

ウイルスからみた生命科学

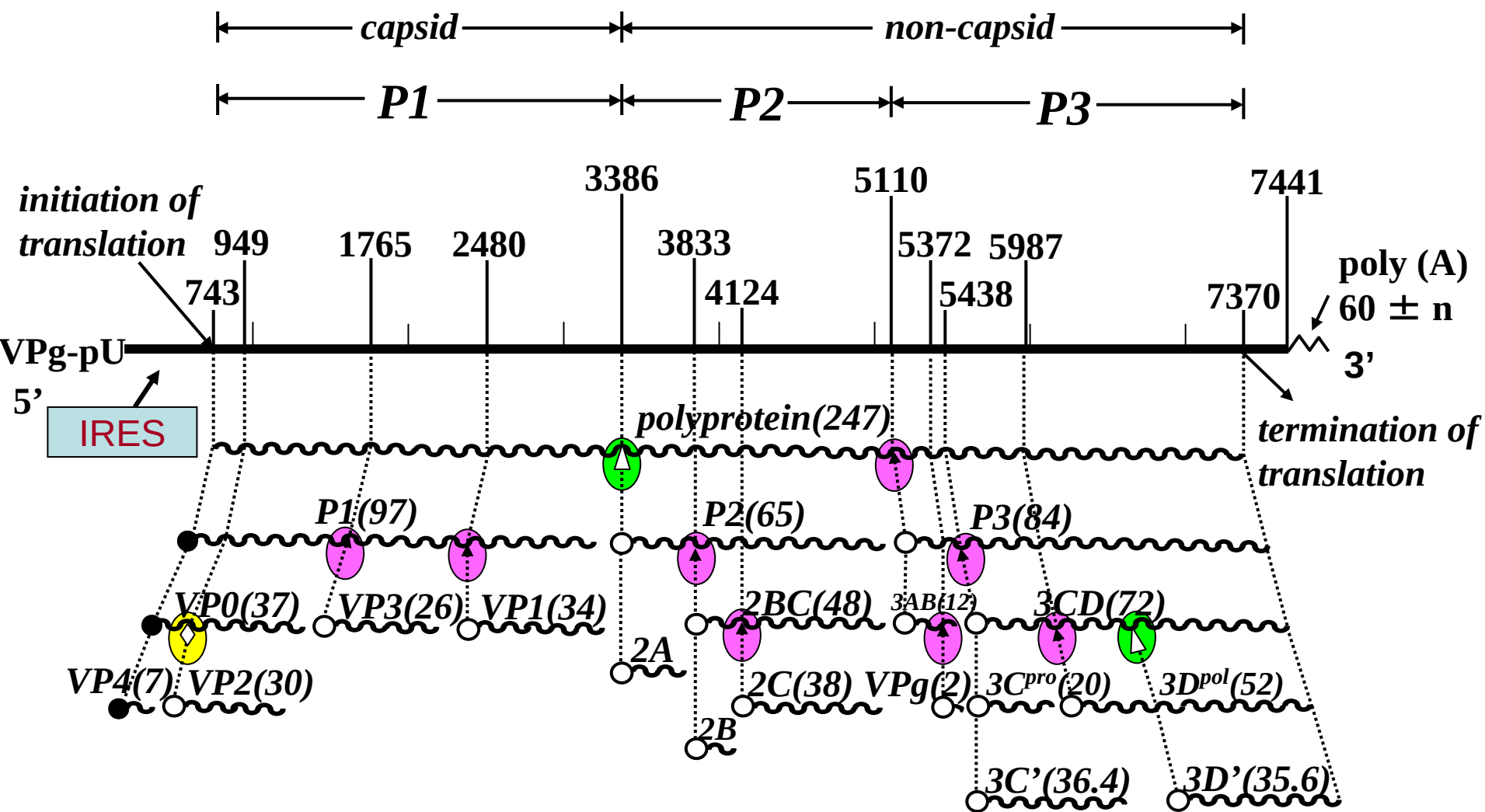
野本 明男

2005－12－11

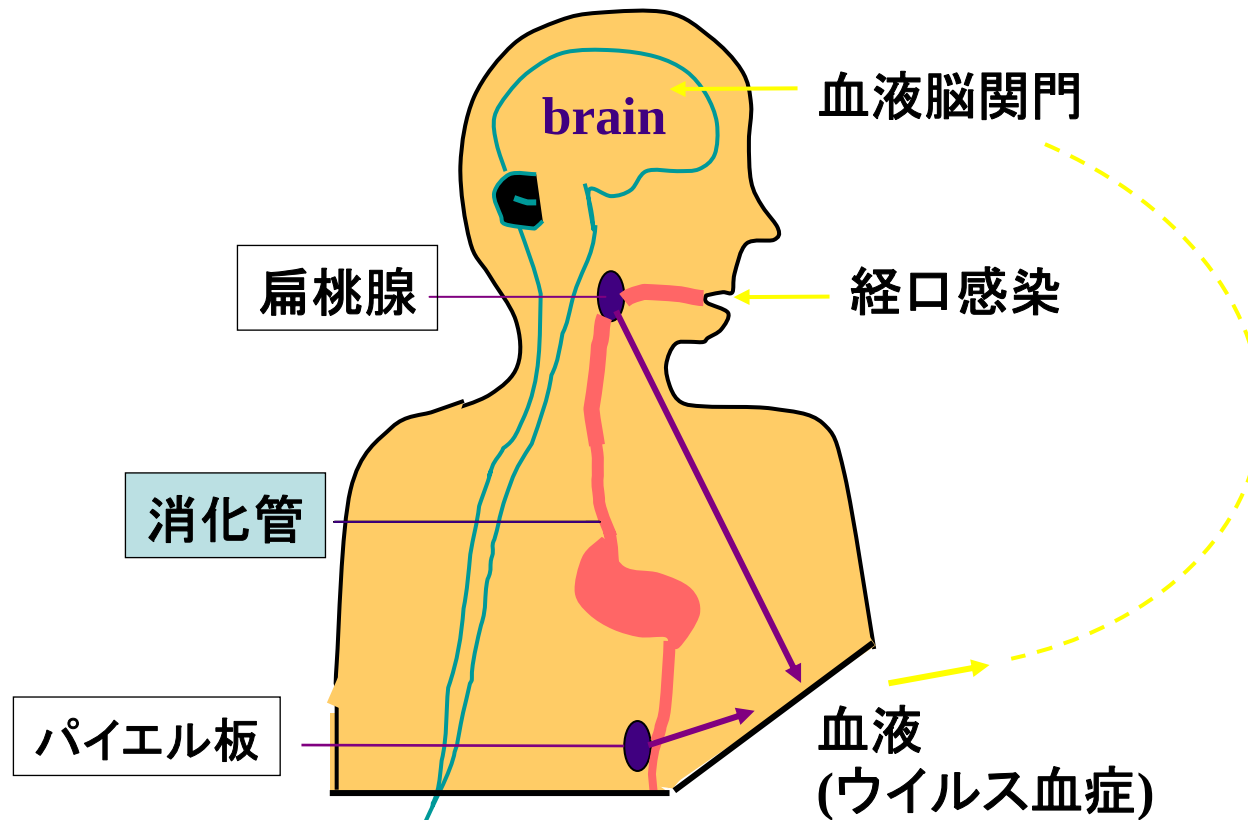
東大駒場授業

「※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」



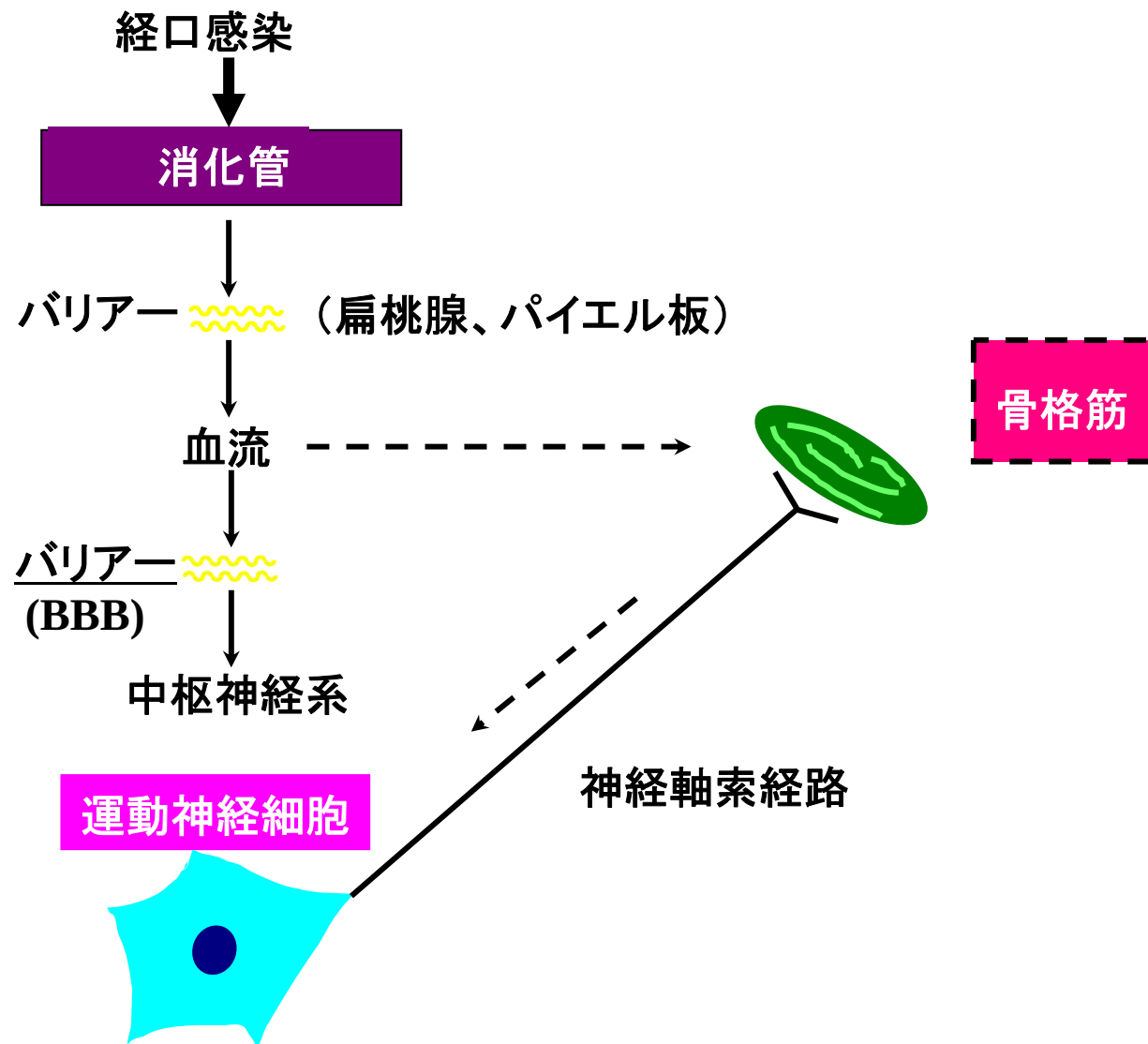


ヒトにおけるポリオウイルスの体内伝播



	消化管	ウイルス血症	中枢神経系
強毒株	○	○	○
弱毒株	○	×	×

ポリオウイルスの複製と体内伝播



