

ボルナ病ウイルスの病原性発現メカニズム解明の研究動向：TGF- β ファミリー経路の関与

西野佳以^{1)†} 村上 賢^{2)‡} 舟場正幸³⁾

- 1) 京都産業大学総合生命科学部 (〒603-8555 京都市北区上賀茂本山)
- 2) 麻布大学獣医学部 (〒252-5201 相模原市中央区淵野辺1-17-71)
- 3) 京都大学大学院農学研究科 (〒606-8502 京都市左京区北白川追分町)

Research on Pathogenesis of Borna Disease Virus-1 : Involvement of the TGF- β Family Pathway

Yoshii NISHINO^{1)†}, Masaru MURAKAMI^{2)‡} and Masayuki FUNABA³⁾

- 1) *Faculty of Life Sciences, Kyoto Sangyo University, Kamigamo Motoyama, Kita-ku, Kyoto, 603-8555, Japan*
- 2) *Azabu University School of Veterinary Medicine, 1-17-71 Fuchinobe, Chuo-ku, Sagamihara, 252-5201, Japan*
- 3) *Kyoto University Graduate School of Agriculture, Kitashirakawa Oiwakecho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8502, Japan*

1 はじめに

ボルナ病 (Borna disease) は、ヨーロッパ中東部において250年以上前から知られていた、馬や羊の神経症状を主徴とする疾患である。ボルナ病の病因は、ウイルス感染によるものであることが明らかにされ、原因ウイルスはボルナ病ウイルス (Borna disease virus : BDV) と命名された。その後、1996年にモノネガウイルス目にボルナウイルス科が新設され、2008年に鳥ボルナウイルス (Avian bornavirus) が分離されるまで、長らくBDVはボルナウイルス科を代表する唯一のウイルス種であった [1-3]。近年、鳥類あるいは爬虫類からもボルナウイルス科に属するウイルスが多く分離され

たことから、哺乳類ボルナウイルス、鳥類ボルナウイルス、及び爬虫類ボルナウイルスにウイルス種が細分類された [4]。従来の典型的なBDVは哺乳類ボルナウイルスである Borna disease virus-1 (BoDV-1) に分類されている。

BoDV-1は人を含む多くの温血動物に感染し、運動障害、行動学的異常あるいは感覚異常などの幅広い神経症状を引き起こすことが知られている [5]。ボルナ病は、かつては中央ヨーロッパの馬や羊の地方病と考えられてきた。しかし、疫学的研究の進展により、不顕性感染動物が多く存在すること、ヨーロッパだけでなく、日本を含むアジアや北米にも感染動物が存在することが明らかになった [5]。現在、家畜、愛玩動物そして野生動物に

† 連絡責任者：西野佳以 (京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科)

〒603-8555 京都市北区上賀茂本山 ☎075-705-3138 FAX 075-705-1914

E-mail : nishino@cc.kyoto-su.ac.jp

‡ 連絡責任者：村上 賢 (麻布大学獣医学部分子生物学研究室)

〒252-5201 相模原市中央区淵野辺1-17-71 ☎・FAX 042-769-1624 E-mail : murakami@azabu-u.ac.jp

† Correspondence to : Yoshii NISHINO (Department of Animal Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, Kyoto Sangyo University)

Kamigamo Motoyama, Kita-ku, Kyoto, 603-8555, Japan

TEL 075-705-3138 FAX 075-705-1914 E-mail : nishino@cc.kyoto-su.ac.jp

‡ Correspondence to : Masaru MURAKAMI (Laboratory of Molecular Biology, Azabu University School of Veterinary Medicine)

1-17-71 Fuchinobe, Chuo-ku, Sagamihara, 252-5201, Japan

TEL・FAX 042-769-1624 E-mail : murakami@azabu-u.ac.jp

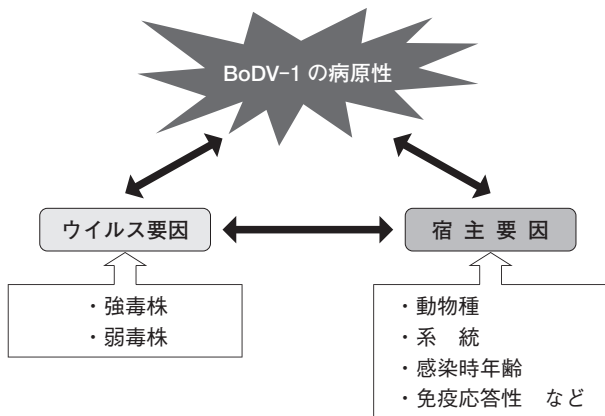


図1 BoDV-1の病原性に及ぼす要因

おける自然感染の報告，及び霊長類を含む実験動物における実験感染の成立が確認されている [5]。また，統合失調症患者に抗 BoDV-1 抗体の存在が検出されて以来，人の精神疾患との関連性が示唆されてきたが，現時点で明確な結論は得られていない [5]。

