

1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

—麻疹ウイルスの変異と神経病原性—

綾田 稔, 小倉 壽

亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis; SSPE) は麻疹ウイルスによって引き起こされる小児の予後不良の疾患である。SSPE 患者から分離される麻疹ウイルス (SSPE 分離株) は、麻疹患者から分離されるウイルスとは異なる性質を有している。SSPE 分離株の M 蛋白や F 蛋白の構造的・機能的変化が普遍的に認められ、遊離ウイルスを産生できないなどの欠損性に寄与していると考えられる。一方、H 蛋白はある程度本来の構造が保たれているが、CD46あるいは SLAM 以外のレセプターを介して脳内で感染を拡大している可能性が考えられる。今後、SSPE 分離株に特徴的な遺伝子を組換えた麻疹ウイルスを作成し、それぞれの遺伝子の変異と神経病原性との関係を明らかにすることにより、SSPE の発病病理を理解できるようになると思われる。

はじめに

SSPE は麻疹ウイルスの脳内持続感染によって引き起こされる。日本などでは、麻疹罹患者の100万人に約16人の割合で SSPE が発生すると報告されている³⁴⁾、パキスタンやバプア・ニューギニアのように SSPE の発生率が高い国の存在も知られている^{32,38)}。麻疹ワクチンが高度に普及した米国などでは、麻疹そのものの発生が無くなり、その数年後には SSPE 症例数の減少がみられる。日本でもワクチンの普及に伴って、SSPE 症例数も減少傾向にあるが、接種率が十分でなく、未だ麻疹の小流行があるため、今なお SSPE の発生が続いている。発生率は自然麻疹の罹患に比べて約10分の1に低下するものの、ワクチンによっておこる SSPE も存在すると考えられている⁴⁵⁾。天然痘のように麻疹が根絶され、ワクチン接種の必要が無くなれば、麻

疹根絶から数年後には SSPE の発生もみられなくなるはずである。SSPE の疫学、臨床、病理、治療に関しては、すでに優れた成書⁶⁸⁾があるのでこれを参考にさせていただきたい。

SSPE と麻疹ウイルスとの関連が決定的となった証拠、すなわち、SSPE 患者から麻疹ウイルスが初めて分離されたのは今から30年以上も前に遡る。Baublis と Payne (1968)⁸⁾ は、患者の脳組織を培養して巨細胞の形成を観察した。さらに、Horta-Barbosa ら (1969)²⁸⁾、Payne ら (1969)⁴⁸⁾ は、患者の脳細胞を麻疹ウイルスに感受性のある細胞と混合培養することによって、麻疹ウイルスを分離した。彼らの成功の要因は、分離材料として、SSPE 患者の脳組織を乳剤にしなかったことにある。これは後で述べるように、SSPE 由来の麻疹ウイルスの重要な特徴と関連する。日本では、土井ら (1972)²⁰⁾ の新潟1株の分離の報告が最初で、その後、微研株 (上田ら, 1975)⁶³⁾、北研1株 (牧野ら, 1977)³⁶⁾、予研1株 (宍戸ら, 1981)⁵⁶⁾、山形1株 (本間ら, 1982)²⁷⁾ が分離された。本間らの成功以来、日本での分離の報告が無かったが、我々は、1993年に大阪1株、1994年に大阪2株、1995年に大阪3株を分離することに成功した⁴³⁾。さらに2001年、大阪4株の分離にも成功している (未発表)。

SSPE 由来の麻疹ウイルスの遺伝子に関しては、吉川による総説が本誌に掲載されている⁶⁹⁾。吉川らは、SSPE 由

大阪市立大学大学院医学研究科, 都市医学大講座神経ウイルス感染学分野

(〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3)

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): Viral mutation and neuropathogenicity)

Minoru Ayata, Hisashi Ogura

Department of Virology, Osaka City University Medical School

1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545-8585

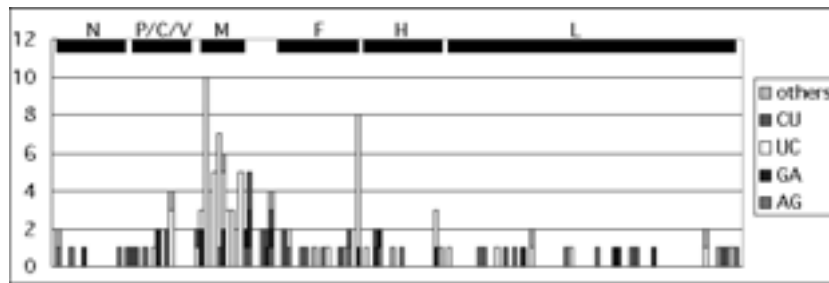


図1 大阪2株 (Fr/V) を麻疹ウイルス升迫株と比較し、100base ごとに塩基の置換を種類別 (アンチゲノムセンス) に計数し、プロットした。蛋白をコードする領域を図の上部に示した。

来の山形1株の遺伝子解析結果を麻疹ウイルスエドモントン株のそれと比較して論じている。本稿では、吉川らの結果をふまえて、我々が分離したウイルスの遺伝子解析と動物実験結果を総合して、まだ推測の域を出ないことがほとんどではあるが、ウイルスの変異と神経病原性との関連について論じてみたい。

SSPE 由来の麻疹ウイルスに特徴的な遺伝子変異

SSPE 患者の脳から分離された麻疹ウイルス (SSPE 分離株) の遺伝子を解析し、SSPE に特徴的な遺伝子変異を理解するためには、SSPE 患者の麻疹罹患 (推定) 年と罹患 (推定) 地域を考慮して、最も類似した麻疹ウイルス (麻疹分離株) と比較することが重要である。我々は、大阪で分離された SSPE 分離株の親麻疹ウイルス (progenitor) を推定することにより、SSPE 分離株の変異の特徴を、より明確に示すことができた。大阪1株は、1993年に25歳で死亡した女性 (1969年大阪市在住にて麻疹罹患, 1985年 SSPE 発症) の剖検脳から、大阪2株は、1994年、11歳の男児 (1984年豊中市在住にて麻疹罹患, 1993年 SSPE 発症) の脳組織片 (生検) から、大阪3株は、1995年に25歳で死亡した男性 (1971年岸和田市在住にて麻疹罹患, 1980年 SSPE 発症) の剖検脳から分離された⁴³⁾。また、大阪4株は、2001年、8歳の女児 (1995年麻疹罹患, 2000年 SSPE 発症, 東大阪市在住) の脳組織片 (生検) から分離された (未発表)。N 遺伝子および H 遺伝子を調べた結果、大阪1株と大阪3株は1971年に大阪で分離された長畑株に、大阪2株は1983年に大阪で分離された升迫株に遺伝的に最も近縁であり、3株共に C1 genotype に属することが明らかになった^{4, 23)}。一方、大阪4株は1993年に分離された麻疹ウイルス9301B株 (D5 genotype)⁵⁹⁾に非常によく似ていた。これらの結果は、SSPE の病原ウイルスは患者の初感染麻疹ウイルスであるという仮説を支持するものであり、SSPE 患者脳を解析した中山らによる報告³⁹⁾と同じ結論に至る。ところで、片山ら³⁰⁾は、法医解剖の際に得られた脳組織から PCR で麻疹ウイルスゲノムを検出している。また、園田ら⁵⁷⁾は、白血病患者の骨髓中に PCR で検

