

薬学博士・医学博士野本明男氏の「ポリ オウイルスの複製と病原性の研究」に対 する授賞審査要旨

野本明男氏は、小児マヒの病因であり、RNA型ウイルスであるポリオウイルスの複製機構と病原性発現機構に関する研究を通して、ポリオウイルスの生体内伝播と病原性発現のメカニズムを明らかにすると共に、生ワクチンウイルスの弱毒化の最も重要な変異とその作用機作を明らかにした。現在、ポリオウイルスは、最も理解の進んでいるウイルスの一つであると共に、WHO（世界保健機関）の「ポリオ根絶計画」により、野生型ポリオウイルスは根絶目前とされているウイルスでもある。以下に野本氏の主な業績をあげる。

野本氏は、ポリオウイルスのメッセンジャーRNAは、真核細胞系メッセンジャーRNAであるにもかかわらず、キャップ構造を持たず、5'末端はpUpであることを見出した。さらに、メッセンジャーRNA以外のすべてのポリオウイルス特異的RNA（ゲノムRNA、複製型RNA、および複製中間体RNA）の5'末端には、プラス鎖RNA、マイナス鎖RNA、および合成途中のRNAにかかわ

らず、ウイルス蛋白質VP₂が共有結合していることを発見し、VP₂がRNA合成開始の際、プライマーとして働くという先導的な説を提唱した。ポリオウイルスメッセンジャーRNAは、RNA合成後にVP₂が外れたものであることも同時に提唱した。最近になり、VP₂プライマー説は証明された。

つづいて三種類すべての血清型（一型、二型、三型）の経口生ワクチン株（弱毒株ポリオウイルス…セービン一株、セービン二株、セービン三株）ゲノムを逆転写酵素を利用してクロン化することに成功し、全一次構造を解明した。さらにセービン一株ゲノムから感染性相補DNAクロンを構築し、世界ではじめて動物RNAウイルスゲノムのマニピュレーションに成功した。これらの成果を踏まえ、ポリオウイルスの複製機構および弱毒化機構の分子基盤を明らかにした。

複製機構の研究からは、RNA組換えの新しいcopy choiceモデルとして「Supporting sequence-loopモデル」を提唱した。またキャップ構造に依存しない翻訳開始のシスエレメントであるIRES（internal ribosome entry site）の存在を示唆した。一方、弱毒化機構の研究からは、ポリオウイルス弱毒化に大きく貢献している決定基がIRES領域内に存在することを明らかにし、経口生ワクチンウイルスの弱毒化メカニズムの研究に大きな指標を与えると共に、

「IRES活性に依存したウイルストロピズム」の概念の提出を行った。最近になり、C型肝炎ウイルスのIRESを持つキメラポリオウイルスは、中枢神経系での増殖性を失い、肝臓で増殖することなど、この概念を強く支持する結果を発表し、ウイルスの組織特異的病原性とIRESの組織特異的活性の相関は一般的に信じられるようになっていく。弱毒化機構の解析結果を踏まえ、今後の野生型ポリオウイルス根絶計画に向けて、遺伝的に安定な弱毒ウイルスの原型をも完成させた。

ポリオウイルスの種特異性（ヒトとサルのみに感染）を担うと考えられていたポリオウイルス受容体（PVR）をヒト細胞に見出し、その遺伝子をマウス胚に導入することにより、サル以外の感染動物モデルとして、ポリオウイルス感受性トランスジェニックマウスの作製に成功した。この成果は、PVRの存否がポリオウイルスの種特異性を決定していることを証明するとともに、研究遂行上有用なヒト型感染モデルの樹立となった。

このトランスジェニックマウスを用いて、個体に対するポリオウイルス感染の分子病態の解明を進め、その感染動物モデルとしての有用性を証明すると共に、ポリオウイルスの体内伝播機構（血液脳関門透過機構および逆行性神経軸索輸送）へのPVRの関与および宿主分子群の関与に関する解析を行った。また、このトランスジェ

ニックマウスはWHOの認めるところとなり、経口生ポリオワクチンの安全性試験、ポリオサーベイランスにおける野外分離株の神経毒性試験などに使用されており、ポリオウイルスの感染動物モデルとして世界的に確立されている。このトランスジェニックマウスは、世界初の遺伝子改変有用動物モデルでもある。

