

特集：HIV と闘う宿主防御因子

HIV 感染抑制因子 TRIM5 α TRIM5 α as an HIV Restriction Factor

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

ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1) は宿主域が非常に狭く、アカゲザルやカニクイザルなどの実験動物として広く用いられているサル類には感染できない。HIV-1 はサル細胞に侵入することはできるが、その後の逆転写の過程が効率よく進行せず、感染の成立には至らない。2004年2月にアカゲザル TRIM5 α が HIV-1 に対する感染抵抗性因子として報告されてから早くも8年が過ぎた。その間に、さまざまな宿主 (ヒトを含んだ霊長類) 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解析から TRIM5 α とウイルスカプシドとの相互作用の理解が進んだ。また、TRIM5 遺伝子にはサイクロフィリン A がレトロトランスポゾンによって挿入されている変異が知られている。本稿ではサル TRIM5 α と TRIMCyp に関する最近の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 PRYSPRY 領域を持つ α -isoform を指す (図1)。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、チンパンジーやゴリラなどの類人猿、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ザルやリスザルなどの新世界ザル^{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)}。イヌにおいては pseudogene 化しており、ネコの TRIM5 遺伝子はレトロトランスポゾンにより破壊されており PRYSPRY 領域を持つ α -isoform は発現しない。RING 領域は E3 ユビキチンリガーゼによ

く見られる配列で、TRIM5 α は自己ユビキチン化能を有し、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¹¹⁾。Coiled-coil 領域は多量体形成に関わり、TRIM5 α は多量体を形成してはじめて活性を持つ^{12~14)}。B-box2 領域の役割はしばらく不明であったが、最近では coiled-coil を介して形成された多量体が、さらに B-box2 領域を介して格子状の大きな多量体を形成して細胞内に侵入してきたコアを包み込むモデルが提唱されている¹⁵⁾。単量体のカプシドと TRIM5 α の結合は弱いため、六量体が連なって形成されるコア表面の構造を鋳型に TRIM5 α も多量体を形成して安定した結合を保つと考えられている (図1)。

ウイルスと相互作用する TRIM5 α 側の領域

TRIM5 α の配列には動物種間に大きな多様性があり阻害できるウイルス種も異なる^{2~8, 16~21)}。たとえばアカゲザル 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 の感染をきわ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 (図2)²²⁾。われわれは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、SIVmac239 を阻害できないカニクイザル由来 TRIM5 α とのキメラ TRIM5 α を作製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末端側17アミノ酸の計37アミノ酸の領域で、 α -isoform が特異的に持つ PRYSPRY 領域のN末端部分の多様性に富む領域 (variable region 1; V1 領域) に相当した⁷⁾。アカゲザルとヒトの TRIM5 α のキメラを作製したグループは複数あり、ほぼ同時に HIV-1 感染阻害に重要なアミノ酸が V1 領域にあることが指摘された^{13, 23~25)}。また、ヒト免疫不全ウイルス2型 (HIV-2) の場合は、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) の株と、カ

著者連絡先：塩田達雄 (〒565-0871 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)

2011年12月14日受付

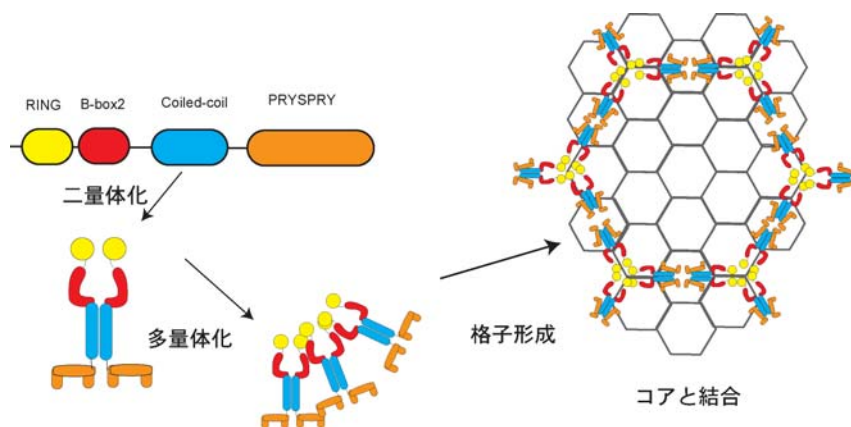


図 1 多量体化した TRIM5 α とカプシド六量体格子モデル

TRIM5 α の RING, B-box2, Coiled-coil, PRYSPRY領域をそれぞれ、黄色、赤、青、オレンジで示す。Coiled-coil領域を介した二量体は、B-box2領域を介して多量体を形成し、PRYSPRY領域を介してコア(図右の六角形1つがカプシド六量体を表す)と結合すると考えられている。

