

35型アデノウイルスベクターの開発—遺伝子改変動物並びに霊長類を用いた検討—

櫻井文教,^{*,a} 川端健二,^a 水口裕之,^{a,b}

Characterization of Adenovirus Serotype 35 Vectors Using Genetically Modified Animals and Nonhuman Primates

Fuminori SAKURAI,^{*,a} Kenji KAWABATA,^a and Hiroyuki MIZUGUCHI^{a,b}

^aLaboratory of Gene Transfer and Regulation, National Institute of Biomedical Innovation, 7-6-8 Asagi, Saito, Ibaragi City 567-0085, Japan, and ^bGraduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita City 565-0871, Japan

(Received June 29, 2006)

Recombinant Adenovirus (Ad) vectors are considered to be a promising gene delivery vehicle of high utility because they are easy to construct, can be produced at high titers, and efficiently transduce various types of cells. Ad vectors commonly used in the world, including clinical trials, are composed of Ad serotype 5 (Ad5), which belongs to subgroup C. In recent years, however, it has become apparent that Ad5 vectors have some drawbacks, such as high seroprevalence of anti-Ad5 antibodies in adults and low transduction efficiencies of Ad5 vectors in cells lacking a primary receptor for Ad5, coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR). To overcome these limitations of Ad5 vectors, we have developed a novel type of Ad vector, which is composed of Ad serotype 35 (Ad35), belonging to subgroup B. Ad35 vectors recognize human CD46, not CAR, as a cellular receptor for infection. Human CD46 is expressed in almost all of human cells, leading to a broad tropism of Ad35 vectors to human cells, in contrast, expression of rodent CD46 is limited to the testis. Therefore, *in vivo* transduction properties of Ad35 vectors are not appropriately evaluated in normal mice. In order to evaluate the *in vivo* transduction properties of Ad35 vectors, Ad35 vectors were applied to human CD46-transgenic mice and nonhuman primates, which express CD46 in a similar pattern to humans. The data obtained using CD46-transgenic mice and nonhuman primates would provide valuable information towards clinical applications of Ad35 vectors.

Key words—adenovirus vectors; serotype; CD46; gene therapy

1. はじめに

遺伝子治療では遺伝子（核酸）が薬物（主剤）そのものであると考えられるが、通常の薬物とは異なり、多くの場合分子量 10⁶ 以上の巨大高分子である遺伝子を疾患部位の細胞の核にまで到達させる必要がある。したがって、遺伝子を細胞内、そして核内にまで送達するベクターが遺伝子治療の成否を決める極めて重要な要素であると言っても過言ではない。遺伝子導入用ベクターは、ウイルスを基本骨格としウイルス本来が兼ね備えている遺伝子送達メカニズムを利用したウイルスベクターと、脂質や高分子ポリマーを利用した非ウイルスベクターとに大別

される。これまでウイルス・非ウイルスベクターを問わず多くの遺伝子導入用ベクターが開発されてきたが、なかでもアデノウイルス（Ad）ベクターは遺伝子導入用ベクターとして多くの長所を有することから、様々なアプローチからベクター改良研究が盛んに行われている。

Ad は軽い風邪を引き起こすウイルスの 1 つで、約 36 kb の直鎖状二本鎖 DNA をゲノムに持つエンペロープを持たないウイルスである。その形状は Fig. 1 に示すように、直径約 80 nm の正二十面体構造をしており、その頂点には感染に大きな役割を担っている 12 個のペントン（ファイバー及びペントンベース）と呼ばれる突起構造を持っている。Ad はこれまで多くの動物から単離されているが、ヒト Ad は現在までに 51 種類の血清型が同定されており、赤血球凝集活性の違いなどから A—F の 6 つの Subgroup に分類されている (Table 1).¹⁾ 現在汎用

^a独立行政法人医薬基盤研究所遺伝子導入制御プロジェクト (〒567-0085 茨木市彩都あさぎ 7-6-8), ^b大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

