

第24回日本エイズ学会シンポジウム記録

HIV-1 感染阻害因子

HIV-1 Restriction Factors

徳永 研三¹, 足立 昭夫², 高折 晃史³, 中山 英美⁴, 岩部 幸枝¹, 岩谷 靖雅⁵

Kenzo TOKUNAGA¹, Akio ADACHI², Akifumi TAKAORI³,
Emi NAKAYAMA⁴, Yukie IWABU¹, Yasumasa IWATANI⁵

¹国立感染症研究所感染病理部, ²徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部微生物病原学分野, ³京都大学大学院医学研究科内科学講座血液腫瘍内科学, ⁴大阪大学微生物病研究所感染機構研究部門ウイルス感染制御分野, ⁵国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

1. はじめに (徳永 研三)

近年、哺乳類細胞がレトロウイルスに対していくつかの強力な感染阻害因子を有していることが明らかになってきた。2000年代に入るまで、既知の感染阻害因子は、マウス細胞がマウス白血病ウイルスに対して有する Fv1¹⁾及び Fv4²⁾のみであったが、2002年に APOBEC3G³⁾が発見(当初 CEM15と命名)されて以来、2004年に TRIM5α⁴⁾、2008年に BST-2/tetherin⁵⁾、と続げざまに HIV-1 に対する感染阻害因子の存在が報告されてきた。これらのうち TRIM5α については、サル型のみが HIV-1 複製抑制活性を示し、ヒト型はその活性を持たない。一方、APOBEC3G 及び BST-2/tetherin はヒト型・サル型ともに抗 HIV-1 活性を有している。各 HIV-1 感染阻害因子の主な機能は以下の通りである。APOBEC3G: 逆転写の際に G→A 変異を頻発させることによりウイルスの複製を阻害する。TRIM5α (サル型): カプシドを標的として脱殻を過剰に促進させ結果的に逆転写を阻害する。BST-2/tetherin: ウイルス産生細胞においてウイルス粒子を細胞表面で繋ぎ止めることによりウイルス放出を抑制する。

ウイルス自身も、ヒト細胞が有する2つの HIV-1 感染阻害因子 (APOBEC3G 及び BST-2/tetherin) に対抗すべく、アクセサリ蛋白 Vif 及び Vpu をそれぞれ備えている。Vif はウイルス産生細胞において APOBEC3G をプロテアソーム分解することにより、APOBEC3G がウイルス粒子中に取り込まれるのを防ぐ役割を担っており、Vpu は BST-2/tetherin を細胞表面からダウンレギュレートすることによりウイルス粒子放出を回復させることが明らかになっている。

本稿は、これら HIV-1 感染阻害因子をテーマとした第24

回エイズ学会学術集会・シンポジウム4「Restriction Factor」における発表内容をまとめたものである。まずウイルス種特異性の決定要因としての宿主因子/ウイルス蛋白相互作用について、続いて発見年代順に3つの HIV-1 感染阻害因子について、各研究者の最新の研究成果及び今後の展望を概説する。

2. HIV-1 宿主域を規定する細胞因子とウイルス蛋白質 (足立 昭夫)

HIV-1 は宿主域が狭く、僅かにチンパンジーとヒトに感染・増殖可能で、ヒトのみにエイズを発症させる。実験動物として頻用されている小動物はもちろん、実験用霊長類であるカニクイザルやアカゲザル等のマカクザルでも増殖できない。HIV-1 のこの特徴的な狭い宿主域(種特異性)はウイルス発見直後から知られていたが、その機構については長期間不明であった。HIV-1 が持つ、この最も顕著かつ重要な特性の分子基盤の解明は HIV-1 基礎ウイルス学のハイライトであるとともに、ウイルス学の研究史に大きな足跡を残すこととなった。著者らを含む多くの研究者の精力的な研究により、近年、HIV-1 宿主域の分子機構の理解は飛躍的に進展した⁶⁾。

