6. 神経病原性マウスレトロウイルス

増田 道明

(東京大学大学院医学系研究科微生物学講座)

はじめに

レトロウイルス研究の歴史において主たる興味の対象となってきたのはウイルス性発ガンの機構であった。しかし、近年ヒト免疫不全ウイルス (HIV) による AIDS 脳症やヒト T 細胞白血病ウイルスによる HAM/TSP など、ヒトにおけるレトロウイルス性神経疾患の存在が知られるようになり、レトロウイルスの神経病原性に対する関心は世界的に高まっている。本総説においては、レトロウイルスの神経病原性の研究の端緒ともなり、また有用な動物モデルとして解析の進んでいるマウスレトロウイルスの系について紹介する。

神経疾患を起こすマウスレトロウイルス

1973年に野生マウスの麻痺性神経疾患の病因ウイルスとして Cas-Br-E マウス白血病ウイルスが発見されて以来、現在までにいくつもの神経病原性マウスレトロウイルスが報告されている。いずれも増殖に必要なゲノム構造を全て有する replication competent ウイルスである。その構造からマウス白血病ウイルス (MuLV) と称されるが、一般に白血病原性は比較的弱く、白血病細胞の浸潤などによる 2 次的病変が神経症状を引き起こすものではない。以下に各ウイルスの由来や特徴を略述する。

(1) Cas-Br-E MuLV

レトロウイルスが神経疾患を惹起しうることが初めて証明されたウイルスである。米国の Gardner 博士らが、南カリフォルニアの Casitas 湖周辺に棲息する野生マウスから分離した¹⁾。ウイルスの名前は地名 (Casitas 湖)、ウイルスの分離された組織 (Brain)、およびウイルスの宿主域 (Ecotropic) に由来する。新生仔マウスに接種すると 1~8 カ月の潜伏期において高率 (70~100%) に後肢マヒを誘発する¹⁾。感染性 DNA クローン NE-8 が単離され¹⁸⁾、全塩基配列が決定されている⁴⁴⁾。興味深いことに、このウイルスの *env* 遺伝子は、ecotropic MuLV に対する宿主抵抗性遺伝子の一つでもある内在性レトロウイルス *Fv-4*^{(9),(22),(38)} の *env* 遺伝子と高い相同性を示す³¹⁾。*Fv-4* が日本の野生マウスから発見されたこと³⁸⁾、かつて日本人移民が船でカリフォルニアに渡った際、野生マウスがまぎれこんで一緒に海を渡ったとも考えられることから、Cas-Br-E MuLV の起源に *Fv-4* が関与している可能性もある³¹⁾。

(2) Fr-Cas-E MuLV

Cas-Br-E MuLV の *env* 遺伝子を DNA 組換えにより Friend MuLV (FB29株) に導入して構築された人為的キメラウイルスである⁴⁵⁾。Cas-Br-E MuLV に比べ神経病原性の発現が早く、新生仔マウスに接種した場合 2~3 週間の短い潜伏期で神経疾患を発症する。現在、Cas-Br-E MuLV の神経病原性の解析にはこのウイルスが用いられることが多い。

(3) Moloney MuLV 温度感受性変異株

Moloney MuLV の 2 つの温度感受性変異株 (*ts1* および *tsMoBA-1*) について、神経病原性が報告されている^{2),(32),(57)}。新生仔マウスに接種すると 4~12 週の潜伏期において高率に麻痺性神経疾患を起こす。

Neuropathogenic murine retrovirus

Michiaki Masuda

Department of Microbiology, Graduate School of Medicine
The University of Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113

〒113 東京都文京区本郷7-3-1

E-mail: mmasuda@m.u-tokyo.ac.jp

(4) PVC MuLV

甲斐一成博士(現在山口大学農学部)が Friend ウィルス複合体を Fischer ラットで継代するうちに後肢麻痺を生ずる個体が出ることを見出し、さらに継代を続けて分離した一群のウィルスである¹⁹⁾。このうち、PVC-211 MuLV は新生仔ラットに接種すると短い潜伏期(2~3週間)を経て神経疾患を発症する。上記の3ウィルスがマウスにおいて神経病原性が認められたのに対し、このウィルスはラットに強い神経病原性を示すのが特徴的である。PVC-211 MuLV の感染性 DNA クローン3d が単離されており³⁰⁾、全塩基配列が決定されている⁴⁹⁾。親株の Friend MuLV と構造的に高い相同性を示す。