*e-mail: sakurai@nibio.go.jp

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S7 で発表したものを中心に記述したものである。

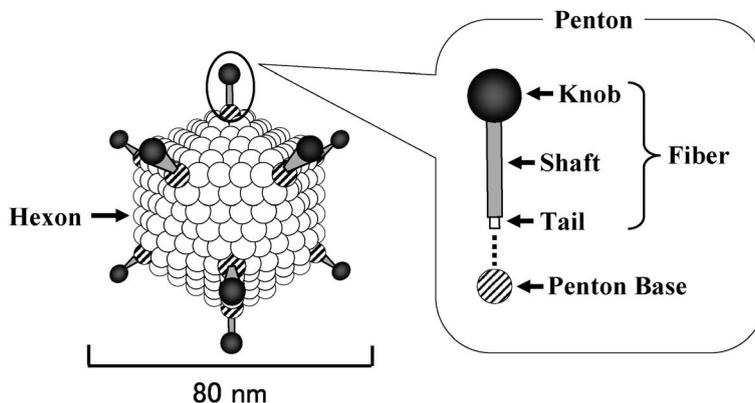


Fig. 1. A Schematic Diagram of Human Adenovirus

The double-stranded genomic DNA is packaged in the icosahedral particle with fibers projecting from the twelve vertices.

Table 1. Human Adenovirus Serotypes

Subgroup	Serotypes	Receptor ^{*)}
A	12, 18, 31	CAR
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50	CD46
C	1, 2, 5, 6	CAR
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51	CAR
E	4	CAR
F	40, 41	CAR

CAR: coxsackievirus-adenovirus receptor. ^{*)} Some Ad serotypes recognize other receptors different from CAR and CD46.

されている Ad ベクターは Subgroup C に属する 5 型 Ad (若しくは 2 型) を基本骨格としている。5 型 Ad ベクターは全遺伝子治療臨床研究の約 25% で用いられており (2006 年 1 月現在)、最近では遺伝子機能解析のためのツールとして基礎研究の場においても汎用されている。しかし近年、後述するように 5 型 Ad ベクターの抱える様々な問題が明らかとなってきた。そこでわれわれは 5 型 Ad ベクターの問題点を解決すべく、Subgroup B に属する 35 型 Ad を基本骨格とした新規 Ad ベクターを開発し、その機能解析を進めている。²⁻⁶⁾ 本稿では、われわれがこれまでに取り組んできた研究成果について紹介したいと思う。

2. 5 型アデノウイルスベクターの問題点

1993 年にアメリカにおいて嚢胞性繊維症に対して行われた 5 型 Ad ベクターによる初めての臨床試験以降,⁷⁾ 5 型 Ad ベクターは癌や先天性遺伝子疾患などの臨床研究や多くの基礎研究に用いられてきた。これらの研究は 5 型 Ad ベクターの有用性を示

すと同時に、以下に示すような 5 型 Ad ベクターが抱える問題点を明らかにした。

1) 第一受容体である Coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) の発現が低い細胞への遺伝子導入効率が低い。CAR は 1997 年に Bergelson らによって 2 型及び 5 型 Ad 及び Coxsackie B virus の受容体として同定された分子量約 46 KDa の膜タンパク質で、⁸⁾ 上皮細胞や肝細胞などで多く発現している。Subgroup B に属する Ad を除くほぼすべての Ad が CAR を第一受容体としている。⁹⁾ したがって 5 型 Ad ベクターは CAR 陽性細胞に対しては効率よく感染し高い遺伝子導入効率を示すが、CAR 陰性細胞では十分な遺伝子導入効率が得られない。CAR 陰性細胞は意外にも多く、遺伝子治療の重要な標的細胞である造血幹細胞を始めとする血液細胞、血管平滑筋細胞、樹状細胞などが CAR 陰性である。また癌細胞においては、癌の悪性度の進行に伴い CAR の発現が低下することが報告されている。^{10,11)} さらに最近の研究では CAR がタイトジャンクションの形成に関与することが報告されており、^{12,13)} CAR 陽性細胞においても CAR がタイトジャンクション部位に局在している場合には、立体障



櫻井文教

独立行政法人医薬基盤研究所遺伝子導入制御プロジェクト研究員。1972 年静岡県生まれ。京都大学薬学部卒業。京都大学大学院薬学研究科博士課程修了 (指導教官 橋田充教授)。2001 年国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部リサーチレジデント (早川堯夫部長)。

2003 年国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部研究員 (山口照英部長)。2005 年より現職 (水口裕之プロジェクトリーダー)。