HIV-1 の種特異性は細胞表面上のウイルス受容体の有無ではなく、細胞内に存在する様々な抗ウイルス因子に起因している⁶⁻¹⁰⁾。アカゲザルより分離された SIVmac は宿主域が広く、多くのヒトおよびマカクザル細胞で効率良く増殖し、マカクザルにエイズを発症させる。HIV-1 と SIVmac のウイルス学的性状とその分子基盤の詳細な比較解析から、HIV-1 宿主域に關与するウイルスおよび細胞因子が次々に明らかにされた(表1)。HIV-1 Vif はヒト APOBEC3 蛋白質の抗ウイルス活性を中和するが、サル APOBEC3 蛋白質の活性は中和できないため、HIV-1 はサルの標的細胞において全く増殖できない。HIV-1 Gag-CA はヒト TRIM5α の抗ウイルス効果を回避するが、サル TRIM5α/TRIMCyp の効

著者連絡先: 徳永研三 (〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 国立感染症研究所)

2011年4月12日受付

表 1 HIV-1 の宿主域に関するウイルスおよび細胞因子

細胞蛋白質	相互作用する ウイルス蛋白質	メカニズム
APOBEC3 蛋白質群	Vif	ウイルスゲノム情報の攪乱
Cyclophilin A (CypA) および TRIM5 α /TRIMCyp	Gag-CA	感染初期過程 (ポストエントリー) の阻害
BST-2/tetherin	Vpu	ウイルス粒子放出の阻害
マクロファージ因子?	Vpx/Vpr?	脱殻/逆転写の阻害?

果は回避できず、HIV-1 の増殖はサル標的細胞において強く抑制される。さらに、CypA はサル細胞において抗ウイルス的に作用する。実際、著者らが構築した初期世代のマカクザル指向性 HIV-1 群は、基本構造として SIVmac の Vif を持ち Gag-CA の CypA 結合ループを SIVmac の配列に変換したもので、非効率的ではあるもののマカクザル細胞・個体での増殖能を獲得する。これらのウイルスの Gag-CA を適宜改変すると、サル TRIM5 α /TRIMCyp の抗ウイルス効果を相当程度回避できるようになり、サル細胞での増殖能が劇的に向上するようになる (論文投稿準備中)。著者らは、これまでの研究成果から、HIV-1 の宿主域には、まず第一に Vif が、ついで Gag-CA が寄与していると考えている。これらに比較すると、現存する HIV-1 の宿主域への関与という観点では、表 1 に示した他の因子の効果はより小さいのではないと思われる。著者らも HIV-1 Vpu がサル BST-2/tetherin に拮抗できないことは観察しているが、サル BST-2/tetherin に対抗できる Vpu であっても、そのウイルス増殖に及ぼす効果はそれほど大きくない。また、ごく最近その存在が認識されたマクロファージ中の抗ウイルス因子については、未同定であるため宿主域にどの程度関わっているかは今後の大きな研究課題であると言える。

著者らが究極の目標として進めているマカクザル指向性・病原性 HIV-1 の構築は、広範な基礎・臨床研究を目指したものである。この HIV-1 により、個体あるいは集団内におけるウイルスの変異、適応、進化や不明の点の多いアクセサリ蛋白質の個体内機能の実験的解析が可能となる。HIV-1 と宿主免疫系との闘いのダイナミズムも検証できるであろう。さらに、薬剤やワクチンの評価システムの最適化に結びつくことは言うまでもない。「ウイルス研究」の方向性を維持し続けることで、最終目標の達成に繋がっていきたいと思う。

3. APOBEC3G (高折 晃史)

近年の抗 HIV-1 宿主因子 (Restriction Factor) の同定は、従来の自然免疫、獲得免疫に対して、内在性免疫 (Intrinsic

Immunity) という新たな概念を生み出した。一方、ウイルスはこれらの宿主因子に対抗する手段を得ることによって、標的細胞内で複製することが可能であり、言い換えるとウイルス複製は、宿主因子/ウイルス蛋白質間の相互作用によって巧妙に調節されていることが明らかになった。本シンポジウムにおいては、それら宿主因子のさきがけとなって発見された APOBEC3G とウイルス蛋白質 Vif に関して、これまでに明らかになった点をまず振り返った。それらは、① APOBEC3G による抗 HIV-1 作用の分子機構、② Vif による APOBEC3G 中和作用の分子機構、③ APOBEC3G の発現調節、④ Vif/APOBEC3G の構造に関してである。その中で、近年、我々が明らかにした⑤ APOBEC3G/Vif の翻訳後修飾による機能調節に関して触れ^{11,12)}、そこから導き出されたわれわれの新たな知見を紹介した。

