IFN の抗ウイルス作用を抑制する条件でこの変異ウイルスは抑制しないことから、C 蛋白が抗 IFN 活性を持つと考えられた¹²⁾。続いて C 蛋白欠損 SeV が抗

IFN 活性を喪失していることが証明された¹⁵⁾。その作用点として、Tyk 2, STAT 1 および STAT 2 のリン酸化の阻害²⁵⁾、あるいは C 蛋白と STAT 1 が複合体を形成し、機能的 ISGF 3 の形成を阻害すること³⁴⁾などが提唱されている。MVC 株の変異部位が C 末端側の 170 位にあり、かつ最も短い Y 1 蛋白でも IFN のシグナル伝達を阻害するという報告がある^{13, 24)}一方、抗ウイルス状態を阻止するためには C'/C 蛋白の N 末端近くの 5 つのアミノ酸が重要との結果があり¹⁴⁾、SeV の C 蛋白上の抗 IFN 作用の責任部位はまだ確定されていない。同じレスピロウイルスの hPIV 3 では、感染細胞内での STAT 1 の活性化の阻害³⁸⁾、また、C 蛋白欠損ウイルスの弱毒化⁹⁾が報告されているが、C 蛋白と抗 IFN 作用の直接的関連はまだ証明されていない。これに対し、ルブラウイルス属では、simian parainfluenza virus 5 (SV 5) の V 蛋白が STAT 1 のプロテアソーム依存性分解を促進する⁵⁾。また、MuV と simian parainfluenza virus 41 (SV41) の V 蛋白が STAT 1 を、hPIV 2 の V 蛋白が STAT 2 をプロテアソーム依存性および未同定の蛋白分解機構により分解して IFN に抵抗する^{26, 29, 37)}。さらに hPIV 2 の V 蛋白では STAT 2 の mRNA の翻訳を阻害してそのレベルを抑制することが報告されている²⁹⁾。ルブラウイルスの V 蛋白は、editing site を境に P 蛋白と共通の N 末端側と Cys-rich domain を含む C 末端側に分けられる (図 2 a)。hPIV 2 と MuV では、C 末端側だけで STAT 2 あるいは STAT 1 レベルの抑制と抗 IFN 作用を

示し^{26, 29)}、また、N末端側だけを発現するSV5がISREプロモーターの転写活性化を阻害しない⁴⁾ことから、Cys-rich domainが重要とされる。しかし、SV5では、マウス細胞でのSTAT1のレベル抑制にV蛋白の100位のAsnからAspへの変異が関与し、N末端側の必要性が示されている³⁹⁾。

MeVでは、特に患者から分離の野生株でIFNの産生を抑制する²⁸⁾。これがどのウイルス蛋白によるものか明らかではないが、ワクチン株の組み換えウイルスでは、C蛋白欠損株の末梢血単核球における増殖が抑制されているのに対しV欠損株では抑制がみとめられないこと、また、V欠損株のIFN産生能が親株と変わらない⁷⁾ことから、C蛋白が関与している可能性がある。

ニューモウイルス属では、bovine respiratory syncytial virus (bRSV)のNS1とNS2が協同でIFNの抗ウイルス効果に抵抗を示すが、その標的分子は未同定である³¹⁾。

(3) レスピロウイルスおよびモルビリウイルスのV/W/D蛋白

SeVのV/W欠損組み換えウイルスは、培養細胞では野生ウイルスよりも速く増殖するが、一方、マウスでは肺内での増殖を維持できず、弱毒化している²²⁾。これはVおよびW蛋白が宿主の抗ウイルス作用に抵抗し、感染を維持させる機能があるためと考えられているが、ウイルス感染初期の非特異的免疫に関わるnatural killer細胞やIFN系の関与は否定的であり^{12, 15)}、その本体は不明である。V蛋白のCys-rich domainの亜鉛結合能と病原性の強さに関連がある¹⁷⁾、一方、Cys-rich domainを持たないW蛋白にも弱いながら抗・抗ウイルス作用が認められている³⁾。hPIV3においても、VおよびD欠損ウイルスの*in vivo*での増殖抑制が観察されており、これらの蛋白に抗ウイルス作用に対抗する機能があるものと推察される⁶⁾。また、V/W欠損MeVワクチン株では、SCIDマウスやコットンラットで増殖の抑制と弱毒化が認められる^{35, 36)}、V蛋白にIFN感受性を変化させる作用はなく³⁰⁾、モルビリウイルス属でも宿主のIFN系以外の何らかの防御機構に抵抗する機能を有すると考えられる。