害により 5 型 Ad ベクターが CAR に到達できない可能性が指摘されている。

2) 既に多くの成人が 5 型 Ad に対する抗体を保持している。5 型 Ad は風邪の原因ウイルスの 1 つであることが知られており、成人の多くは 5 型 Ad に対する抗体を既に有している。Seshidhar らは、成人の 45—66% は 5 型 Ad に対する抗体を保持していると報告している。¹⁴⁾ 既存抗体は *in vivo* 遺伝子導入効率を大きく減弱させるだけでなく、5 型 Ad ベクターの毒性を増強する可能性が指摘されている。¹⁵⁾ すなわち、抗 5 型 Ad 抗体を保持しているヒトに 5 型 Ad ベクターを投与した場合には、抗体により遺伝子導入が阻害され十分な治療効果が得られないだけでなく、大きな副作用を起こす危険性がある。

3. 35 型アデノウイルスベクターの特徴

以上のような問題点を克服するため、われわれは Subgroup B に属する 35 型 Ad を基本骨格とした新規 Ad ベクターの開発を行った。35 型 Ad のベクター化に着目した理由としては (Fig. 2)。

1) 受容体としてヒト CD46 (membrane cofactor protein) を認識して細胞に感染するため、5 型 Ad とは異なる感染域を示す。35 型 Ad を始めとする Subgroup B に属する Ad の受容体は長らく不明であった (われわれが 35 型 Ad ベクターの開発に成功した時点においても不明であった)。しかしなが

ら 35 型 Ad が CAR 以外の分子を受容体として認識すること、⁹⁾ 血球細胞に対し高い親和性を有すること¹⁶⁾ が既に明らかとなっていたことから、われわれは 35 型 Ad ベクターが血液細胞を始めとして 5 型 Ad ベクターでは遺伝子導入不可能な細胞に対しても効率よく感染するのではないかと考えた。実際に開発した 35 型 Ad ベクターの遺伝子導入特性を解析したところ、35 型 Ad ベクターは CAR 陽性細胞だけでなく、ヒト CD34 陽性細胞を始めとする CAR 陰性細胞に対しても高い遺伝子導入効率を示した。²⁻⁴⁾ その後 2003 年にヒト CD46 が Subgroup B Ad の受容体であることが報告されたが、^{17,18)} CD46 はヒトではほぼすべての細胞で発現しており、35 型 Ad ベクターの広い感染域を反映したものであった。

2) 35 型 Ad に対する抗体を保持している成人の割合が低い。先述のように成人の抗 5 型 Ad 抗体保持率は 45% 以上であるが、Subgroup B Ad に対する抗体保持率は総じて低いことが報告されている。特に 35 型 Ad に対する抗体保持率は 20% 以下と低いことから、^{14,19)} 35 型 Ad ベクターの遺伝子導入活性が既存抗体により阻害される可能性は低い。また 35 型 Ad は 5 型 Ad とは異なる Subgroup に属することから、抗 5 型 Ad 抗体による阻害を受けない。われわれが抗 5 型 Ad 血清存在下における 5 型並びに 35 型 Ad ベクターの遺伝子導入効率を検討した