(5) NT40 MuLV

Friend MuLV (FB29株) を Fischer ラットで継代することにより得られた神経病原性ウィルス⁷⁾。新生仔ラットに接種すると、4~6週後に反射異常や歩行失調をきたす。

(6) FrC6 MuLV

Friend ウィルス複合体を Fischer ラットで、次いで Lewis ラットで継代した後、ラット glioma 細胞株 C6 に馴化して得られたウィルスである⁵⁵⁾。新生仔ラットに接種すると、1~3ヵ月ほどの潜伏期をおいて約60%の個体に神経症状を起こす。他のウィルスに比べると神経病原性は弱く、神経症状の発現は一過性である。一方、白血病原性は比較的高くリンパ腫を好発する。感染性 DNA クローン A8 が単離されている⁵⁴⁾。

(7) TR1.3 MuLV

他のウィルスとは異なり、脳内の血管内皮細胞の融合により血管壁の破綻をきたし出血性の病変を生ずる⁴¹⁾。Gross MuLV により発症したリンパ腫細胞から分離されたとされるが、構造的には Friend MuLV (FB29株) との相同性が非常に高く⁴³⁾、正確な由来については不明である。

(8) FMCF98 MuLV

Friend MuLV に感染した BALB/c マウスから分離されたウィルスである⁴⁾。上記の他のウィルスが全て ecotropic MuLV であるのに対して、このウィルスは ecotropic MuLV と内在性レトロウィルスの組換えにより生じた polytropic MuLV であり宿主域が異なる。新生仔マウスに接種すると、5ヵ月以内に約80%

の個体に神経疾患を発症する。Cas-Br-E MuLV の場合と同様、このウィルスの *env* 遺伝子を Friend MuLV (FB29株) に導入したキメラウィルスでは、潜伏期が短縮される(2~3週間)⁴⁶⁾。

マウスレトロウィルスによる神経疾患の症状

初発症状が出るまでの潜伏期はウィルスによって差が大きい。短いもので2~3週間、長いものでは数ヵ月である。一般に発症初期には自発運動の減少、体重減少といった一般症状が現れ、やがて後肢の振戦、痙攣、運動失調などを生ずる。末期には後肢の弛緩性運動麻痺に進展し、死に至る。PVC-211 MuLV の場合、発症から死亡するまで1~2週間の早い経過を示す^{14),19)}。直接原因は運動麻痺のため餌や水に届かなくなることによる餓死であると考えられているが、実際には接種実験により発症した動物は適当な時期に安楽死させることが多い。運動異常については肉眼的に明らかであるが、ハンガーテストによる客観的検出も試みられている。針金製の洋服ハンガーにつかまらせると正常なマウスは落下せずに針金の上をつたい歩くが、運動障害のあるマウスは途中で落下してしまうという簡便なテストである。知覚異常については適当な判定法が無いこともあり、現在のところ不明である。

病理所見

出血性病変を生ずる TR1.3 MuLV⁴²⁾を除き、いずれのウィルスも中枢神経系の海綿状変性が特徴的所見である^{8),14),21),36),54),56)}。ウィルス感染巣を中心として、グリア細胞の反応性増殖およびニューロンの空胞変性を生ずる。空胞は主に neuropilus に形成され、神経細胞体には変化が少ない。病変は、脳幹部、小脳、脊髄において顕著であり、大脳皮質などではウィルス感染は検出されるものの、病理学的変化を認めない。リンパ系細胞の浸潤など炎症性の反応を示す病理組織像は認められない。また、脳血管閥門には構造的にも機能的にも明らかな異常を認めない。病変部位の局在、病変の程度など見解の一致しない例もあり、またウィルスごとにも若干の差が認められるため、さらに詳細な解析が必要と思われる。

神経病原性マウスレトロウィルスの感染ターゲット

ウィルスの神経病原性は接種経路には依存せず、脳内接種、経腹腔の接種いずれによっても神経疾患の発症が認められる。白血病原性マウスレトロウィルスと同様、神経病原性マウスレトロウィルスも接種後に脾

