

1. エンテロウイルス 71 受容体 SCARB2 の同定

小 池 智

(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所

エンテロウイルス 71 (EV71) やコクサッキーウイルス A16 (CVA16) はピコルナウイルス科エンテロウイルス属 species A に属し、ヒトの手足口病の原因となる。しかし EV71 のみが稀に無菌性髄膜炎、脳炎、急性弛緩性麻痺、神経原性肺水腫などを併発することがあり、神経病原性の強いウイルスとして大きな問題となっている。我々はヒト RD 細胞は EV71 に感受性で、マウス L929 細胞にはほとんどウイルス感受性がないことを利用し、RD 細胞 DNA を L929 細胞にトランスフェクションし EV71 感受性を獲得した細胞株を樹立した。この細胞株のうちの一つに導入されたヒト DNA をマイクロアレイ法で同定し、その遺伝子産物 scavenger receptor B2 (SCARB2) が EV71 受容体として機能することを示した。本稿では同定の結果、それに至るまでの研究の経緯や方法論について概説する。

1. はじめに

EV71 は 1969 年から数年間の間にカリフォルニア州の無菌性髄膜炎や脳炎を発症した患者から新たなエンテロウイルスとして分離された¹⁾。同じくピコルナウイルス科エンテロウイルス属 species A に属する CVA16 や CVA10 などとともに主な手足口病の原因ウイルスであるが、年によってこれらのうちのいずれかのウイルスが主となり入れ替わりで流行を繰り返している。手足口病自体は名前の通り手、足、口などに発疹を生ずる病気で重篤な感染症ではなく予後はよい。多くの人は成人になるまでに感染しこれらのウイルスに対する抗体を保有している。しかし、EV71 の大きな流行があると、まれに乳幼児において無菌性髄膜炎、脳炎、急性弛緩性マヒ、神経原性肺水腫などで死に至ることがある^{2, 3)}。1970 年代には東ヨーロッパで^{4, 5)}、1990 年代後半からは東アジアで大規模な流行があり⁶⁻⁸⁾、流行国では年間に数十人規模の死者がでて⁹⁾。特に中国では 2008 年、2009 年に大流行があり 2009 年では 100 人以上の

死者がでたと報告されている¹⁰⁾。

このウイルスはポリオウイルスと同様にヒトを宿主としてヒト-ヒト間の糞口感染や口腔内分泌物による飛沫感染や接触感染を起こしていると考えられている。実験動物としては旧世界ザルが用いられていて、静脈内接種や視床内接種により脳炎が見られる^{11, 12)}。霊長類以外では実験的には乳のみマウスに感染することができるが、感受性は数日以内に消失し、成体で発症することがない。ポリオウイルスの根絶が近いとされる現在においても近縁のウイルスで危険なウイルスが出現したことは注目すべきことであり、ウイルス学的には同じ手足口病を起こすウイルスのうちで EV71 だけが神経病原性が強いのはなぜか？また流行時に稀に神経症状を示す例があるのは EV71 流行株の中に特に毒性の強い株の出現によるのか？などの疑問がある。エンテロウイルスの種特異性は主にウイルス受容体のレベルで決定されていると考えられ、組織や細胞特異性の決定にも大きな影響を与えている。しかし、エンテロウイルス属 species A に属するウイルスの受容体に関しては全く不明であったため、ウイルス受容体の同定を試みた。

2. どのような仮定をして同定の実験を行なうか？

このウイルスの受容体はポリオウイルスやコクサッキーウイルス B 群受容体と類似の方法で同定できるのではないかと推測はされたものの、状況証拠もかなり少ない状態であった。