HIV-1 Vif の機能の本態は、抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3G をユビキチン-プロテアソーム経路を介して分解中和することである。一方、近年、Vif は感染細胞の細胞周期を G2 期に停止させる事が報告された^{13,14)} が、その分子機序やウイルス学的意義は不明のままである。我々は昨年度に、p53 の E3 リガーゼである MDM2 が Vif の E3 である事を報告した¹²⁾。Vif は、MDM の中央部に結合するが、同部位は、MDM2 による p53 の機能調節に重要な部位であり、Vif による p53 の機能調節に関してまず検討した。Vif は、p53 と結合し、MDM2 による p53 のユビキチン依存性分解を阻害し、さらに p53 の核内移行を促進することにより、p53 の転写活性を上げることを示した。さらに、Vif は、この p53 との機能的相互作用により、p53 依存性に細胞周期を G2 期に止めることを証明した。さらに、HXB-2 Vif がこの G2 期停止機能を有さないことより、G2 期停止に重要なアミノ酸残基を同定した。最後に HXB-2 Vif とのキメラ Vif を有する NL4-3 株を用いることにより、Vif により誘導される G2 期停止が、ウイルス複製を正に制御することを証明した (図 1)¹⁵⁾。本研究は、Vif の新規機能としての G2 期誘導の分子機序を明らかにしたのみならず、そのウイルス学的意義を初めて明らかにした極めて重要な研究であると考えられた。最後に、今後のこれら分子を標的とした新規抗

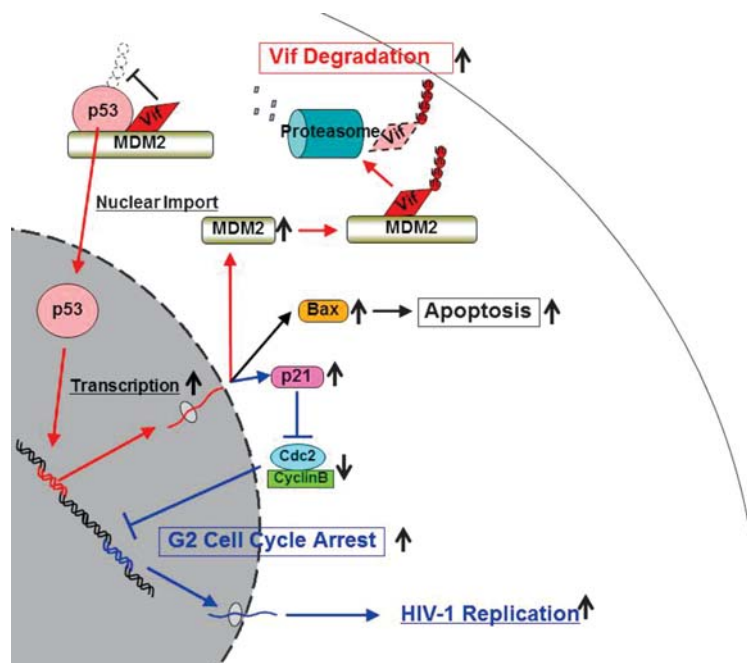


図 1 Vif は p53 依存性に G2 期停止を惹き起す

HIV-1 薬開発の未来に関して述べた。

4. TRIM5 α (中山 英美)

TRIM5 α は細胞内に侵入して来たウイルスのコア (カプシド多量体) を認識し破壊を誘導する HIV 感染抑制因子である。ユビキチン-プロテアソーム経路がこの過程に関与している。残念ながらサル TRIM5 α とは異なりヒト TRIM5 α には HIV-1 に対する感染抑制効果がほとんどない。我々はこれまでに、HIV-2 はカプシドの 119 番目のアミノ酸がプロリンからアラニンあるいはグルタミンに変異することで、ヒトおよびカニクイザル TRIM5 α による感染抑制を回避すること、西アフリカ HIV-2 感染者コホートにおいてカプシド 119 番目がプロリンのウイルスに感染している感染者は血中ウイルス量が低いことを明らかにしてきた¹⁶⁾。