BoDV-1 は 1 本鎖マイナス鎖 RNA ウイルスであり，感染した細胞の核内で複製する。ボルナウイルス感染によって産生されるウイルスタンパク質は少なくとも 6 種類知られている [6, 7] (N (核) タンパク質, X (非構造性) タンパク質, P (リン酸化) タンパク質, M (マトリックス) タンパク質, G (エンベロープ) タンパク質, 及び L タンパク質 (RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ))。BoDV-1 が感染した動物の脳では進行性の髄膜脳脊髄炎が認められ，これがボルナ病の発症機構の一つと考えられる。感染ラットでは，ウイルスタンパク質を認識する細胞傷害性 T 細胞が脳へ集積し，脳炎病変を形成している [5]。

BoDV-1 感染によって惹起されるボルナ病の病態は，これまでウイルス側要因と宿主側要因の両側面からアプローチされている (図 1)。ウイルス側要因については，著者ら [8] は G タンパク質と L タンパク質が関与する可能性について報告している。また，宿主側要因としては，動物種並びにその系統，感染時年齢，及び免疫応答性が関与することが知られている。たとえば，ラットはマウスよりも感染の成立が容易であり症状も重篤化しやすいが，いずれの動物種においても系統差が認められている [6]。BoDV-1 感染により，脳内の神経伝達物質，サイトカイン，神経突起伸長因子などの発現異常が起こることが報告されているが [5]，感染から発症に至る分子機構の詳細は不明な点が多い。

著者らは，「BoDV-1 感染により細胞内情報伝達経路の一部が変化した結果，中枢神経系に異常が生じる」との仮説のもと，研究を進めている。BoDV-1 感染によって影響を受ける細胞内情報伝達経路として TGF- β (transforming growth factor- β) ファミリーの経路に

注目している。なぜなら，TGF- β ファミリーは神経系を含む多様な生理 (病理) 学的過程に関与しているからである。たとえば，TGF- β ファミリーの一員である activin は神経栄養因子であり [9]，activin を前脳部で過剰発現させたマウスは行動異常を引き起こす [10]。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経疾患の発病と TGF- β の発現増加には関連性があり [11]，新生仔期に BoDV-1 に感染したラットでは脳内の TGF- β 1 の遺伝子発現が高くなることが知られている [12]。TGF- β ファミリーの情報伝達の一部は，TGF- β ファミリー並びに情報伝達分子の発現レベルの変化をとおして調節されている [13]。したがって，TGF- β ファミリーを介した情報伝達が BoDV-1 感染によって変化するなら，TGF- β ファミリー自身の発現を調べることにより，感染による情報伝達経路の変化をある程度明らかにできる。本稿では，BoDV-1 感染時の TGF- β ファミリーの発現並びに機能に関して著者らの知見 [14, 15] を中心に概説する。

2 TGF- β ファミリーの情報伝達機構

TGF- β ファミリーとは，TGF- β と構造の類似した一群の分泌性タンパク質である。TGF- β ファミリーは，細胞の運命決定・増殖・分化の調節や免疫応答の制御をはじめとした生命維持全般に関与する多機能性を有しており，30 種類を超えるメンバーからなる [16]。TGF- β ファミリーは，TGF- β グループ，activin グループ，及び BMP (bone morphogenetic protein) グループに大別される。各因子はいずれも二量体として機能するが，activin グループは若干異質である (activin β 鎖 (A, B, C, E に分類される) のホモあるいはヘテロ二量体を activin と呼ぶ)。activin β 鎖が TGF- β ファミリーの一員である inhibin α 鎖とのヘテロ二量体は inhibin と呼ばれ，activin 活性を抑制する分子となる [17]。したがって，inhibin α 鎖の発現が activin の生物活性の調節に大きく関わっている。

TGF- β ファミリーは，図 2 に示した情報伝達経路を介して機能する (TGF- β ファミリーの受容体には 2 種類 (I 型並びに II 型) あり，いずれの受容体も細胞内領域にセリン・スレオニンキナーゼを有する)。各因子が受容体と複合体を形成すると，II 型受容体のキナーゼ活性により I 型受容体のセリン・スレオニンキナーゼが活性化し，R-Smad と呼ばれる一連のタンパク質の C 末端に位置する 2 つのセリン残基をリン酸化する。リン酸化された R-Smad は Smad4 と複合体を形成し，核内に移行し，標的遺伝子の発現を転写レベルで制御する。R-Smad には，TGF- β /activin によってリン酸化，活性化される AR-Smad (Smad2/3) と，BMP の情報を伝達する BR-Smad (Smad1/5/8) がある [16]。