出されるゲノムは、その時の流行株と同一であるという結果を報告している。麻疹ウイルスの持続感染、SSPE の発病病理を考える上で、これらの事実を考慮して解析することが重要である。

SSPE 分離株の塩基配列をそれぞれ最も近縁の麻疹分離株と比較解析した結果、SSPE 分離株の変異の特徴がより明瞭に示された。その一例として、大阪2株を升迫株と比較した場合を示す (図1)。ゲノムの両末端、すなわち、リーダーおよびトレイラー配列を除く、ゲノムのほぼ全長を解析した結果、最も変異が大きい領域は M 遺伝子であり、次いで、P 遺伝子と F 遺伝子の一部にやや変異が多かった。特徴的なことは、M 遺伝子の変異は、ほとんどが U から C (アンチゲノムセンス) への変異に偏っていたことである。これがいわゆる biased hypermutation で、Cattaneo ら¹⁷⁾により指摘され、我々も大阪1株、2株、3株、および大阪4株でこれを認めた。変異の程度は株により異なっており、また大阪3株では A から G への変異であったが、この現象はかなり普遍的で、SSPE の発病病理において大変重要であると考えられる^{4, 6, 65, 66)}。この変異が生じる原因として、宿主の酵素、ADAR (adenosine deaminases that act on RNA), が関与していると推定されている^{7, 13)}。その真偽は未だ明らかではないが、生じた変異の、M 蛋白の構造、機能にあたる影響は極めて大きく、SSPE 分離株に特徴的な、M 蛋白の量的・機能的欠損をもたらす^{1~3, 16, 19, 25, 26, 66)}。

麻疹ウイルスによってコードされる、エンベロープの糖蛋白のひとつである F 蛋白は、H 蛋白と協働して、細胞への感染、細胞から細胞への感染拡大に重要な役割を果たしている。*in vitro* では、シンシチウム (多核融合細胞) の形成に関与しており、SSPE 分離株が感染した細胞にも、麻疹分離株感染細胞と同様にシンシチウムが形成される。SSPE 分離株である大阪1株、2株、3株、麻疹分離株である豊島株、長畑株、升迫株の F 遺伝子の塩基配列を決定し、比較解析したところ、豊島株、長畑株、升迫株の F 遺伝子はよく保存されており、アミノ酸レベルではそれぞれの株がエドモントン株と比べて僅かに1カ所ずつ異な

っているだけであった⁴¹⁾。H 蛋白が分離年代によって大きく異なるのと対照的である。これに対して、SSPE 分離株には多くのアミノ酸置換を伴う変異が認められた。それに関わらず、糖鎖の付加部位やダイマー形成に関与するシステイン残基、蛋白の開裂部位には変化が認められないことから、F 蛋白の構造上重要な領域は保存されていると考えられる。最も特徴的なことは、これまで他の SSPE 分離株あるいは SSPE 患者の脳を直接解析した研究で指摘されてきたように、F 蛋白の C 末端の 33 アミノ酸からなる細胞質内ドメインの高度な変異が全ての SSPE 分離株に認められたことである。大阪 1 株では、6 アミノ酸の置換に加えて、終止コドンの変異による 29 アミノ酸の伸長が生じていた。一方、大阪 3 株では、終止コドンの新生による 5 アミノ酸の短縮および 2 アミノ酸の置換が生じていた。また、大阪 2 株では、終止コドンは保存されていたものの、5～6 アミノ酸の置換が認められた⁴¹⁾。微研株、山形 1 株、IP-3 株についても同様の変化が生じていたことが報告されている^{19,31,64)}。F 蛋白の構造の変化と機能の変化との関係については後ほど解説する。

麻疹ウイルスゲノムの特徴のひとつとして、各遺伝子の転写の開始および終結の部分には極めてよく似た配列があり、それぞれの遺伝子は転写されない 3 塩基からなる介在配列で隔てられている。通常は、介在配列の直前で転写が終結するため、monocistronic RNA が mRNA の大部分を占め、read-through の結果生じる dicistronic RNA はわずかしか産生されない。ところが、SSPE 患者の脳内や、患者から分離されたウイルスの場合には、特定の遺伝子間で高率に read-through が生じるという例がいくつか報告されている^{15,18)}。我々が分離した SSPE 由来の大阪 1 株と大阪 2 株 (B95a 分離株) においても、P 遺伝子と M 遺伝子の境界領域でのみ read-through が生じ、ほとんど P-M dicistronic RNA のみが転写されていることが明らかになった^{1,53)}。そこで、この read-through に関与する変異を特定することを目的として、P-M 遺伝子間で read-through が生じる株と生じない株の塩基配列を比較した⁵⁾。M 遺伝子の転写開始部、P-M 遺伝子間の介在配列については、SSPE 由来の大阪 1 株、2 株を含む、調べた全ての株で差異は認められなかった。ところが、P 遺伝子の転写終結部には株間でわずかな差異が認められた。即ち、麻疹分離株の同部位はゲノムセンスで UAAUAUUUUUUU であったが、大阪 2 株の Vero 分離株では UGAUAUUUUUUU と 1 塩基の置換が認められた。一方、大阪 2 株の B95a 分離株では UGAUAUUUCUUU と 6 個の U の中にさらに変異が認められた。大阪 2 株の Vero 分離株では read-through が生じないことから、P 遺伝子の最後の 6 個の U のうちの一つの変異が転写終結に影響したと推定された。また大阪 1 株では、UAAUAUUUUUUU と U が 1 塩基少なかった。一方、read-through が生じない大阪 3 株では、麻疹分離

