

特集：HIV 複製研究の最前線

TRIM5 α TRIM5 α

中山 英美, 塩田 達雄

Emi E. NAKAYAMA and Tatsuo SHIODA

大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野

Department of Viral Infections, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

はじめに

2004年2月に TRIM5 α がヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) に対してサルが持つ抗レトロウイルス因子として報告されてから 4 年が過ぎた。その間に、さまざまな宿主における TRIM5 α のアミノ酸配列のバリエーションと抑制可能なウイルスのレパートリーの比較やプロテアソーム阻害剤を使った実験から TRIM5 α の機能解析が進んだ。本稿では、ウイルス側の相互作用部位を決定したわれわれの研究結果を中心に、最近の TRIM5 α に関する知見をまとめてみた。

TRIM5 α とは

TRIM5 α とは RING (really interesting new gene), B-box2, coiled-coil の tripartite (3 つの) motif を持つタンパク質 TRIM5 の splicing variant のうち SPRY (B30.2) 領域を持つ α -isoform を指す。最初はアカゲザルの cDNA ライブラリーから HIV-1 の感染を抑制する因子として同定された¹⁾ が、その後、ヒト、チンパンジー、ゴリラなどの霊長類、アカゲザル、カニクイザル、アフリカミドリザルなどの旧世界サルやリスザルなどの新世界サル²⁻⁸⁾ が TRIM5 α を持ち、ウシも TRIM5 に似た抗レトロウイルス因子を持つことが知られている^{9,10)}。ブタオザルは TRIM5 α を持たず、SPRY 領域のない TRIM5 θ と、TRIM5 α に似ているが抗 HIV 活性のない TRIM5 η を持つ¹¹⁾。フクロウザルは SPRY ドメインにレトロトランスポゾンによりサイクロフィリン A の遺伝子が挿入されており、TRIM-Cyp 融合タンパクとして発現するが、やはり抗ウイルス活性を持つ^{12,13)}。RING ドメインは E3 ユビキチンリガーゼによく見られる配列で、TRIM5 α は自身をユビキチン化することができ、プロテアソームにより分解され、その半減期は 50-60 分と短い¹⁴⁾。Coiled-coil 領域は多量体形成に関わり、TRIM5 α は三量体

を形成してはじめて活性を持つ¹⁵⁻¹⁷⁾。

ウイルスと相互作用する TRIM5 α 側の領域

TRIM5 α の配列に動物種間にバリエーションがあり (V1 から V4 の 4 カ所の variable region がある) 阻害できるウイルス種も異なる^{2-8,18-23)}。例えばアカゲザル TRIM5 α は HIV-1 の感染を阻害することができるが、ヒトの TRIM5 α は HIV-1 の感染を極めて弱くしか阻害することができない。しかし、ヒト TRIM5 α はアカゲザル TRIM5 α よりも効果的に NIH3T3 指向性マウス白血病ウイルス (N-MLV) の感染を阻害することができる (表 1)。これらのことから、多くのグループが一斉に TRIM5 α の種特異性を担う領域の決定に走った。われわれは競合の予想されたアカゲザル TRIM5 α の HIV-1 感染阻害を担う領域の解析を避け、アフリカミドリザル由来 TRIM5 α の SIVmac239 感染阻害を担う領域を、SIVmac を阻害できないカニクイザル由来 TRIM5 α とのキメラ TRIM5 α を作成することで決定した。それはアフリカミドリザルに特徴的な 20 アミノ酸の挿入 (重複) と、その N 末端 17 アミノ酸の計 37 アミノ酸領域で、 α -isoform が特異的に持つ SPRY ドメインの N 末端部分 (V1) に相当した⁷⁾。案の定アカゲザルとヒトの TRIM5 α のキメラを作成したグループは複数あり、ほぼ同時に図 1 に示すいくつかのアミノ酸の重要性を指摘した^{16,24-26)}。アカゲザルにはアフリカミドリザルのような 20 アミノ酸の挿入はないが、これら HIV-1 感染抑制に重要なアミノ酸はわれわれが決定した SIVmac 感染阻害に重要な領域内に存在する。興味深いのは 332 番目のアミノ酸で、ヒト TRIM5 α はアルギニン、アカゲザルはプロリンであるが、このアミノ酸 1 つをプロリンに置換した変異ヒト TRIM5 α R332P は、アカゲザルほどではないが HIV-1 の感染を阻害するのみならず、アカゲザル TRIM5 α が阻害できない SIVmac239 の感染も阻害するようになったと、Sodroski らは報告している²⁶⁾。また、アカゲザル TRIM5 α の抗 N-MLV 作用の解析から V1 に加えて V3 の 409 番目と 410 番目のアミノ酸がグルタミンとアスパラギン酸であることが重要であると報告し

著者連絡先：中山英美 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1
大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野)