おわりに

マイナス鎖RNAウイルスの蛋白で最初に抗IFN効果が証明されたのは、インフルエンザウイルスのNS1蛋白であった⁹⁾。NS1蛋白の抗IFN作用は主にそのdsRNA結合活性に由来し、自身が感染細胞中のdsRNAに結合することにより、PKRや2'-5' OASなどのdsRNAで活性化されるリン酸化酵素や抗ウイルス分子の活性化を阻止することにある。一方、パラミクソウイルスのアクセサリー蛋白による抗IFN作用は、標的分子がようやく明らかになりつつある段階で、その分子レベルでの機構の解明はこれか

らであるが、単にdsRNA結合活性では説明できない。この点で、同じSTATを標的にしながら、SeVのC蛋白とルブラウイルス属のV蛋白では、そのメカニズムが全く異なるのは興味深い。ルブラウイルスのV蛋白では、抗IFN作用にediting siteよりC末端側のCys-rich domainが必須であり、ここがSTAT分解促進に中心的役割を担うのであろう。一方、N末端側とレスピロウイルス属のC蛋白との共通性を考えると、ここが直接的あるいは間接的にSTATとの相互作用に関係するドメインであると推察される。レスピロウイルス属とモルビリウイルス属のV蛋白が如何にして*in vivo*で宿主の抗ウイルス作用に抵抗し、ウイルス増殖を維持するのか、全く不明であるが、SeVでV蛋白のCys-rich domainが必要であること²³⁾を考えると、ルブラウイルスV蛋白のSTAT分解機構の詳細な解析が、解決のヒントを与えてくれるかもしれない。今後、より多くのパラミクソウイルスの情報が集積すれば、パラミクソウイルスの生活環におけるアクセサリー蛋白の役割の全体像が明確になるものと期待される。

引用文献

- 1) Biron, C. A. and Sen, G. C. (2001) Interferons and other cytokines. In "Fields Virology, Fourth Edition" (Knipe, D. M. and Howley, P. M. eds), pp. 321-351. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- 2) Clemens, M. J., and Elia, A. (1997) The double-stranded RNA-dependent protein kinase PKR: structure and function. *J. Interferon Cytokine Res.* **17**, 503-524.
- 3) Delenda, C., Taylor, G., Hausmann, S., Garcin, D., and Kolakofsky, D. (1998) Sendai viruses with altered P, V, and W expression. *Virology* **242**, 327-337.
- 4) Didcock, L., Young, D. F., Goodbourn, S., and Randall, R. E. (1999) Sendai virus and simian virus 5 block activation of interferon-responsive genes: importance for virus pathogenesis. *J. Virol.* **73**, 3125-3133.
- 5) Didcock, L., Young, D. F., Goodbourn, S. and Randall, R. E. (1999) The V protein of simian virus 5 inhibits interferon signaling by targeting STAT1 for proteasome-mediated degradation. *J. Virol.* **73**, 9928-9933.
- 6) Durbin, A. P., McAuliffe, J. M., Collins, P. L., and Murphy, B. R. (1999) Mutations in the C, D, and V open reading frames of human parainfluenza virus type 3 attenuate replication in rodents and primates. *Virology* **26**, 1319-330.
- 7) Escoffier, C., Manie, S., Vincent, S., Muller, C. P., Billeter, M., and Gerlier, D. (1999) Nonstructural C protein is required for efficient measles virus replication in human peripheral blood cells. *J. Virol.* **73**, 1695-1698.
- 8) Fujii, N., Kimura, K., Murakami, T., Indoh, T., Ishida, S., Fujinaga, K., and Oguma, K. (1990) Suppression of interferon-induced oligo-2'5'-adenylate synthetase induction in persistent infection. *J. Gen. Virol.* **71**, 3071-3074.
- 9) Garcia-Sastre, A., Egorov, A., Matassov, D., Brandt, S., Levy, D. E., Durbin, J. E., Palese, P., and Muster, T.