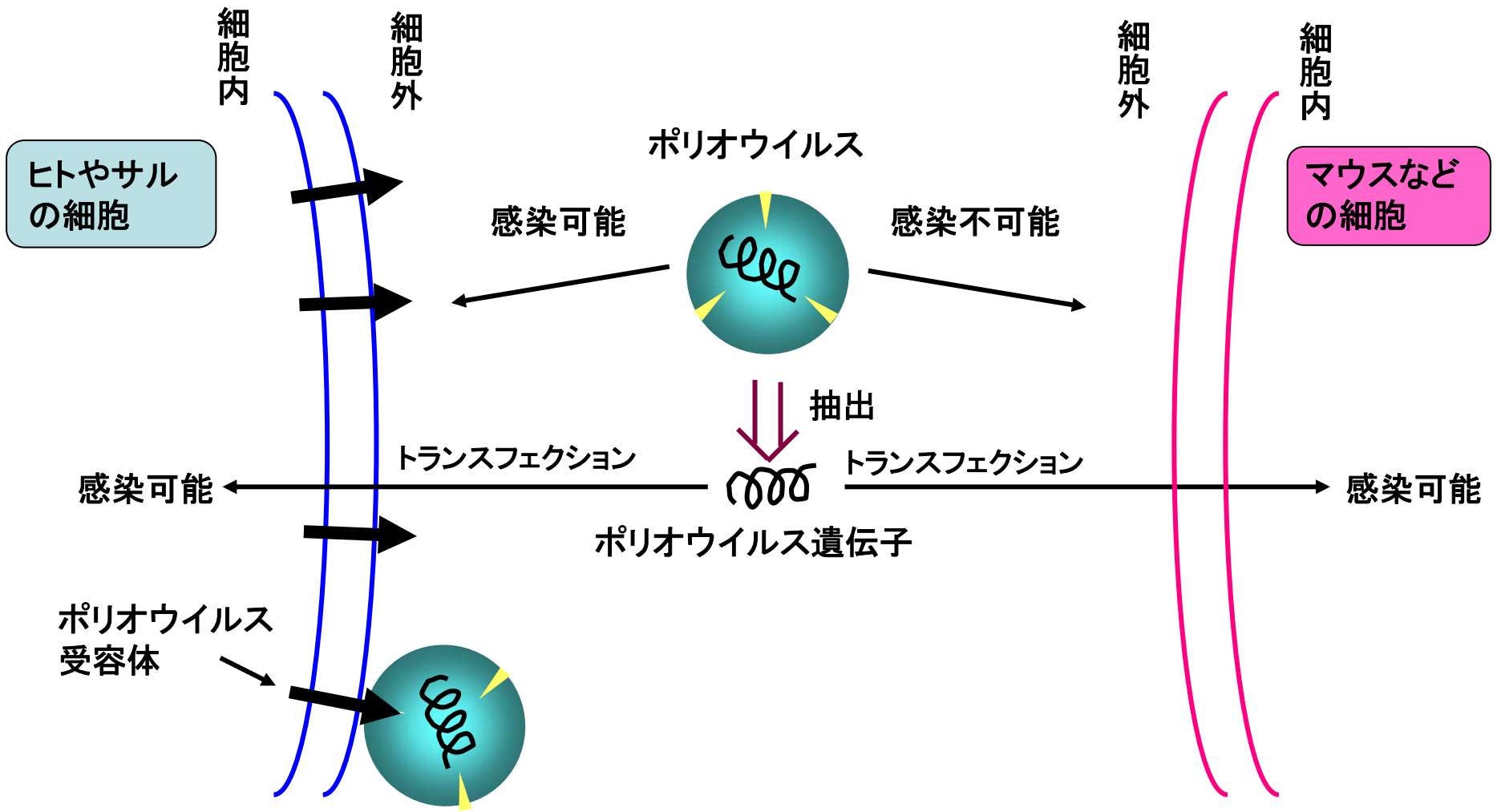
病原性研究

1. 種特異性の決定機構
2. 体内伝播機構
3. 組織特異性の決定機構
4. 最終標的細胞への損傷能力

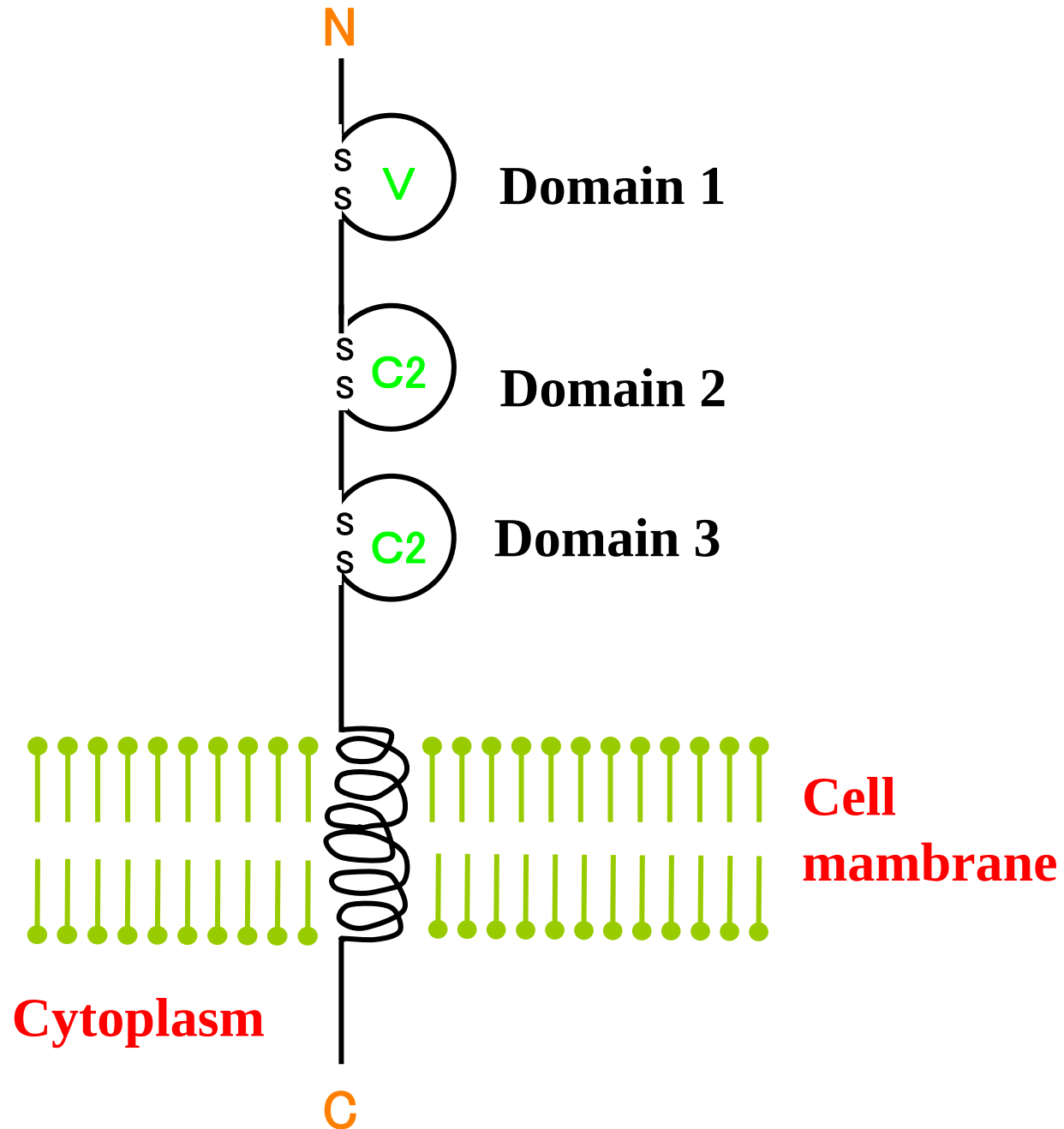
病原性研究

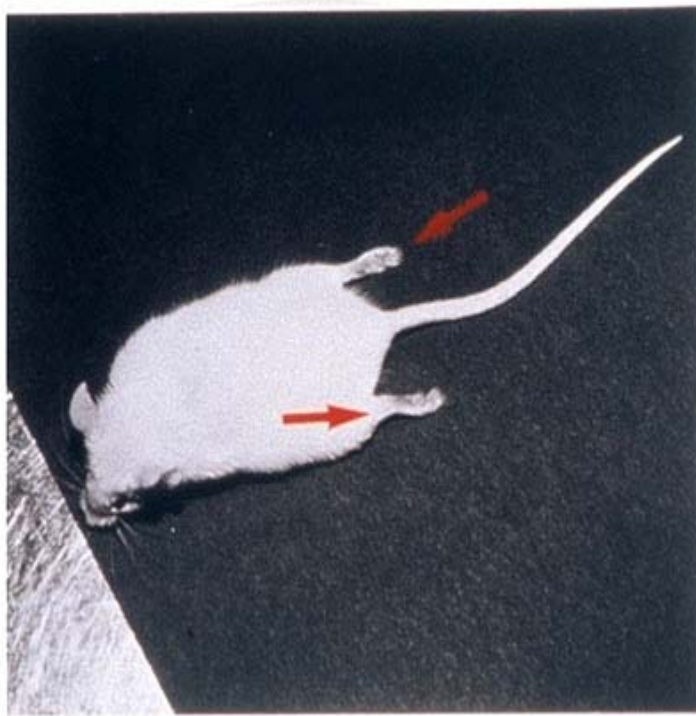
1. 種特異性の決定機構
2. 体内伝播機構
3. 組織特異性の決定機構
4. 最終標的細胞への損傷能力

ポリオウイルス感染についてのポリオウイルス受容体の役割



Structure of Poliovirus Receptor (PVR; CD155)