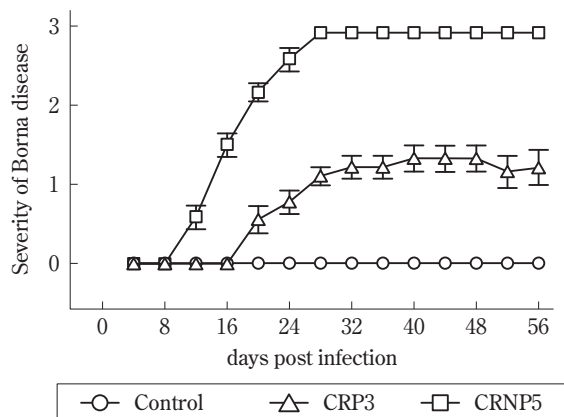
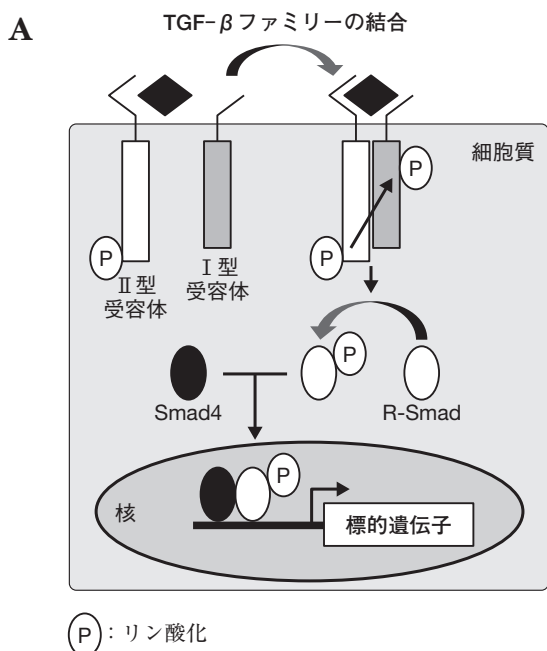


図3 毒性の異なるBoDV-1株(CRP3株, CRNP5株)に感染したラットの運動機能障害の経時変化
平均±標準誤差. ボルナ病の程度: 1 ボルナ病の初期症状(毛づくろいの欠如あるいは活動の活性化), 2 軽度から中程度の神経症状(運動亢進, 運動失調, 運動麻痺), 3 重篤な神経症状(ほぼ完全な運動麻痺, 重篤な脱水, 瀕死). ボルナ病の程度が3と診断された場合, 翌日に安楽死処置.

B

TGF- β ファミリーの情報伝達分子群

TGF- β ファミリー	II型受容体	I型受容体	R-Smad
TGF- β	T β R II	ALK5	Smad2 Smad3
Activin	ActR II A ActR II B	ALK4 ALK7	Smad2 Smad3
BMP	BMPR II ActR II A ActR II B	ALK2 ALK3 ALK6	Smad1 Smad5 Smad8

図2 TGF- β ファミリーの基本的情報伝達 (A) と TGF- β ファミリー (B)

TGF- β ファミリーが, 固有の受容体に結合すると, 受容体複合体が活性化し, R-Smadをリン酸化し, Smad4と複合体を形成し, 標的遺伝子の転写を制御する.

3 BoDV-1感染したラットにおけるTGF- β ファミリー発現 [14]

標準的なBoDV-1株であるHe/80株をラットの脳で3代継代して, ラット馴化株(CRP3株)を作成した. このウイルスを3週齢の雄F344ラットの脳に接種すると, 3週間目以降に軽~中程度の神経障害が引き起こされた. これに対して, ラットの脳で継代した後, マウス脳で5代継代したマウス馴化株(CRNP5株)は, ラットへの接種2週間目以降に重度の運動機能障害を惹起した(図3). 病理学的解析を行ったところ, いずれのウイルス株に感染した脳でも非化膿性髄膜炎が認められた

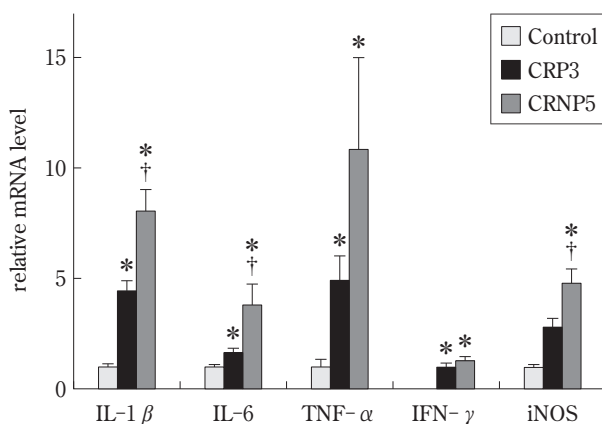


図4 毒性の異なるBoDV-1株(CRP3株, CRNP5株)に感染したラットの脳における炎症性サイトカイン類のmRNAの発現
平均±標準誤差は, *: $P < 0.05$ vs. control, †: $P < 0.05$ vs. CRP3.