2008 年 2 月 4 日受付

表 1 TRIM5 α とウイルス感染抑制効果

| | | HIV-1 | HIV-2 (P) | HIV-2 (Q) | SIVmac | SIV _{AGM} | N-MLV | PtERV | FIV |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|-----------------------|--------|--------------------|-------|-------|-----|
| 霊長目真猿亜目狭鼻下目 ヒト上科 (類人猿) | ヒト | × | △ | × | × | × | ○ | × | × |
| | チンパンジー | × | | | × | × | ○ | × | |
| | ゴリラ | △ | | | ○ | | ○ | ○ | |
| | オラウータン | ○/△/× | | | ○/× | × | ○ | ○ | |
| 霊長目真猿亜目狭鼻下目 オナガザル上科 (旧世界ザル) | アフリカミドリザル (ベルベットモンキー) | ○ | | | × | × | ○ | | |
| | アフリカミドリザル (タンタルスモンキー) | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | |
| | アカゲザル | ○ | ○ | ○ | ×/△ | ○ | ○/△ | | ○ |
| | カニクイザル | ○ | ○ | × | × | | | | |
| | シロエリマンガベイ | ○/× | | | × | | ○ | × | |
| | ヒヒ | ○ | | | | | | ○ | |
| 霊長目真猿亜目広鼻下目 オマキザル上科 (新世界ザル) | リスザル | × | | | ○ | △ | × | | |
| | タマリン | △ | | | ○ | △ | ○/△ | | |
| | マーモセット | × | | | ○ | | × | | |
| | クモザル | ○ | | | ○ | ○ | ○/△ | | |
| | フサオマキザル | × | | | △ | | ○ | | |
| | フクロウザル (TRIM-Cyp) | ○ | | | × | ○ | | | ○ |
| 引用文献 | 1, 6, 7, 8, 12, 13, 19, 20 | 7, 21, 22, 23 | 21, 23 | 1, 6, 7, 8, 13, 21 | 6, 19 | 6, 8 | 20 | 19 | |

- 強い感染抑制効果
 △ 中等度の感染抑制効果
 × 極めて弱い感染抑制効果～効果なし

HIV-1: ヒト免疫不全ウイルス 1 型

HIV-2: ヒト免疫不全ウイルス 2 型

(P): 120 番目のアミノ酸がプロリンのもの (後述)

(Q): 120 番目のアミノ酸がグルタミンのもの (後述)

SIVmac: サル免疫不全ウイルス (マカク由来)

SIV_{AGM}: サル免疫不全ウイルス (アフリカミドリザル由来)

N-MLV: NIH3T3 指向性マウス白血病ウイルス

PtERV: チンパンジー内源性レトロウイルス

FIV: ネコ免疫不全ウイルス

た。これらの酸性アミノ酸と後述する N-MLV カプシドの塩基性アミノ酸 (アルギニン) が静電的に引き合い, TRIM5 α とウイルスが結合すると考えられている²⁷⁾。Stoye らはヒトとオラウータン TRIM5 α の HIV-1 感染阻害能の比較から V2 領域の, チンパンジーとマーモセット TRIM5 α の SIVmac 感染阻害能の比較から V3 領域のアミノ酸がそれぞれ重要であることから, V1-V3 の 3 つの領域全体が TRIM5 α の種特異性に寄与していると報告している⁸⁾。より詳細な理解のためには SPRY 領域の構造解析が必要であるが, TRIM5 α は分解されやすいタンパクである上に, 2次元予測から V1 領域はループ部分に相当すると考えられ, 構造解析は困難が予想される。

TRIM5 α とウイルスの結合を示すのは簡単そうに思われ, 実はわれわれも試みたが上手くいかなかった。他のグ

ループからの発表もしばらくなかった。TRIM5 α はプロテアーゼによる切断を受ける前の Gag 前駆体あるいは単量体のカプシドとは結合せず, プロテアーゼによる切断を受け多量体を形成したコアにのみ結合する^{28,29)}ので, コアを分解させないように扱う必要があったからである。Luban らは, タグをつけたヒト TRIM5 α を発現させた細胞に N-MLV を感染させ, 感染細胞の融解液をタグに対する抗体で免疫沈降すると, N-MLV のカプシドタンパク質も同時に検出できることから, 細胞内に侵入してきた N-MLV のコアと TRIM5 α の結合を示した³⁰⁾。しかし HIV-1 は N-MLV よりもコアが不安定なために同じ実験系では結合を示すことができなかった。後に Sodroski らは, 大腸菌に作らせた CA-NC 複合体を精製してコア様粒子を形成させ, 無細胞系で TRIM5 α との結合を示すことに成功した³¹⁾。