株と全く同一であった。以前、吉川らは山形 1 株についても P-M 遺伝子間で read-through が生じることを報告していたが^{69,70)}、我々は、山形 1 株には多型があり、ストックにより、read-through する場合と、しない場合が存在することに気がついた。両者のストックから抽出したウイルスゲノムの塩基配列を比べたところ、1 塩基の違いが見いだされた。すなわち、read-through する場合の P 遺伝子末端は UGAUGUUUUUUU であるのに対して、read-through しない場合は UGAUUUUUUUUU であった⁵⁾。以前 read-through との関係で推定されていた P 遺伝子と M 遺伝子の介在配列には差は認められなかった。これらの変異の影響を麻疹ウイルスミニゲノムの発現系で調べたところ、P 遺伝子の転写終結シグナルの変異が確かに read-through に関与していることを証明できた⁵⁾。以前 Cattaneo らにより変異が無いと報告されていた MF 株¹⁵⁾や SSPE 症例 K¹⁸⁾でも大阪 1 株と同じく U の数が 1 塩基少ないことが転写終結に大きく影響していることが明らかになった。

エドモントン株などのワクチン株や豊島株、長畑株などの実験室継代株感染細胞では、感染細胞表面における赤血球吸着 (HAD) 反応が陽性で、この反応には H 蛋白が関与することが知られている。一方、微研株などの SSPE 由来のいくつかの株では、HAD 能を欠いていることが以前から指摘され、我々が分離した 3 株の SSPE 分離株感染細胞も全て HAD 陰性であり、SSPE 分離株の一つの特徴と考えられてきた⁴³⁾。ところが、近年分離される麻疹ウイルスは HAD が陰性であることが指摘され⁵⁰⁾、HAD の意義に関して再検討することが必要となった。そこで、この現象に関与している H 蛋白のアミノ酸を推定すること、また、SSPE 分離株に共通してみられる変異を同定し、SSPE の発症機構との関連を明らかにすることを目的として、SSPE 分離株の H 遺伝子の塩基配列を決定し、麻疹分離株と比較解析した²³⁾。SSPE 由来の大阪 1 株、2 株、3 株は、上述したように C1 genotype に属する長畑株および升迫株との類似性が高い。塩基配列から予想される H 蛋白のアミノ酸配列を推定し、それぞれの株を比較したところ、終始コドンが変異し、4 残基のアミノ酸の延長が 3 株に共通して認められた。また、N 末端側の細胞質内ドメインに、比較的集中して変異が認められた。その他には特に SSPE 分離株に特徴的な置換は無く、H 蛋白の構造は比較的よく保存されていると考えられた。近年 B95a 細胞等で分離された麻疹ウイルスは HAD 陰性であるが^{50,51)}、特に 481 番目のアミノ酸と HAD の有無との関連性が指摘されている^{34,67)}。481 番目のアミノ酸は、HAD 陽性のエドモントン株や豊島株ではチロシン、近年の麻疹分離株ではアスパラギンである。同部位は、大阪 1 株はセリン、2 株と 3 株、および升迫株はアスパラギンであった。また、481 番目のアミノ酸以外では、546 番目のアミノ酸と HAD の

有無との関連性が指摘されている^{35,54)}。HAD 陽性の長畑株などの同部位はグリシンであった。一方、大阪1株、2株、3株、および升迫株の同部位は、アスパラギンもしくはセリンであった。ウイルス感染細胞でのHADとH蛋白のアミノ酸配列との関係が完全に対応しているか否かを明らかにするために、各ウイルス株のH遺伝子をクローニングし、Vero細胞にトランスフェクトして、H遺伝子を単独で発現させ、HADの有無を観察した。感染細胞における結果と同様に、豊島株、長畑株由来のH遺伝子を発現させた場合にはHAD陽性、升迫株、SSPE分離株由来のH遺伝子を発現させた場合にはHAD陰性となった²³⁾。クローン化されたH遺伝子を基にして、481番目、あるいは546番目のアミノ酸を人為的に変化させたプラスミドを作成してVero細胞で発現させ、HAD陽性化に関与するアミノ酸を同定する実験を行った結果、豊島株のH蛋白の481番目のアミノ酸のみをアスパラギンに置換した場合、長畑株のH蛋白の546番目のアミノ酸のみをセリンに置換した場合、いずれもHADは陰性化した。逆に、升迫株および大阪3株のH蛋白の、481番目のアミノ酸のみをチロシンに置換するか、546番目のアミノ酸のみをグリシンに置換した場合、いずれの置換によってもHADを陽性化できた。しかしながら、大阪1株と大阪2株においては、481番目もしくは546番目のアミノ酸以外の置換もHAD陽性化に必要であった(未発表)。

その他、P遺伝子、L遺伝子は比較的保存されており、散在するアミノ酸置換と機能との関連を示唆する実験結果は得られていないが、ウイルスの転写の抑制や、細胞へのトロピズム、病原性等に関与している可能性がある^{14,47,58)}。

麻疹封入体脳炎 (MIBE) と SSPE との類似性

免疫機能が著しく低下した患者が麻疹ウイルスに感染した場合、致死的な麻疹封入体脳炎 (MIBE) を発症することがある。MIBEの病態はSSPEに類似しているが、MIBE由来の麻疹ウイルスに関する情報はほとんど無い。特に、MIBE患者の麻疹ウイルスの遺伝子に関する報告は患者脳を直接調べた1例(症例C)のみである¹⁷⁾。はたして、SSPE分離株に認められる遺伝子の変異がMIBE分離株にも生じているのか否か興味深い。我々は、1984年に麻疹に罹患し、MIBEを発症した患者(基礎疾患ALL)脳から1986年に分離された麻疹ウイルス大分株⁴⁴⁾の遺伝子解析を行った(未発表)。N遺伝子の高変異領域およびH遺伝子の解析から、大分株はC1サブタイプに分類され、1984年に大阪で分離された飯島株に極めて近縁であることが明らかになった。M遺伝子には途中で終止コドンとなる変異が新たに生じた結果、産生されるM蛋白にはC末端側42個のアミノ酸の欠失が生じると推定され、M蛋白の機能的な変化をもたらすと思われる。しかしながら、ほとんどのSSPE分離株や既報のMIBE症例CのM遺伝子に認めら