野本氏の研究成果は、基礎研究として優れているばかりでなく、その多くは、一九八八年に始まった「地球上からのポリオ根絶計画」の活動の中で生かされている。

List of Principal Publications

- Akio Nomoto, Yuan Fon Lee & Eckard Wimmer. The 5' end of poliovirus mRNA is not capped with m7G (5') ppp (5') Np. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 375-380, 1976.
- Akio Nomoto, Barbara M. DeJen, Ruby Pozzatti & Eckard Wimmer. The location of the polio genome protein in viral RNAs and its implication for RNA synthesis. *Nature* 268 (5617): 208-213, 1977.
- Akio Nomoto, Toshiko Onata, Haruka Toyoda, Shinuke Kuge, Hitoshi Horie, Yutaka Kataoka, Yuko Genba, Yasuko Nakano & Nobunasa Imura. Complete nucleotide sequence of the attenuated poliovirus Sabin 1 strain Genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (19): 5793-5797, 1982.
- Haruka Toyoda, Michinori Kohara, Yutaka Kataoka, Toshiyuki Suganuma, Toshiko Onata, Nobunasa Imura & Akio Nomoto. Complete nucleotide sequences of all three poliovirus serotype genomes: Implication for genetic relationship, gene function and antigenic determinants. *J. Mol. Biol.* 174 (4): 561-585, 1984.

- Toshiko Ornata, Michinori Kohara, Shusuke Kuge, Toshihiko Komatsu, Shinobu Abe, Bert L. Semler, Atsuko Kameda, Heihachi Itoh, Mineo Arita, Eckard Wimmer & **Akio Nomoto**. Genetic analysis of the attenuation phenotype of poliovirus type 1. *J. Virol.* 58 (2): 348-358, 1986.
- Michinori Kohara, Shinobu Abe, Shusuke Kuge, Bert L. Semler, Toshihiko Komatsu, Mineo Arita, Heihachi Itoh & **Akio Nomoto**. An infectious cDNA clone of the poliovirus Sabin strain could be used as a stable repository and inoculum for the oral polio live vaccine. *Virology* 151 (1): 21-30, 1986.
- Shusuke Kuge, Izumu Saito & **Akio Nomoto**. Primary structure of poliovirus defective interfering particle genomes and possible generation mechanisms of the particle. *J. Mol. Biol.* 192: 473-487, 1986.
- Shusuke Kuge & **Akio Nomoto**. Construction of viable deletion and insertion mutants of the Sabin strain of type 1 poliovirus: Function of the 5' noncoding sequence in viral replication. *J. Virol.* 61 (5): 1478-1487, 1987.
- Akio Nomoto**, Narushi Iizuka, Michinori Kohara & Mineo Arita. Strategy for construction of live picornavirus vaccines. *Vaccine* 6 (2): 134-137, 1988.
- Michinori Kohara, Shinobu Abe, Toshihiko Komatsu, Katsuhiko Tago, Mineo Arita & **Akio Nomoto**. A recombinant virus between the Sabin 1 and Sabin 3 vaccine strains of poliovirus as a possible candidate for a new type 3 poliovirus live vaccine strain. *J. Virol.* 62 (8): 2828-2835, 1988.
- Shusuke Kuge, Noriyuki Kawamura & **Akio Nomoto**. Genetic variation occurring on the genome of an *in vitro* insertion mutant of poliovirus type 1. *J. Virol.* 63 (3): 1069-1075, 1989.
- Noriyuki Kawamura, Michinori Kohara, Shinobu Abe, Toshihiko Komatsu, Katsuhiko Tago, Mineo Arita & **Akio Nomoto**. Determinants in the 5' noncoding region of poliovirus Sabin 1 RNA that influence the attenuation phenotype. *J. Virol.* 63 (3): 1302-1309, 1989.
- Satoshi Koike, Hitoshi Horie, Iku Ise, Akira Okitsu, Michihiro Yoshida, Narushi Iizuka, Kenji Takeuchi, Tsutomu Takegami & **Akio Nomoto**. The poliovirus receptor protein is produced both as membrane-bound and secreted forms. *EMBO J.* 9 (10): 3217-3224, 1990.
- Satoshi Koike, Choji Taya, Takeshi Kurata, Shinobu Abe, Iku Ise, Hiromichi Yonekawa & **Akio Nomoto**. Transgenic mice susceptible to poliovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (3): 951-955, 1991.
- Satoshi Koike, Iku Ise & **Akio Nomoto**. Functional domains of the poliovirus receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (5): 4104-4108, 1991.
- Akio Nomoto**. Recombinant polioviruses as candidates for oral poliovaccines. *Microbiol. Immunol.* 37 (3): 169-174, 1993.
- Hitoshi Horie, Satoshi Koike, Takeshi Kurata, Yasuko Sato-Yoshida, Iku Ise, Yoshihiro Ota, Shinobu Abe, Kyoji Hioki, Hideki Kato, Choji Taya, Tatsuji Nomura, Sou Hashizume, Hiromichi Yonekawa & **Akio Nomoto**. Transgenic mice carrying the human poliovirus receptor: new animal model for study of poliovirus neurovirulence. *J. Virol.* 68 (2): 681-688, 1994.
- Satoshi Koike, Junken Aoki & **Akio Nomoto**. Transgenic mouse for the study of poliovirus pathogenicity. In *Cellular Receptors for Animal Viruses* (E. Wimmer, ed.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 463-480, 1994.
- Shinobu Abe, Yoshihiro Ota, Satoshi Koike, Takeshi Kurata, Hitoshi Horie, Tatsuji Nomura, Sou Hashizume & **Akio Nomoto**. Neurovirulence test for oral live poliovaccines using poliovirus-sensitive transgenic mice. *Virology* 206: 1075-1083, 1995.
- Kazuko Shiraki, Toshihiko Ishii, Takahiro Aoki, Yoshihiro Ohta, Wei-Xing Yang, Toshihiko Komatsu, Yasushi Ami, Mineo Arita, Shinobu Abe, Sou Hashizume & **Akio Nomoto**. Host range phenotype induced by mutations in the internal ribosomal entry site of poliovirus RNA. *J. Virol.*