一方, 強毒株であるCRNP5株が感染した脳では, さらに, 血管周囲に炎症性細胞の浸潤も認められた. このとき, 炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, TNF- α , IFN γ)や炎症によって誘導される遺伝子(iNOS)の発現レベルは, ウイルス感染により上昇したが, 強毒株の感染ではさらに亢進する傾向が示された(図4).

この条件におけるTGF- β ファミリーの発現を検討した(図5). Inhibin α 鎖, TGF- β 2並びにBMP2の発現は, BoDV-1感染によって軽度ではあるが有意に減少した. 一方, activin β E鎖並びにTGF- β 1の発現は, BoDV-1感染によって有意に増加した. また, 統計的には有意ではなかったものの, CRNP5株の感染によ

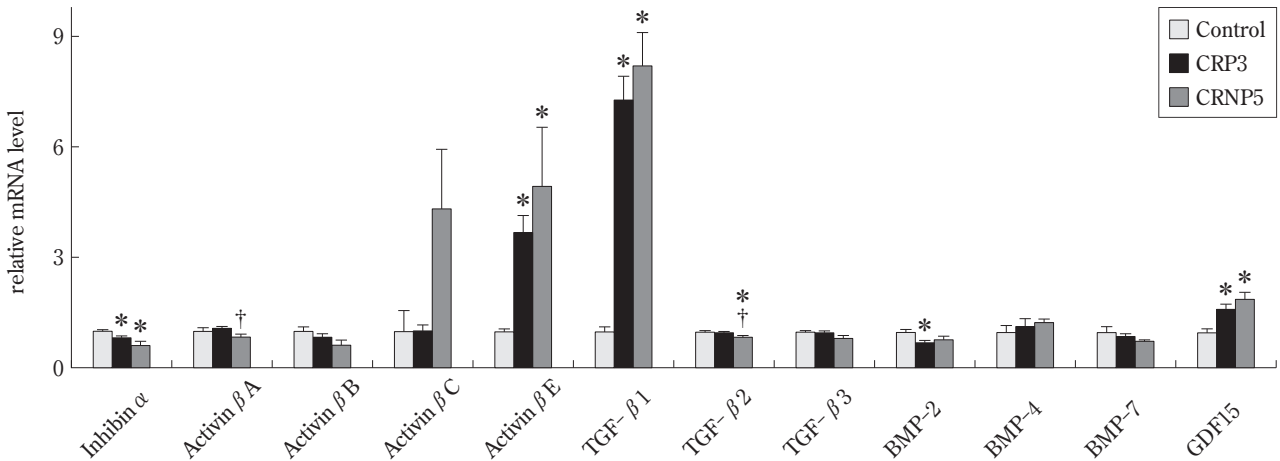


図5 毒性の異なる BoDV-1 株 (CRP3 株, CRNP5 株) に感染したラット脳における TGF- β ファミリーの mRNA の発現
平均 \pm 標準誤差は, * : $P < 0.05$ vs. control. † : $P < 0.05$ vs. CRP3.

てのみ activin β C 鎖の発現は増加する傾向を示した。受容体の発現も検討したところ, I 型受容体では ALK5 が, II 型受容体では T β R II が BoDV-1 感染によって顕著な増加を示した (図 6)。

TGF- β は, ALK5 と TTR II を受容体として情報を伝達する (図 2B)。したがって, BoDV-1 が感染した脳では TGF- β の情報伝達が亢進している可能性がある。TGF- β の免疫抑制活性はよく知られている [18] ものの, 免疫機能が未熟な新生ラットに BoDV-1 を感染させた場合も脳内の TGF- β 発現レベルは上昇する [19]。このことから, BoDV-1 感染による TGF- β 発現増, 並びに, その情報伝達の亢進は, 炎症の惹起といった免疫応答の活性化によるものというよりもむしろ BoDV-1 感染が引き起こす固有の現象と考えられる。

Activin β C 鎖や β E 鎖の発現は基本的に肝臓に限局している [20]。しかしながら, activin β C 遺伝子や β E 遺伝子をそれぞれノックアウトしたマウス, 並びに activin β C と β E 遺伝子の両方をノックアウトしたマウスが特段の表現型を示さなかった [21] こともあり, その生理 (病理) 学的意義については不明である。Activin β A と activin β B のヘテロ二量体は, activin AB と呼ばれ, Smad を介する情報伝達を促進する一方, activin β A と inhibin α のヘテロ二量体は inhibin A と呼ばれ, activin 活性を抑制する [17]。Activin β C や β E は, 過剰発現系において activin β A と複合体を形成することが知られている [20]。現時点において, activin β C や β E が果たして activin β B と同様に activin を構成し得るメンバーとして機能するのか, また, inhibin α と同様に activin 活性の競合剤として機能するのか, もしくは, activin や inhibin とは異なる新たな活性を有するのか不明である。しかしながら, activin β C の発現は強毒株の BDV に感染したときにおいてのみ増加傾向を示したことは, BoDV-1 感染と