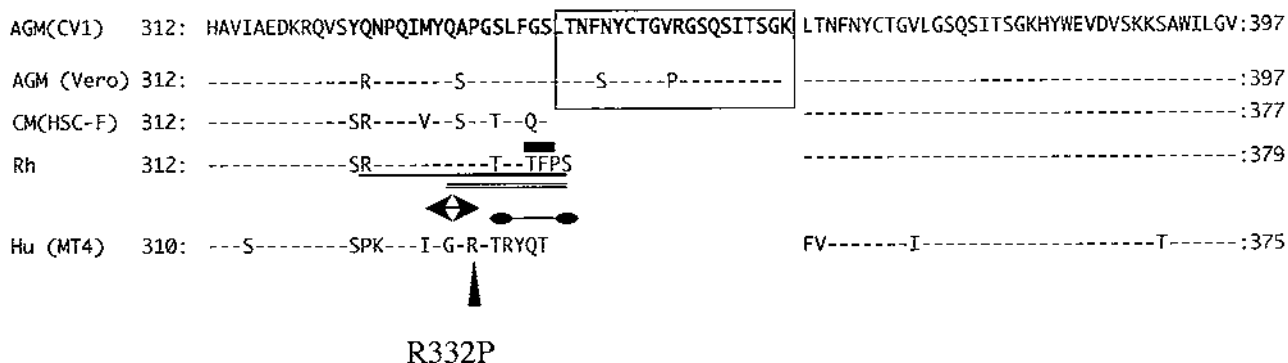


図 1 TRIM5 α のアミノ酸配列の比較

著者らが決定したアフリカミドリザル (AGM : African green monkey) 細胞 CV1 と Vero 由来, カニクイザル (CM : cynomolgus monkey) 細胞 HSC-F, ヒト (Hu) 細胞 MT4 由来の TRIM5 α のアミノ酸配列⁷⁾を, Stremlau ら¹⁾の発表したアカゲザル (Rh) 由来の配列と比較した。SPRY ドメイン中のウイルス特異性を決定している領域のみを示す。四角はアフリカミドリザル特有の 20 アミノ酸の挿入を示す。太字はわれわれが決定した SIVmac 感染阻害に重要なアフリカミドリザル TRIM5 α の 37 個のアミノ酸配列を示す⁷⁾。実線 (325-344), 二重線 (330-340), 両矢印線 (328-332), 円形矢印線は, それぞれ, Perez-Caballero ら¹⁶⁾, Sawyer ら²⁴⁾, Stremlau ら²⁶⁾, Yap ら²⁵⁾が, HIV-1 感染阻害に重要だと指摘している配列を示す。矢印は Stremlau ら²⁶⁾, Yap ら²⁵⁾が指摘した, 1 アミノ酸変異でヒト TRIM5 α が HIV-1 感染を阻害するようになったアミノ酸を示す。太線は Kono ら²³⁾が指摘したアカゲザル TRIM5 α の強い抗 HIV-2 活性に重要な配列を示す。

TRIM5 α による抗ウイルス作用のメカニズム

TRIM5 α の作用機序としては 2 つの経路が現在考えられている。1 つは RING ドメインを介したユビキチン・プロテアソーム経路の関与である。TRIM5 α は自身をユビキチン化することができること, RING と B-box2 ドメインを欠失させた変異体は安定性が増し, また, プロテアソーム阻害剤によっても半減期が伸びること, から TRIM5 α はユビキチン・プロテアソーム経路により分解されていると考えられる¹⁴⁾。Sodroski らは感染細胞の細胞融解液を超速心し 50% スクロースの下へ落ちるカプシド蛋白質を, 多量体を形成したコアとして検出する系を確立した。この系を用いると 50% スクロースの下へ沈殿してくるコアが TRIM5 α の発現により減少/消失し, 上清に残るカプシド蛋白質が増加する現象が観察されることから, 彼らは TRIM5 α が侵入してきたウイルスのコアを捕捉し, ユビキチン・プロテアソーム経路を利用して自らと共に分解していると解釈した³¹⁾。

ではプロテアソーム阻害剤を加えたら TRIM5 α の抗ウイルス能は阻害されるのだろうか? 答えは否である。プロテアソーム阻害剤は TRIM5 α の分解は阻害するものの, TRIM5 α のウイルス感染抑制効果を阻害するわけではないところがややこしい。TRIM5 α の存在下ではウイルス初期逆転写産物が少なくなる¹⁾のだが, Hope らによるとプ

ロテアソーム阻害剤の添加により, 初期逆転写産物は確かに増えてくるが, プロテアソーム阻害剤を添加してもまだ, TRIM5 α 存在下ではウイルスの感染は成立しないのである。逆転写の段階を追って解析した結果, 逆転写産物の核内への移行が TRIM5 α によって阻害されていると考えられた^{32,33)}。これをもっともらしく「プロテアソーム非依存的経路」と呼ぶのだが, その実体は今のところよくわかっていない。

TRIM5 α は抗レトロウイルス因子としての機能が本質なのか, それとも, ほかに生理的役割をもともと担っているのかと, よく質問を受けたのだが, 最近は自然免疫を担う分子が多く存在すると考えられるようになり, TRIM5 α もそのような抗ウイルス自然免疫因子として位置づけられている。ヒトゲノムの解読が進むにつれ人類が長い進化の歴史の間に常にレトロウイルスの侵入に晒されてきたことが明らかになった。しかし, 内在性レトロウイルスが現在も活発にゲノムを飛び回っているマウスやブタなどに比べ, ヒトは進化的に, よりレトロウイルスを遮断する術を獲得してきたと考えられており, 2007 年には Emerman らが, チンパンジーには存在するがヒトの染色体の上には存在しない内在性レトロウイルス (PtERV) からヒトが逃れるために TRIM5 α の配列をサル型 (332 番目が P) からヒト型 (332 番目が R) へと進化させたことが皮肉にもヒトを HIV-1 に対して無防備にした, という仮説を Science 誌上

で提唱した²⁰⁾。しかし、ここで比較したヒトとチンパンジーは実はどちらも 332 番目は R であり、TRIM5 α 全体の配列としても抗ウイルス活性としても極めて似通った TRIM5 α を持っており (表 1), 想定されたチンパンジーのレトロウイルスでは説明のつかない結果で終わった。しかし、なんらかのレトロウイルスに抵抗するために TRIM5 α の配列が種によって選択されている仮説は魅力的である。

TRIM5 α と相互作用するウイルス側の領域

HIV と SIVmac のキメラウイルス SHIV の研究から Gag の中でもカプシド蛋白質が SIV 由来でなければサルには感染できないことが以前から知られていた³⁴⁾。前述した免疫沈降の実験からも TRIM5 α と相互作用するウイルス側の領域はカプシド蛋白質であることが示された³⁰⁾。ではカプシド蛋白質の中のどの領域だろうか？