本研究では、カニクイザルと近縁のアカゲザル TRIM5 α で同様に HIV-2 に対する感染抑制効果を調べた。その結果、アカゲザル TRIM5 α はカニクイザル TRIM5 α では感染を抑制できない HIV-2 株の感染をも抑制する事がわかった。アカゲザル TRIM5 α のどの領域がこの広範なウイルス抑制能を担っているのかを、アカゲザルとカニクイザルのキメラ及び変異 TRIM5 α を作製して調べた結果、C 末端側の PRYSPRY ドメインの variable region 1 (V1) 内にある 339 番目から 341 番目のアミノ酸配列 TFP が重要である事がわかった¹⁷⁾。興味深いことに、この種間ヴァリ

エーションは、アカゲザルの種内ヴァリエーションとしても存在し、TFP 配列を持つハプロタイプと、カニクイザルと同じ Q のハプロタイプがあることが明らかとなった。アカゲザルおよびカニクイザル TRIM5 α はどちらも、サル免疫不全ウイルス SIV に対する感染抑制効果は弱く、個体の感染防御には至らないためサル SIV 感染モデルが成立する。しかし、最近になって、SIVmac251 の感染サルにおける病態進行は、Q ハプロタイプの個体のほうが TFP ハプロタイプの個体よりも速いことが報告された¹⁸⁾。

一方、TRIM5 遺伝子にサイクロフィリン A (Cyp) 遺伝子がレトロトランスポゾンにより挿入され、融合タンパク質 TRIMCyp を発現するハプロタイプも知られている。我々はカニクイザルにおける TRIMCyp ハプロタイプの頻度を調べたところ、アカゲザルよりもはるかに高いことが判明した。カニクイザル TRIMCyp タンパク質は抗 HIV-1 効果を示さないという報告が 2008 年になされている¹⁹⁾が、我々が HSC-F 細胞から得た cDNA を基に発現させた TRIMCyp には強い抗 HIV-1 効果があった。TRIMCyp 内の CypA 部分の配列を比較したところ、前報の TRIMCyp (Mafa1) は 54 番目のアミノ酸がアルギニンなのに対し、HSC-F 細胞の持つ TRIMCyp (Mafa2) はヒスチジンであり、TRIMCyp を持つカニクイザル 61 頭の中では 54R は見つけることができなかったことから、大多数のカニクイザルの TRIMCyp (Mafa2) は抗 HIV-1 活性を持つと結論づけることができた。Cyp の 54 番目のアミノ酸はカプシドとの相互作用に

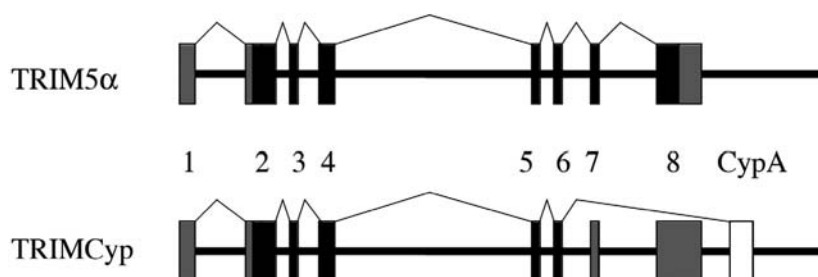


図 2 TRIM5 α および TRIMCyp 遺伝子

TRIM 遺伝子は 8 つのエクソンから成る。8 番目のエクソンが、カプシドの認識に重要な PRYSPRY ドメインをコードしている。旧世界ザルの TRIM5 遺伝子にサイクロフィリン A (CypA) のオープンリーディングフレームが完全に挿入された TRIMCyp 遺伝子から翻訳される mRNA は 7 番目と 8 番目のエクソンがスプライシングにより欠けており、PRYSPRY ドメインの代わりに CypA が融合したタンパク質が発現する。