れるようなbiased hypermutationは生じておらず、飯島株との差異はわずかに9塩基であった。H蛋白のアミノ酸配列は飯島株とわずか2カ所異なるのみで、その2カ所についても、むしろコンセンサス配列と同一であると推定された。一方、F蛋白のアミノ酸配列は飯島株と3カ所異なり、さらに1塩基の欠失によるフレームシフトが生じた結果、F蛋白の細胞質内ドメインに著明な変化が生じていた。MIBE症例CのF遺伝子には変化が見られないと報告されているが¹⁷⁾、変異したF遺伝子を検出していない可能性も考えられる。我々は、大阪2株の患者(2002年死亡)の剖検組織を調べた際に、変異の無いF遺伝子が混在することを経験している(未発表)。これらのことを総合すると、MIBE由来の麻疹ウイルスについても、SSPE分離株と同様に、F蛋白とM蛋白に生じた機能的な変化が最も重要であると考えられる。これらはMIBEやSSPEの発病病理、両疾患の関連を考える上で興味深い。

ハムスターにおける神経病原性の比較

SSPE分離株は細胞から遊離したウイルス粒子をほとんど産生しない欠損型麻疹ウイルスであるため、麻疹分離株に比べてはるかに取り扱いが難しい。加えて、同じ分離株であっても、継代数、あるいは研究室によっても性質が大きく異なることも、その解析結果の解釈や比較研究を困難にしている。したがって、SSPE分離株の神経病原性を論じる際には、動物への感染実験の前後において、ウイルスの性状や遺伝子解析を平行して行うことが重要である。我々は、接種材料およびハムスターから再分離されたウイルスの遺伝子解析を平行して行い、各株のハムスターにおける神経病原性を比較検討している。我々が分離した大阪1~4株は、3~4週齢の、遺伝的に何も操作していないハムスターに脳内接種することによって、強い神経病原性を示した(表1)。株により、あるいは分離に用いた細胞や分離部位の異なるsibling virusにより、病原性に違いが見られるようである²⁹⁾。発症率は株間であまり変わらないが、発症後の経過が短い場合(大阪1株Fr/V、大阪3株Oc/V)と経過が長い場合(大阪3株Bs/V、大阪3株Bs/B)、時には激しい痙攣を起こしたにもかかわらず生存する場合もある。山形1株を我々の実験系で5匹のハムスターに接種したところ、1匹は3ヶ月後に発症し、その17日後に瀕死に陥った。また、MIBE由来の大分株も臨床経過がかなり異なるようで、緩解・増悪を示すハムスターも観察された(表1)。通常、接種材料と遺伝的に同じウイルスが、発症したハムスターから回収される。このハムスターの感染実験系において、麻疹分離株の長畑株、升迫株、飯島株は全く病原性を示さない。この違いは、おそらくは細胞侵入におけるレセプター利用の違い、脳内での感染拡大の能力の差が影響するものと推定される。

表1 ハムスターにおける SSPE 分離株の感染実験

ウイルス	Sibling Virus*	接種量 (PFU/細胞)	発症/接種 (匹数)	死亡/接種 (匹数)	発症までの日数	発症から死亡までの日数
大阪 1 株	Fr/V	173/Vero	4/4	4/4	2-3	1-2
		11/Vero	4/4	4/4	2-5	1-4
大阪 2 株	Fr/V	411/Vero	4/4	4/4	4	2-3
		52/Vero	4/4	4/4	4-7	4-11
	Fr/B	511/B95a	4/4	4/4	5-6	3-5
		64/B95a	4/4	4/4	6-7	3-5
大阪 3 株	Bs/V	460/Vero	5/5	4/5	5-6	7-19
		230/Vero	5/5	5/5	5-8	1-12
		28/Vero	3/3	3/3	7	17-38
	Oc/V	45/Vero	5/5	5/5	4-7	2-3
		23/Vero	5/5	5/5	4-5	2-3
	Bs/B	35/B95a	4/5	2/5	5-7	0-27
大阪 4 株	Fr/B	1025/B95a	3/3	2/3	6-7	4-8
山形 1 株		66/Vero	2/5	1/5	16-106	17
大分株**		38/Vero	5/5	4/5	5-6	7-69

接種ウイルスは、サイトカラシン D 処理により調整した²⁹⁾。

*分離に用いた脳部位と細胞により、Fr/V: frontal lobe/Vero; Fr/B: frontal lobe/B95a; Bs/V: brain stem/Vero; Oc/V: occipital lobe/Vero; Bs/B: brain stem/B95a と表記した。

**大分株は MIBE 由来である。

SSPE 分離株の感染拡大に利用されるレセプター分子

麻疹ウイルスが利用する細胞レセプターとして補体制御分子の CD46 が同定されたが^{21, 40)}、後に、この分子はエドモントン株などのワクチン株や実験室継代株にのみ利用されることが示された。そして、龍尾らにより、B95a 細胞で分離・継代された KA 株などの麻疹分離株では SLAM (signaling lymphocyte activation molecule; CD150) がレセプターとして機能することが明らかにされた^{22, 62)}。SSPE 患者の脳内では、SLAM 分子の発現が確認されていない脳組織 (神経細胞, 星状膠細胞, 稀突起膠細胞) に麻疹ウイルスが感染し、増殖していることに加え^{37, 52, 67)}、SSPE 分離株は Vero 細胞, BSC-1 細胞, ヒト胎児肺細胞などの上皮系の細胞によって分離されてきた^{10, 20, 27, 33, 36, 43, 63)}。また、SSPE 患者脳内の病変部で CD46 の発現が低下していることを理由に、CD46 分子が SSPE 分離株の脳内レセプターであることを示唆する報告もある^{9, 42)}。麻疹患者からのウイルス分離が Vero 細胞では極めて困難であるにも関わらず、我々の研究室では 3 例の SSPE 患者脳組織から Vero 細胞でウイルスを分離できた⁴³⁾。SSPE 由来のウイルスは遊離型のウイルス粒子をほとんど産生しない欠損型麻疹ウイルスであるために、これ