| | | TRIM5 α による感染抑制 | | | | | | |
|----------------|--------------------|------------------------|-------|-----|-------|--------|-------|-------|
| | | HIV-1 | HIV-2 | | SIVsm | SIVmac | N-MLV | B-MLV |
| | | | P | Q/A | | | | |
| TRIM5 α | ヒト | 無し | 弱い | 無し | 不明 | 無し | 有り | 無し |
| | アカゲザル (TFP) | 有り | 有り | 有り | 有り | 無し | 弱い | 無し |
| | アカゲザル (Q) | 有り | 有り | 無し | 無し | 無し | 無し | 無し |
| | カニクイザル | 有り | 有り | 無し | 不明 | 無し | 不明 | 不明 |
| | アフリカモドリザル (CV1) | 有り | 有り | 有り | 不明 | 有り | 有り | 無し |
| | アフリカモドリザル (Vero) | 有り | 有り | 不明 | 不明 | 無し | 有り | 無し |
| TRIMCyp | ヨザル (TRIMCyp) | 有り | 不明 | 不明 | 不明 | 無し | 無し | 無し |
| | ブタオザル (TRIMCyp) | 無し | 有り | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 |
| | アカゲザル (TRIMCyp) | 無し | 有り | 有り | 有り | 無し | 無し | 無し |
| | カニクイザル (TRIMCypDK) | 有り | 弱い | 弱い | 不明 | 無し | 不明 | 不明 |
| | カニクイザル (TRIMCypNE) | 無し | 有り | 有り | 不明 | 無し | 不明 | 不明 |

図 2 TRIM5 α および TRIMCyp による感染抑制とウイルス種特異性

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) 株が存在するが、アカゲザル TRIM5 α はカニクイザル TRIM5 α が感染抑制できない株も抑制できる。その責任領域はアカゲザル TRIM5 α のやはり PRYSPRY領域の V1領域の339番目から341番目の3アミノ酸スレオニン、フェニルアラニン、プロリン (TFP)であることをわれわれは明らかにした²¹⁾。これらのことから V1領域がウイルスとの相互作用の中心であることは明確であるが、より詳細な結合様式の理解のためには PRYSPRY領域の3次元構造解析が不可欠である。しかし、TRIM5 α は分解されやすい蛋白質である上に、2次元構造予測から V1領域は大きなループを形成すると考えられ、結晶構造解析は現在のところ誰も成功していない。

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現在2つの経路が考えられている (図3)。1つは RING領域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 は自己ユビキチン化能を有すること、RINGとB-box2領域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、等の知見から 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¹¹⁾。Sodroskiらは感染細胞の細胞融解液から超遠心により50%蔗糖溶液を通過して沈殿す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%蔗糖溶液を通過して沈殿してくるコアが TRIM5 α の発現により減少/消失し、上清に残る単量体カプシド蛋白質が増加することから、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²⁶⁾。

もう一つは「プロテアソーム非依存的経路」と呼ばれる。アカゲザル TRIM5 α の存在下ではウイルス初期逆転写産物量の低下が観察される¹⁾が、プロテアソーム阻害剤を添加しても、あるいは TRIM5 α の RING領域に自己ユビキチン化能を欠失させる変異を導入しても、依然として HIV-1の感染は成立しないのでプロテアソームを介さない感染阻害のメカニズムも存在すると考えられた。逆転写の各段階を追って詳細に解析した結果、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加してくるが、逆転写産物の核内への移行がアカゲザル TRIM5 α に

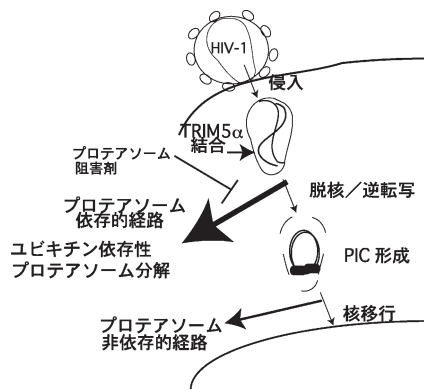


図 3 プロテアソーム依存的経路とプロテアソーム非依存的経路

左方向への矢印はアカゲザル TRIM5 α の HIV-1に対する感染阻害経路を示す。

PIC (Pre-integration complex) は逆転写反応により形成された二本鎖 DNA ウイルスゲノムとインテグラーゼおよび核移行に必要な宿主由来タンパク質からなると考えられている。