例えばポリオウイルスはヒトとマウスの融合細胞を用いて実験がされていて、ヒトの染色体 19 番の 19q12-q13.2 の

連絡先

〒156-8506

世田谷区上北沢 2-1-6

(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所

TEL : 03-5316-3312

FAX : 03-5316-3224

E-mail : koike-st@igakuken.or.jp

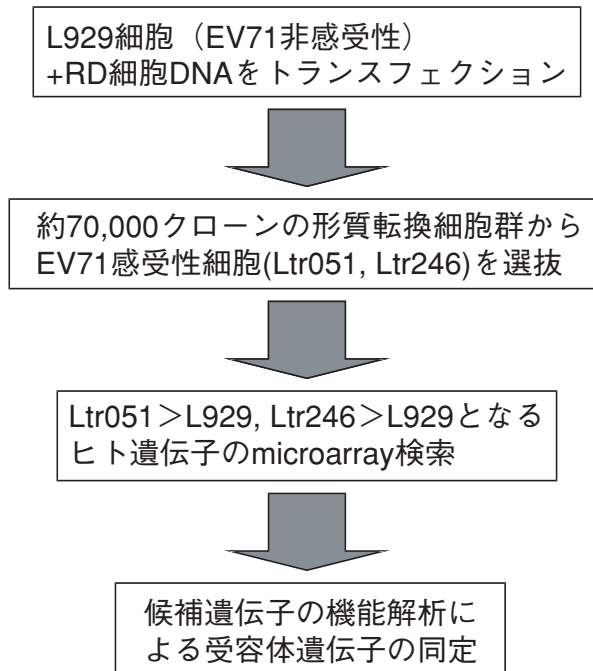


図1 実験の流れ

領域をもっているマウス細胞はウイルス感受性を示すことが明確であった¹³⁾。ポリオウイルスの感染を阻害するHeLa細胞表面を認識するモノクローン抗体も作成されていて、この抗体は単独でほぼ完全に3つの血清型のポリオウイルス感染を阻止することができ、なおかつ上記感受性ハイブリッド細胞と結合することができた¹⁴⁾。これらのことからポリオウイルス受容体はヒト染色体上に1種類だけ存在している可能性が高いと考えられていて、事実 poliovirus receptor (PVR)/CD155 が受容体として単離され、現在でも唯一同定された感染成立を可能にする受容体である^{15, 16)}。PVRはウイルスと結合すると共にウイルス粒子の構造変化を引き起こし脱殻反応を開始することができる^{17, 18)}。一方コクサッキーウイルスB群は染色体21番に存在するとされていた¹⁹⁾。これは後に Coxsackie-Adenovirus Receptor (CAR)として同定された^{20, 21)}。CARはPVRと同様にウイルスの結合と脱殻の開始を行なうことができる。また別の分子と結合することができる一部の株が存在することが知られていたが、結合する分子は Decay-accelerating factor/CD55であることが後に判明する^{22, 23)}。DAFはウイルス結合活性を持つがウイルスの脱殻反応の引き金をひくことはできずCARが共存していなければ感染は成立しない²⁴⁾。CARはtight junctionに存在しているが、DAFはapical側に多く存在し、ウイルスを結合することと、DAFによって活性化されるシグナルによりウイルスをCARの存在するtight junctionへ移動させ

ることなどで重要な役割を果たしていると考えられている²⁵⁾。

このような他のエンテロウイルスの受容体の研究の歴史を考えると、PVRやCARのようなウイルスの結合や脱殻を単一タンパク質で行なう受容体が存在することが予想されるが、実際にはそのような遺伝子が複数種類あるのか、CVBのように結合してCARにウイルスの受け渡しをするDAFのようなウイルス結合タンパクが存在するのかが不明であった。採用した作戦によって異なった遺伝子がとれてくる可能性があったので、DAFのようなタイプの分子がとれてしまうようなアッセイは避け、PVRやCARのような働きをする分子を優先的に分離するべきであると考えた。したがってPVR同定時と同様最終的なアッセイはウイルスの感染成立を直接検知する方法をとり、ウイルスの結合活性だけをみる方法は採用しなかった。受容体としてはRD細胞と同等の感受性を与えることができる分子を探すことを目標とした(図1)。

3. EV71 感受性細胞株の樹立

ヒトの rhabdomyosarcoma cell (RD cell) はEV71の分離等に使用されている細胞で、EV71感受性が高いので十分な量のEV71受容体を発現していると考えられる。一方マウスL929細胞は通常ウイルスを感染させてもCPEは観察されず、ウイルス抗原の染色やウイルスのタイターを注意深く調べるとほんのわずかのウイルス感染が認められるが、事実上感染はないに等しい。このL929細胞にEV71 RNA