3 days after
i.c. injection of 7.5×10^7 pfu
Polio virus Sabin strain

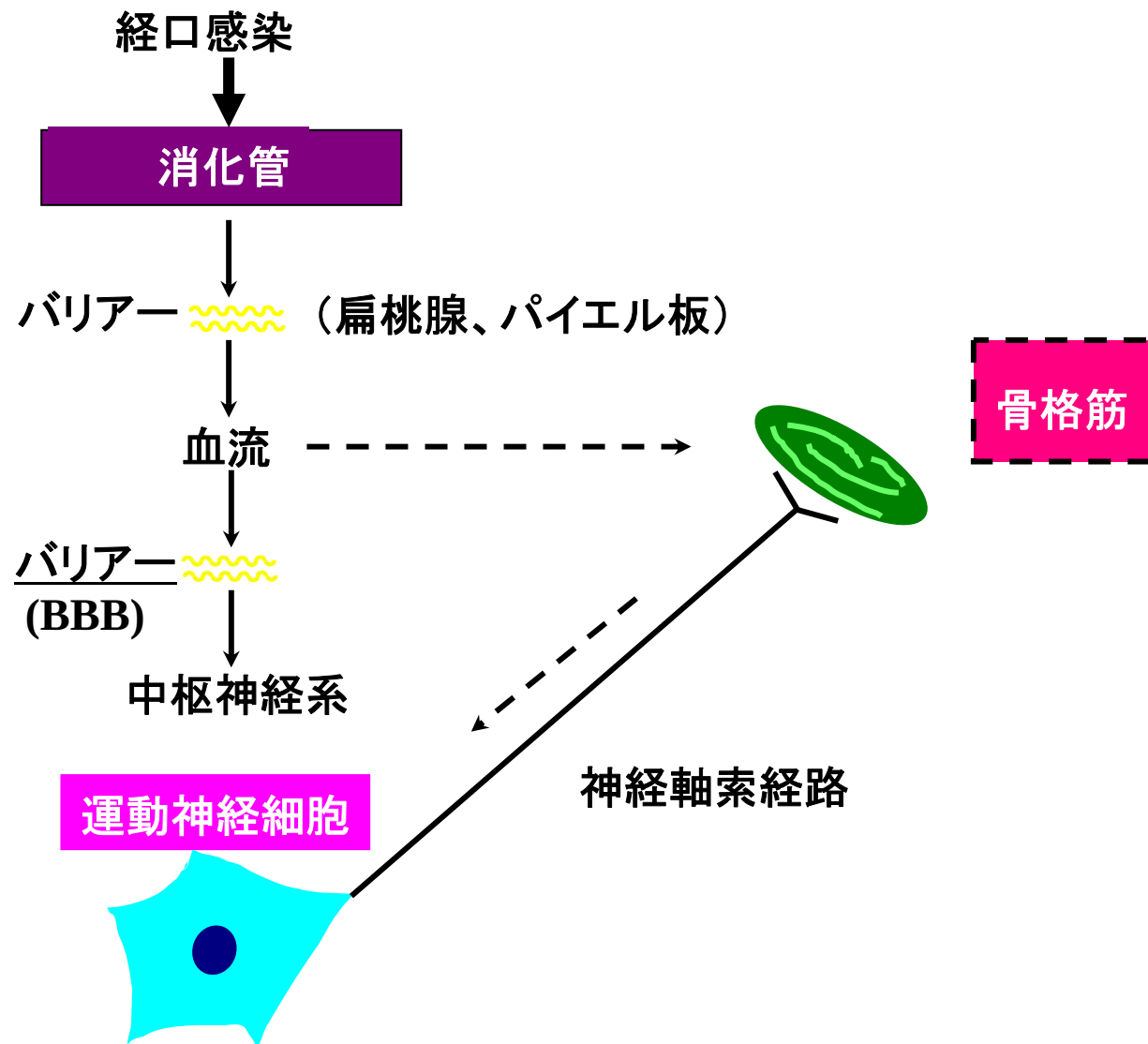
ウイルストロピズムの原理

1. レセプター(受容体)依存的トロピズム
2. プロテアーゼ依存的トロピズム
3. IRES依存的トロピズム
4. 自然免疫依存的トロピズム
5. その他

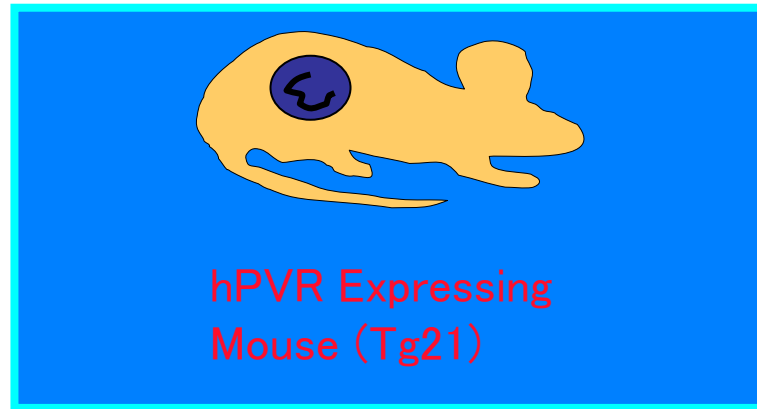
病原性研究

1. 種特異性の決定機構
2. 体内伝播機構
3. 組織特異性の決定機構
4. 最終標的細胞への損傷能力

ポリオウイルスの複製と体内伝播



Neurotropic Poliovirus Infection



	Tissue Distribution	BBB Permeation	CNS Toxicity
Mahoney	?	?	Strong
Sabin 1	?	?	Very Weak

血中 PV のマウス大脳への蓄積速度

蓄積速度 ($\mu\text{l} / \text{min} / \text{g tissue}$)

ウイルス及びコントロール物質

CD155 発現マウス

CD155 非発現マウス

PV (Mahoney)

0.164

0.123

Negative control (Albumin)

—

0.001

Positive control

(Cationized rat serum albumin)

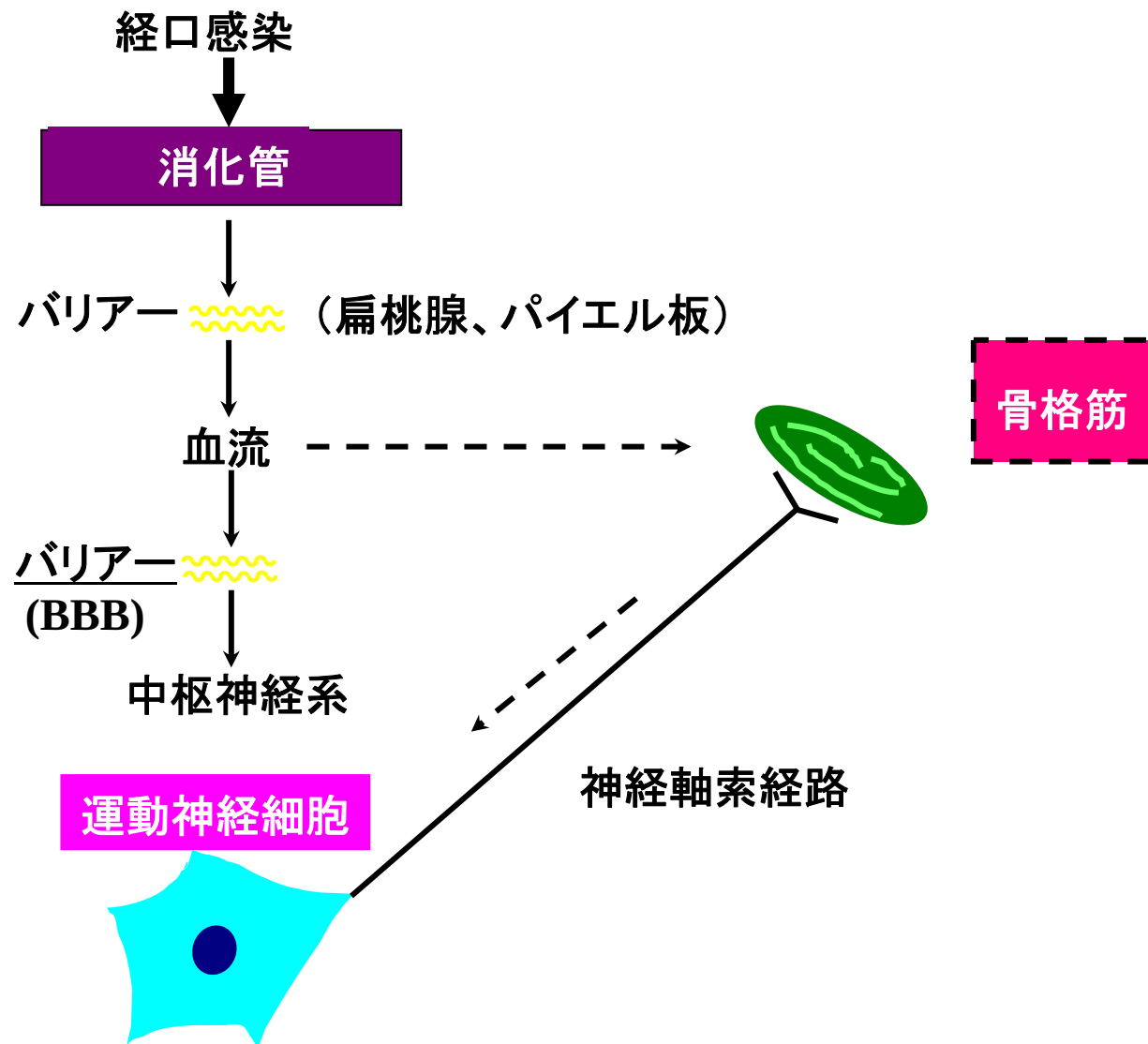
0.123 (Rat)

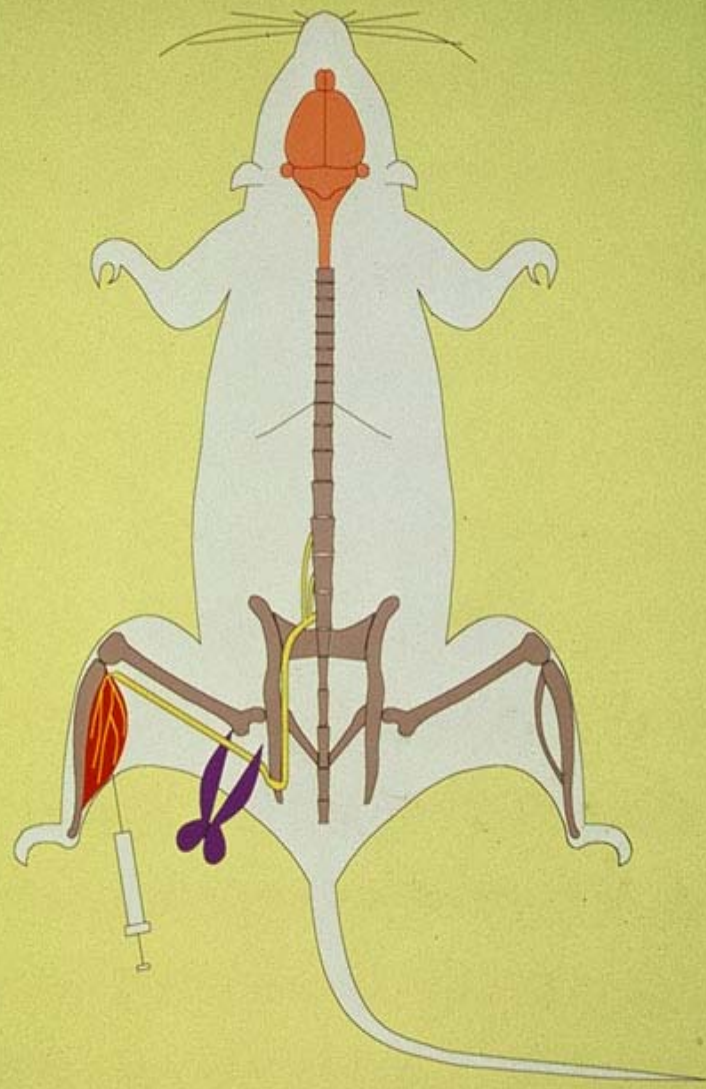
(Yang et al.,1997, Virology 229 , 421- 428)



マウスにおける PV の BBB 透過には、CD155 非依存的な脳への積極的な取り込み機構が関与する可能性

ポリオウイルスの複製と体内伝播





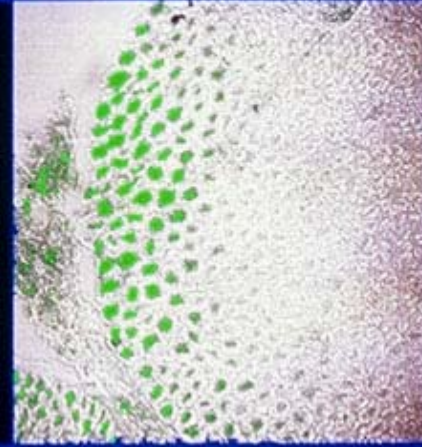
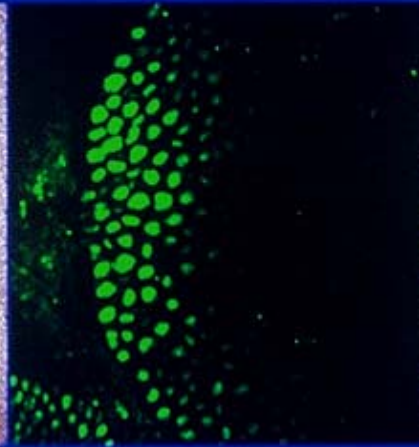
**Intramuscular Injection
and Transection**

PV i.m.

Transmission

Anti-PV

Transmission
+Anti-PV

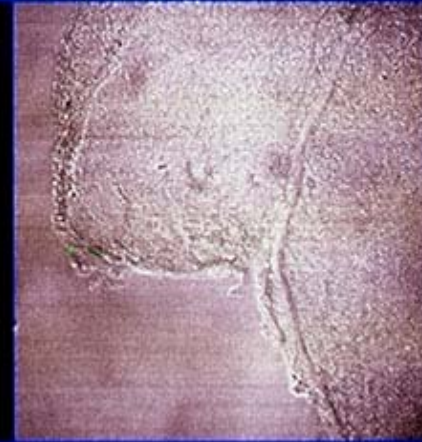
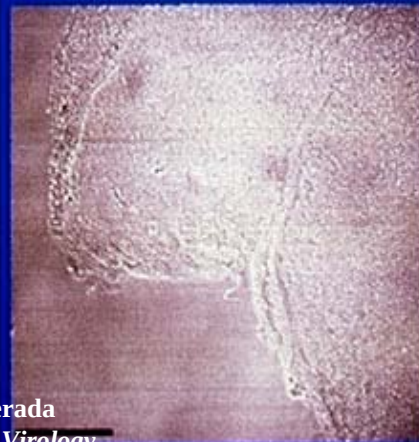


Mock i.m.