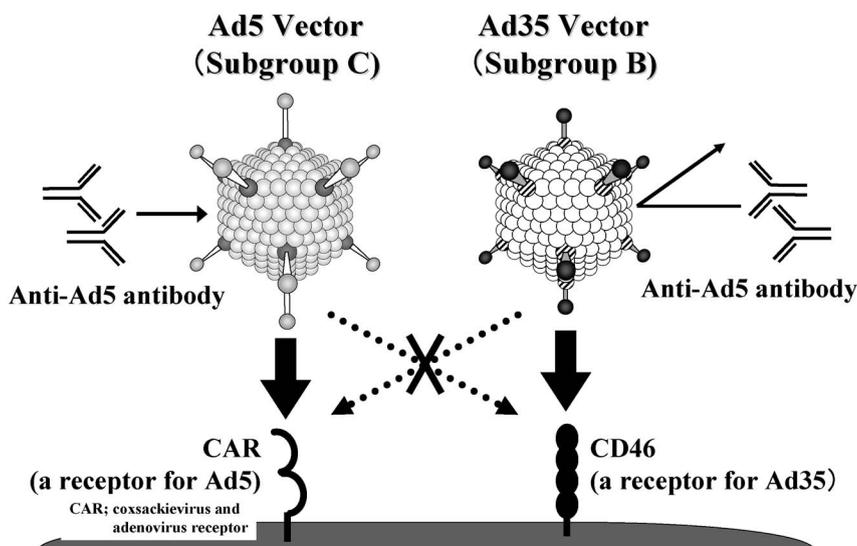


Fig. 2. A Schematic Diagram of Properties of Ad5 and Ad35 Vectors

Ad5 vectors infect cells via interaction with CAR (coxsackievirus and adenovirus receptor), on the other hand, Ad35 vectors recognize human CD46 for infection. Anti-Ad5 antibodies inhibit infection of Ad5 vectors, not Ad35 vectors.

ところ、5型 Ad ベクターの遺伝子導入効率は抗5型 Ad 血清の濃度依存的に減少したが、35型 Ad ベクターの遺伝子導入効率は影響を受けなかった。

一方で、ファイバータンパク質だけを35型 Ad などの Subgroup B に属する Ad に由来するものに置換し、その他の領域は従来の5型 Ad から構成されたファイバー置換型5型 Ad ベクターも開発されている。^{20,21)} ファイバーの先端部分であるノブ領域が CD46 に直接結合する部位であることから、ファイバータンパク質のみを置換することで感染域を変えることが可能である。しかしほとんどの抗 Ad 中和抗体はヘキソン領域を認識するため、²²⁾ ファイバー置換型5型 Ad ベクターでは抗5型 Ad 抗体による阻害を回避することはできない。

4. CD46 の特徴

Subgroup B Ad の受容体である CD46 は、主に4つの isoform (BC1, BC2, C1, C2) が存在する分子量約 55—65 KDa の糖タンパク質で、4つの Short consensus repeat (SCR), transmembrane domain, cytoplasmic tail などから構成されている (Fig. 3)。CD46 は本来、生体では補体成分である C3b や C4b を分解することにより、自己の細胞を補体による攻撃から守る役割を担っている。また Subgroup B Ad のみならず、麻疹ウイルス (一部の strain)、ヒトヘルペスウイルス type 6, Nesseria な

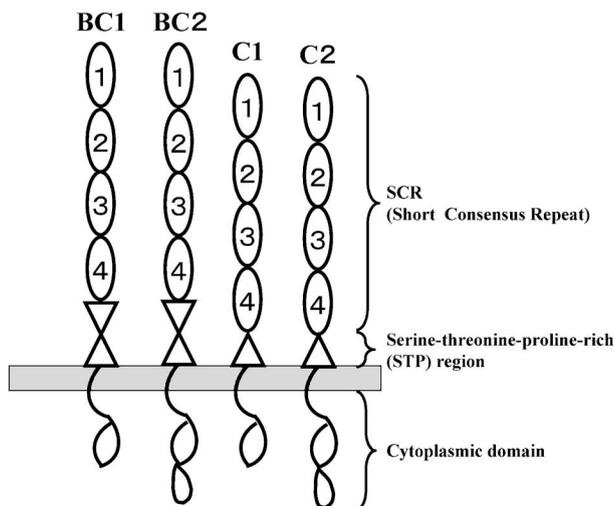


Fig. 3. A Schematic Diagram of Human CD46

Human CD46 is ubiquitously expressed in almost all human cells mainly as four isoforms (BC1, BC2, C1, C2) that are derived via alternative splicing. Human CD46 is composed of four cysteine-rich short consensus repeats (SCRs), a serine-threonine-proline-rich (STP) region, a short region of unknown function, a hydrophobic transmembrane domain, and a carboxy-terminal cytoplasmic domain.

ども CD46 を感染受容体としている。^{23,24)} これらの病原体については CD46 のどの部位が感染に与するのか報告されており、Subgroup B Ad についても先端領域に位置する SCR1 及び 2 が感染に重要であることが明らかとなっている。^{6,25)} CAR とは異なり、CD46 はヒトでは血液細胞を始め、ほぼすべての細胞において発現しているのに対し (赤血球では発現していない)、げっ歯類においては CD46 は精巣でしか発現していないこと、またマウス CD46 はヒト CD46 と比較してその相同性は約 46% と低いことが知られている。²⁶⁾ そのため 35 型 Ad ベクターを通常のマウスに静脈内投与した場合の各臓器における遺伝子導入効率は、5 型 Ad ベクターと比較し極めて低いものであった。³⁾