をトランスフェクションすると感染性をもった EV71 粒子が回収されるので、L929 細胞はウイルスの感染初期過程には何らかの欠損があるが、ひとたびウイルス RNA が細胞内に侵入すればゲノム複製、遺伝子発現、粒子形成などのその後のステップは許容されていることがわかった。そこで①ヒト RD 細胞の染色体 DNA を L929 細胞にトランスフェクションして形質転換細胞株のプールを作成する。②その中からウイルス感受性を獲得した細胞株を選別してクローニングする。③その細胞に含まれているヒト由来の DNA を選別して受容体遺伝子を同定する。という方法をとることとした。

ウイルスの感染成立をモニターするために EV71 の感染性 cDNA クローンを作成し、GFP 遺伝子に EV71 プロテアーゼ 2A の認識配列を付加して EV71 cDNA の中に in-frame になるよう導入し、ウイルスが感染すると GFP が発現する自立増殖可能な組換えウイルスを作成した。EV71 SK-EV-006 株の感染性 cDNA の作成は李継芬が行ない、組換えウイルスの作成は山下康子が行なった。さらに山下は RD 細胞 DNA と薬剤選択遺伝子 neo をトランスフェクションして形質転換体を得た。これらの細胞のクローン一つ一つにはヒトの DNA の一部分が導入されている。もしヒト由来の 1 つの遺伝子の付与だけでウイルス感受性を獲得できるならば、ウイルス感受性細胞が出現する頻度は数万クローンに一つの割合であると予想された。もし 2 つの遺伝子が必要であれば $1/10^8$ 程度の確率でしか感受性細胞は存在しない計算になる。ポジティブな結果がでるまでは仮説が正しいかどうかかわからない精神的なつらさが付随する実験である。この形質転換細胞を一つのプールが約 100 クローンの形質転換細胞を含んでいるプールとなるように調製し、700 プール、合計約 7 万クローンの細胞株のウイルス感受性を調べた。ウイルスを感染させると細胞は死滅するので、各プールを 2 分割したのちに片方を感染実験に用い、他方は陽性の細胞が存在した場合に次のステップに用いる。これは実際に行なうと大変な操作であるが、空調のない暗く狭い部屋で黙々と蛍光顕微鏡で光るウイルスを探し続けた山下の努力が実を結び、ついに 2 つのウイルス感受性細胞を含むプールを見つけ、限界希釈と感染による選択を続けて細胞株 Ltr051 細胞、Ltr246 細胞として純化することに成功した。これらの 2 つの細胞は Ltr051 細胞が感受性が高く、Ltr246 細胞はやや感受性が低かったが、いくつかの EV71 株で感染が成立し、CPE が見られたのでこの 2 つの細胞で以下の解析を行なうこととした。これによりこの実験計画の最大の山場を越えた。

4. 形質転換細胞からのヒト由来 DNA の選別

我々は Ltr051 細胞、Ltr246 細胞に導入されたヒト DNA を同定するためにいくつかの方法を試みたが、最終的にマイクロアレイ法により Ltr051 細胞でもとの L929 細胞より

より高いレベルで発現している mRNA を検出しヒト由来 DNA を同定した。この実験は国立行政法人・物質材料機構の花方信孝、箕輪貴司、竹村太郎との共同研究により行なわれた。