Transmission

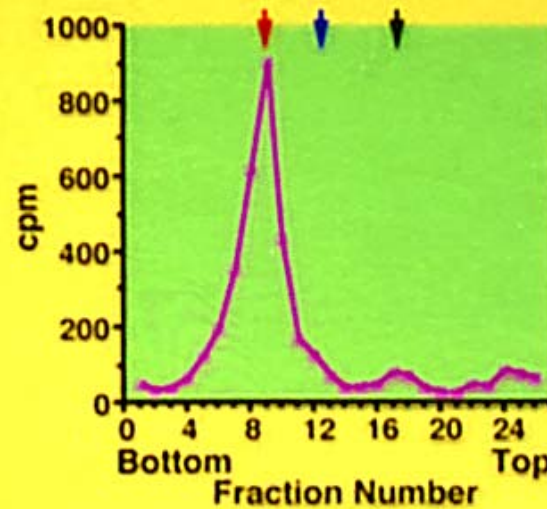
Anti-PV

Transmission
+Anti-PV

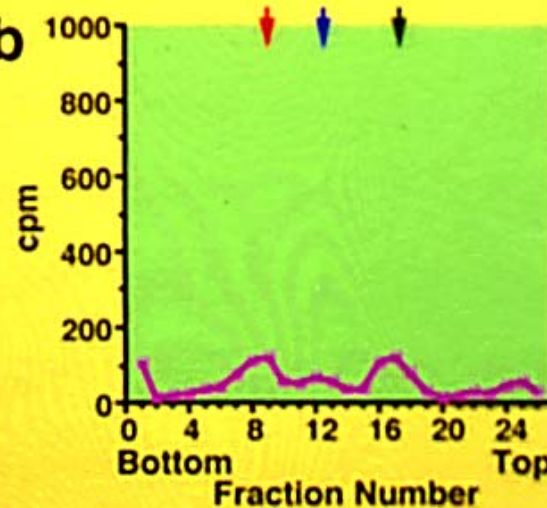


Sucrose Density Gradient Analysis of ^{35}S -labeled PV in Sciatic Nerve (1.5 h.a.i.)

PV



PV+Ab



 160S
 135S
 80S

Mouse: Tg21

Virus: 5×10^7 PFU/20 μl (6.9×10^5 cpm)

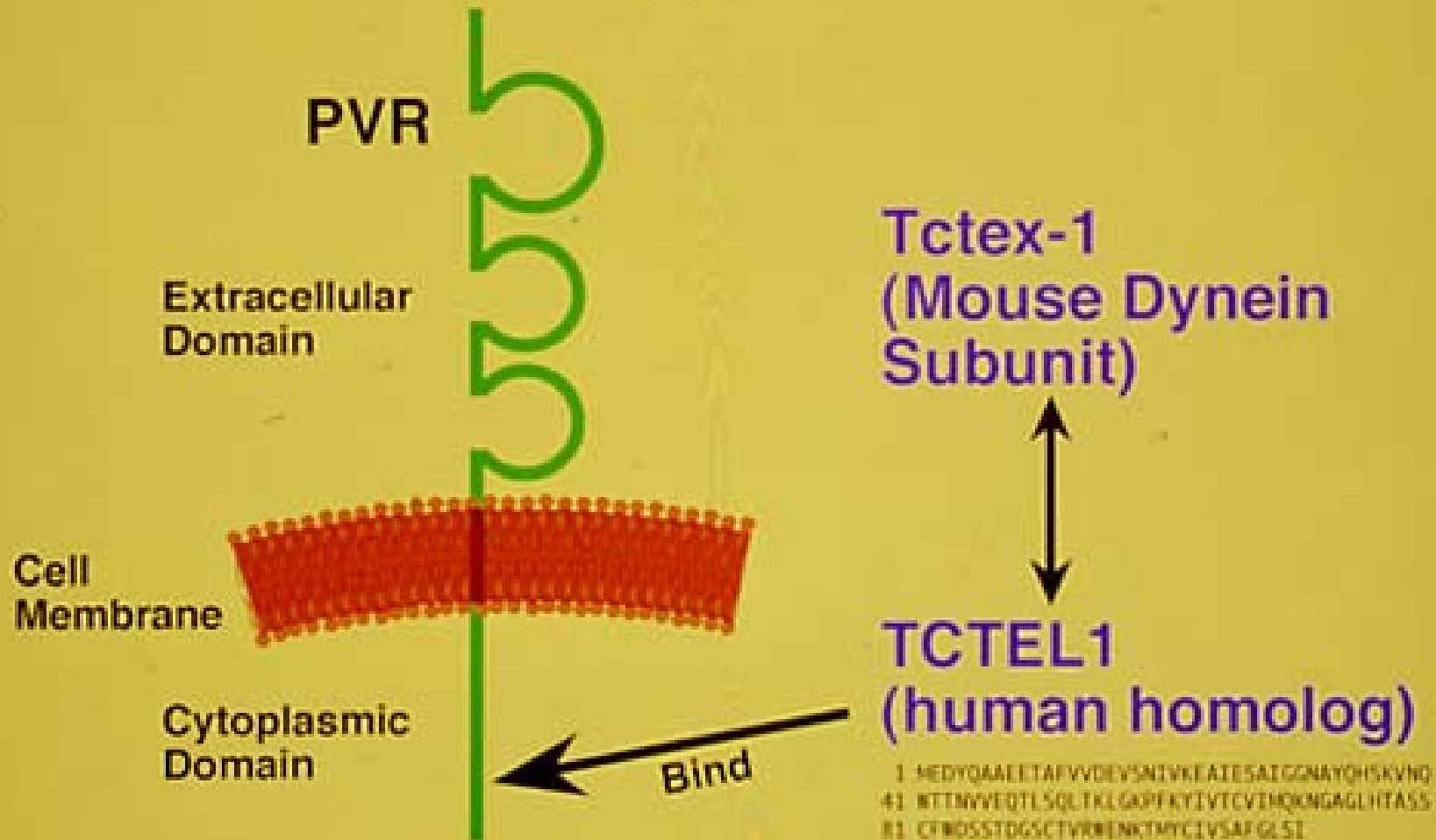
Antibody: Anti-PVR mAb (p286) 42 μg /20 μl



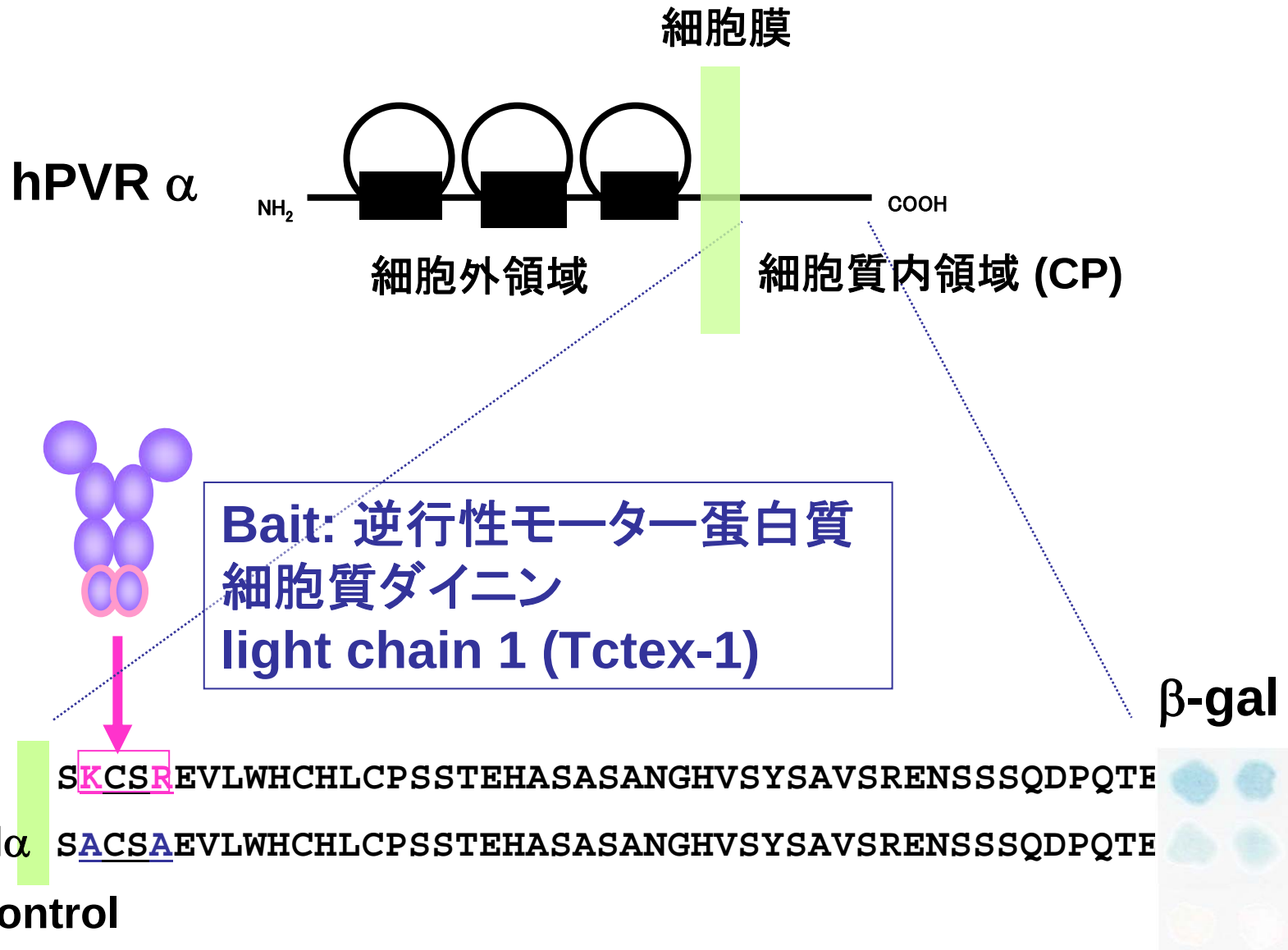
投与部位から 2cm の坐骨神経軸索内部での ポリオウイルス抗原

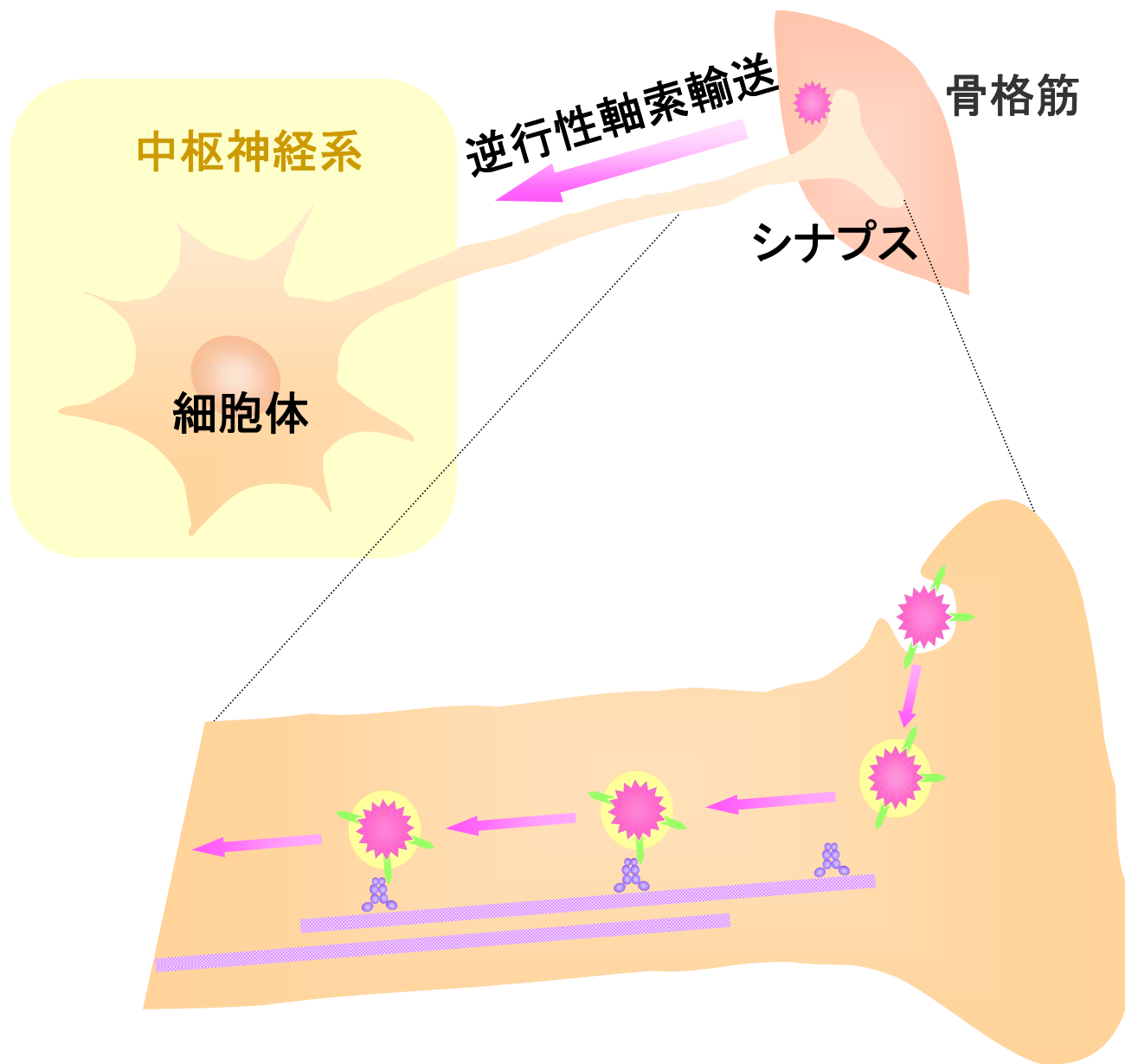
サンプリングの時間	PV 抗原
1.5h	－ － ＋
3h	＋ ＋ ＋
6h	＋ ＋ ＋
12h	－ ± ±