臓など造血組織において効率良く感染が成立する^{6),14),19),27)}。巨核芽細胞やリンパ球など造血系の細胞から産生されるウイルス粒子によりウイルス血症が惹起され、その結果中枢神経系でのウイルス感染が成立していくものと推定される。脾臓摘出などの処置により神経疾患の発症が抑制されることもこの可能性を支持する¹⁰⁾。

中枢神経組織における感染ターゲットについては種々の細胞が挙げられている。PVC-211 MuLV では毛細血管内皮細胞が脳脊髄内においてウイルス蛋白の発現が認められる唯一の細胞であり、実際に病変を示すニューロンや astrocyte にはウイルスの感染が検出されない¹⁴⁾。他のウイルスにおいても毛細血管内皮細胞へのウイルス感染が認められるが、それ以外に oligodendroglia, microglia, astrocyte といったグリア細胞や小脳の顆粒細胞においてもウイルス感染が検出されるという報告がある^{7),8),12),21),24),36),51),56)}。ウイルス蛋白の検出により、Cas-Br-E MuLV がニューロンに直接感染するという報告もあるが⁵³⁾、マウスレトロウイルスの感染成立には宿主細胞の細胞分裂が必須であり、静止期にある中枢神経系のニューロンが感染のターゲットになるとは考えにくい。また、Cas-Br-E MuLV の *env* 遺伝子に特異的なプローブを用いた *in situ* hybridization によってニューロンへのウイルス感染は検出されない²¹⁾。現在では、ニューロンにおいて検出されるウイルス蛋白は、神経変性にともない発現誘導された内在性レトロウイルスのものであるという

のが定説である。従って、神経病原性マウスレトロウイルスは *in vivo* ではニューロンには感染せず、神経向性 (neurotropic) ウイルスと呼ぶのは厳密には正確ではない。

ウイルスの神経病性発現を制御する因子

(1) ウイルス側の因子 (図1)

神経病原性および非神経病原性マウスレトロウイルスとの間でキメラウイルスを構築し解析することにより神経病原性に関与するウイルス側の決定因子が同定されている。いずれのウイルスにも共通な知見は、神経病原性の発現における *env* 遺伝子の重要性である^{13),28),30),39),43),54),56)}。特に、*env* 遺伝子の5'側領域、すなわち SU^{gp70}蛋白の受容体結合領域をコードする部分に病原性の決定因子が局在している^{28),39)}。

ウイルスの *gag* 遺伝子上流の5'非コード領域にも神経疾患の発現様式を制御する因子が存在する。Cas-Br-E MuLV のこの領域を Friend MuLV (FB29株) の相当する領域で置換すると、発症潜伏期が非常に短縮する⁴⁸⁾。また、本来潜伏期の短い PVC-211 MuLV のこの領域を非神経病原性 Friend MuLV (57株) の相当領域に置き換えると、潜伏期が長くなる²⁸⁾。Friend MuLV (FB29株) や PVC-211 MuLV のこの領域は、本来の Gag 蛋白の N 末に余分なアミノ酸を持ち、さらに糖鎖により修飾された Glycosylated Gag 蛋白をコードしうると考えられ、この蛋白の発現が神経疾患発症の潜伏期を規定していると考えられている⁴⁷⁾。

図1 マウスレトロウイルスゲノムの神経病原性決定因子

env 遺伝子の5'側領域には神経病原性を規定する主要な決定因子が存在する。SU^{gp70}蛋白の受容体結合部位をコードし、標的細胞への指向性に関与すると考えられる。また、神経病原性の発現に直接必要な領域を含む可能性もある。*gag* 遺伝子上流の glycosylated Gag 蛋白をコードする領域は標的細胞におけるウイルスの増殖効率を制御している可能性がある。

PVC-211 MuLV においては、この領域が毛細血管内皮細胞に対する感染性を制御する因子の一つであることも示されている²⁸⁾。

プロウイルスゲノムの転写をつかさどる LTR のエンハンサー構造は白血病原性を規定する因子としては重要であるが、神経病原性の制御には大きな影響を認めない^{30),40)}。ただし、FrC6 MuLV では、神経病原性の発現における LTR 構造の影響が示されている⁵⁴⁾。