細胞から抽出される RNA のほとんどはマウス由来であるが、目的とする遺伝子はヒト由来であることから、ヒト mRNA 配列を対象とするチップ Whole Human Genome Microarray kit 4x44K (Agilent) を用いて実験を行なった。通常のマイクロアレイと使用目的が異なるので予備的な検討が必要であったが、主に竹村の努力により克服することができた。もとの細胞よりも形質転換細胞において発現レベルが上昇する遺伝子は、①本物のヒト受容体遺伝子、②受容体遺伝子ではないが形質転換細胞に偶然同時に導入されたヒト遺伝子、③ヒト由来の遺伝子の強力なプロモーターやエンハンサー配列が偶然近傍に挿入されたために発現レベルが上昇したマウス由来の遺伝子、④導入されたヒト遺伝子がなんらかのシグナルを伝達するような遺伝子であった場合誘導されるマウス由来の遺伝子、⑤まったくのアーティファクトなどの場合が予想された。当初我々は Ltr051 細胞と Ltr246 細胞には同一のヒト遺伝子が導入された為に L929 細胞は EV71 感受性を獲得したのではないかと考えていたので、Ltr051 > L929 かつ Ltr246 > L929 となる遺伝子を選抜すれば①のみを選別できるのではないかと考えていた。ところがこのような条件を満たす遺伝子は一つも存在しなかったため、Ltr051 細胞と Ltr246 細胞ではそれぞれが別の遺伝子によって感受性を獲得した可能性が高くなった。したがって②から⑤のノイズの存在を覚悟した上で遺伝子を同定しなければならなくなった。苦戦が予想されたが、ちょうどその時期に山吉誠也が我々の研究室に加入し、個人技によって驚くほど速やかにほとんどのことを解決してしまった。

5. Scavenger receptor B2 (SCARB2) は EV71 受容体である²⁶⁾

形質転換細胞にはヒト遺伝子が導入されているはずなので、候補となる遺伝子の配列をもつプライマーを設計し、RD 細胞と形質転換細胞 genomic DNA をテンプレートとした場合で PCR の増幅が成立し、L929 細胞 DNA では成立しない遺伝子を探索した。まずマイクロアレイ解析でもとの細胞よりもより強いシグナルが検出された遺伝子をシグナルの強度比が高い順番で、なおかつ受容体は膜タンパク質であると予想されるので SOSUI プログラム²⁷⁾ で推測される膜タンパク質と予想されるものを優先的に狙った。Ltr051 細胞では SCARB2 が唯一導入されたことが確認され、Ltr246 細胞においても 2 つのヒト遺伝子が導入されていることが確認された。