- (1998) Influenza A virus lacking the NS 1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology* **252**, 324–330.
- 10) Garcia-Sastre, A. (2001) Inhibition of interferon-mediated antiviral responses by influenza A viruses and other negative-strand RNA viruses. *Virology* **279**, 375–384.
 - 11) Garcin, D., Itoh, M., and Kolakofsky, D. (1997) A point mutation in the Sendai virus accessory C proteins attenuates virulence for mice, but not virus growth in cell culture. *Virology* **238**, 424–431.
 - 12) Garcin, D., Latorre, P., and Kolakofsky, D. (1999) Sendai virus C proteins counteract the interferon-mediated induction of an antiviral state. *J. Virol.* **73**, 6559–6565.
 - 13) Garcin, D., Curran, J., and Kolakofsky, D. (2000) Sendai virus C proteins must interact directly with cellular components to interfere with interferon action. *J. Virol.* **74**, 8823–8830.
 - 14) Garcin, D., Curran, J., Itoh, M., and Kolakofsky, D. (2001) Longer and shorter forms of Sendai virus C proteins play different roles in modulating the cellular antiviral response. *J. Virol.* **75**, 6800–6807.
 - 15) Gotoh, B., Takeuchi, K., Komatsu, T., Yokoo, J., Kimura, Y., Kuratani, A., Kato, A., and Nagai, Y. (1999) Knockout of the Sendai virus C gene eliminates the viral ability to prevent the interferon- α /beta-mediated responses. *FEBS Lett.* **459**, 205–210.
 - 16) Gotoh, B., Komatsu, T., Takeuchi, K., and Yokoo, J. (2001) Paramyxovirus accessory proteins as interferon antagonists. *Microbiol. Immunol.* **45**, 787–800.
 - 17) Huang, C., Kiyotani, K., Fujii, Y., Fukuhara, N., Kato, A., Nagai, Y., Yoshida, T., and Sakaguchi, T. (2000) Involvement of the zinc-binding capacity of Sendai virus V protein in viral pathogenesis. *J. Virol.* **74**, 7834–7841.
 - 18) Imada, K., and Leonard, W. J. (2000) The Jak-STAT pathway. *Mol. Immunol.* **37**, 1–11.
 - 19) Ito, Y., Nishiyama, Y., Shimokata, K., Nagata, I., and Kunii, A. (1979) Interferon susceptibility of various cell lines persistently infected with haemagglutinating virus of Japan (HVJ). *J. Gen. Virol.* **43**, 103–110.
 - 20) Itoh, M., Isegawa, Y., Hotta, H., and Homma, M. (1997) Isolation of an avirulent mutant of Sendai virus with two amino acid mutations from a highly virulent field strain through adaptation to LLC-MK 2 cells. *J. Gen. Virol.* **78**, 3207–3215.
 - 21) Jacobs, B. L., and Langland, J. O. (1996) When two strands are better than one: the mediators and modulators of the cellular responses to double-stranded RNA. *Virology* **219**, 339–349.
 - 22) Kato, A., Kiyotani, K., Sakai, Y., Yoshida, T., and Nagai, Y. (1997) The paramyxovirus, Sendai virus, V protein encodes a luxury function required for viral pathogenesis. *EMBO J.* **16**, 578–587.
 - 23) Kato, A., Kiyotani, K., Sakai, Y., Yoshida, T., Shioda, T., and Nagai, Y. (1997) Importance of the cysteine-rich carboxyl-terminal half of V protein for Sendai virus pathogenesis. *J. Virol.* **71**, 7266–7272.
 - 24) Kato, A., Ohnishi, Y., Kohase, M., Saito, S., Tashiro, M., and Nagai, Y. (2001) Y 2, the smallest of the Sendai virus C proteins, is fully capable of both counteracting the antiviral action of interferons and inhibiting viral RNA synthesis. *J. Virol.* **75**, 3802–3810.
 - 25) Komatsu, T., Takeuchi, K., Yokoo, J., Tanaka, Y., and Gotoh, B. (2000) Sendai virus blocks alpha interferon signaling to signal transducers and activators of transcription. *J. Virol.* **74**, 2477–2480.