(2) 宿主側の因子

Cas-Br-E MuLV の複製は宿主の *Fv-1* 形質の影響を受け、*Fv-1*^b 遺伝子を持つマウスでは神経疾患を起こさない^{3),15)}。他のウイルスは NB-tropic であり、*Fv-1* の影響は受けない。*Fv-4* 抵抗性遺伝子を持つマウスでは ecotropic MuLV の複製は阻害される^{9),38)}。その他にもマウスやラットの系統間で、神経疾患の潜伏期や発症率に差が認められる場合がある^{14),15),25)}、その原因は明らかではない。

各ウイルスに対する宿主感受性は年齢に依存し、新生仔マウスやラットにウイルスを接種した場合にのみ神経疾患の発症が認められる^{6),14),19),55),56)}。これはウイルスに対する免疫応答が起りにくいためではないかと考えられていたが¹⁶⁾、最近その可能性に対して否定的な報告がなされている⁵²⁾。むしろ、中枢神経系におけるウイルス増殖の効率が神経病原性の発現を規定して

いると考えられる^{6),26)}。ウイルス感染の標的細胞が生後短い期間にのみ活発に増殖し、感染に対する感受性を示すことを反映している可能性が高い。例えば、PVC-211 MuLV は生後 4 日目までのラットに接種した場合高率に神経疾患を惹起する¹⁴⁾、ラットの脳における毛細血管内皮細胞の増殖は生後 6～9 日目までにピークを示し、その後は急速に分裂を停止する⁵⁰⁾。すなわち、感染のターゲットが盛んに分裂している時期に、高いレベルのウイルス血症が誘導されていることが必要であるという可能性を示唆する。個体発生や成長にともなう中枢神経系の特定の発達段階がウイルスの神経病原性の発現に必要であるという可能性も示されている²³⁾。

神経病原性の発現機序

ポリオウイルスなど直接ニューロンに感染して細胞障害性を示すウイルスとは異なり、神経病原性マウスレトロウイルスはニューロンには感染せず間接的機序で神経変性を誘導するのはほぼ確実である。(図 2)

神経病原性を規定するウイルス側の因子がいずれのウイルスについても *env* 遺伝子に局在することから、*env* 遺伝子産物そのもの、あるいは *env* 遺伝子産物を持つウイルス粒子そのものに神経細胞毒性があるとも考えられる。Cas-Br-E MuLV の *env* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが海綿状変性を起こした

図 2 マウスレトロウイルスによる神経疾患発症機序のモデル

実線はウイルスの感染経路を示す。造血系の細胞に感染したウイルスによりウイルス血症が生じ、血行性に伝播したウイルスが中枢神経系の毛細血管内皮細胞に感染する。ここから、microglia などの細胞へとさらにウイルスが伝播する場合もある。また、microglia に直接ウイルスが感染する可能性も考えられる。点線は神経病原性の発現に関与する因子の影響を想定したものである。現在、どのような因子がどの細胞に由来し神経変性の原因となっているかについては、明らかになっていない。

という報告もあるが²⁰⁾, 導入遺伝子の発現量が低く, 病変も軽微であり, 明確な結論は得られなかった。最近, 神経前駆細胞株に Cas-Br-E MuLV の *env* 遺伝子を導入発現させたり, Fr-Cas-E MuLV を感染させたりした上でマウス脳内に移植した実験が報告された²⁴⁾。それによると, *env* 遺伝子産物やウイルス粒子自体に神経細胞障害性があるのではなく, ウイルスが脳内で増殖し, 適当な標的細胞に感染することが重要であるという可能性が強く示唆された。従って, *env* 遺伝子に局在する神経病原性決定因子はウイルスが受容体と効率よく結合するために必要な構造を提供していると考えられる。神経病原性ウイルスは非神経病原性ウイルスに比べて細胞指向性が変化していること^{7), 14), 26), 28), 51)}もこの可能性と合致する。PVC-211 MuLV においては, 神経病原性が毛細血管内皮細胞指向性と相関すること²⁸⁾, SU^{gp70}蛋白の2つのアミノ酸が毛細血管内皮細胞指向性に重要であること²⁹⁾が示されている。ただし, 毛細血管内皮細胞へのウイルス感染は神経病原性の発現に必要であっても, 十分ではなく, 病原性を担う別の領域が Env 蛋白上に局在している可能性がある。Moloney MuLVs 1株については, 高温条件下 (39°C) で Env 蛋白前駆体 Pr80^{env}が SU^{gp70}, TM^{p15E}にプロセッシングされず感染細胞内に蓄積されることが病原性に関与している可能性も挙げられている⁵⁶⁾。