5. CD46 トランスジェニックマウスを用いた 35 型 Ad ベクターの機能解析

そこでわれわれは、35 型 Ad ベクターが通常のマウスで遺伝子発現を示さないのは、受容体である CD46 が発現していないことが原因ではないかと考え、ヒトと同様にヒト CD46 をほぼ全臓器で発現している CD46 トランスジェニック (CD46TG) マウス (大阪大学・岡部勝先生より供与) を用いて 35 型 Ad ベクターの遺伝子導入特性を解析した。⁵⁾ まず CD46TG マウスにおける CD46 発現量をウエスタンブロットにて確認したところ、ヒトと同様にほぼすべての臓器で CD46 の発現が確認された。次に 35 型 Ad ベクターを野生型及び CD46TG マウスに静脈内及び腹腔内投与したところ、両投与経路ともに CD46TG マウスにおいて野生型マウスよりも有意に高い遺伝子導入効率が得られた (Fig. 4)。特に、両方の相同染色体に CD46 遺伝子を有するホモ CD46TG マウスの肝臓での遺伝子導入効率は、静脈内投与では野生型マウスの約 10 倍、腹腔内投与では約 500 倍高い値を示した。しかしながら、5 型 Ad ベクターと比較して、35 型 Ad ベクターによる遺伝子導入効率は CD46TG マウスにおいても依然低く、実験当初に期待していたような劇的な遺伝子導入効率の上昇はみられなかった。例えば 35 型 Ad ベクターをホモ CD46TG マウスに静脈内投与したときの肝臓及び脾臓での遺伝子発現量は、5 型 Ad ベクターを野生型マウスに静脈内投与した場合のそれぞれ約 20000 分の 1、及び 50 分の 1 であった。さらに 35 型 Ad ベクターを CD46TG マウスに