われわれはヒト免疫不全ウイルス 2 型 (HIV-2) に着目した。HIV-2 は HIV-1 とは異なり株によってはサルに感染することが知られていたからである³⁵⁾。UCSF の Levy 教授から分与された UC1, UC2, UC7, UC12, UC14, 9421, 12741 の 7 株と徳島大の足立教授が樹立した GH123 分子クローン由来のウイルス, 合計 8 株に対するカニクイザル TRIM5 α の感染抑制効果を調べた。GH123 と UC12 の 2 株がカニクイザル TRIM5 α に対して感受性 (TRIM5 α により感染が抑制される), それ以外の 6 株はカニクイザルの TRIM5 α に耐性 (TRIM5 α の存在下でも感染は抑制されない) であった。各 HIV-2 株のカプシド蛋白質をコードするウイルスゲノムの塩基配列を決定したところ, 様々な変異が見られたが, 感受性株 2 株だけが他の 6 株と異なる場所を 1 か所だけに特定することができた。すなわち感受性株は 120 番目 (株によっては 119 番目) のアミノ酸がプロリン, 耐性の株ではグルタミンあるいはアラニンであった。そこでカニクイザル TRIM5 α に感受性の GH123 株の分子クローンのカプシド蛋白質の 120 番目のプロリンをグルタミンあるいはアラニンに置換したところ, どちらの変異体もカニクイザル TRIM5 α 耐性に変化した。逆にカニクイザル TRIM5 α 耐性の SIVmac のカプシド蛋白質の対応する部位のグルタミンをプロリンに置換したところ, 感受性に変化した。また, 各ウイルス株のヒト TRIM5 α に対する感受性を検討したところ, やや程度が低下するもののカニクイザル TRIM5 α に耐性の株はヒト TRIM5 α に対しても耐性, カニクイザル TRIM5 α に感受性の株はヒト TRIM5 α に対しても感受性を示した²¹⁾。

HIV-2 カプシド蛋白質の 120 番目のアミノ酸の変異がカプシド蛋白質の三次元構造に及ぼす影響を検討するため, X 線による結晶構造が明らかになっている HIV-1 カプシド蛋白質の三次元構造を基にして, HIV-2 カプシド蛋白質の三次元構造をコンピュータ

の三次元構造をコンピュータで予測した (図 2)。その結果, 120 番目のアミノ酸はカプシド蛋白質の 6 番目と 7 番目の α ヘリックスの間のループ (L6/7) の中にあり, 120 番目のアミノ酸がプロリンからグルタミンやアラニンに置換すると, 120 番目のアミノ酸を含むループの構造が大きく変化することが明らかになった。これらの結果から, HIV-2 のカプシド蛋白質の 120 番目のアミノ酸を含むループが TRIM5 α と直接結合するものと思われた²¹⁾。この結果はわれわれよりも先に発表された知見²²⁾ とは一見矛盾する。Towers らはアカゲザルの細胞で増殖の良かった SIVmac の一部のアミノ酸を HIV-2 (ROD 株) のアミノ酸に置き換えるだけでアカゲザルの細胞でのウイルス増殖が悪くなる

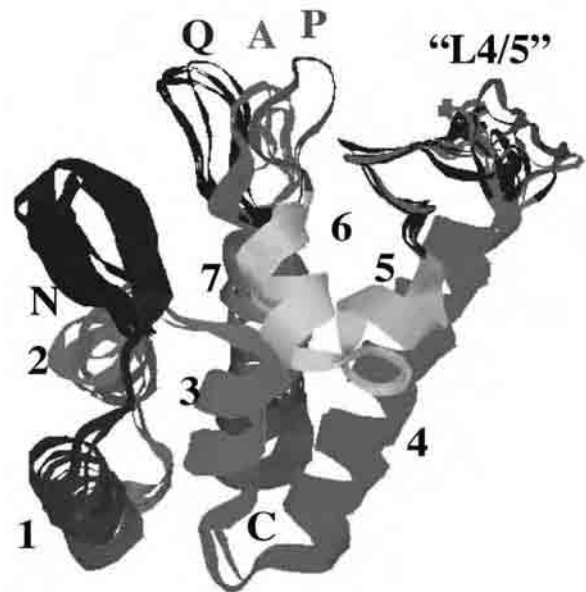


図 2 HIV-2 カプシド蛋白質 (N 末端半分) の 3 次元構造モデル

X 線による結晶構造が明らかになっている HIV-1 カプシド蛋白質の三次元構造を基にして, HIV-2 カプシド蛋白質の三次元構造をコンピュータ Molecular Operating Environment (MOE) で予測した。UC1, UC2, UC7, UC12, UC14, 9421, 12741 の 7 株と GH123, GH123 の 120 番目のアミノ酸をプロリン (P) からアラニン (A) またはグルタミン (Q) へ置換したものの合計 10 株のモデルを重ね合わせてある。1~7 の番号で示した α ヘリックスの構造は 10 株の間で差がないが, 6 番目と 7 番目の α ヘリックスの間のループは 120 番目のアミノ酸がプロリン (P) のもの, アラニン (A) のもの, グルタミン (Q) のものによる違いが見られる。“L4/5” は HIV-1 でのサイクロフィリン A 結合ループに相当する 4 番目と 5 番目の α ヘリックスの間のループを示す。

ことから、いわゆるサイクロフィリン A 結合ループ（4 番目と 5 番目の α ヘリックスの間のループ : L4/5）が TRIM5 α の作用領域だと提唱した²²⁾。彼らは逆に HIV-2 のループを SIV に置き換えるとアカゲザルの細胞でウイルスがよく増えるようになる実験は示しておらず、また、ウイルス増殖力の低下が TRIM5 α 特異的な変化なのかどうかも示していない。一方でわれわれの 3 次元モデルにおいては 120 番目のアミノ酸がプロリンのもの L6/7 はもっとも L4/5 に近づく。もしかすると、TRIM5 α は L4/5 と L6/7 の 2 つのループで構成される立体構造を認識するのかもしれない。

マウスにおいては、N-MLV と B-MLV の感染感受性を決定している因子 Fv1 が知られている^{36,37)} が、マウスの Fv1 に対する MLV の側の決定領域は、TRIM5 α と同じくカプシドタンパクで、110 番目のアミノ酸がアルギニンであれば感染が阻害されるがグルタミン酸であれば感染阻害が起きない³⁸⁾。MLV に対するヒト TRIM5 α の特異性も同じ 110 番目のアミノ酸で決定されている。立体構造予測では、N-MLV の 110 番目のアミノ酸は、われわれが同定した 120 番目のアミノ酸と全く同じ場所に位置する^{39,40)}。Fv1 は Gag 様タンパク質で TRIM5 α とは全く立体構造の異なるタンパク質であるのにも関わらず、カプシドの同じ部位