まで SSPE 分離株の細胞指向性やレセプターに関する研究を行うことは困難であった。我々は、SSPE 分離株が既存の麻疹ウイルスレセプターを利用しうるか否かを調べるために、SSPE 由来の大阪 1 株, 2 株, 3 株の F および H 蛋白をもつ VSV シュードタイプウイルスを作成し、SLAM および CD46 を恒常的に発現している CHO 細胞 (CHO/SLAM および CHO/CD46) へ感染させて、ウイルスの侵入の可否を検討した⁵⁵⁾。どの SSPE 糖蛋白をもつシュードタイプウイルスも CHO/SLAM 細胞に侵入可能であったが、CHO/CD46 細胞には侵入できなかった。SSPE 分離株が CD46 を利用できないという結果は、H 蛋白の 481 番目および 546 番目のアミノ酸配列、それぞれのウイルス感染細胞や H 遺伝子導入細胞が HAD 陰性であったという事実と一致する。ここで、これまでに明らかにされた概念では解決できない新たな疑問が生じた。すなわち、大阪 1 株, 2 株, 3 株は Vero 細胞でも分離されており、Vero 細胞でシンシチウムを形成して増殖するが、はたして、Vero 細胞上の如何なる分子をレセプターとして利用して感染が成立し、感染拡大にもその分子が何らかの役割を担っているのかということである。Vero 細胞は CD46 陽性、SLAM 陰性であることが再確認され、SSPE 分離株のエンペロープ蛋白をもつ VSV シュードタイプウイルスは

Vero細胞に感染することができた。これは、SSPE分離株感染細胞をサイトカラシンD処理によって作成した疑似粒子を用いた実験系によっても確かめられた。さらに、抗SLAMおよび抗CD46モノクローナル抗体を用いて、シュードタイプウイルスの侵入阻害実験を行ったところ、大阪1株、2株、3株のエンベロープを被ったシュードタイプウイルスの侵入は全く影響を受けなかった⁵⁵⁾。これらの結果は、SSPE分離株が利用しうる第3のレセプターがVero細胞上に存在する可能性を示唆している。この分子が麻疹分離株のIC-B株²⁴⁾や我々の調べた升迫株が使用するレセプターと同一か否かについては現在不明である。興味あることに、升迫株のH蛋白と大阪2株のF蛋白をもったVSVシュードタイプウイルスはVero細胞へ感染できた(未発表)。

SSPE分離株のFとH蛋白とを、トランスフェクションにより、SLAM発現細胞で共発現させると、ウイルス感染と同様にシンシチウムが形成された。さらに、SSPE分離株のF蛋白は、CD46とH蛋白との結合がおこった場合には、麻疹分離株のF蛋白よりも、さらに効率よく細胞融合を生じさせる。SLAMしか結合できないH蛋白、すなわち升迫株のH蛋白やSSPE分離株のH蛋白をVero細胞で発現させても、麻疹分離株のF蛋白との組み合わせでは極めて融合効率が悪かった。ところが、SSPE分離株のF蛋白を用いた場合には、Vero細胞において、非常に効率よくシンシチウムを形成させることができた。このことは、Vero細胞上に存在する未知のレセプターを介して細胞融合がおこる場合には、SSPE分離株のF蛋白に生じた変化が非常に有利に働くことを示している。我々の検討では、遺伝子解析から予想された細胞質内ドメインの変化単独でもこの性質を獲得できること、さらには細胞外ドメインの変化もこれに寄与していることを示す結果が得られている(未発表)。

組換え麻疹ウイルスを用いた解析

麻疹ウイルスを遺伝子操作できる技術の開発により⁴⁹⁾、個々の遺伝子を置き換えたり、一つのアミノ酸を変化させたウイルスの性質を調べることが可能となってきた。CathomenらはM遺伝子を欠損させたウイルス、F蛋白やH蛋白をSSPE分離株のそれと置き換えたウイルスを作成してその性質を調べている^{11,12)}。また、Pattersonらも微研株のM遺伝子を組換えた麻疹ウイルスを解析し、M遺伝子のbiased hypermutationの意義を検証している⁴⁶⁾。しかしながら、これらのウイルスはエドモントン株をベースとしており、最初の感染にはCD46が利用される。SSPE分離株は、本稿でも議論したとおり、CD46でもSLAMでもない分子が感染拡大に関与していることが示唆される。現在、竹田らにより開発された⁶⁰⁾、麻疹分離株をベースとしたSSPE由来の遺伝子を組換えたウイルスを作成し、そ

の性状を明らかにしようと試みている。予備的実験結果では、大阪2株のFおよびH遺伝子を組換えたウイルスは、感染性遊離ウイルス粒子の産生が著しく低下している。このようにして作成されたウイルスの神経病原性を調べることは興味深い。今後、SSPEに特異的な様々な遺伝子を組換えてSSPE分離株の特徴を検証することができると思われる。

おわりに

SSPE分離株では、M、Fおよびその他の蛋白の構造と機能が変化している。今後は、これらの変化がSSPEの発症に必須であるのか否か、神経細胞の特殊性をも考慮しながら、組換え麻疹ウイルスの作成技術を駆使して研究を進めなければならない。特に、SSPE分離株が利用するレセプター、即ち脳内のレセプターが特殊であるのか否か、SSPEウイルスのFやH遺伝子がそれに順応して変化したのかどうか、という観点から検討しなければならないであろう。Vero細胞及び神経細胞における未知のレセプターを探索し、これらを同定することは、麻疹ウイルスの中樞神経系における伝播、神経病原性の解明に向けて新しい扉を開くと考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、SSPEの研究に導いてくださった上田重晴博士(元大阪大学微生物病研究所)に心より感謝いたします。また、研究の発展のための暖かいご指導をいただきましたTimothy C. Wong博士および平野明子博士(元州立ワシントン大学、シアトル)に深く感謝いたします。本研究は、上田重晴博士、Timothy C. Wong博士、木本達雄博士(元大阪府公衛研)、駒瀬勝啓博士(北里研究所)、竹内薫博士(筑波大学)、大内正信博士(川崎医科大学)、柳雄介博士(九州大学)、瀬谷司博士(大阪成人病センター)の各個人およびグループとの共同で行われたものである。また、研究に携わった大阪市立大学の神経ウイルス感染学および発達小児医学の教室諸兄、抗体の恵与ならびにご助言を賜ったV. ter Meulen博士(Wurzburg大学)に感謝します。最後に、執筆の機会を与えて下さいました岩本愛吉教授(東大医科研)他編集委員の方々に深謝いたします。