表 2 TRIM5 遺伝子型と抗ウイルス効果

TRIM5		抗ウイルス効果			
種	遺伝子型	HIV-1	HIV-2		SIVmac
			119P ^c	119A/Q ^d	
アカゲザル	TFP	○	○	○	△
アカゲザル	Cyp ^a	×	○	○	○
アカゲザル	Q	○	○	×	×
カニクイザル	Q	○	○	×	×
カニクイザル	Cyp ^b	○	×	×	×

a: TRIMCyp のサイクロフィリン A 部分の 54, 66, 143 番目のアミノ酸に、それぞれヒスチジン, アスパラギン, グルタミン酸を持つ

b: TRIMCyp のサイクロフィリン A 部分の 54, 66, 143 番目のアミノ酸に、それぞれヒスチジン, アスパラギン酸, リジンを持つ

c: カプシドタンパク質の 119 番目のアミノ酸がプロリンの株

d: カプシドタンパク質の 119 番目のアミノ酸がアラニンあるいはグルタミンの株

○: 強い (感染防御可能) △: 弱い (感染防御はできないが発症遅延に寄与) ×: 無い (感染防御不能)

重要なアミノ酸であり、ヒスチジンからアルギニンへの置換によりカプシドとの結合活性が失われることは Towers らが証明した²⁰⁾。

本シンポジウムでは、サル TRIM5 遺伝子の様々な感染抑制効果を示すハプロタイプのうちの主なものを報告した。これまでにアカゲザル、カニクイザルを用いた SIV 感染モデルの利用およびサル指向性 HIV-1 の樹立の試みが行われてきたが、今後は個々の実験の目的に適した遺伝子型のサル個体を選ぶことが重要になると考えられる。

5. BST-2/tetherin (岩部 幸枝)

BST-2/tetherin (以下 BST-2) はウイルス粒子を細胞表面で繋ぎ止めることによりその放出を抑制する宿主因子として 2008 年に同定された 2 型膜蛋白である⁵⁾。その構造は特

殊で、中央部に位置する細胞外領域は N 末側の cytoplasmic tail (CT) に続く transmembrane (TM) 領域と C 末側の GPI anchor により 2 か所で膜に留まっている。一方、HIV-1 はその機能を阻害してウイルス粒子放出を促進させるべくアクセサリ蛋白 Vpu を備えている。本シンポジウムでは、BST-2 と Vpu が相互作用する際の両者の責任領域、BST-2 がウイルス粒子を繋ぎ止める際の立体配置、また Vpu が BST-2 をダウンレギュレーションする一連のメカニズムについて、我々の最新の知見を紹介した。

まず BST-2 と Vpu の相互作用における両者の責任領域の同定において、BST-2 同様に 2 型膜蛋白であるトランスフェリンレセプターとのキメラを作製し、Vpu との相互作用及び感受性について検討した。その結果 TM が BST-2 でない場合には Vpu との相互作用が認められず Vpu 非感