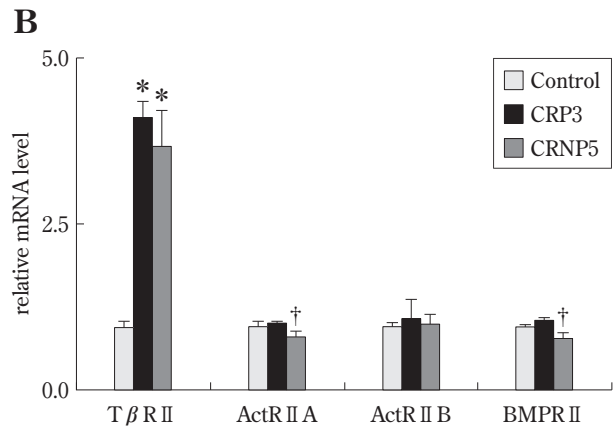
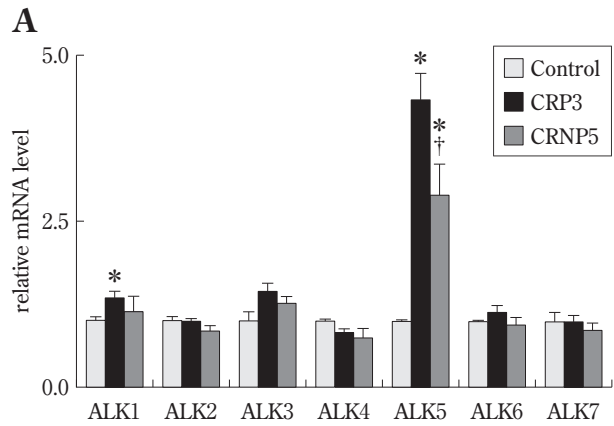


図6 毒性の異なる BoDV-1 株 (CRP3 株, CRNP5 株) に感染したラット脳における TGF- β ファミリー受容体の mRNA の発現
A : I 型受容体 mRNA 発現
B : II 型受容体 mRNA 発現
平均 \pm 標準誤差は,
* : $P < 0.05$ vs. control, † : $P < 0.05$ vs. CRP3

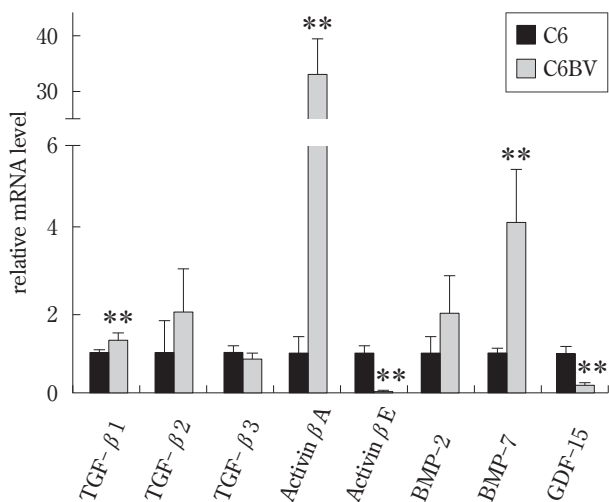


図7 BoDV-1感染がC6グリオーマ細胞におけるTGF-βファミリーmRNAの発現に及ぼす影響

C6はBoDV-1非感染、C6BVはBoBV-1感染グリオーマ細胞を示す。

平均±標準誤差は、** : P<0.01

病態の程度をつなぐ因子として注目に値する。

4 BoDV-1感染グリア細胞のTGF-βファミリーの役割 [15]

脳を構成する細胞は、神経細胞やさまざまな種類のグリア細胞、内皮系細胞といった多種類の細胞から構成されているため、上記の遺伝子発現変化が、BoDV-1感染による特定の細胞における遺伝子変化を反映したものなのか、もしくは、BoDV-1感染によって脳を構成する細胞の比率が変化したことを反映したものなのかは不明である。Kamitaniら [22] は、グリア細胞にBoDV-1タンパク質のPタンパク質を発現させたマウスを作成したところ、ボルナ病で認められる行動学的異常を観察している。したがって、多様な症状を含むボルナ病の行動学的異常が発症する根本原因は、グリア細胞へのBoDV-1感染によると考えられた。そこで、BoDV-1を感染させたC6グリオーマ細胞と対照となるC6細胞におけるTGF-βファミリーの遺伝子発現を検討した。12種類のTGF-βファミリーの発現を検討したところ、TGF-β1, activin βA, BMP7発現がBDV感染によって有意に上昇し、activin βE発現は有意に減少した(図7)。特に、activin βAの上昇(33倍)とactivin βEの減少(17倍)は顕著であった。なお、inhibin α, activin βB, βC並びにBMP4の発現は認められなかった。