文 献

- 1) Ayata, M., Hayashi, K., Seto, T., Murata, R., and Ogura, H. (1998). The matrix gene expression of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus (Osaka-1 strain): a comparison of two sibling viruses isolated from different lobes of an SSPE brain. *Microbiol. Immunol.*, **42**, 773-780.
- 2) Ayata, M., Hirano, A., and Wong, T. C. (1989). Structural defect linked to nonrandom mutations in the matrix gene of Biken strain subacute sclerosing panen-

- cephalitis virus defined by cDNA cloning and expression of chimeric genes. *J. Virol.*, **63**, 1162–1173.
- 3) Ayata, M., Hirano, A. and Wong, T. C. (1991). Altered translation of the matrix genes in Niigata and Yamagata neurovirulent measles virus strains. *Virology*, **180**, 166–174.
 - 4) Ayata, M., Kimoto, T., Hayashi, K., Seto, T., Murata, R., and Ogura, H. (1998). Nucleotide sequences of the matrix protein gene of subacute sclerosing panencephalitis viruses compared with local contemporary isolates from patients with acute measles. *Virus Res.*, **54**, 107–115.
 - 5) Ayata, M., Komase, K., Shingai, M., Matsunaga, I., Katayama, Y., and Ogura, H. (2002). Mutations affecting transcriptional termination in the P gene end of subacute sclerosing panencephalitis viruses. *J. Virol.*, **76**, 13062–13068.
 - 6) Baczko, K., Lampe, J., Liebert, U. G., Brinckmann, U., ter Meulen, V., Pardowitz, I., Budka, H., Cosby, S. L., Iserte, S., and Rima, B. K. (1993). Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology*, **197**, 188–195.
 - 7) Bass, B. L., Weintraub, H., Cattaneo, R., and Billeter, M. A. (1989). Biased hypermutation of viral RNA genomes could be due to unwinding/modification of double-stranded RNA. *Cell*, **56**, 331.
 - 8) Baublis, J. V., and Payne, F. E. (1968). Measles antigen and syncytium formation in brain cell cultures from subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **129**, 593–597.
 - 9) Buchholz, C. J., Gerlier, D., Hu, A., Cathomen, T., Liszewski, M. K., Atkinson, J. P., and Cattaneo, R. (1996). Selective expression of a subset of measles virus receptor-competent CD46 isoforms in human brain. *Virology*, **217**, 349–355.
 - 10) Burnstein, T., Jacobsen, L. B., Zeman, W. and Chen, T. T. (1974). Persistent infection of BSC-1 cells by defective measles virus derived from subacute sclerosing panencephalitis. *Infect. Immun.*, **10**, 1378–1382.
 - 11) Cathomen T., Mrkic, B., Spehner, D., Drillien, R., Naef, R., Pavlovic, J., Aguzzi, A., Billeter, M. A., and Cattaneo, R. (1998). A matrix-less measles virus is infectious and elicits extensive cell fusion : consequences for propagation in the brain. *EMBO J.*, **17**, 3899–3908.
 - 12) Cathomen, T., Naim, H. Y., and Cattaneo, R. (1998). Measles viruses with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J. Virol.*, **72**, 1224–1234.
 - 13) Cattaneo, R., and Billeter, M. A. (1992). Mutations and A/I hypermutations in measles virus persistent infections. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **176**, 63–74.
 - 14) Cattaneo, R., Rebmann, G., Baczko, K., ter Meulen, V., and Billeter, M. A. (1987). Altered ratios of measles virus transcripts in diseased human brains. *Virology*, **160**, 523–526.
 - 15) Cattaneo, R., Rebmann, G., Schmid, A., Baczko, K., ter Meulen, V., and Billeter, M. A. (1987). Altered transcription of a defective measles virus genome derived from a diseased human brain. *EMBO J.*, **6**, 681–688.
 - 16) Cattaneo, R., Schmid, A., Billeter, M. A., Sheppard, R. D., and Udem, S. A. (1988). Multiple viral mutations rather than host factors cause defective measles virus gene expression in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *J. Virol.*, **62**, 1388–1397.
 - 17) Cattaneo, R., Schmid, A., Eschle, D., Baczko, K., ter Meulen, V., and Billeter, M. A. (1988). Biased hypermutation and other genetic changes in defective measles virus in human brain infections. *Cell*, **55**, 255–265.
 - 18) Cattaneo, R., Schmid, A., Rebmann, G., Baczko, K., ter Meulen, V., Bellini, W. J., Rozenblatt, S., and Billeter, M. A. (1986). Accumulated measles virus mutations in a case of subacute sclerosing panencephalitis : Interrupted matrix protein reading frame and transcription alteration. *Virology*, **154**, 97–107.
 - 19) Cattaneo, R., Schmid, A., Spielhofer, P., Kaelin, K., Baczko, K., ter Meulen, V., Pardowitz, J., Flanagan, S., Rima, B. K., Udem, S. A., and Billeter, M. A. (1989). Mutated and hypermutated genes of persistent measles viruses which caused lethal human brain diseases. *Virology*, **173**, 415–425.
 - 20) Doi, Y., Sanpe, T., Nakajima, M., Okawa, S., and Koto, T. (1972). Properties of a cytopathic agent isolated from a patient with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, **25**, 321–333.
 - 21) Dörig, R. E., Marcil, A., Chopra, A. and Richardson, C. D. (1993). The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell*, **75**, 295–305.
 - 22) Erlenhofer, C., Wurzer, W. J., Löffler, S., Schneider-Schaulies, S., ter Meulen, V. and Schneider-Schaulies, J. (2001). CD150 (SLAM) is a receptor for measles virus but is not involved in viral contact-mediated proliferation inhibition. *J. Virol.*, **75**, 4499–4505.
 - 23) Furukawa, K., Ayata, M., Kimura, M., Seto, T., Matsunaga, I., Murata, R., Yamano, T., and Ogura, H. (2001). Hemadsorption expressed by cloned H genes from subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) viruses and their possible progenitor measles viruses isolated in Osaka, Japan. *Microbiol. Immunol.*, **45**, 59–68.
 - 24) Hashimoto, K., Ono, N., Tatsuo, H., Minagawa, H., Takeda, M., Takeuchi, K., and Yanagi, Y. (2002). SLAM (CD150)-independent measles virus entry as revealed by recombinant virus expressing green fluorescent protein. *J. Virol.*, **76**, 6743–6749.
 - 25) Hirano, A., Ayata, M., Wang, A. H., and Wong, T. C. (1993). Functional analysis of matrix proteins expressed from cloned genes of measles virus variants that cause subacute sclerosing panencephalitis reveals a common defect in nucleocapsid binding. *J. Virol.*, **67**, 1848–1853.
 - 26) Hirano, A., Wang, A. H., Gombart, A. F., and Wong, T. C. (1992). The matrix proteins of neurovirulent subacute sclerosing panencephalitis virus and its acute measles virus progenitor are functionally different. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 8745–8749.
 - 27) Homma, M., Tashiro, M., Konno, H., Ohara, Y., Hino, M., and Takase, S. (1982). Isolation and characterization of subacute sclerosing panencephalitis virus (Yamagata-1 strain) from a brain autopsy. *Microbiol.*