を標的とするのは驚きであった。L6/7 がカプシドの外側に位置しているために細胞因子がアクセスしやすいのであろう。

Los Alamos の HIV/SIV データベースを検索すると、カプシドの 120 番目（あるいは 119 番目）のアミノ酸はサルウイルス SIV のほとんどの株がグルタミンであった（図 3）。一方ヒトのウイルスである HIV-2 は SIV がサルからヒトへ複数回の異種間感染を起こした結果と考えられ、異なる起原を持つグループに分類されるが、グループ A グループ B どちらの HIV-2 においても TRIM5 α に感受性のプロリンを持つウイルスと抵抗性のグルタミンまたはアラニンを持つウイルスの両者が報告されていた。

HIV-2 の祖先と考えられる SIV が持つグルタミン (TRIM5 α 耐性) のコドンは CAA または CAG、HIV-2 に見られるプロリンのコドンは CCN、アラニンは GCN であることから、まずプロリン (TRIM5 α 感受性) への変化が生じた上で TRIM5 α 耐性へ戻る変化が生じた結果アラニンになったと考えられる。ヒトの TRIM5 α の抗 HIV-2 活性は、サルの TRIM5 α に比較すると遥かに弱い。そのため SIV としては許容されなかったプロリン (TRIM5 α 感受性) を持つ株が HIV-2 としてヒトの間では存在可能となったのだろうが、おそらく最初の変化は細胞傷害性 T 細胞からのエスケー

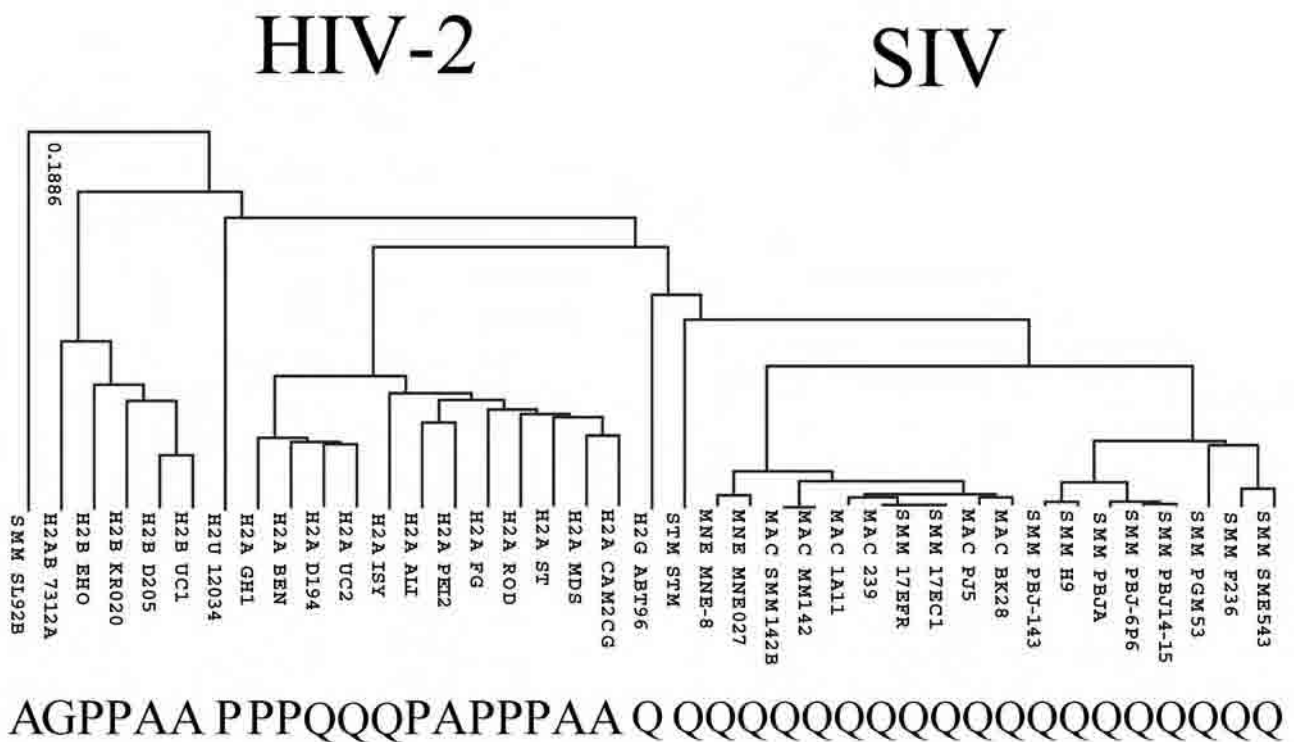


図 3 Los Alamos HIV sequence database における HIV-2 および SIV 株のカプシドの 119 番目あるいは 120 番目のアミノ酸比較。Q : グルタミン, A : アラニン, P : プロリン。