Dynein Motor Protein Associates with PVR Cytoplasmic Domain



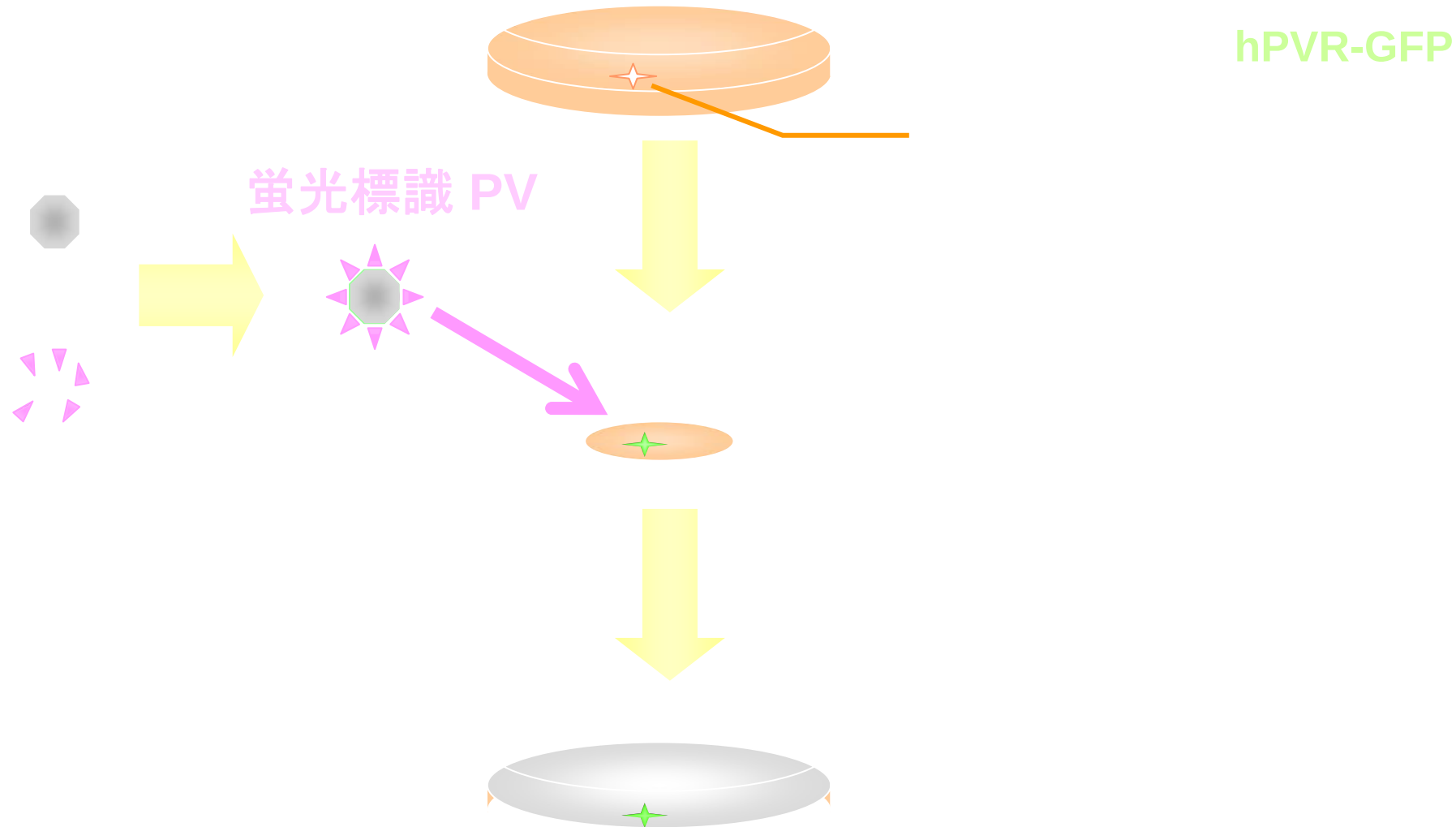
hPVR 細胞質内領域と Tctex-1 との相互作用 (Yeast two-hybrid system)



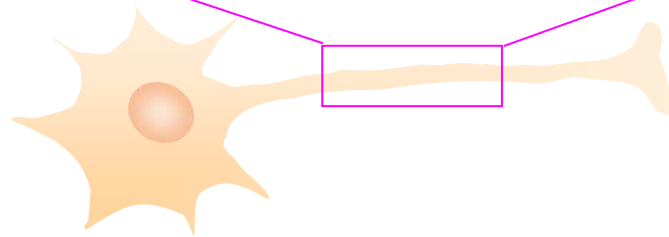
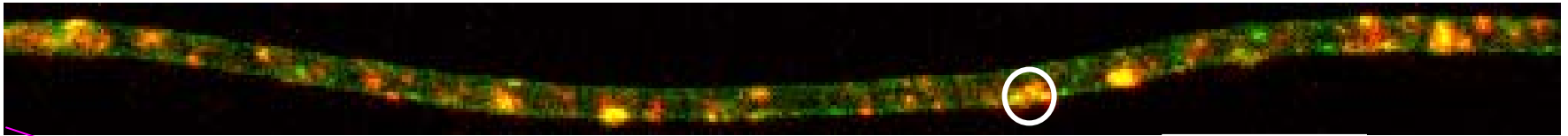