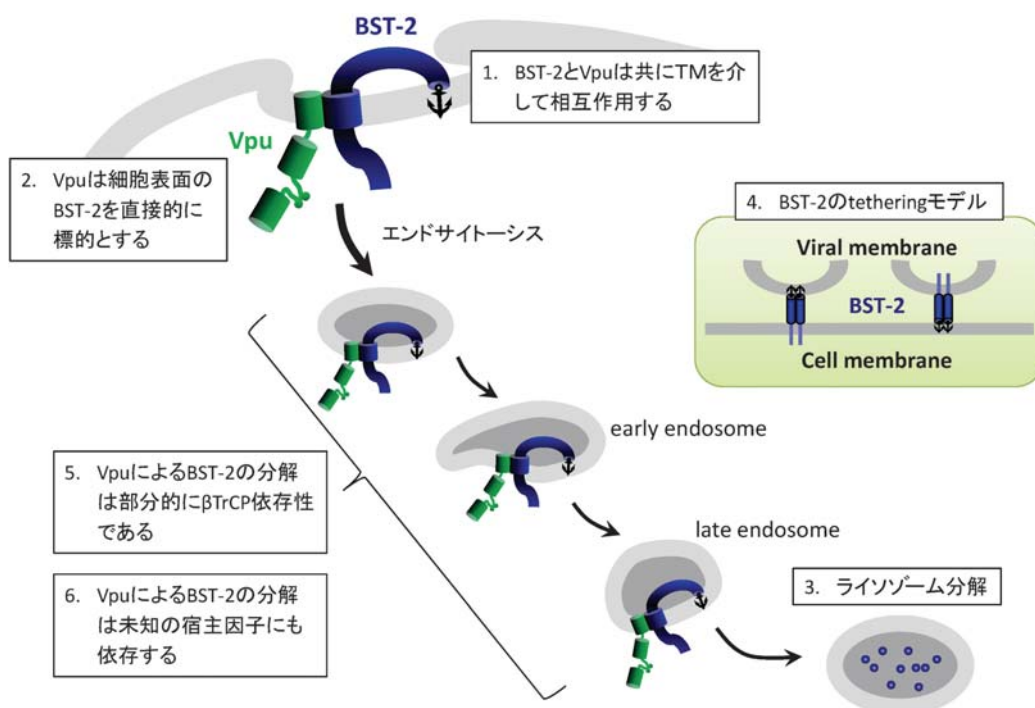


図 3 Vpu による BST-2 ダウンレギュレーションの模式図と BST-2 の tethering モデル (文献²⁴⁾より改変)

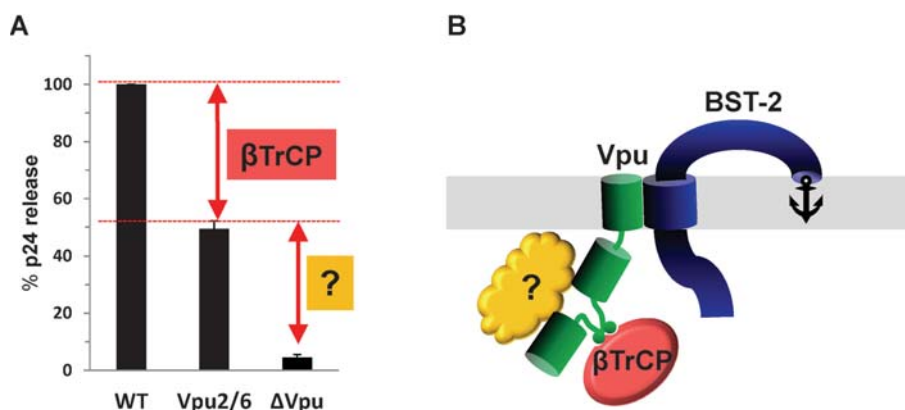


図 4 Vpu による BST-2 の機能阻害に関する cofactor の必要性
 A) BST-2 発現細胞へ野生型 (WT), β TrCP 結合不全型 (Vpu2/6) 及び Vpu 欠損型 (Δ Vpu) HIV-1 を感染させ、上清中の p24 量を比較したもの。
 B) Vpu による BST-2 の機能阻害に関する cofactor の結合模式図

受性となった。また CT 欠損 Vpu, 及び TM を CD4 の TM に置換した CD4tmVpu 変異体を作製し, BST-2 との相互作用について検討したところ, 両者とも相互作用が認められなかった。これらのことから両者がともに TM 領域を介して相互作用することが明らかになった²¹⁾ (図 3-1)。

次に Vpu が標的とする BST-2 の細胞内領域については, これまでに, 細胞表面にある BST-2 が生理的なエンドサイトーシスを受けた後に初期エンドソーム中の BST-2 を

Vpu が標的とする場合²²⁾, もしくは細胞表面に向かう途中の ER やトランスゴルジネットワークにある BST-2 を Vpu が標的とする場合²³⁾ が報告されていた。しかし我々は, エンドサイトーシス不全 BST-2 変異体及び Vpu 共発現細胞において, 37°C で 10 分間 BST-2 に対する抗体を反応させた後にライソゾーム阻害剤存在下で培養することで, 細胞表面で検出された BST-2 が細胞内に取り込まれ, BST-2 が Vpu と共にライソゾームに存在することを確認した。

この実験結果より、Vpuが細胞表面のBST-2を直接標的としてエンドサイトーシスを誘導し、最終的にライソゾーム分解にまで導くことを証明した²⁴⁾(図3-2, -3)。