これらの遺伝子の cDNA を発現プラスミドにクローニングし、単独で発現させて EV71 感染が成立するか否かを検

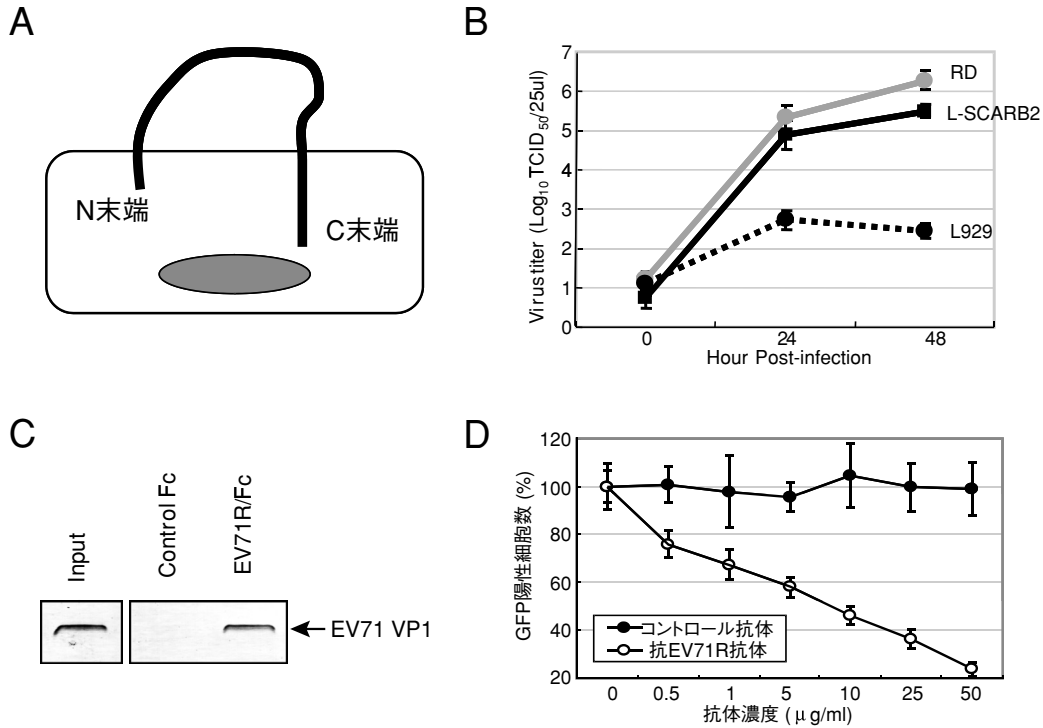


図2 SCARB2はEV71受容体の一つである。

- (A) SCARB2の構造 2回膜貫通型タンパクでCD36 familyに属する。
- (B) L細胞にSCARB2を発現させたL-SCARB2細胞ではRD細胞と同等のEV71感受性を示す。
- (C) SCARB2の細胞外ドメインとIgG Fcを融合させたタンパクはEV71と直接結合する。SCARB2/Fcでプルダウンして抗EV71抗体でウイルスのVP1を検出した。
- (D) RD細胞に抗SCARB2抗体存在下でEV71-GFPを感染させ、GFP陽性の感染細胞数を計測すると抗体によって感染が阻害される。

証した。SCARB2を発現させると感染は成立し、Ltr051細胞はこの分子によって感受性を獲得していたことが判明した(図2B)。Ltr246細胞に導入されていた2つの遺伝子を単独もしくは2つ同時に発現させてもL929細胞は感受性を獲得しなかった。したがってEV71感染の経路は単一ではなく2つ以上あると考えられ、我々はそのうち一つを同定することができたことになる。

SCARB2は2回膜を貫通するタイプIII膜タンパク質であり、CD36、SCARB1らとCD36遺伝子ファミリーを形成している(図2A)。主にエンドソームやリソソームに存在していて、Lysosomal integral membrane protein II (LIMP-2)とも称されているが、細胞表面にも発現が見られる。初期エンドソームから後期エンドソームまたは形質膜への小胞輸送の調節に関わることが報告されている²⁸⁻³⁰。また同一ファミリーのSCARB1はHCVの侵入に関与していることが知られている³¹。しかし、ヒトCD36、SCARB1を発現してもEV71は感染しない。

次にSCARB2が確かにEV71の受容体であることを確認

するための実験を行なった。EV71受容体であればスクリーニングに用いた株だけでなく、あらゆるEV71株の感染が成立すると考えられる。これを検証するために分子系統樹の上で異なった分類に属するBrCr/USA/70 (genogroup A), Nagoya/Japan/73, C7/Japan/97, Hungary/78, 258/Bulgaria/75 (genogroup B), 1095/Japan/97, Isehara/Japan/99 (genogroup C)をL-SCARB2細胞に感染し、感染が成立することを確認した。さらにこの受容体がenterovirus species Aに共通の受容体であるか、EV71特異的な受容体であるかを調べるためspecies Aに属するCVA2, CVA3, CVA4, CVA5, CVA6, CVA7, CVA8, CVA10, CVA12, CVA14, CVA16の感染が成立するか否かを検討した。これらのウイルスのうちCVA7, CVA10, CVA14はL929細胞でも感染するので、SCARB2を介して感染するか否か判定できなかった。その他のウイルスに関してはCVA16だけがL-SCARB2細胞で感染が成立した。すなわちSCARB2はEV71だけでなく、同じ手足口病を引き起こすCVA16の受容体としても機能している。

EV71 と SCARB2 の直接結合していることは SCARB2-IgG fusion タンパクによって EV71 がブルダウンできることにより確認した (図 2C) 他, L-SCARB2 細胞にウイルスが結合できることも確認した. PVR や CAR のように SCARB2 がウイルス粒子の構造変化を引き起こし脱殻を開始させる能力があるかはまだ判明していない.

RD 細胞に対して抗 SCARB2 抗体によって感染が阻害されるかどうか検討した (図 2D). EV71-GFP を RD 細胞に抗体の存在下, 非存在下で感染させて感染細胞数を計測するアッセイにおいて, 感染細胞数の顕著な減少がみられた. このことは遺伝子単離のソースとした RD 細胞においても SCARB2 は主要な受容体であることを示している. しかし, 抗体量を増やしても完全に阻害することはできなかったことから, 別の感染経路が存在することが推測され, Ltr246 細胞に発現している受容体がある候補であると考えている.