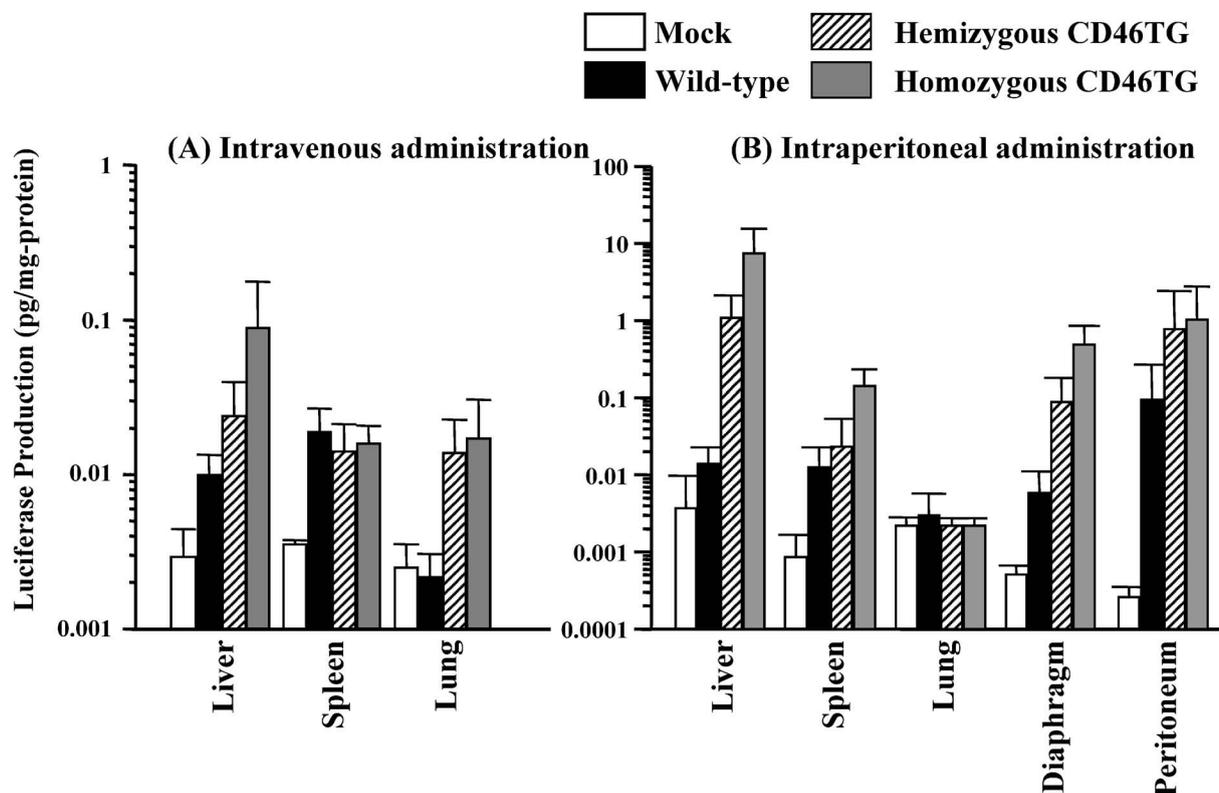


Fig. 4. Luciferase Production in CD46TG and Wild-type Mice after Intravenous and Intraperitoneal Administration of Ad35 Vectors Expressing Firefly Luciferase

(A) Luciferase production in the organs after intravenous administration of Ad35 vectors. (B) Luciferase production in the organs after intraperitoneal administration of Ad35 vectors. Ad35 vectors (1.5×10^{10} VP) was administered to wild-type mice (C57Bl6, 5 weeks old) and hemizygous (Hemi TG, 5 to 6 weeks old) and homozygous (Homo TG, 5 to 6 weeks old) CD46TG mice. After 48 h, the organs were harvested and homogenized, and luciferase production was measured by a luminescence assay system (PicaGene 5500; Toyo Inki, Japan). All data are represented as mean \pm S.D. ($n=4$, intravenous administration; $n=6$, intraperitoneal administration).

腹腔内投与した場合に遺伝子発現を示した細胞の大部分は臓器表面の中皮細胞であった (Fig. 5).

6. カニクイザルを用いた 35 型 Ad ベクターの機能解析

35 型 Ad ベクターは CD46TG マウスにおいても十分な遺伝子発現を示さなかったが、これに関しては主に 2 つの原因が推察された。第一に CD46 が主に basolateral 側に発現しているために、²⁷⁾ 細胞外マトリックスなどの立体障害により 35 型 Ad ベクターが CD46 に到達できないことが考えられた。あるいは、35 型 Ad には CD46 以外の未知の受容体の存在が示唆されているが、²⁸⁾ マウスではその受容体が発現していない可能性があった。そこでわれわれは、ヒトと同様に生来から CD46 を発現している霊長類を用いて 35 型 Ad ベクターの機能評価を行った。35 型 Ad ベクターをカニクイザルに静脈内投与し、投与 96 時間後の各臓器における遺伝子発現並びにベクター集積量を検討した。その結果、35

型 Ad ベクターのゲノム DNA は肝臓で最も多く検出され、その他、肺、腎臓、心臓においても高い値を示した。一方で各臓器における遺伝子発現を検討したところ、ほとんど遺伝子発現は観察されず、CD46TG マウスを用いた場合と同様の傾向を示した。今後われわれは霊長類を用いて 35 型 Ad ベクターの機能解析をさらに進めるとともに、臓器局所への投与による遺伝子導入実験も計画している。これらの実験により 35 型 Ad ベクターの臨床応用に向けて重要な知見が得られるものと期待している。

7. おわりに

以上、本稿ではわれわれが開発した新しいタイプの Ad ベクターである 35 型 Ad ベクターの機能解析 (遺伝子導入特性解析) を遺伝子改変動物並びに霊長類を用いて行った研究について紹介した。遺伝子治療研究が始まって以来、精力的に基礎研究並びに臨床試験が進められ、貴重な数多くの情報が蓄積されてきた。今、これらの情報は高性能なベクター