次に、ウイルス粒子を繋ぎ止める際のBST-2の立体配置について検討するため、N末側またはC末側のどちらか一方が膜に突き刺さるBST-2変異体を作製し、ウイルス産生量を比較したところ、両変異体ともBST-2のない場合と同程度のウイルス産生量が得られ、ウイルス粒子のtethering機能を完全に失っていた。このことからBST-2がウイルス粒子を繋ぎ止めるためにはTM領域及びGPI anchorが細胞側とウイルス側の膜を架橋するという特殊な立体配置が重要であることが明らかになった²¹⁾(図3-4)。

またVpuによるCD4分解と同様に、BST-2はVpuのCTに位置する52/56番目のリン酸化セリンを介してユビキチン複合体構成蛋白 β TrCPと相互作用することを明らかにした²¹⁾。しかしBST-2発現細胞へ β TrCP結合不全型HIV-1を感染させると、ウイルス産生量は野生型と比較し1/2程度に減少しただけで、依然1/2程度BST-2の抑制活性を維持していたことから(図4A)、VpuによるBST-2の機能阻害に関して β TrCP依存性は部分的であることを報告した²¹⁾(図3-5)。この結果は、 β TrCP以外にVpuのCTに結合する宿主因子がBST-2の分解に必要な可能性を示唆している(図3-6, 図4B)。そこで我々はVpuのcofactorの同定を試みるべく、 β TrCP結合不全Vpu変異体及びBST-2共発現細胞におけるBST-2側での免疫沈降法を行った。その結果、特異的な約80kDaの蛋白が得られ、プロテオーム解析により4種類の候補蛋白が同定された。その中に実際Vpuと相互作用する蛋白が含まれていたが、siRNAによるノックダウン実験の結果、BST-2機能阻害に関与するVpuのcofactorではないことが分かった。そこで新たにVpu側によるプルダウン法を行った後に二次元電気泳動を行ったところ、特異的なスポットを複数検出することができた。現在、これらについて解析を進めているところである。

6. おわりに (岩谷 靖雅)

本シンポジウムで取り上げられた宿主因子APOBEC3G, TRIM5 α , Tetherinは、近年、HIV/SIV研究において注目され、世界的にも精力的な研究が行われている。その理由として、HIV/SIVが如何に種の壁を超えて伝播したのかという疑問を解くカギであるとともに、HIV感染症の病態進行との関連性の解明や新規治療薬開発につながる応用研究にもつながる可能性が高い研究分野であるからと考えられる。現在では、HIV/SIVは、これら宿主制御因子から逃れるために、ウイルス遺伝子産物(Vif, CA, Vpu, Nef)を巧みに利用することは明らかになっている。しかし、これらの

成果は、「ウイルス遺伝子産物(Vif, CA, Vpuなど)の各機能は宿主細胞種に依存し、宿主因子が関与する」という1990年代に相次いで足立らによって報告された研究成果が基盤となっている。つまり、「宿主因子の関与」の報告から10年余りの地道な研究が継続され、宿主因子の発見とメカニズム解析に至っている。各宿主因子において、分子基盤に基づくウイルス制御機序はまだ明らかになっておらず、今後、地道で継続的な研究が求められる。さらに、宿主因子を考慮したモデル動物・HIV感染系の開発には長期的な戦略が必要である。また、本シンポジストの研究発表から、新たなコファクターを加味した分子機序が示され、今後の新たな展開が期待される。

文 献

- 1) Lilly F : Susceptibility to two strains of Friend leukemia virus in mice. *Science* 155, 461-462, 1967.
- 2) Kai K, Ikeda H, Yuasa Y, Suzuki S, Odaka T : Mouse strain resistant to N-, B-, and NB-tropic murine leukemia viruses. *J Virol* 20 : 436-440, 1976.
- 3) Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH : Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 418 : 646-650, 2002.
- 4) 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.
- 5) Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD : Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451 : 425-430, 2008.
- 6) Nomaguchi M, Doi N, Kamada K, Adachi A : Species barrier of HIV-1 and its jumping by virus engineering. *Rev Med Virol* 18 : 261-275, 2008.
- 7) Huthoff H, Towers GJ : Restriction of retroviral replication by APOBEC3G/F and TRIM5 α . *Trends Microbiol* 16 : 612-619, 2008.
- 8) Malim MH, Emerman M : HIV-1 accessory proteins—ensuring viral survival in a hostile environment. *Cell Host Microbe* 3 : 388-398, 2008.
- 9) Kirchhoff F : Immune evasion and counteraction of restriction factors by HIV-1 and other primate lentiviruses. *Cell Host Microbe* 8 : 55-67, 2010.
- 10) Fujita M, Otsuka M, Nomaguchi M, Adachi A : Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins : the current view of their virological functions. *Rev Med Virol* 20 : 68-76, 2010.
- 11) Shirakawa K, Takaori-kondo A, Yokoyama M, Izumi T, Matsui M, Io K, Sato T, Sato H, Uchiyama T : Phosphory-