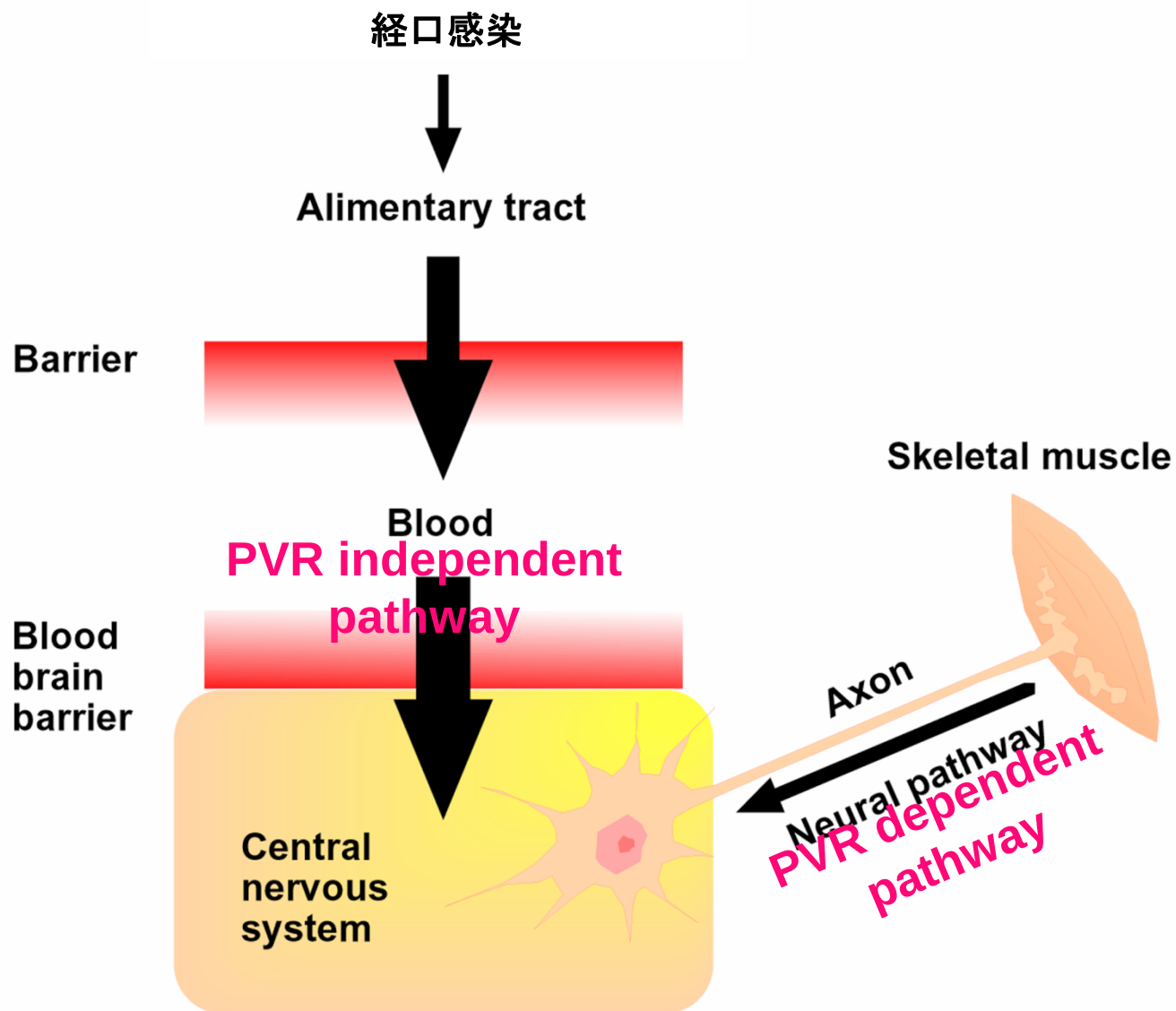
● ポリオウイルス hPVR/CD155 ● 細胞質ダイニン ——— 微小管

PV 高感度検出系の確立: 蛍光色素による PV の直接標識と 生細胞における PV 直接観察



hPVR と PV を両方含む小胞の逆行性軸索輸送



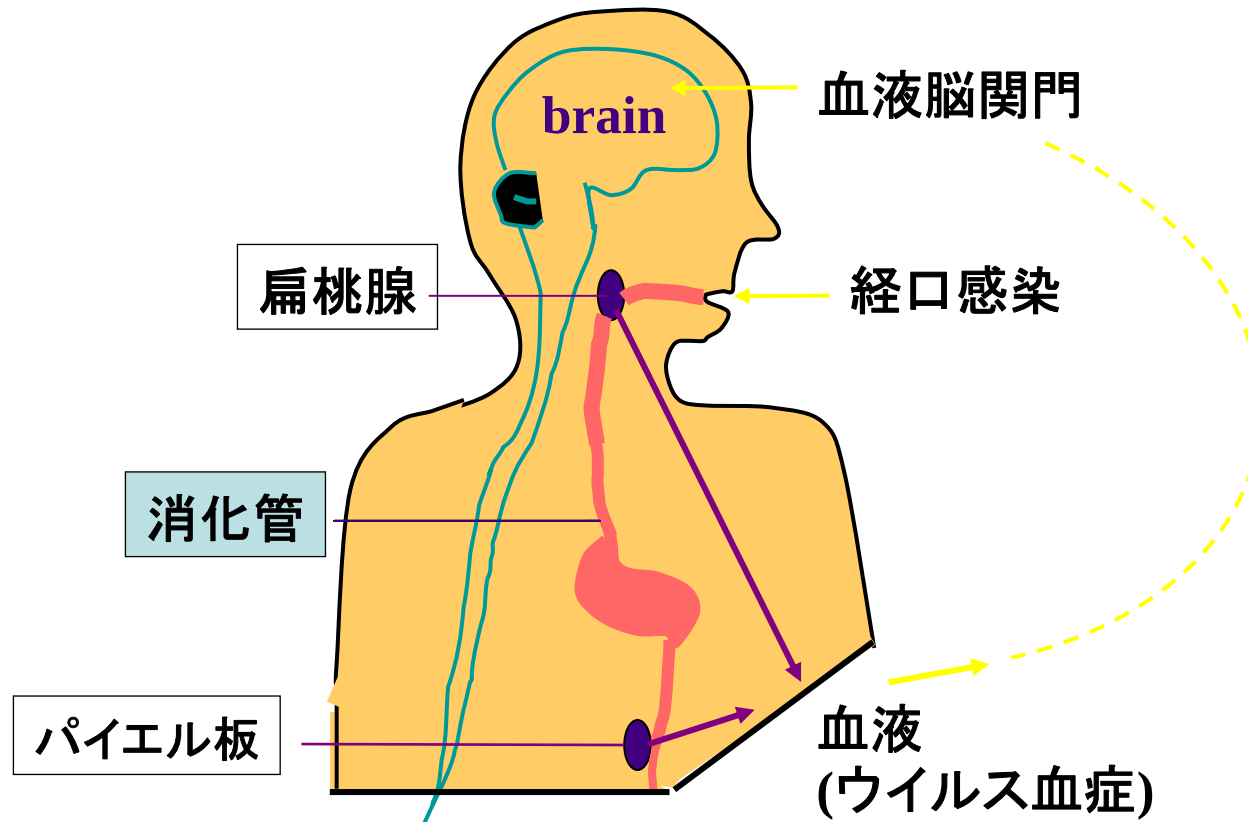


ポリオウイルスの体内伝播経路

病原性研究

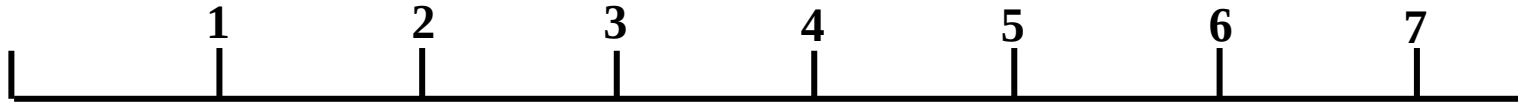
1. 種特異性の決定機構
2. 体内伝播機構
3. 組織特異性の決定機構
4. 最終標的細胞への損傷能力

ヒトにおけるポリオウイルスの体内伝播

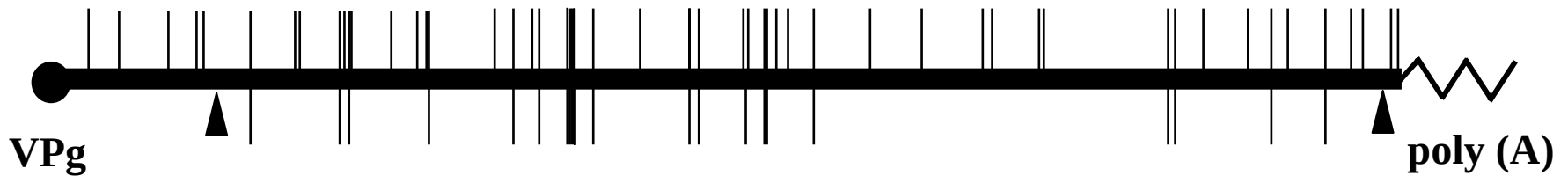


	消化管	ウイルス血症	中枢神経系
強毒株	○	○	○
弱毒株	○	×	×

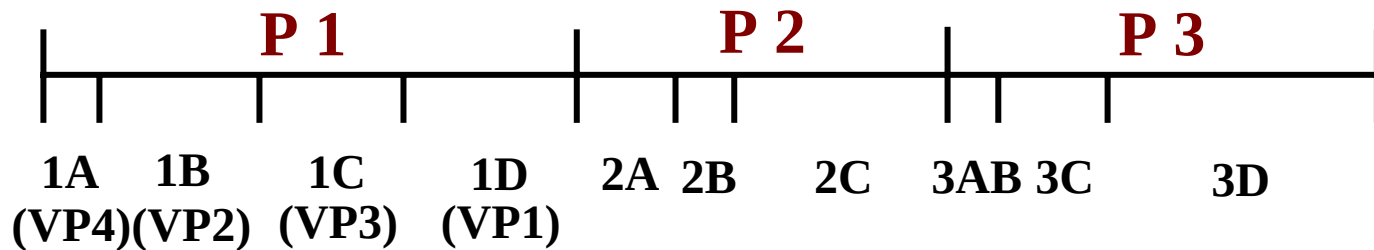
Length of Nucleotides (kb)