上述のように、TGF-βファミリーは、最終的にR-Smadをリン酸化し、標的遺伝子の転写を制御する(図2A)。したがって、R-Smadのリン酸化をモニターすれば、TGF-βファミリーの活性を推測することができる。

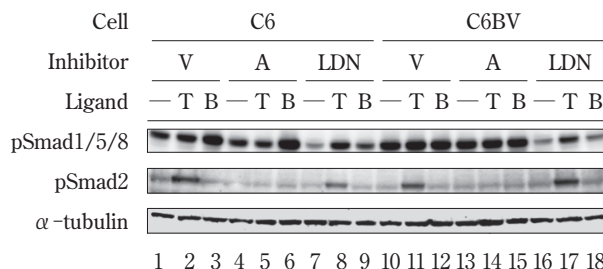


図8 BoDV-1感染がC6グリオーマ細胞におけるSmadリン酸化に及ぼす影響

図に示した細胞に阻害剤並びにリガンド処理を行い、リン酸化Smad1/5/8 (pSmad1/5/8) 抗体、リン酸化Smad2 (pSmad2) 抗体、もしくは、α-tubulin抗体を用いてウェスタンブロットを行った。

V: vehicle A: A-83-01 LDN: LDN-193189

T: TGF-V1 B: BMP7

そこで、BMPグループによって制御されているSmad1/5/8並びにactivin/TGF-βグループによって制御されているSmad2のリン酸化を調べたところ、BoDV-1感染(C6BV)によりSmad1/5/8のリン酸化が亢進していた(図8上段1レーン目と10レーン目)。LDN-193189はSmad1/5/8をリン酸化するI型受容体の阻害剤であり、A-83-01はSmad2をリン酸化するI型受容体の阻害剤である。これらは、確かに、BMP7誘導性のSmad1/5/8のリン酸化(図8上段12レーン目と18レーン目)並びにTGF-β1誘導性のSmad2リン酸化(図8中段11レーン目と14レーン目)を抑制したことから、BoDV-1感染によって変化するTGF-βファミリーの機能を探るうえで有用なツールと考えられた。

TGF-βファミリーの標的遺伝子の一つにSmad7がある。Smad7発現は、BMPグループによってのみならず、activin/TGF-βグループによっても制御されている[23-25]。したがって、Smad7発現は内因性TGF-βファミリー活性を反映していると考え、C6細胞、あるいは、BoDV-1に感染したC6細胞をそれぞれA-83-01並びにLDN-193189で処理しSmad7発現を検討した。その結果、BoDV-1感染によってSmad7の発現レベルが上昇し、この発現上昇は、A-83-01やLDN-193189によって抑制されることが明らかになった(図9A)。つまり、C6グリア細胞ではBoDV-1感染によって確かにTGF-βファミリー活性は変動すること、内因性のactivin/TGF-β活性を引き起こす因子としてactivin Aが、BMP活性としてBMP7が考えられた。

では、いったい、BoDV-1感染によって上昇したTGF-βファミリー活性は何をしているのであろうか。これまでに、BoDV-1感染によって発現が変動する遺伝子群が知られている[26]。そのうちの一つで、BoDV-1感染によって発現上昇が引き起こされた