神経病原性マウスレトロウイルスによる中枢神経変の組織像がプリオンによる海綿状脳症における病理変化と類似していることから, 病原性機構に宿主のプリオン蛋白が関与している可能性も考えられた。しかし, プリオンノックアウトマウスを用いた解析から, この可能性は否定されている¹⁷⁾。

ウイルスが感染した標的細胞から何らかの因子が産生され, astrocyte の反応性増殖や神経細胞の変性を引き起こすという可能性もある。感染のターゲットとなる血管内皮細胞や microglia などは IL-6 や TNF- α など種々の液性因子を産生分泌することが知られており, ウイルス感染個体の脳内でこれらの因子の濃度が上昇しているという報告もある³⁷⁾。一般に炎症性サイトカインや TGF- β などが神経組織に病理学的変化を生じうる可能性も論じられており³³⁾, astrocyte で IL-6 を高発現するトランスジェニックマウスに認められる中枢神経系の病理学的変化³⁾が神経病原性マウスレトロウイルスによる神経変性とよく似ていることなども, こういった液性因子の関与を示唆する。

このほか, 一酸化窒素 (NO), 酸素ラジカル, キノリン酸や未知の neurotoxin の関与など諸説あるが,

実際には, 種々の要因が複合して神経変性を誘導している可能性もある。マウスレトロウイルスの神経病原性の発現機序の解明には, 今後さらなる研究が必要である。

おわりに

最近, HIV においても PVC-211 MuLV と同様, 血管内皮細胞指向性と神経病原性に相関が認められることが報告され^{34), 35)}, 神経病原性マウスレトロウイルスの疾患モデルとしての有用性を強く示唆する。中枢神経系の構造と機能の解析のための道具や, 脳血管関門への遺伝子導入ベクターとしてこれらのウイルスが役立つ可能性もある。また, 神経病原性マウスレトロウイルスのユニークな細胞指向性や宿主域に関する詳細な解析も行われており²⁹⁾, ウイルスによる受容体の認識結合機構といった基礎的研究にも資するところが大きいと思われる。

謝 辞

PVC-211 MuLV の研究に際して共同研究者として協力, 助言をくださった Sandra K. Ruscetti 博士 (米国国立がん研究所), Paul M. Hoffman 博士 (米国退役軍人医療センター) および彼らのグループの皆さんに感謝いたします。また, FrC6 MuLV についてご教示頂きました渡辺理仁先生 (創価大学) に御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Andrews, J. M., and Gardner, M. B. (1974) Lower motor neuron degeneration associated with type C RNA virus infection in mice: neuropathological features. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **33**, 285-307.
- 2) Biello, J. A., Pitts, O. M., and Hoffman P. M. (1986) Characterization of a progressive neurodegenerative disease induced by a temperature-sensitive Moloney murine leukemia virus infection. *J. Virol.* **59**, 234-241.
- 3) Bryant, M. L., and Klement, V. (1976) Clonal heterogeneity of wild mouse leukemia viruses: host ranges and antigenicity. *Virology* **73**, 532-536.
- 4) Buller, R. S., Wehrly, K., Portis, J. L., and Chesebro, B. (1990) Host genes conferring resistance to a central nervous system disease induced by a polytropic recombinant Friend murine retrovirus. *J. Virol.* **64**, 493-498.
- 5) Campbell, I. L., Abraham, C. R., Masliah, E.,