different nucleotides



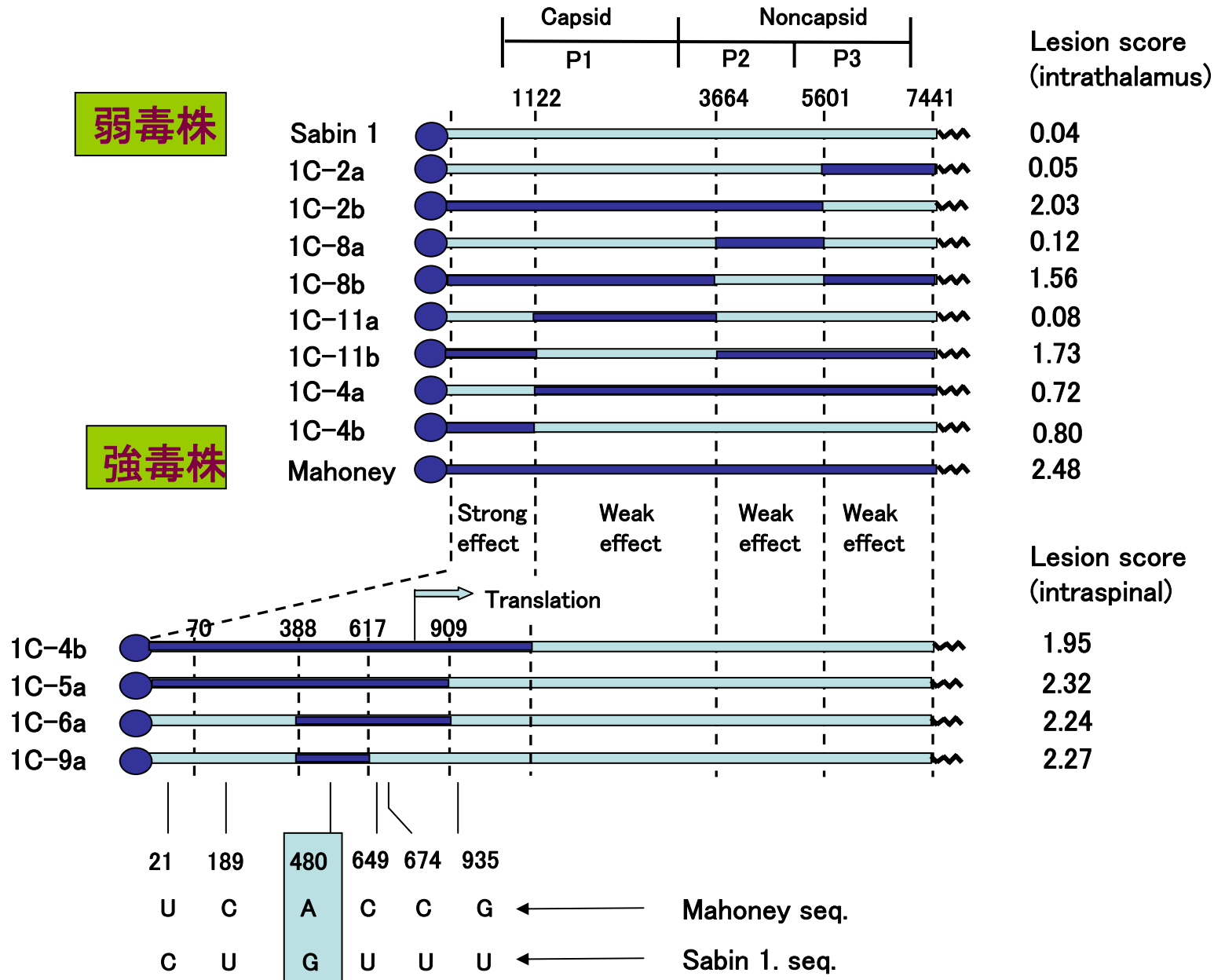
different amino acids



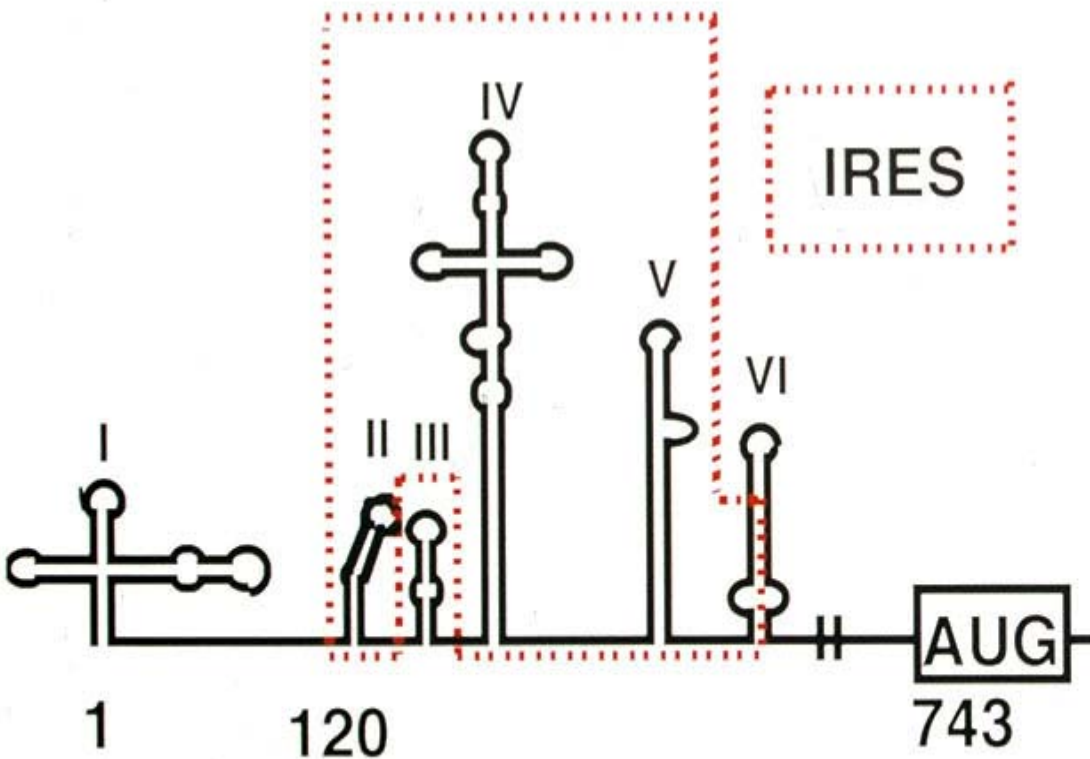
強毒株と弱毒株の組換え体ウイルスのゲノム構造

弱毒株

強毒株



Poliovirus IRES and Host Factors

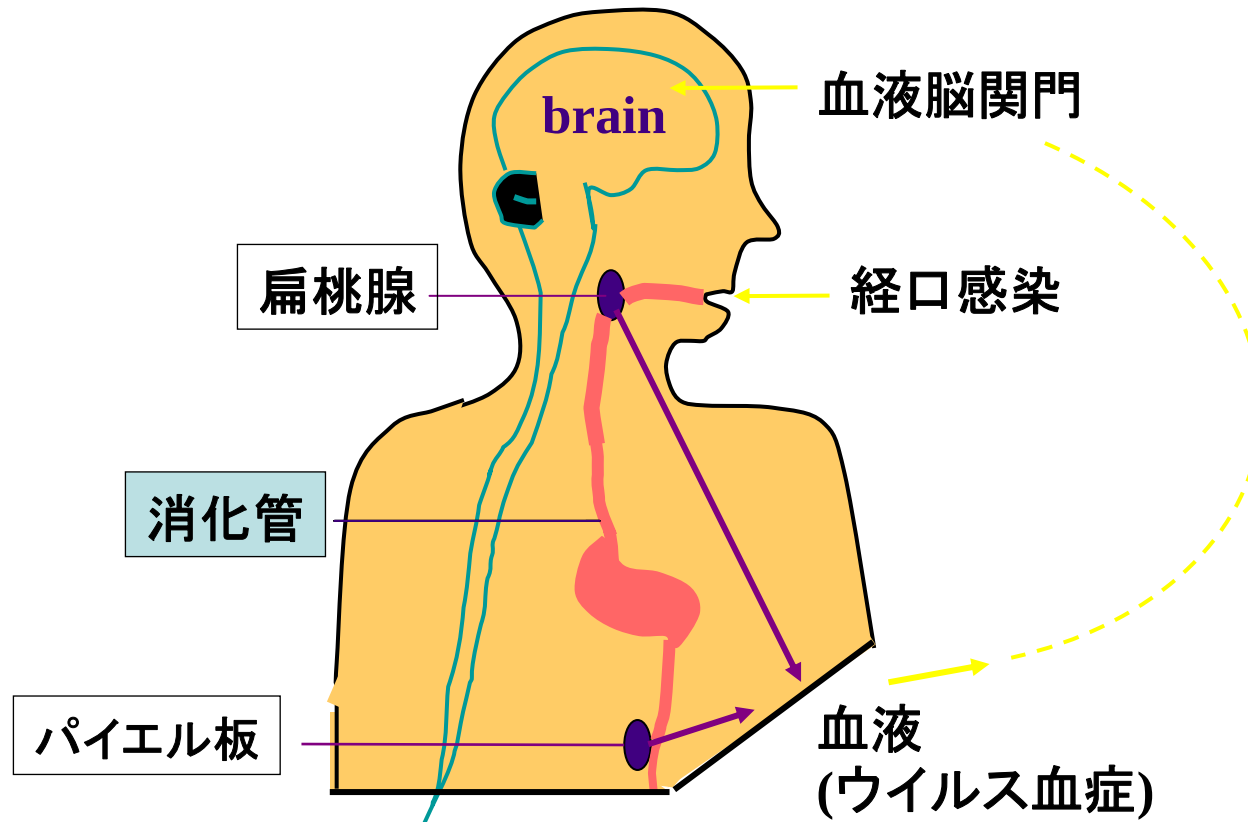


Cellular factors for IRES

La protein (SLVI)
PCBP-1,2 (SLI, IV)
PTB (SLV)

IRES: Internal Ribosome
Entry Site

ヒトにおけるポリオウイルスの体内伝播

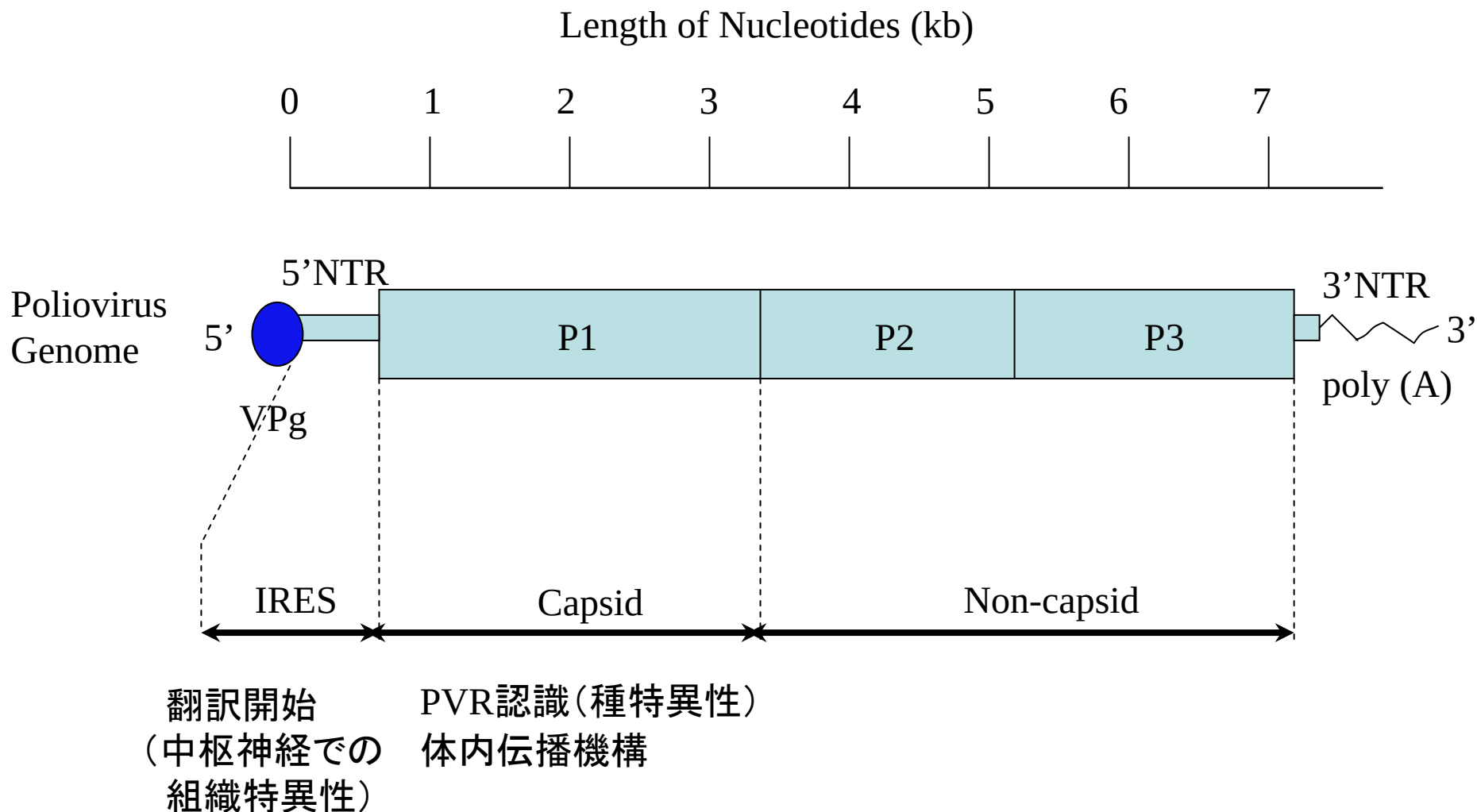


	消化管	ウイルス血症	中枢神経系
強毒株	○	○	○
弱毒株	○	×	×

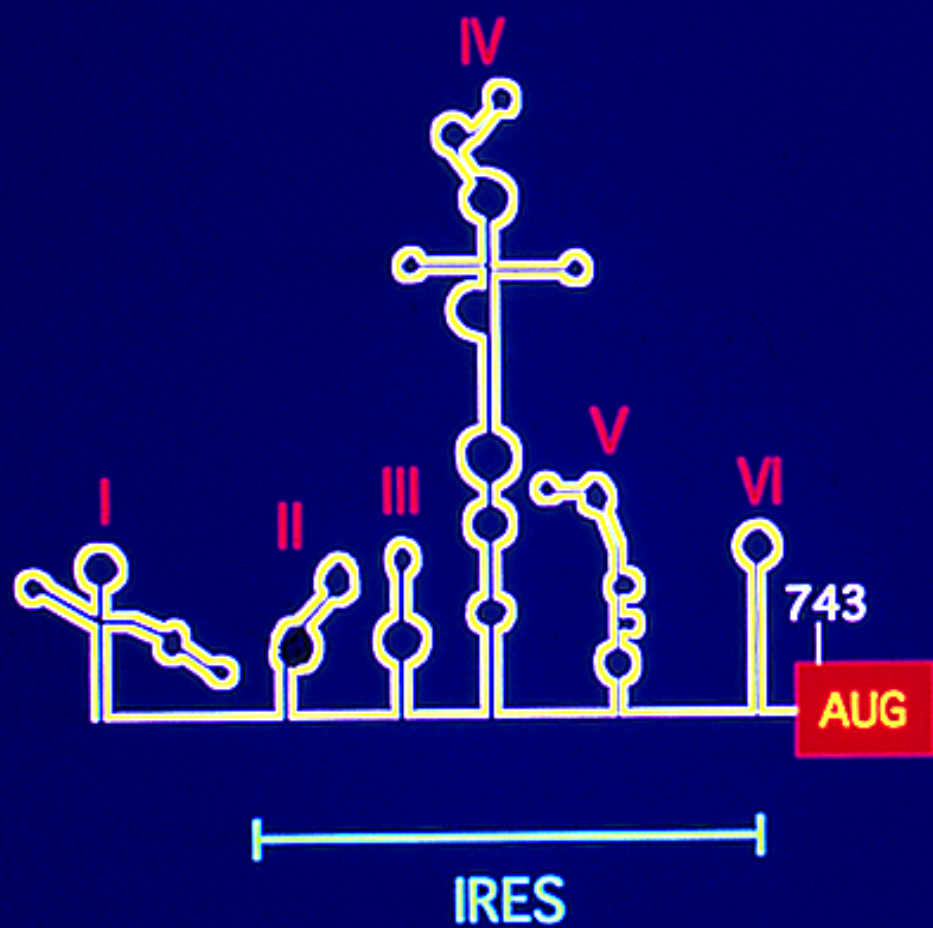
ウイルストロピズムの原理

1. レセプター(受容体)依存的トロピズム
2. プロテアーゼ依存的トロピズム
3. **IRES依存的トロピズム**
4. 自然免疫依存的トロピズム
5. その他

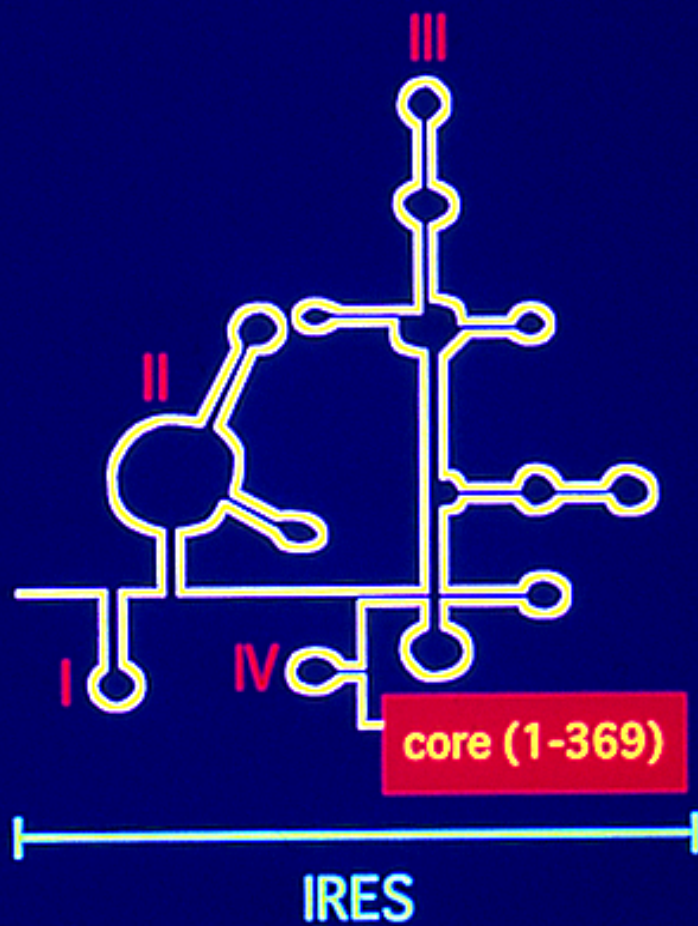
ポリオウイルスゲノムの病原性発現における機能



PV IRES (Neuron specific)



HCV IRES (Liver specific)