- Immunol. **26**, 1195–1202.
- 28) Horta-Barbosa, L., Fuccillo, D. A., Sever, J. L., and Zeman, W. (1969). Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature*, **221**, 974.
 - 29) Ito, N., Ayata, M., Shingai, M., Furukawa, K., Seto, T., Matsunaga, I., Muraoka, M., and Ogura, H. (2002). Comparison of the neuropathogenicity of two SSPE sibling viruses of the Osaka-2 strain isolated with Vero and B95a cells. *J. Neurovirol.*, **8**, 6–13.
 - 30) Katayama, Y., Hotta, H., Nishimura, A., Tatsuno, Y., and Homma, M. (1995). Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues. *J. Gen. Virol.*, **76**, 3201–3204.
 - 31) Komase, K., Haga, T., Yoshikawa, Y., Sato, T. A., and Yamanouchi, K. (1990). Molecular analysis of structural protein genes of the Yamagata-1 strain of defective subacute sclerosing panencephalitis virus. IV. Nucleotide sequence of the fusion gene. *Virus Genes*, **4**, 173–181.
 - 32) Kondo, K., Takasu, T., and Ahmed, A. (1988). Neurological diseases in Karachi, Pakistan; elevated occurrence of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroepidemiology*, **7**, 66–80.
 - 33) Kratzsch, V., Hall, W. W., Nagashima, K., and ter Meulen, V. (1977). Biological and biochemical characterization of a latent subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus infection in tissue culture. *J. Med. Virol.*, **1**, 139–154.
 - 34) Lecouturier, V., Fayolle, J., Caballero, M., Carabana, J., Celma, M. L., Fernandez-Munoz, R., Wild, T. F., and Buckland, R. (1996). Identification of two amino acids in the hemagglutinin glycoprotein of measles virus (MV) that govern hemadsorption, HeLa cell fusion, and CD46 downregulation: phenotypic markers that differentiate vaccine and wild-type MV strains. *J. Virol.*, **70**, 4200–4204.
 - 35) Li, L., and Qi, Y. (2002). A novel amino acid position in hemagglutinin glycoprotein of measles virus is responsible for hemadsorption and CD46 binding. *Arch. Virol.*, **147**, 775–786.
 - 36) Makino, S., Sasaki, K., Nakagawa, M., Saito, M., and Shinohara, Y. (1977). Isolation and biological characterization of a measles virus-like agent from the brain of an autopsied case of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Microbiol. Immunol.*, **21**, 193–205.
 - 37) McQuaid, S., and Cosby, S. L. (2002). An immunohistochemical study of the distribution of the measles virus receptors, CD46 and SLAMF2, in normal human tissues and subacute sclerosing panencephalitis. *Lab. Invest.*, **82**, 403–409.
 - 38) Miki, K., Komase, K., Mgone, C. S., Kawanishi, R., Iijima, M., Mgone, J. M., Asuo, P. G., Alpers, M. P., Takasu, T., and Mizutani, T. (2002). Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua, New Guinea. *J. Med. Virol.*, **68**, 105–112.
 - 39) Nakayama, T., Mori, T., Yamaguchi, S., Sonoda, S., Asamura, S., Yamashita, R., Takeuchi, Y., and Urano, T. (1995). Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Res.*, **35**, 1–16.
 - 40) Naniche, D., Varior-Krishnan, G., Cervoni, F., Wild, T. F., Rossi, B., Roubourdin-Combe, C., and Gerlier, D. (1993). Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J. Virol.*, **67**, 6025–6032.
 - 41) Ning, X., Ayata, M., Kimura, M., Komase, K., Furukawa, K., Seto, T., Ito, N., Shingai, M., Matsunaga, I., Yamano, T., and Ogura, H. (2002). Alterations and diversity in the cytoplasmic tail of the fusion protein of subacute sclerosing panencephalitis virus strains isolated in Osaka, Japan. *Virus Res.*, **86**, 123–131.
 - 42) Ogata, A., Czub, S., Ogata, S., Cosby, S. L., McQuaid, S., Budka, H., ter Meulen, V., and Schneider-Schaulies, J. (1997). Absence of measles virus receptor (CD46) in lesions of subacute sclerosing panencephalitis brains. *Acta Neuropathol.*, **94**, 444–449.
 - 43) Ogura, H., Ayata, M., Hayashi, K., Seto, T., Matsuoka, O., Hattori, H., Tanaka, K., Tanaka, K., Takano, Y., and Murata, R. (1997). Efficient isolation of subacute sclerosing panencephalitis virus from patient brains by reference to magnetic resonance and computed tomographic images. *J. Neurovirol.*, **3**, 304–309.
 - 44) Ohuchi, M., Ohuchi, R., Mifune, K., Ishihara, T., and Ogawa, T. (1987). Characterization of the measles virus isolated from the brain of a patient with immunosuppressive measles encephalitis. *J. Infect. Dis.*, **156**, 436–441.
 - 45) Okuno, Y., Nakao, T., Ishida, N., Konno, T., Mizutani, H., Fukuyama, Y., Sato, T., Isomura, S., Ueda, S., and Kitamura, I. (1989). Incidence of subacute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. *Int. J. Epidemiol.*, **18**, 684–689.
 - 46) Patterson, J. B., Cornu, T. I., Redwine, J., Dales, S., Lewicki, H., Holz, A., Thomas, D., Billeter, M. A., and Oldstone, M. B. (2001). Evidence that the hypermutated M protein of a subacute sclerosing panencephalitis measles virus actively contributes to the chronic progressive CNS disease. *Virology*, **291**, 215–225.
 - 47) 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.
 - 48) Payne, F. E., Baublis, J. V., and Itabashi, H. H. (1969). Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *N. Engl. J. Med.*, **281**, 585–589.
 - 49) Radecke, F., Spielhofer, P., Schneider, H., Kaelin, K., Huber, M., Dotsch, C., Christiansen, G., and Billeter, M. A. (1995). Rescue of measles viruses from cloned DNA. *EMBO J.*, **14**, 5773–5784.
 - 50) Saito, H., Sato, H., Abe, M., Harata, S., Amano, K., Suto, T., and Morita, M. (1992). Isolation and characterization of the measles virus strains with low hemagglutination activity. *Intervirology*, **33**, 57–60.
 - 51) Sakata, H., Kobune, F., Sato, T. A., Tanabayashi, K.,