 - 26) Kubota, T., Yokosawa, N., Yokota, S., and Fujii, N. (2001) C terminal CYS-RICH region of mumps virus structural V protein correlates with block of interferon alpha and gamma signal transduction pathway through decrease of STAT 1- α . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **283**, 255–259.
 - 27) Lamb, R. A., and Kolakofsky, D. (2001) Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In "Fields Virology, Fourth Edition" (Knipe, D. M., and Howley, P. M. eds), pp. 1305–1340. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
 - 28) Naniche, D., Yeh, A., Eto, D., Manchester, M., Friedman, R. M., and Oldstone, M. B. (2000) Evasion of host defenses by measles virus: wild-type measles virus infection interferes with induction of Alpha/Beta interferon production. *J. Virol.* **74**, 7478–7484.
 - 29) Nishio, M., Tsurudome, M., Ito, M., Kawano, M., Komada, H., and Ito, Y. (2001) High resistance of human parainfluenza type 2 virus protein-expressing cells to the antiviral and anti-cell proliferative activities of alpha/beta interferons: cysteine-rich v-specific domain is required for high resistance to the interferons. *J. Virol.* **75**, 9165–9176.
 - 30) Patterson, J. B., Thomas, D., Lewicki, H., Billeter M. A., and Oldstone, M. B. (2000) V and C proteins of measles virus function as virulence factors *in vivo*. *Virology* **267**, 80–89.
 - 31) Schlender, J., Bossert, B., Buchholz, U., and Conzelmann, K. K. (2000) Bovine respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS 1 and NS 2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced antiviral response. *J. Virol.* **74**, 8234–8242.
 - 32) Silverman, R. H. (1997) 2–5 A-dependent RNase L: a regulated endoribonuclease in the interferon system. In "Ribonucleases: structure and function" (D' Alessio, G., and Riordan, F. J. eds), pp. 515–551. Academic Press, New York.
 - 33) Stark, G. R., Kerr, I. M., Williams, B. R., Silverman, R. H., and Schreiber, R. D. (1998) How cells respond to interferons. *Annu. Rev. Biochem.* **67**, 227–264.
 - 34) Takeuchi, K., Komatsu, T., Yokoo, J., Kato, A., Shioda, T., Nagai, Y., and Gotoh, B. (2001) Sendai virus C protein physically associates with Stat 1. *Genes Cells* **6**, 545–557.
 - 35) Tober, C., Seufert, M., Schneider, H., Billeter, M. A., Johnston, I. C., Niebiesk, S., ter Meulen, V., and Schneider-Schaulies, S. (1998) Expression of measles virus V protein is associated with pathogenicity and control of viral RNA synthesis. *J. Virol.* **72**, 8124–8132.
 - 36) Valsamakis, A., Schneider, H., Auwaerter P. G., Kane-shima, H., Billeter, M. A., and Griffin, D. E. (1998) Re-

- combinant measles viruses with mutations in the C, V, or F gene have altered growth phenotypes *in vivo*. *J. Virol.* **72**, 7754-7761.
- 37) Yokosawa, N., Kubota, T., and Fujii, N. (1998) Poor induction of interferon-induced 2', 5'-oligoadenylate synthetase (2-5 AS) in cells persistently infected with mumps virus is caused by decrease of STAT-1 alpha. *Arch. Virol.* **143**, 1985-1992.
- 38) Young, D. F., Didcock, L., Goodbourn, S., and Randall, R. E. (2000) Paramyxoviridae use distinct virus-specific mechanisms to circumvent the interferon response. *Virology* **26**, 9383-9390.
- 39) Young, D. F., Chatziandreou, N., He, B., Goodbourn, S., Lamb, R. A., and Randall, R. E. (2001) Single amino acid substitution in the V protein of simian virus 5 differentiates its ability to block interferon signaling in human and murine cells. *J. Virol.* **75**, 3363-3370.