6. 終わりに

このように我々は EV71 の感染を成立させる分子として SCARB2 を同定した. この分子は実験に用いたすべての EV71 株の受容体として機能し, さらに CVA16 の受容体としても機能している. 実験開始時に我々が想定した通りの受容体が同定できた. しかし, この経路は唯一の感染経路ではないらしく複雑な様相を呈してきている³²⁾. Ltr246 細胞の受容体はいまだに同定できていない. また, Nishimura らはこれらとは別にリンパ球で発現している PSGL-1 が EV71 の特定の株を感染させる能力があることを示した³³⁾. さらに Yang らは sialylated glycan が小腸に由来する DLD-1 細胞において EV71 感染に重要であることを示している³⁴⁾. SCARB2 はこれらの中で最も感染効率のよい受容体のように見受けられ, 単層培養の細胞株では主たる受容体と見てよい. しかし, 今のところこれらの受容体とされる分子の個体における病原性への関与は不明である. まずは今後いくつかの感染経路が存在するのかを明らかにし, それぞれの分子の発現の分布などを検討して, 手足口病や脳炎などの病態とどのように結びついているのかを検討する必要がある. ヒトやサルなどの標本を用いた病理学的検討の他に, ヒト SCARB2 を発現するトランスジェニックマウスの作成などのアプローチが可能であると考えられる.

また EV71 と CVA16 は同一の受容体を使用しているのので, EV71 が CVA16 と比較してより神経病原性が高いことは宿主側の受容体の要因よりもウイルス自体の要因である可能性を示唆している. 受容体の同定によってこのような今後の研究の方向性も示された. 受容体が同定されてこのウイルスの病原性発現機構が解明されていくことが期待される.

参考文献

- 1) Schmidt, N.J., E.H. Lennette, and H.H. Ho, *An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system.* J Infect Dis, 129(3): p. 304-9, 1974.
- 2) McMinn, P.C., *An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance.* FEMS Microbiol Rev, 26(1): p. 91-107, 2002.
- 3) Qiu, J., *Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health?* Lancet Neurol, 7(10): p. 868-9, 2008.
- 4) Shindarov, L.M., et al., *Epidemiological, clinical, and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71.* J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 23(3): p. 284-95, 1979.
- 5) Nagy, G., et al., *Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978.* Arch Virol, 71(3): p. 217-27, 1982.
- 6) Ho, M., *Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks.* J Microbiol Immunol Infect, 33(4): p. 205-16, 2000.
- 7) Ho, M., et al., *An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan.* Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. N Engl J Med, 341(13): p. 929-35, 1999.
- 8) Chan, L.G., et al., *Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease.* For the Outbreak Study Group. Clin Infect Dis, 31(3): p. 678-83, 2000.
- 9) Shimizu, H., et al., *Enterovirus 71 from fatal and non-fatal cases of hand, foot and mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998.* Jpn J Infect Dis, 52(1): p. 12-5, 1999.
- 10) Yang, F., et al., *Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008.* J Clin Microbiol, 47(7): p. 2351-2, 2009.
- 11) Nagata, N., et al., *Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation.* J Gen Virol, 85(Pt 10): p. 2981-9, 2004.
- 12) Nagata, N., et al., *Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71.* J Med Virol, 67(2): p. 207-16, 2002.
- 13) Siddique, T., et al., *The poliovirus sensitivity (PVS) gene is on chromosome 19q12---q13.2.* Genomics, 3(2): p. 156-60, 1988.
- 14) Nobis, P., et al., *Production of a monoclonal antibody against an epitope on HeLa cells that is the functional poliovirus binding site.* J Gen Virol, 66 (Pt 12): p. 2563-9, 1985.
- 15) Mendelsohn, C.L., E. Wimmer, and V.R. Racaniello, *Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily.* Cell, 56(5): p. 855-65, 1989.