- lation of APOBEC3G by protein kinase A regulates its interaction with HIV-1 Vif. *Nat Struct Mol Biol* 15 : 1184–1191, 2008.
- 12) Izumi T, Takaori-kondo A, Shirakawa K, Higashitsuji H, Itoh K, Io K, Matsui M, Iwai K, Kondoh H, Sato T, Tomonaga M, Ikeda S, Akari H, Koyanagi Y, Fujita J, Uchiyama T : MDM2 is a novel E3 ligase for HIV-1 Vif. *Retrovirology* 6 : 1, 2009.
 - 13) Sakai K, Dimas J, Lenardo MJ : The Vif and Vpr accessory proteins independently cause HIV-1-induced T cell cytopathicity and cell cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 3369–3374, 2006.
 - 14) Wang J, Shackelford JM, Casella CR, Shivers DK, Rapaport EL, Liu B, Yu X-F, Finkel TH : The Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells. *Virology* 359 : 243–252, 2007.
 - 15) Izumi T, Io K, Matsui M, Shirakawa K, Shinohara M, Nagai Y, Kawahara M, Kobayashi Mi, Kondoh H, Misawa N, Koyanagi Y, Uchiyama T, Takaori-Kondo A : HIV-1 Vif interacts with TP53 to induce G2 cell cycle arrest and positively regulate viral replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 : 20798–20803, 2010.
 - 16) Nakayama EE, Shioda T : Anti-retroviral activity of TRIM5alpha. *Rev Med Virol* 20 : 77–92, 2010.
 - 17) Kono K, Song H, Shingai Y *et al* : Comparison of anti-viral activity of rhesus monkey and cynomolgus monkey TRIM5alphas against human immunodeficiency virus type 2 infection. *Virology* 373 : 447–456, 2008.
 - 18) Lim SY, Rogers T, Chan T *et al* : TRIM5alpha modulates immunodeficiency virus control in rhesus monkeys. *PLoS Pathog* 6 : e1000738, 2010.
 - 19) Brennan G, Kozyrev Y, Hu SL : TRIMCyp expression in Old World primates *Macaca nemestrina* and *Macaca fascicularis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 : 3569–3574, 2008.
 - 20) Ylinen LM, Price AJ, Rasaiyaah J *et al* : Conformational adaptation of Asian macaque TRIMCyp directs lineage specific antiviral activity. *PLoS Pathog* 6 : e1001062, 2010.
 - 21) Iwabu Y, Fujita H, Kinomoto M, Kaneko K, Ishizaka Y, Tanaka Y, Sata T, Tokunaga K : HIV-1 accessory protein Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin through transmembrane interactions leading to lysosomes. *J Biol Chem* 284 : 35060–35072, 2009.
 - 22) Mitchell RS, Katsura C, Skasko MA, Fitzpatrick K, Lau D, Ruiz A, Stephens EB, Margottin-Goguet F, Benarous R, Guatelli JC : Vpu antagonizes BST-2-mediated restriction of HIV-1 release via β -TrCP and endo-lysosomal trafficking. *PLoS Pathog* 5 : 1000450, 2009.
 - 23) Dube M, Roy BB, Guiot-Guillain P, Binette J, Mercier J, Chiasson A, Cohen EA : Antagonism of tetherin restriction of HIV-1 release by Vpu involves binding and sequestration of the restriction factor in a perinuclear compartment. *PLoS Pathog* 8 : 1000856, 2010.
 - 24) Iwabu Y, Fujita H, Tanaka Y, Sata T, Tokunaga K : Direct internalization of cell-surface BST-2/tetherin by the HIV-1 accessory protein Vpu. *Commun Integr Biol* 3 : 366–369, 2010.