プのためだったのではないかと筆者らは想像している。

TRIM5α と一塩基多型

以上の結果はカニクイザルとヒトの TRIM5α を用いて得た結果であった。一般的にはカニクイザルよりもアカゲザルが実験動物としては頻りに用いられている。また、アカゲザルの TRIM5α がそもそも抗レトロウイルス因子として同定されたもので、他の研究室ではアカゲザルの TRIM5α を用いて研究が行われている。アカゲザルもカニクイザルも両者ともにマカク属のサルで TRIM5α の配列も似ていることから、われわれは先ほど述べた HIV-2 の株間の感染抑制効果の違いがアカゲザルの TRIM5α でも当然同様に見られるだろうと想像し、ただ確認するだけの軽い気持ちで実験を行った。ところが予想に反し、120番目のアミノ酸がグルタミンやアラニンであってもアカゲザルの TRIM5α によって強く感染が抑制されることが判明した²³⁾。われわれが世界の趨勢に反してカニクイザルの TRIM5α を扱ってきたのは、単にわれわれの研究室が当時所有していた唯一のアカゲザル由来細胞 LLC-MK2 での TRIM5α の発現が低く cDNA のクローニングに手間取ったためだったため、先にクローニングできたカニクイザルの TRIM5α での実験を先行させざるを得ない事情のためだった。アカゲザルよりも抑制できるウイルス株に限りのあるカニクイザルの TRIM5α を使っていたから前述のウイルス側の作用領域を決定することができたと考えると、何が幸いするかわからないものである。さっそくカニクイザル TRIM5α とアカ

ゲザル TRIM5α のキメラを作成し、アカゲザル TRIM5α の強い HIV-2 感染抑制能が SPRY 領域内の V1 にあることを突き止めた。最初に述べたように、この領域は、宿主間で変化に富んだ領域で、そのアミノ酸配列の違いにより抑制できるウイルス種が異なると考えられている場所であり、今度は予想通りの結果であった(図1)。興味深いことは、アカゲザルの TRIM5α には遺伝子多型が存在し、2アミノ酸短いためカニクイザルの TRIM5α に似ているアカゲザル TRIM5α の多型 Mamu-6 は抗 HIV-1 活性が低いという⁴¹⁾。ヒトの遺伝子では、この SPRY 領域に多型は存在しない。

ヒトの TRIM5α において知られているいくつかの一塩基多型のうち日本人でも高頻度に見られるのは H43Y と呼ばれる RING ドメインの中の多型である⁴²⁾。In vitro の実験で、43Y を持つ TRIM5α の抗 N-MLV 活性が低いことが示された^{43,44)}。しかし、ヒト TRIM5α は N-MLV に対しては確かに抗ウイルス活性が強いので 43Y の変異による差が明らかであるが、HIV-1 に対する効果は弱いので 43Y の変異による病態進行への影響は疫学的には見られない^{42,44-46)}。また、もっとも大規模なコホートでの研究においては、抗ウイルス活性が弱いはずの 43Y アレルがむしろ HIV-1 に暴露されながらも感染を免れたアフリカ人において濃縮して見られる⁴⁴⁾ ことから、H43Y 多型の HIV-1 感染症に対する影響については疑問が残る。しかし、HIV-1 に比べて HIV-2 はヒト TRIM5α による感染抑制を受けやすい(図4)。HIV-2 感染者の病態進行に H43Y 多型が影響を及ぼしてい

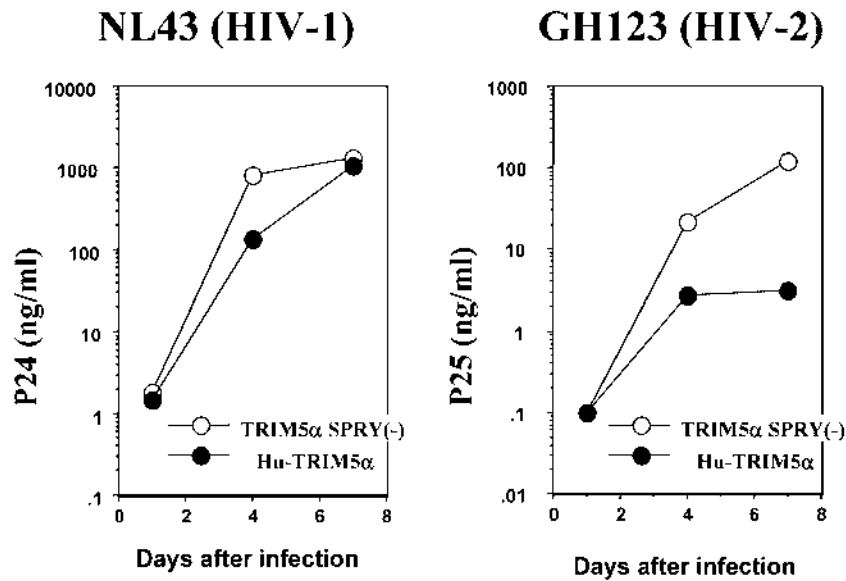


図 4 TRIM5α 非存在下 (○) とヒト TRIM5α 存在下 (●) での HIV-1 NL43 株と HIV-2 GH123 株の増殖の違い

る可能性はある。

最 後 に

以上、TRIM5 α に関する最近の研究結果を、特に HIV-2 の TRIM5 α 感受性に関する知見を中心にまとめてみた。HIV-2 は HIV-1 よりも病原性が低いと考えられてきたが、感染者の中で血中ウイルス量が高い人と低い人があり、血中ウイルス量が高い人の病態進行の速度は実は HIV-1 と変わらないという報告もある^{47,48)}。HIV-2 の日本人感染例は極めて少ないため、現在、西アフリカの HIV-2 感染者のコホートにおいてカプシド蛋白質の配列とウイルス量の関係、TRIM5 α の感受性を検討している。

謝辞

本文中の3次元立体構造モデルは共同研究者の佐藤裕徳先生、横山勝先生(国立感染研)によって作成されました。本稿を執筆する機会を下さった、国立感染研の杉浦互先生、村上努先生に感謝します。