- Kemper, P., Inglis, J. D., Oldstone, M. B., and Mucke, L. (1993) Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 10061-10065.
- 6) Czub, M., Czub, S., McAtee, F. J., and Portis, J. L. (1991) Age-dependent resistance to murine retrovirus-induced spongiform neurodegeneration results from central nervous systemspecific restriction of virus replication. *J. Virol.* **65**, 2539-2544.
- 7) Czub, M., Czub, S., Rappold, M., Mazgareanu, S., Schwender, S., Demuth, M., Hein, A., and Dorries, R. (1995) Murine leukemia virus-induced neurodegeneration of rats : enhancement of neuropathogenicity correlates with enhanced viral tropism for macrophages, microglia, and brain vascular cells. *Virology* **214**, 239-244.
- 8) Czub, S., Lynch, W. P., Czub, M., and Portis, J. L. (1994) Kinetic analysis of spongiform neurodegenerative disease induced by a highly virulent murine retrovirus. *Lab. Invest.* **70**, 711-723.
- 9) Dandekar, S., Rossitto, P., Pickett, S., Mockli, L., Bradshaw, H., Cardiff, R., and Gardner, M. (1987) Molecular characterization of the *Akvr-1* restriction gene : a defective endogenous retrovirus-borne gene identical to *Fv-4'*. *J. Virol.* **61**, 308-314.
- 10) Gardner, M. B. (1990) Genetic resistance to a retroviral neurologic disease in wild mice. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **160**, 3-10.
- 11) Garder, M. B., Henderson B. E., Officer, J. E., Rongey, R. W., Parker, J. C., Oliver, C., Estes, J. D., and Huebner, R. J. (1973) A spontaneous lower motor neuron disease apparently caused by indigenous type-C RNA virus in wild mice. *J. Natl. Cancer Inst.* **51**, 1243-1254.
- 12) Gravel, C., Kay, D. G., and Jolicoeur, P. (1993) Identification of the infected target cell type in spongiform myeloencephalopathy induced by the neurotropic Cas-Br-E murine leukemia virus. *J. Virol.* **67**, 6648-6658.
- 13) Hasenkrug, K. J., Robertson, S. J., Portis, J., McAtee, F., Nishio, J., and Chesebro, B. (1996) Two separate envelope regions influence induction of brain disease by a polytropic murine retrovirus(FMCF98). *J. Virol.* **70**, 4825-4828.
- 14) Hoffman, P. M., Cimino, E. F., Robbins, D. S., Broadwell, R. D., Powers, J. M., and Ruscetti, S. K. (1992) Cellular tropism and localization in the rodent nervous system of a neuropathogenic variant of Friend murine leukemia virus. *Lab. Invest.* **67**, 314-321.
- 15) Hoffman, P. M., and Morse, H. C. 3d. (1985) Host genetic determinants of neurological disease induced by Cas-Br-M murine leukemia virus. *J. Virol.* **53**, 40-43.
- 16) Hoffman, P. M., Robbins, D. S., and Morse, H. C. 3d. (1984) Role of immunity in age-related resistance to paralysis after murine leukemia virus infection. *J. Virol.* **52**, 734-738.
- 17) Jolicoeur, P., Masse, G., and Kay, D. G. (1996) The prion protein gene is dispensable for the development of spongiform myeloencephalopathy induced by the neurovirulent Cas-Br-E murine leukemia virus. *J. Virol.* **70**, 9031-9034.
- 18) Jolicoeur, P., Nicolaiew, N., DesGroseillers, L., and Rassart, E. (1983) Molecular cloning of infectious viral DNA from ecotropic neurotropic wild mouse retrovirus. *J. virol.* **45**, 1159-1163.
- 19) Kai, K., and Furuta, T. (1984) Isolation of paralysis-inducing murine leukemia viruses from Friend virus passaged in rats. *J. Virol.* **50**, 970-973.
- 20) Kay, D. G., Gravel, C., Pothier, F., Laperriere, A., Robitaille, Y., and Jolicoeur, P. (1993) neurological disease induced in transgenic mice expressing the env gene of the Cas-Br-E murine retrovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 4538-4542.
- 21) Kay, D. G., Gravel, C., Robitaille, Y., and Jolicoeur, P. (1991) Retrovirus-induced spongiform myeloencephalopathy in mice : regional distribution of infected target cells and neuronal loss occurring in the absence of viral expression in neurons *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 1281-1285.
- 22) Kozak, C. A., Groment, N. J., Ikeda, H., and Buckler, C. E. (1984) A unique sequence related to the ecotropic murine leukemia virus is associated with the *Fv-4* resistance gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**, 834-837.
- 23) Lynch, W. P., and Portis, J. L. (1993) Murine retrovirus-induced spongiform encephalopathy : disease expression is dependent on post-natal development of the central nervous system. *J. Virol.* **67**, 2601-2610.
- 24) Lynch, W. P., Snyder, E. Y., Qualtiere, L., Portis, J. L., and Sharpe, A. H. (1996) Late virus replication events in microglia are required for neurovirulent retrovirus-induced spongiform neurodegeneration : evidence from neural progenitor-derived chimeric mouse