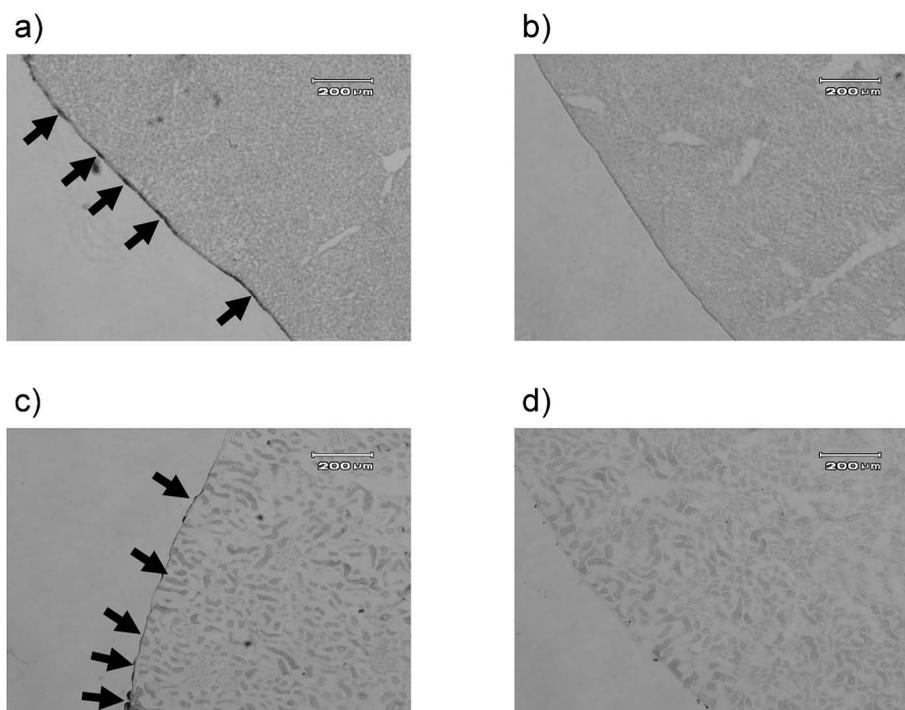


Fig. 5. X-gal Staining of the Peritoneal Organs of Homozygous CD46TG Mice Receiving β -Galactosidase-expressing Ad35 Vectors (a) Liver and (c) kidney sections from homozygous TG mice injected with Ad35 vectors. (b) Liver and (d) kidney sections from mock-infected homozygous TG mice. Ad35 vectors were injected intraperitoneally into homozygous CD46TG mice at a dose of 7.5×10^{10} VP/mouse. At 2 days postadministration, the organs were recovered, fixed, and stained by using X-gal reagents. LacZ-positive cells are indicated by the arrows.

の開発・改良へと着実にフィードバックされている。今後もこのような積み重ねがさらに高性能なベクター及び治療法の開発へとつながり、かならずや遺伝子治療のブレイクスルーになるものと期待している。

謝辞 本稿で紹介した研究は、独立行政法人医薬基盤研究所遺伝子導入制御プロジェクト、国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部及び生物薬品部において行われたものであり、実験に協力していただいた関係者の皆様に深く感謝いたします。またCD46TG マウスを供与していただきました大阪大学・岡部 勝先生、井上直和先生、また霊長類への遺伝子導入実験に協力していただきました霊長類医学科学研究センター・寺尾恵治先生始め関係者の皆様にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Havenga M. J., Lemckert A. A., Ophorst O. J., van Meijer M., Germeraad W. T., Grimbergen J., van Den Doel M. A., Vogels R., van Deutekom J., Janson A. A., de Bruijn J. D., Uytdehaag F., Quax P. H., Logtenberg T., Mehtali M., Bout A., *J. Virol*, **76**, 4612–4620 (2002).
- 2) Sakurai F., Mizuguchi H., Hayakawa T., *Gene Ther.*, **10**, 1041–1048 (2003).
- 3) Sakurai F., Mizuguchi H., Yamaguchi T., Hayakawa T., *Mol. Ther.*, **8**, 813–821 (2003).
- 4) Sakurai F., Kawabata K., Yamaguchi T., Hayakawa T., Mizuguchi H., *Gene Ther.*, **12**, 1424–1433 (2005).
- 5) Sakurai F., Kawabata K., Koizumi N., Inoue N., Okabe M., Yamaguchi T., Hayakawa T., Mizuguchi H., *Gene Ther.*, **13**, 1118–1126 (2006).
- 6) Sakurai F., Murakami S., Kawabata K., Okada N., Yamamoto A., Seya T., Hayakawa T., Mizuguchi H., *J. Control. Release*, **113**, 271–278 (2006).
- 7) Crystal R. G., McElvaney N. G., Rosenfeld M. A., Chu C. S., Mastrangeli A., Hay J. G., Brody S. L., Jaffe H. A., Eissa N. T., Danel C., *Nat. Genet.*, **8**, 42–51 (1994).
- 8) Bergelson J. M., Cunningham J. A., Droguett G., Kurt-Jones E. A., Krithivas A., Hong J. S., Horwitz M. S., Crowell R. L., Finberg R.