文 献

- 1) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J : The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427 : 848–853, 2004.
- 2) Hatziioannou T, Perez-Caballero D, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD : Retrovirus resistance factors Ref1 and Lvl1 are species-specific variants of TRIM5 α . *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 10774–10779, 2004.
- 3) Keckesova Z, Ylinen LM, Towers GJ : The human and African green monkey TRIM5 α genes encode Ref1 and Lvl1 retroviral restriction factor activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 10780–10785, 2004.
- 4) Perron MJ, Stremlau M, Song B, Ulm W, Mulligan RC, Sodroski J : TRIM5 α mediates the postentry block to N-tropic murine leukemia viruses in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 11827–11832, 2004.
- 5) Song B, Gold B, O’Huigin C, Javanbakht H, Li X, Stremlau M, Winkler C, Dean M, Sodroski J : The B30.2 (SPRY) domain of the retroviral restriction factor TRIM5 α exhibits lineage-specific length and sequence variation in primates. *J Virol* 79 : 6111–6121, 2005.
- 6) Song B, Javanbakht H, Perron M, Park DH, Stremlau M, Sodroski J : Retrovirus restriction by TRIM5 α variants from Old World and New World primates. *J Virol* 79 : 3930–3937, 2005.
- 7) Nakayama EE, Miyoshi H, Nagai Y, Shioda T : A specific region of 37 amino acid residues in the SPRY (B30.2) domain of African green monkey TRIM5 α determines species-specific restriction of simian immunodeficiency virus SIVmac infection. *J Virol* 79 : 8870–8877, 2005.
- 8) Ohkura S, Yap MW, Sheldon T, Stoye JP : All three variable regions of the TRIM5 α B30.2 domain can contribute to the specificity of retrovirus restriction. *J Virol* 80 : 8554–8565, 2006.
- 9) Si Z, Vandegraaff N, O’Huigin C, Song B, Yuan W, Xu C, Perron M, Li X, Marasco WA, Engelman A, Dean M, Sodroski J : Evolution of a cytoplasmic tripartite motif (TRIM) protein in cows that restricts retroviral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 7454–7459, 2006.
- 10) Ylinen LM, Keckesova Z, Webb BL, Gifford RJ, Smith TP, Towers GJ : Isolation of an active Lvl1 gene from cattle indicates that tripartite motif protein-mediated innate immunity to retroviral infection is widespread among mammals. *J Virol* 80 : 7332–7338, 2006.
- 11) Brennan G, Kozyrev Y, Kodama T, Hu SL : Novel TRIM5 isoforms expressed by *Macaca nemestrina*. *J Virol* 81 : 12210–12217, 2007.
- 12) Nisole S, Lynch C, Stoye JP, Yap MW : A Trim5-cyclophilin A fusion protein found in owl monkey kidney cells can restrict HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 13324–13328, 2004.
- 13) Sayah DM, Sokolskaja E, Berthoux L, Luban J : Cyclophilin A retrotransposition into TRIM5 explains owl monkey resistance to HIV-1. *Nature* 430 : 569–573, 2004.
- 14) Diaz-Griffero F, Li X, Javanbakht H, Song B, Welikala S, Stremlau M, Sodroski J : Rapid turnover and polyubiquitylation of the retroviral restriction factor TRIM5. *Virology*, 349 : 300–315, 2006.
- 15) Nakayama EE, Maegawa H, Shioda T : A dominant-negative effect of cynomolgus monkey tripartite motif protein TRIM5 α on anti-simian immunodeficiency virus SIVmac activity of an African green monkey orthologue. *Virology* 350 : 158–163, 2006.
- 16) Perez-Caballero D, Hatziioannou T, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD : Human tripartite motif 5 α domains responsible for retrovirus restriction activity and specificity. *J Virol* 79 : 8969–8978, 2005.
- 17) Berthoux L, Sebastian S, Sayah DM, Luban J : Disruption of human TRIM5 α antiviral activity by nonhuman primate orthologues. *J Virol* 79 : 7883–7888, 2005.
- 18) Yap MW, Nisole S, Lynch C, Stoye JP : Trim5 α pro-