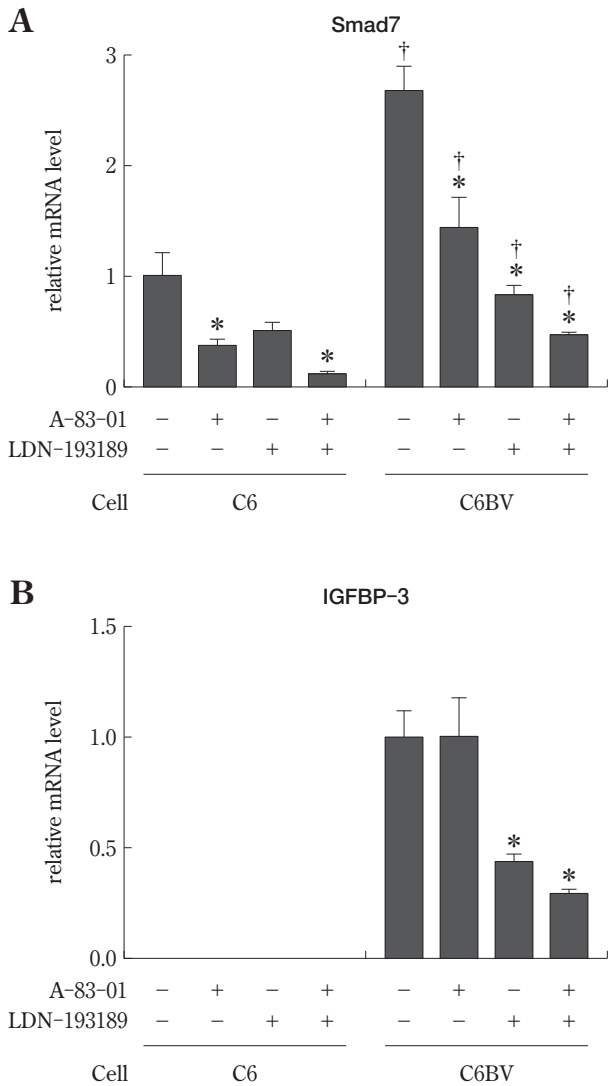


図9 BoDV-1感染がC6グリオーマ細胞における Smad7 並びに IGFBP-3 mRNA の発現に及ぼす影響
 A: Smad7 mRNA 発現
 B: IGFBP-3 mRNA 発現
 平均±標準誤差は、
 * : $P < 0.05$ vs. 同一細胞の vehicle と比較
 † : $P < 0.05$ vs. C6細胞の同一処理と比較

IGFBP-3 (成長因子である IGF-1 の結合タンパク質の一つ) の発現は LDN-193189 によって抑制された (図 9B)。つまり, BoDV-1 感染によってグリア細胞では BMP7 発現が誘導され, それが自身に作用して IGFBP-3 発現を誘導する可能性がある。

5 おわりに

TGF-βファミリーが多様な生理学的・病理学的反応に関与していることは, よく知られている一方, 病原微生物感染時の TGF-βファミリーの動態並びに関与については, 多くが不明である。本稿で紹介した著者らの研究は, TGF-βファミリーを介した情報伝達が BoDV-1 感染時に確かに変化することを明示しているものの, 研

究は端緒に着いたばかりであり, 検討を必要とする課題は多く残されている。脳全体での TGF-βファミリーの発現は, 培養グリア細胞での発現変化と必ずしも一致しなかった [14, 15]。BoDV-1 はグリア細胞に感染するだけでなく, 神経細胞にも感染する。したがって, 脳全体での変化は, BoDV-1 が感染した神経細胞での TGF-βファミリーの発現変化を反映している可能性もある。さらに, BoDV-1 感染細胞がほかの脳を構成する非感染細胞に対し二次 (間接) 的に TGF-βファミリーの発現変化を引き起こす可能性も考えられる。いずれにしても, 各種培養細胞並びに遺伝子改変動物, さらに, 脳を構成する細胞の分画によってこれらの齟齬の原因を明確にする必要がある。また, 上述したように, BoDV-1 感染によって引き起こされる神経障害は, 免疫機能が未熟な新生仔においても認められる [11]。したがって, 免疫応答非依存的なボルナ病発症時における TGF-βファミリーの発現変動の解明も求められる。さらに, BoDV-1 感染の何が TGF-βファミリーの活性変化をいかに引き起こすのか, BoDV-1 感染によって惹起された BMP 活性が IGFBP-3 遺伝子発現をいかに亢進するのか, TGF-βファミリーの活性が抑制された動物が BoDV-1 に感染するとどのような病態を示すのかなど, 興味の尽きない課題が山積している。

引用文献

- [1] Pringle CR : Virus taxonomy 1996 - a bulletin from the Xth International Congress of Virology in Jerusalem, Arch Virol, 141, 2251-2256 (1996)
- [2] Honkavuori KS, Shivaprasad HL, Williams BL, Quan PL, Hornig M, Street C, Palacios G, Hutchison SK, Franca M, Egholm M, Briese T, Lipkin WI : Novel borna virus in psittacine birds with proventricular dilatation disease, Emerg Infect Dis, 14, 1883-1886 (2008)
- [3] Kistler AL, Gancz A, Clubb S, Skewes-Cox P, Fischer K, Sorber K, Chiu CY, Lublin A, Mechani S, Farnoushi Y, Greninger A, Wen CC, Karlene SB, Ganem D, DeRisi JL : Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent, Virol J, 5, 88 (2008)
- [4] Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, Bao Y, Basler CF, Bavari S, Bejerman N, Blasdel KR, Briand FX and 74 more : Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016, Arch Virol, in press
- [5] 西野佳以 : ボルナ病ウイルス感染症, 別冊日本臨床, 24, 506-509 (2013)
- [6] Carbone KM, Rubin SA, Nishino Y, Pletnikov MV : Borna disease: virus-induced neurobehavioral disease pathogenesis, Curr Opin Microbiol, 4, 467-475 (2001)
- [7] Tomonaga K, Kobayashi T, Ikuta K : Molecular and