- W., *Science*, **275**, 1320–1323 (1997).
- 9) Roelvink P. W., Lizonova A., Lee J. G., Li Y., Bergelson J. M., Finberg R. W., Brough D. E., Kovesdi I., Wickham T. J., *J. Virol.*, **72**, 7909–7915 (1998).
 - 10) Okegawa T., Pong R. C., Li Y., Bergelson J. M., Sagalowsky A. I., Hsieh J. T., *Cancer Res.*, **61**, 6592–6600 (2001).
 - 11) Huang K. C., Altinoz M., Wosik K., Larochelle N., Koty Z., Zhu L., Holland P. C., Nalbantoglu J., *Int. J. Cancer*, **113**, 738–745 (2005).
 - 12) Cohen C. J., Shieh J. T., Pickles R. J., Okegawa T., Hsieh J. T., Bergelson J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 15191–15196 (2001).
 - 13) Coyne C. B., Bergelson J. M., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **57**, 869–882 (2005).
 - 14) Seshidhar Reddy P., Ganesh S., Limbach M.P., Brann T., Pinkstaff A., Kaloss M., Kaleko M., Connelly S., *Virology*, **311**, 384–393 (2003).
 - 15) Vlachaki M. T., Hernandez-Garcia A., Ittmann M., Chikara M., Aguilar L. K., Zhu X., Teh B. S., Butler E. B., Woo S., Thompson T. C., Barrera-Saldana H., Aguilar-Cordova E., *Mol. Ther.*, **6**, 342–348 (2002).
 - 16) Segerman A., Mei Y. F., Wadell G., *J. Virol.*, **74**, 1457–1467 (2000).
 - 17) Segerman A., Atkinson J. P., Marttila M., Dennerquist V., Wadell G., Arnberg N., *J. Virol.*, **77**, 9183–9191 (2003).
 - 18) Gaggar A., Shayakhmetov D. M., Lieber A., *Nat. Med.*, **9**, 1408–1412 (2003).
 - 19) Nwanegbo E., Vardas E., Gao W., Whittle H., Sun H., Rowe D., Robbins P. D., Gambotto A., *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **11**, 351–357 (2004).
 - 20) Mizuguchi H., Hayakawa T., *Gene*, **285**, 69–77 (2002).
 - 21) Stecher H., Shayakhmetov D. M., Stamato-yannopoulos G., Lieber A., *Mol. Ther.*, **4**: 36–44 (2001).
 - 22) Sumida S. M., Truitt D. M., Lemckert A. A., Vogels R., Custers J. H., Addo M. M., Lockman S., Peter T., Peyerl F. W., Kishko M. G., Jackson S. S., Gorgone D. A., Lifton M. A., Essex M., Walker B. D., Goudsmit J., Haven-ga M. J., Barouch D. H., *J. Immunol.*, **174**, 7179–7185 (2005).
 - 23) Cattaneo R., *J. Virol.*, **78**, 4385–4388 (2004).
 - 24) Russell S., *Tissue Antigens*, **64**, 111–118 (2004).
 - 25) Fleischli C., Verhaagh S., Havenga M., Sirena D., Schaffner W., Cattaneo R., Greber U. F., Hemmi S., *J. Virol.*, **79**, 10013–10022 (2005).
 - 26) Tsujimura A., Shida K., Kitamura M., Nomura M., Takeda J., Tanaka H., Matsumoto M., Matsumiya K., Okuyama A., Nishimune Y., Okabe M., Seya T., *Biochem. J.*, **330 (Pt 1)**, 163–168 (1998).
 - 27) Maisner A., Zimmer G., Liszewski M. K., Lublin D. M., Atkinson J. P., Herrler G., *J. Biol. Chem.*, **272**, 20793–20799 (1997).
 - 28) Segerman A., Arnberg N., Erikson A., Lindman K., Wadell G., *J. Virol.*, **77**, 1157–1162 (2003).