- brains. J. Virol. **70**, 8896-8907.
- 25) McAtee, F. J., and Portis, J. L. (1985) Monoclonal antibodies specific for wild mouse neurotropic retrovirus : detection of comparable levels of virus replication in mouse strains susceptible and resistant to paralytic disease. J. Virol. **56**, 1018-1022.
- 26) Masuda, M., Hanson, C. A., Alvord, W. G., Hoffman, P. M., Ruscetti, S. K., and Masuda, M. (1996) Effects of subtle changes in the SU protein of ecotropic murine leukemia virus on its brain capillary endothelial cell tropism and interference properties. Virology **215**, 142-151.
- 27) Masuda, M., Hanson, C. A., Dugger, N. V., Robbins, D. S., Wilt, S. G., Ruscetti, S. K., and Hoffman, P. M. (1997) Capillary endothelial cell tropism of PVC-211 murine leukemia virus and its application for gene transduction. J. Virol. **71**, 6168-6173.
- 28) Masuda, M., Hoffman, P. M., and Ruscetti, S. K. (1993) Viral determinants that control the neuropathogenicity of PVC-211 murine leukemia virus in vivo determine brain capillary endothelial cell tropism of the virus in vitro. J. Virol. **67**, 4580-4587.
- 29) Masuda, M., Masuda, M., Hanson, C. A., Hoffman, P. M., and Ruscetti, S. K. (1996) Analysis of the unique hamster cell tropism of ecotropic murine leukemia virus PVC-211. J. Virol. **70**, 8534-8539.
- 30) Masuda, M., Remington, M. P., Hoffman, P. M., and Ruscetti, S. K. (1992) Molecular characterization of a neuropathogenic and nonerythroleukemogenic variant of Friend murine leukemia virus PVC-211. J. Virol. **66**, 2798-2806.
- 31) Masuda, M., and Yoshikura, H. (1990) Construction and characterization of the recombinant Moloney murine leukemia viruses bearing the mouse *Fv-4 env* gene. J. Virol. **64**, 1033-1043.
- 32) McCarter, J. A., Ball, J. K., and Frei, J. V. (1997) Lower limb paralysis induced in mice by a temperature-sensitive mutant of Moloney leukemia virus. J. Natl. Cancer Inst. **59**, 179-183.
- 33) Morganti-Kossmann, M. C., Kossmann, T., and Wahl, S. M. (1992) Cytokines and neuropathology. Terends Pharmacol. Sci. **13**, 286-291.
- 34) Moses, A. V., and Nelson, J. A. (1994) HIV infection of human brain capillary endothelial cells-implications for AIDS dementia. Adv. Neuroimmunol. **4**, 239-247.
- 35) Moses, A. V., Stenglein, S. G., Strussenberg, J. G., Wehrly, K., Chesebro, B., and Nelson, J. A. (1996) Sequences regulating tropism of human immunodeficiency virus type 1 for brain capillary endothelial cells map to a unique region on the rival genome. J. Virol. **70**, 3401-3406.
- 36) Nagra, R. M., Burrola, P. G., and Wiley, C. A. (1992) Development of spongiform encephalopathy in retroviral infected mice. Lab. Invest. **66**, 292-302.
- 37) Nagra, R. M., Heyes, M. P., and Wiley, C. A. (1994) Viral load and its relationship to quinolinic acid, TNF alpha, and IL-6 levels in the CNS of retroviral infected mice. Mol. Chem. Neuropathol. **22**, 143-160.
- 38) Odaka, T., Ikeda, H., Yoshikura, H., Moriwaki, K., and Suzuki, S. (1981) *Fv-4* : gene controlling resistance to NB-tropic Friend murine leukemia virus. Distribution in wild mice, introduction into genetic background ob BALB/c mice, and mapping to chromosomes. J. Natl. Cancer Inst. **67**, 1123-1127.
- 39) Paquette, Y., Hnna, Z., Savard, P., Brousseau, R., Robitaille, Y., and Jolicoeur, P. (1989) Retrovirus-induced murine motor neuron disease : mapping the determinant of spongiform degeneration within the envelope gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **86**, 3896-3900.
- 40) Paquette, Y., Kay, D. G., Rassart, E., Robitaille, Y., and Jolicoeur, P. (1990) Substitution of the U3 long terminal repeat region of the neurotropic Cas-Br-E retrovirus affects its disease-inducing potential. J. Virol. **64**, 3742-3752.
- 41) Park, B. H., Lavi, E., Blank, K. J., and Gaulton, G. N. (1993) Intracerebral hemorrhages and syncytium formation induced by endothelial cell infection with a murine leukemia virus. J. Virol. **67**, 6015-6024.
- 42) Park, B. H., Lavi, E., Stieber, A., and Gaulton, G. N. (1994) Pathogenesis of cerebral infarction and hemorrhage induced by a murine leukemia virus. Lab. Invest. **70**, 78-85.
- 43) Park, B. H., Matuschke, B., Lavi, E., and Gaulton, G. N. (1994) A point mutation in the *env* gene of a murine leukemia virus induces syncytium formation and neurologic disease. J. Virol. **68**, 7516-7524.
- 44) Perryman, S. M., McAtee, F. J., and Portis, J. L. (1991) Complete nucleotide sequence of the neurotropic murine retrovirus Cas-Br-E. Nucleic Acids Res. **19**, 1707.
- 45) Portis, J. L., Czub, S., Garon, C. F., and McAtee, F. J. (1990) Neurodegenerative disease induced by the wild mouse ecotropic retrovirus is markedly accelerated by long terminal repeat and *gag-pol* sequences from nondefective Friend