- cellular biology of Borna disease virus infection, *Microbes Infect*, 4, 491-500 (2002)
- [8] Nishino Y, Kobasa D, Rubin SA, Pletnikov MV, Carbone KM : Enhanced neurovirulence of borna disease virus variants associated with nucleotide changes in the glycoprotein and L polymerase genes, *J Virol*, 76, 8650-8658 (2002)
- [9] Schubert D, Kimura H, LaCorbiere M, Vaughan J, Karr D, Fischer WH : Activin is a nerve cell survival molecule, *Nature*, 344, 868-870 (1990)
- [10] Ageta H, Murayama A, Migishima R, Kida S, Tsuchida K, Yokoyama M, Inokuchi K : Activin in the brain modulates anxiety-related behavior and adult neurogenesis, *PLoS One*, 3, e1869 (2008)
- [11] Tesseur I, Wyss-Coray T : A role for TGF- β signaling in neurodegeneration: evidence from genetically engineered models, *Curr Alzheimer Res*, 3, 505-513 (2006)
- [12] Plata-Salamán CR, Ilyin SE, Gayle D, Romanovitch A, Carbone KM : Persistent Borna disease virus infection of neonatal rats causes brain regional changes of mRNAs for cytokines, cytokine receptor components and neuropeptides, *Brain Res Bull*, 49, 441-451 (1999)
- [13] Miyazono K : Positive and negative regulation of TGF- β signaling, *J Cell Sci*, 113, 1101-1109 (2000)
- [14] Nishino Y, Ooishi R, Kurokawa S, Fujino K, Murakami M, Madarame H, Hashimoto O, Sugiyama K, Funaba M : Gene expression of the TGF- β family in rat brain infected with Borna disease virus, *Microbes Infect*, 11, 737-743 (2009)
- [15] Nishino Y, Murakami M, Funaba M : Expression and role of the TGF- β family in glial cells infected with Borna disease virus, *Microbes Infect*, 18, 128-136 (2016)
- [16] Massagué J : TGF β signalling in context, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 13, 616-630 (2012)
- [17] Wiater E, Vale W : Activins and inhibins, *The TGF- β Family*, Derynck R, Miyazono K eds, 1st ed, 79-120, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (2008)
- [18] Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M, Allen R, Sidman C, Proetzel G, Calvint D, Annunziata N, Doetschman T : Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease, *Nature*, 359, 693-699 (1992)
- [19] Plata-Salamán CR, Ilyin SE, Gayle D, Romanovitch A, Carbone KM : Persistent Borna disease virus infection of neonatal rats causes brain regional changes of mRNAs for cytokines, cytokine receptor components and neuropeptides, *Brain Res Bull*, 49, 441-451 (1999)
- [20] Vejda S, Cranfield M, Peter B, Mellor SL, Groome N, Schulte-Hermann R, Rossmanith W : Expression and dimerization of the rat activin subunits sC and CE: evidence for the formation of novel activin dimers, *J Mol Endocrinol*, 28, 137-148 (2002)
- [21] Lau AL, Kumar TR, Nishimori K, Bonadio J, Matzuk MM : Activin β C and β E genes are not essential for mouse liver growth, differentiation, and regeneration, *Mol Cell Biol*, 20, 6127-6137 (2000)
- [22] Kamitani W, Ono E, Yoshino S, Kobayashi T, Taharaguchi S, Lee BJ, Yamashita M, Kobayashi T, Okamoto M, Taniyama H, Tomonaga K, Ikuta K : Glial expression of Borna disease virus phosphoprotein induces behavioral and neurological abnormalities in transgenic mice, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 100, 8969-8974 (2003)
- [23] Nakao A, Afrakhte M, Morén A, Nakayama T, Christian JL, Heuchel R, Itoh S, Kawabata M, Heldin NE, Heldin CH, ten Dijke P : Identification of Smad7, a TGF β -inducible antagonist of TGF- β signalling, *Nature*, 389, 631-635 (1997)
- [24] Ishisaki A, Yamato K, Nakao A, Nonaka K, Ohguchi M, ten Dijke P, Nishihara T : Smad7 is an activin-inducible inhibitor of activin-induced growth arrest and apoptosis in mouse B cells, *J Biol Chem*, 273, 24293-24296 (1998)
- [25] Karaulanov E, Knöchel W, Niehrs C : Transcriptional regulation of BMP4 synexpression in transgenic *Xenopus*, *EMBO J*, 23, 844-856 (2004)
- [26] Honda T, Fujino K, Okuzaki D, Ohtaki N, Matsumoto Y, Horie M, Daito T, Itoh M, Tomonaga K : Upregulation of insulin-like growth factor binding protein 3 in astrocytes of transgenic mice that express Borna disease virus phosphoprotein, *J Virol*, 85, 4567-4571 (2011)