- 16) Koike, S., et al., *The poliovirus receptor protein is produced both as membrane-bound and secreted forms.* *Embo J*, 9(10): p. 3217-24, 1990.
- 17) Arita, M., et al., *Interaction of poliovirus with its purified receptor and conformational alteration in the virion.* *J Virol*, 72(5): p. 3578-86, 1998.
- 18) Kaplan, G., M.S. Freistadt, and V.R. Racaniello, *Neutralization of poliovirus by cell receptors expressed in insect cells.* *J Virol*, 64(10): p. 4697-702, 1990.
- 19) Khesin Ia, E., et al., [*Relationship between group G chromosomes, especially chromosome 21, and the sensitivity of human cells to Coxsackie B viruses.*] *Biull Eksp Biol Med*, 86(11): p. 577-9, 1978.
- 20) Bergelson, J.M., et al., *Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5.* *Science*, 275(5304): p. 1320-3, 1997.
- 21) Tomko, R.P., R. Xu, and L. Philipson, *HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptors for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses.* *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(7): p. 3352-6, 1997.
- 22) Bergelson, J.M., et al., *Decay-accelerating factor (CD55), a glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory protein, is a receptor for several echoviruses.* *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(13): p. 6245-8, 1994.
- 23) Shafren, D.R., D.T. Williams, and R.D. Barry, *A decay-accelerating factor-binding strain of coxsackievirus B3 requires the coxsackievirus-adenovirus receptor protein to mediate lytic infection of rhabdomyosarcoma cells.* *J Virol*, 71(12): p. 9844-8, 1997.
- 24) Milstone, A.M., et al., *Interaction with coxsackievirus and adenovirus receptor, but not with decay-accelerating factor (DAF), induces A-particle formation in a DAF-binding coxsackievirus B3 isolate.* *J Virol*, 79(1): p. 655-60, 2005.
- 25) Coyne, C.B. and J.M. Bergelson, *Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions.* *Cell*, 124(1): p. 119-31, 2006.
- 26) Yamayoshi, S., et al., *Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71.* *Nat Med*, 15(7): p. 798-801, 2009.
- 27) SOSUI, <http://bp.nuap.nagoya-u.ac.jp/sosui/>.
- 28) Eskelinen, E.L., Y. Tanaka, and P. Saftig, *At the acidic edge: emerging functions for lysosomal membrane proteins.* *Trends Cell Biol*, 13(3): p. 137-45, 2003.
- 29) Gamp, A.C., et al., *LIMP-2/LGP85 deficiency causes ureteric pelvic junction obstruction, deafness and peripheral neuropathy in mice.* *Hum Mol Genet*, 12(6): p. 631-46, 2003.
- 30) Kuronita, T., et al., *A role for the lysosomal membrane protein LGP85 in the biogenesis and maintenance of endosomal and lysosomal morphology.* *J Cell Sci*, 115(Pt 21): p. 4117-31, 2002.
- 31) Scarselli, E., et al., *The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus.* *Embo J*, 21(19): p. 5017-25, 2002.
- 32) Patel, K.P. and J.M. Bergelson, *Receptors identified for hand, foot and mouth virus.* *Nat Med*, 15(7): p. 728-9, 2009.
- 33) Nishimura, Y., et al., *Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71.* *Nat Med*, 15(7): p. 794-7, 2009.
- 34) Yang, B., H. Chuang, and K.D. Yang, *Sialylated glycans as receptor and inhibitor of enterovirus 71 infection to DLD-1 intestinal cells.* *Virol J*, 6: p. 141, 2009.

Identification of an enterovirus 71 receptor; SCARB2

Satoshi KOIKE

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science,
Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research

Enterovirus 71 (EV71) and coxsackievirus A16 (CVA16), belonging to family Picornaviridae, genus Enterovirus, species A, are causative agents of hand-foot-mouth disease (HFMD). Infections involving EV71, but not CVA16, can progress to severe neurological disease, including aseptic meningitis, encephalitis, acute flaccid paralysis and neurogenic pulmonary edema. EV71 is thus considered to be a neuropathogenic virus and EV71 outbreak has become a major public health concern. Human RD cells are highly susceptible to EV71, while mouse L929 cells are not. We established mouse cell lines that acquired EV71-susceptibility by transfecting human genomic DNA. We succeeded in identifying a human gene, scavenger receptor B2 (SCARB2), integrated in one of the transformant cells by microarray analysis and showed that SCARB2 can serve as an EV71 receptor. I will summarize this result, background and the methodology of the study.