- murine leukemia virus. *J. Virol.* **64**, 1648-1656, 1990.
- 46) Portis, J. L., Czub, S., Robertson, S., McAtee, F., and Chesebro, B. (1995) Characterization of a neurologic disease induced by a polytropic murine retrovirus : evidence for differential targeting of ecotropic and polytropic viruses in the brain. *J. Virol.* **69**, 8070-8075.
 - 47) Portis, J. L., Fujisawa, R., and McAtee, F. J. (1996) The glycosylated *gag* protein of MuLV is a determinant of neuroinvasiveness : analysis of second site revertants of a mutant MuLV lacking expression of this protein. *Virology* **226**, 384-392.
 - 48) Portis, J. L., Perryman, S., and McAtee, F. J. (1991) The R-U5-5' leader sequence of neurovirulent wild mouse retrovirus contains an element controlling the incubation period of neurodegenerative disease. *J. Virol.* **65**, 1877-1883.
 - 49) Remington, M. P., Hoffman, P. M., Ruscetti, S. K., and Masuda, M. (1992) Complete nucleotide sequence of a neuropathogenic variant of Friend murine leukemia virus PVC-211. *Nucleic Acids Res.* **20**, 3249.
 - 50) Robertson, P. L., Du Bois, M., Bowman, P. D., and Goldstein, G. W. (1985) Angionecrosis in developing rat brain : an in vivo and in vitro study. *Brain Res.* **355**, 219-223.
 - 51) Robertson, S. J., Hasenkrug, K. J., Chesebro, B., and Portis, J. L. (1997) Neurologic disease induced by polytropic murine retroviruses : neurovirulence determined by efficiency of spread to microglial cells. *J. Virol.* **71**, 5287-5294.
 - 52) Sarzotti, M., Robbins, D. S., and Hoffman P. M. (1996) Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science* **271**, 1726-1728.
 - 53) Sharpe, A. H., Hunter, J. J., Chassler, P., and Jaenisch, R. (1990) Role of abortive retroviral infection of neurons in spongiform CNS degeneration. *Nature* **346**, 181-183.
 - 54) Takase-Yoden, S., and Watanabe, R. (1997) Unique sequence and lesional tropism of a new variant of neuropathogenic Friend murine leukemia virus. *Virology* **233**, 411-422.
 - 55) Watanabe, R., and Takase-Yoden, S. (1995) Gene expression of neurotropic retrovirus in CNS. *Progr. Brain Res.* **105**, 255-262.
 - 56) Wong, P. K. Y. (1990) Moloney murine leukemia virus temperature-sensitive mutants : a model for retrovirus-induced neurologic disorders. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **160**, 29-60.
 - 57) Wong, P. K., Soong, M. M., MacLeod, R., Gallick, G. E. and Yuen, P. H. (1983) A group of temperature-sensitive mutants of Moloney leukemia virus which is defective in cleavage of env precursor polypeptide in infected cells also induces hind-limb paralysis in newborn CFW/D mice. *Virology* **125**, 513-518.