- tein restricts both HIV-1 and murine leukemia virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 10786–10791, 2004.
- 19) Saenz DT, Teo W, Olsen JC, Poeschla EM : Restriction of feline immunodeficiency virus by Ref1, Lv1, and primate TRIM5alpha proteins. *J Virol* 79 : 15175–15188, 2005.
 - 20) Kaiser SM, Malik HS, Emerman M : Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein. *Science* 316 : 1756–1758, 2007.
 - 21) Song H, Nakayama EE, Yokoyama M, Sato H, Levy JA, Shioda T : A single amino acid of the human immunodeficiency virus type 2 capsid affects its replication in the presence of cynomolgus monkey and human TRIM5alphas. *J Virol* 81 : 7280–7285, 2007.
 - 22) Ylinen LM, Keckesova Z, Wilson SJ, Ranasinghe S, Towers GJ : Differential restriction of human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVmac by TRIM5alpha alleles. *J Virol* 79 : 11580–11587, 2005.
 - 23) Kono K, Song H, Shingai Y, Shioda T, Nakayama EE : Comparison of anti-viral activity of rhesus monkey and cynomolgus monkey TRIM5alphas against human immunodeficiency virus type 2 infection. *Virology*, 2008, in press.
 - 24) Sawyer SL, Wu LI, Emerman M, Malik HS : Positive selection of primate TRIM5alpha identifies a critical species-specific retroviral restriction domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 2832–2837, 2005.
 - 25) Yap MW, Nisole S, Stoye JP : A single amino acid change in the SPRY domain of human Trim5alpha leads to HIV-1 restriction. *Curr Biol* 15 : 73–78, 2005.
 - 26) Stremlau M, Perron M, Welikala S, Sodroski J : Species-specific variation in the B30.2 (SPRY) domain of TRIM5alpha determines the potency of human immunodeficiency virus restriction. *J Virol* 79 : 3139–3145, 2005.
 - 27) Perron MJ, Stremlau M, Sodroski J : Two surface-exposed elements of the B30.2/SPRY domain as potency determinants of N-tropic murine leukemia virus restriction by human TRIM5alpha. *J Virol* 80 : 5631–5636, 2006.
 - 28) Forshey BM, Shi J, Aiken C : Structural requirements for recognition of the human immunodeficiency virus type 1 core during host restriction in owl monkey cells. *J Virol* 79 : 869–875, 2005.
 - 29) Dodding MP, Bock M, Yap MW, Stoye JP : Capsid processing requirements for abrogation of Fv1 and Ref1 restriction. *J Virol* 79 : 10571–10577, 2005.
 - 30) Sebastian S, Luban J : TRIM5alpha selectively binds a restriction-sensitive retroviral capsid. *Retrovirology* 2 : 40, 2005.
 - 31) Stremlau M, Perron M, Lee M, Li Y, Song B, Javanbakht H, Diaz-Griffero F, Anderson DJ, Sundquist WI, Sodroski J : Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5alpha restriction factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 5514–5519, 2006.
 - 32) Wu X, Anderson JL, Campbell EM, Joseph AM, Hope TJ : Proteasome inhibitors uncouple rhesus TRIM5alpha restriction of HIV-1 reverse transcription and infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 7465–7470, 2006.
 - 33) Anderson JL, Campbell EM, Wu X, Vandegraaff N, Engelman A, Hope TJ : Proteasome inhibition reveals that a functional preintegration complex intermediate can be generated during restriction by diverse TRIM5 proteins. *J Virol* 80 : 9754–9760, 2006.
 - 34) Shibata R, Kawamura M, Sakai H, Hayami M, Ishimoto A, Adachi A : Generation of a chimeric human and simian immunodeficiency virus infectious to monkey peripheral blood mononuclear cells. *J Virol* 65 : 3514–3520, 1991.
 - 35) Castro BA, Nepomuceno M, Lerche NW, Eichberg JW, Levy JA : Persistent infection of baboons and rhesus monkeys with different strains of HIV-2. *Virology* 184 : 219–226, 1991.
 - 36) Best S, Le Tissier P, Towers G, Stoye JP : Positional cloning of the mouse retrovirus restriction gene Fv1. *Nature* 382 : 826–829, 1996.
 - 37) Kozak CA, Chakraborti A : Single amino acid changes in the murine leukemia virus capsid protein gene define the target of Fv1 resistance. *Virology* 225 : 300–305, 1996.
 - 38) Towers G, Bock M, Martin S, Takeuchi Y, Stoye JP, Danos O : A conserved mechanism of retrovirus restriction in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 12295–12299, 2000.
 - 39) Towers GJ, Hatzioannou T, Cowan S, Goff SP, Luban J, Bieniasz PD : Cyclophilin A modulates the sensitivity of HIV-1 to host restriction factors. *Nat Med* 9 : 1138–1143, 2003.
 - 40) Mortuza GB, Haire LF, Stevens A, Smerdon SJ, Stoye JP, Taylor IA : High-resolution structure of a retroviral capsid hexameric amino-terminal domain. *Nature* 431 : 481–485, 2004.
 - 41) Newman RM, Hall L, Connole M, Chen GL, Sato S, Yuste E, Diehl W, Hunter E, Kaur A, Miller GM, John-

- son WE : Balancing selection and the evolution of functional polymorphism in Old World monkey TRIM5 α . *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 19134–19139, 2006.
- 42) Nakayama EE, Carpentier W, Costagliola D, Shioda T, Iwamoto A, Debre P, Yoshimura K, Autran B, Matsu-shita S, Theodorou I : Wild type and H43Y variant of human TRIM5 α show similar anti-human immunodeficiency virus type 1 activity both in vivo and in vitro. *Immunogenetics* 59 : 511–515, 2007.
- 43) Sawyer SL, Wu LI, Akey JM, Emerman M, Malik HS : High-frequency persistence of an impaired allele of the retroviral defense gene TRIM5 α in humans. *Curr Biol* 16 : 95–100, 2006.
- 44) Javanbakht H, An P, Gold B, Petersen DC, O’Huigin C, Nelson GW, O’Brien SJ, Kirk GD, Detels R, Buchbinder S, Donfield S, Shulenin S, Song B, Perron MJ, Stremlau M, Sodroski J, Dean M, Winkler C : Effects of human TRIM5 α polymorphisms on antiretroviral function and susceptibility to human immunodeficiency virus infection. *Virology* 354, 15–27. (2006).
- 45) Speelmon EC, Livingston-Rosanoff D, Li SS, Vu Q, Bui J, Geraghty DE, Zhao LP, McElrath MJ : Genetic association of the antiviral restriction factor TRIM5 α with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 80 : 2463–2471, 2006.
- 46) Goldschmidt V, Bleiber G, May M, Martinez R, Ortiz M, Telenti A : Role of common human TRIM5 α variants in HIV-1 disease progression. *Retrovirology* 3 : 54, 2006.
- 47) Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, Ndoye I, Redman M, Coll-Seck AM, Faye-Niang MA, Diop A, Kuypers JM, Critchlow CW, Respass R, Mullins JI, Kiviat NB : Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4⁺ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis* 185 : 905–914, 2002.
- 48) Ariyoshi K, Jaffar S, Alabi AS, Berry N, Schim van der Loeff M, Sabally S, N’Gom PT, Corrah T, Tedder R, Whittle H : Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. *Aids* 14 : 339–344, 2000.