- Yamada, A. and Sugiura, A.(1993). Variation in field isolates of measles virus during an 8-year period in Japan. *Microbiol. Immunol.*, **37**, 233-237.
- 52) Schneider-Schaulies, J., ter Meulen, V. and Schneider-Schaulies, S.(2001). Measles virus interactions with cellular receptors : consequences for viral pathogenesis. *J. Neurovirol.*, **7**, 391-399.
 - 53) Seto, T., Ayata, M., Hayashi, K., Furukawa, K., Murata, R., and Ogura, H.(1999). Different transcriptional expression of the matrix gene of the two sibling viruses of the subacute sclerosing panencephalitis virus (Osaka-2 strain) isolated from a biopsy specimen of patient brain. *J. Neurovirol.*, **5**, 151-160.
 - 54) Shibahara, K., Hotta, H., Katayama, Y., and Homma, M.(1994). Increased binding activity of measles virus to monkey red blood cells after long-term passage in Vero cell cultures. *J. Gen. Virol.*, **75**, 3511-3516.
 - 55) Shingai, M., Ayata, M., Ishida, H., Matsunaga, I., Katayama, Y., Seya, T., Tatsuo, H., Yanagi, Y., and Ogura, H.(2003). Receptor use by vesicular stomatitis virus pseudotypes with glycoproteins of defective variants of measles virus isolated from brains of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J. Gen. Virol.*, (In press)
 - 56) 宍戸亮 (1981). SSPE 患者からのウイルス分離とその性状. 厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染」調査研究班, 昭和56年度研究報告書. 63-70.
 - 57) Sonoda, S., Kitahara, M., and Nakayama, T.(2002). Detection of measles virus genome in bone-marrow aspirates from adults. *J. Gen. Virol.* **83**, 2485-2488. (Erratum in : *J. Gen. Virol.*, 83, 3205).
 - 58) Takeda, M., Kato, A., Kobune, F., Sakata, H., Li, Y., Shioda, T., Sakai, Y., Asakawa, M., and Nagai, Y.(1998). Measles virus attenuation associated with transcriptional impediment and a few amino acid changes in the polymerase and accessory proteins. *J. Virol.*, **72**, 8690-8696.
 - 59) Takeda, M., Sakaguchi, T., Li, Y., Kobune, F., Kato, A., and Nagai, Y.(1999). The genome nucleotide sequence of a contemporary wild strain of measles virus and its comparison with the classical Edmonston strain genome. *Virology*, **256**, 340-350.
 - 60) Takeda, M., Takeuchi, K., Miyajima, N., Kobune, F., Ami, Y., Nagata, N., Suzaki, Y., Nagai, Y., and Tashiro, M.(2000). Recovery of pathogenic measles virus from cloned cDNA. *J. Virol.*, **74**, 6643-6647.
 - 61) ter Meulen, V.(1997). Molecular and cellular aspects of Measles Virus persistence in the CNS. *J. Neurovirol.*, **3**, suppl. 1, S 3-S 5.
 - 62) Tatsuo, H., Ono, N., Tanaka, K., and Yanagi, Y.(2000). SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*, **406**, 893-897.
 - 63) Ueda, S., Okuno, Y., Hamamoto, Y., and Oya, H.(1975). Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) : isolation of a defective variant of measles virus from brain obtained at autopsy. *Biken J.* **18**, 113-122.
 - 64) Watanabe, M., Wang, A., Sheng, J., Gombart, A. F., Ayata, M., Ueda, S., Hirano, A., and Wong, T. C.(1995). Delayed activation of altered fusion glycoprotein in a chronic measles virus variant that causes subacute sclerosing panencephalitis. *J. Neurovirol.* **1**, 412-423. (Corrected and republished from : *J. Neurovirol.*, **1**, 177-188).
 - 65) Wong, T. C., Ayata, M., Hirano, A., Yoshikawa, Y., Tsuruoka, H., and Yamanouchi, K.(1989). Generalized and localized biased hypermutation affecting the matrix gene of a measles virus strain that causes subacute sclerosing panencephalitis. *J. Virol.*, **63**, 5464-5468.
 - 66) Wong, T. C., Ayata, M., Ueda, S., and Hirano, A.(1991). Role of biased hypermutation in evolution of subacute sclerosing panencephalitis virus from progenitor acute measles virus. *J. Virol.*, **65**, 2191-2199.
 - 67) Xie, M., Tanaka, K., Ono, N., Minagawa, H., and Yanagi, Y.(1999). Amino acid substitutions at position 481 differently affect the ability of the measles virus hemagglutinin to induce cell fusion in monkey and marmoset cells co-expressing the fusion protein. *Arch. Virol.*, **144**, 1689-1699.
 - 68) 山内一也, 他. (1995) 亜急性硬化性全脳炎 (スローウイルス感染とプリオン, p 9-97, 山内一也・立石潤監修, 近代出版, 東京).
 - 69) 吉川泰弘. (1988). 亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis : SSPE) ウイルスの持続感染の分子機構. *ウイルス*, **38**, 23-57.
 - 70) Yoshikawa, Y., Tsuruoka, H., Matsumoto, M., Haga, T., Shioda, T., Shibuta, H., Sato, T. A., and Yamanouchi, K.(1990). Molecular analysis of structural protein genes of the Yamagata-1 strain of defective subacute sclerosing panencephalitis virus. II. Nucleotide sequence of a cDNA corresponding to the P plus M dicistronic mRNA. *Virus Genes* **4**, 151-161.