- 71 (1): 1-8, 1997.
- Wei-Xing Yang, Tetsuya Terasaki, Kazuko Shiroki, Seii Ohka, Junken Aoki, Shuichi Tanabe, Tatsuji Nomura, Eiji Terada, Yuichi Sugiyama & Akio Nomoto. Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. *Virology* 229 (2): 421-428, 1997.
- Junken Aoki, Satoshi Koike, Hiroaki Asou, Iku Ise, Hiroshi Suwa, Toshiyuki Tanaka, Masayuki Miyasaka & Akio Nomoto. Mouse homolog of poliovirus receptor-related gene 2 product, mPRR2, mediates cell aggregation. *Exp. Cell Res.* 235: 374-384, 1997.
- Seii Ohka, Wei-Xing Yang, Eiji Terada, Kuniko Iwasaki & Akio Nomoto. Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the fast transport system. *Virology* 250 (1): 67-75, 1998.
- Kazuko Shiroki, Takeshi Isoyama, Shusuke Kuge, Toshihiko Ishii, Shinobu Ohmi, Syoji Hata, Koichi Suzuki, Yoshinari Takasaki & Akio Nomoto. Intracellular redistribution of truncated La protein produced by poliovirus 3C^{pro}-mediated cleavage. *J. Virol.* 73 (3): 2193-2200, 1999.
- Seii Ohka, Hitoshi Horie, Koujiro Tohyama & Akio Nomoto. Basolateral sorting of human poliovirus receptor α involves an interaction with the μ 1B subunit of the clathrin adaptor complex in polarized epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 287: 941-948, 2001.
- Seii Ohka & Akio Nomoto. Recent insights into poliovirus pathogenesis. *Trends in Microbiology*, 9 (10): 501-506, 2001.
- Akio Nomoto & Isao Arita. Eradication of Poliomyelitis. *Nature Immunology*, 3 (3): 205-208, 2002.
- Akiko Yanagita, Seii Ohka, Noriyasu Hashida, Masahito Okumura, Choji Taya, Nobuhiko Kamoshita, Kuniko Iwasaki, Yukari Sasaki, Hiromichi Yonekawa & Akio Nomoto. Tissue specific replicating capacity of a

chimeric poliovirus that carries the internal ribosome entry site of hepatitis C virus in a new mouse model transgenic for human poliovirus receptor. *J. Virol.* 77 (19): 10479-10487, 2003.