Virus Tissue Specificity Directed by IRES

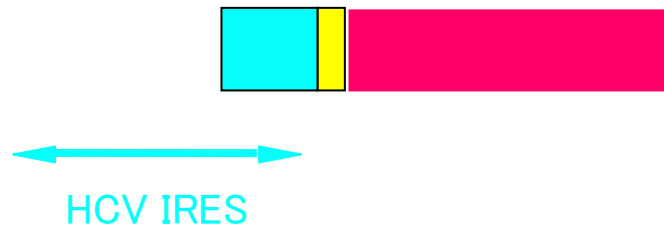
Brain

Liver

Mahoney virus



2A-369 virus



ウイルストロピズムの原理

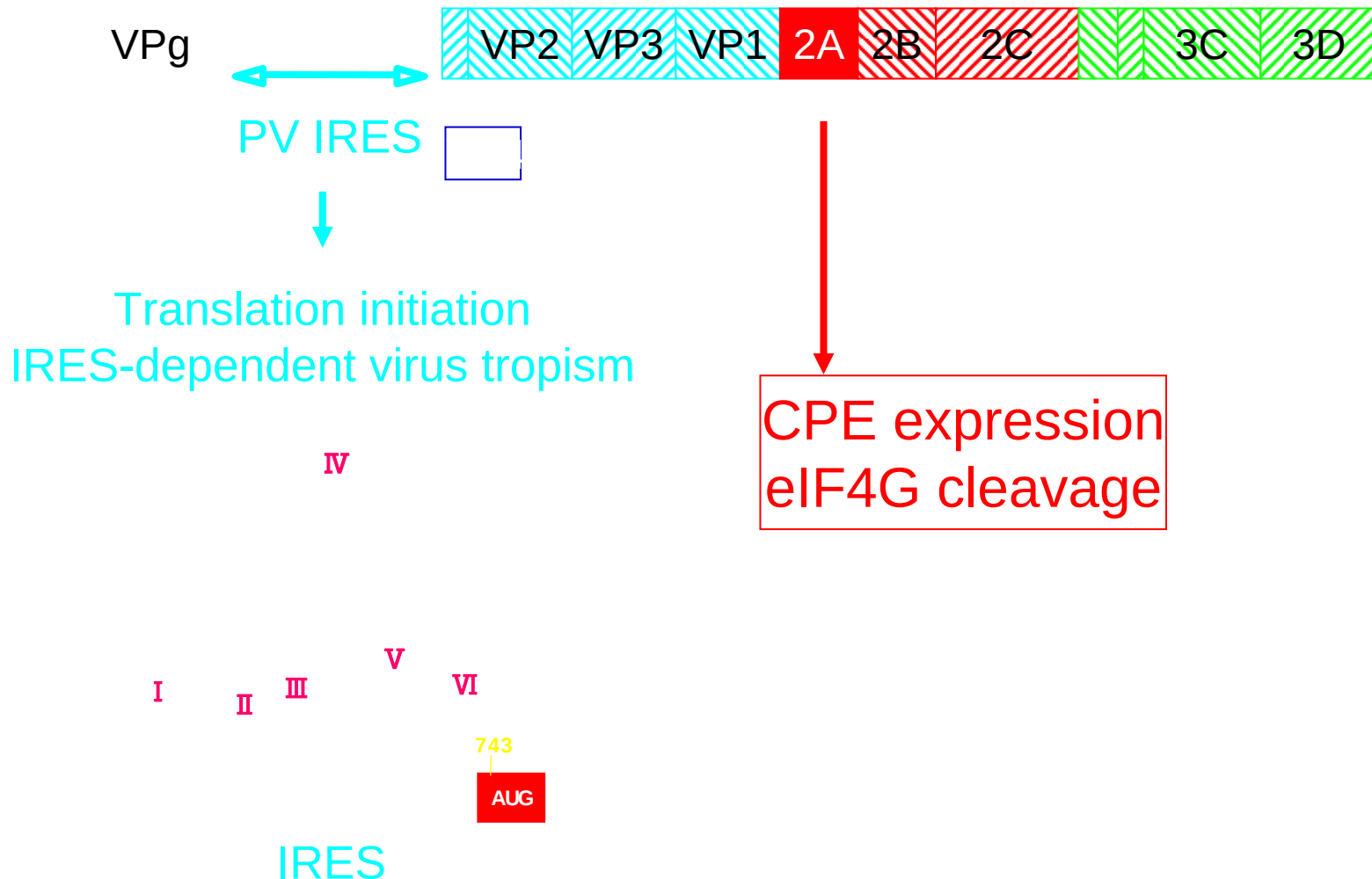
1. レセプター(受容体)依存的トロピズム
2. プロテアーゼ依存的トロピズム
3. IRES依存的トロピズム
4. 自然免疫依存的トロピズム
5. その他

病原性研究

1. 種特異性の決定機構
2. 体内伝播機構
3. 組織特異性の決定機構
4. 最終標的細胞への損傷能力

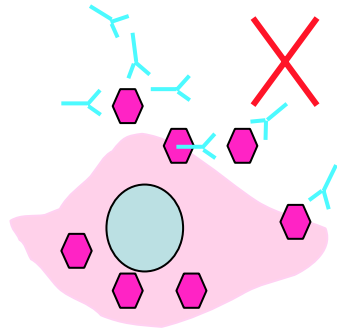
**神経細胞が保有する
ポリオウイルス抵抗性**

Structure of Poliovirus (PV) RNA

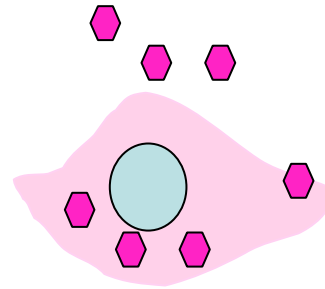


SK-N-SH 細胞における CPE 発現メカニズムの仮説

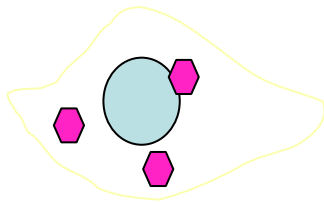
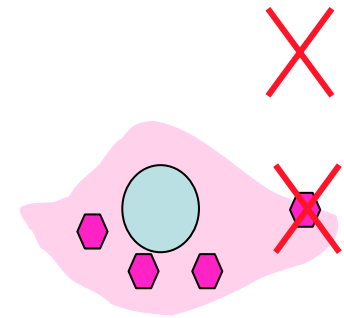
抗体あり



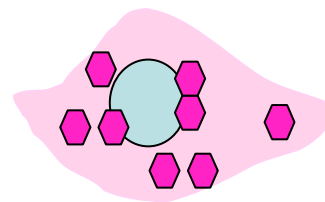
抗体なし



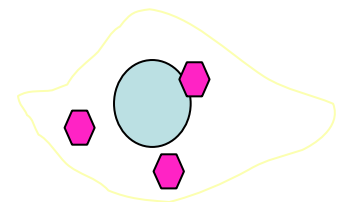
DI 粒子感染



ウイルスタンパク質が
減少する



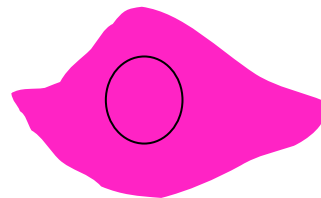
ウイルスタンパク質の
発現量が維持される



ウイルスタンパク質が
減少する



CPE 抑制

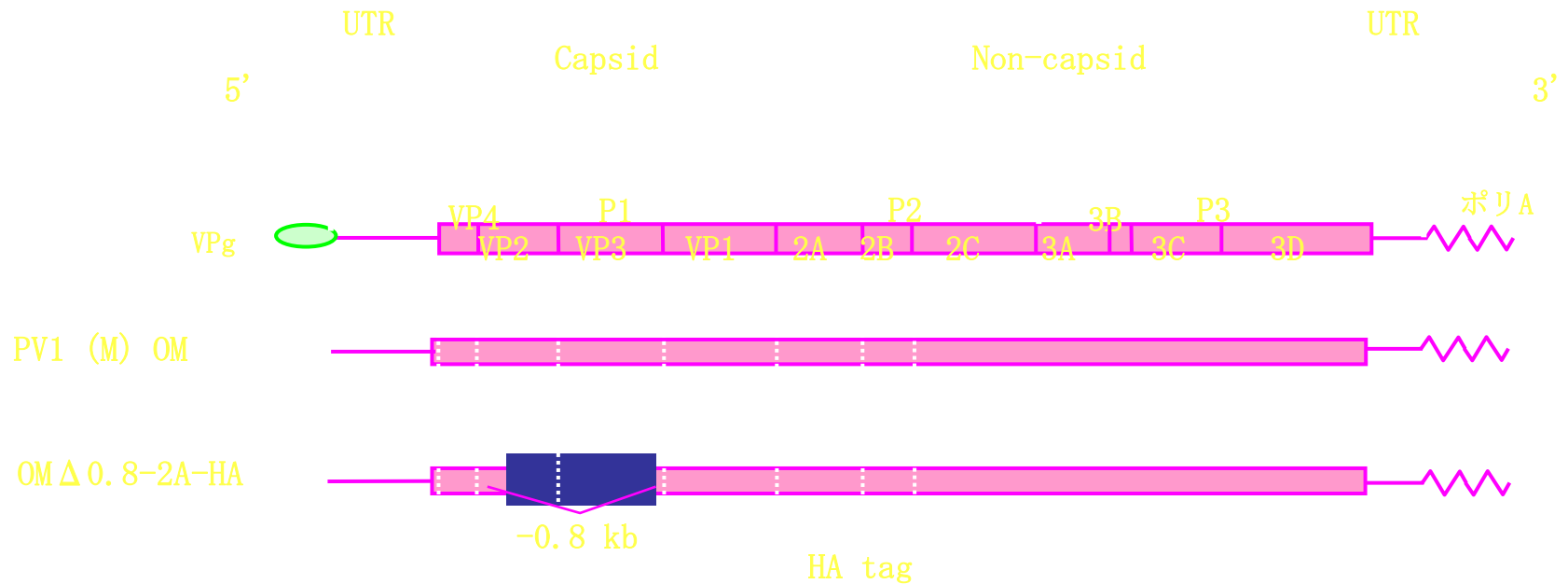


CPE 発現



CPE 抑制

Genome structure of DI particle



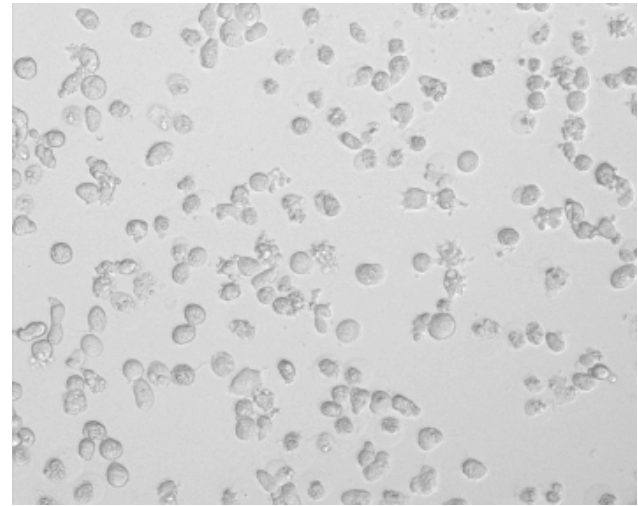
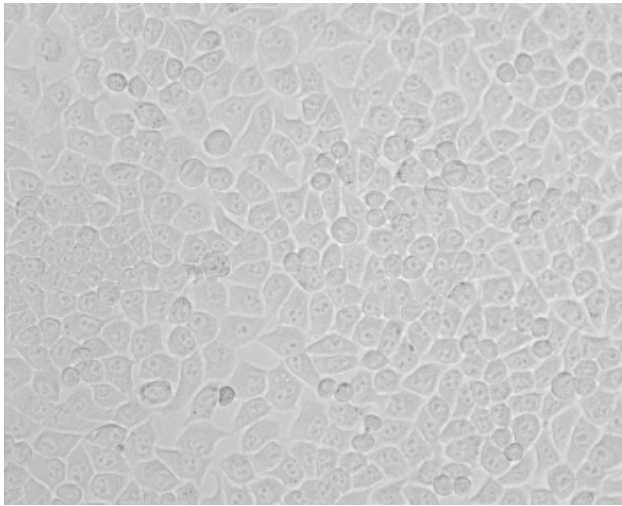
Progeny virion is not generated.

DI 粒子一回感染によるCPEの発現

Mock

+DI

HeLa
細胞



SK-N-SH
細胞