よって阻害されていた^{27, 28)}。一方、アフリカミドリザル TRIM5 α が SIVmac239 の感染を阻害する場合には、アフリカミドリザル TRIM5 α の RING 領域への変異導入により SIVmac239 感染阻害効果が完全に失われ、プロテアソーム阻害剤の添加によっても SIVmac239 の感染が成立することになることから、プロテアソーム経路のみに依存していることをわれわれは示した²⁹⁾。さらに Sodroski らのグループは、アフリカミドリザルの中でも Vero 細胞由来の TRIM5 α は、われわれが用いていた CV1 細胞由来の TRIM5 α とは異なり、抗 HIV-1 効果はあっても抗 SIVmac 効果を持たないことを示していたが、その責任領域は RING 領域にあり、「プロテアソーム非依存的経路」がアフリカミドリザルと SIVmac の組み合わせでは働かないことを彼らも示唆することになった³⁰⁾。では「プロテアソーム非依存的経路」の実体は何だろうか？ カプシドとヌクレオカプシドの融合蛋白質を架橋するとコアを模したチューブ状の構造物を試験管内で形成させることができる。そこへ精製したアカゲザル TRIM5 α 蛋白質（ただし自己分解を避け大量発現を可能にするために RING 領域は近縁の TRIM21 のものと置換してある）を加えると、他に細胞成分が添加されなくてもチューブ構造に亀裂が入ることが電子顕微鏡下で観察されている^{31, 32)}。この亀裂は PRYSPRY 領域を欠損した TRIM5 蛋白質の添加では見られないことから、「プロテアソーム非依存的経路」は PRYSPRY 領域とコアの直接作用によるコアの分解で核移

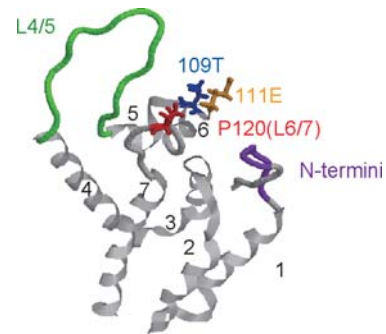


図 4 HIV-2 カプシド蛋白質 (N 末端半分) の 3 次元構造モデル

HIV-2カプシド蛋白質の α ヘリックスは 1~7 の番号で示した。TRIM5 α との相互作用が推測される部分に色付けた。「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、「N-termini」は N 末端部分を示す。109 番目、111 番目、120 番目のアミノ酸の側鎖をそれぞれ青、オレンジ、赤で示す。

行に必要な要素を失わせてしまうことではないかとわれわれは想像している。しかし、その実体を掴むためには更なる研究が必要である。

TRIM5 α と相互作用するウイルス側の領域

TRIM5 α と相互作用するのは、カプシド蛋白質の中のどの領域だろうか？ 前述したように、カニクイザル TRIM5 α に対する感受性は HIV-2 の株によって異なる。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、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 (Q) 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 に完全な耐性を示し¹⁹⁾、TRIM5 α 感受性はカプシドの 1 アミノ酸で決まっているかのように思えた。120 番目のアミノ酸はカプシドの N 末端から数えて 6 番目と 7 番目の α ヘリックスの間のループ (L6/7) 内に位置する。しかし、アカゲザル TRIM5 α に感受性の HIV-2 と耐性の SIVmac239 の比較からは、L6/7 に加えてカプシドの N 末端のループ、4 番目と 5 番目の α ヘリックスの間のループ (L4/5)、6 番目の α ヘリックスもアカゲザル TRIM5 α と相互作用していると考えられた (図 4)³³⁾。さらに 120 番目のアミノ酸変異が HIV-2 カプシド 3 次元構造へ及ぼす影響をコンピュータでシミュレーションすると、L6/7 内の 120 番目

のアミノ酸置換が3次元構造上隣接するL4/5の構造変化を二つのループ間の水素結合を介して引き起こす可能性が示唆された³⁴。また、サルに感染可能なHIV-1の作成を目指して、HIV-1のL4/5とL6/7をSIVmac239のものに置換しても、カニクイザルTRIM5 α に完全耐性にはならなかった³⁵。以上の結果から、TRIM5 α はカプシドのL4/5とL6/7を中心とした表面の立体構造全体を認識しているのだろうとわれわれは現在では想像している。

アカゲザルTRIM5 α の遺伝子多型とTRIMCyp

アカゲザルのTRIM5 α には種内の遺伝子多型が報告されており³⁶、上述のカニクイザルTRIM5 α が感染抑制できないHIV-2をも抑制する339番目から341番目の3アミノ酸TFPを持つ遺伝子と、カニクイザルと同じ1アミノ酸のQを持つ対立遺伝子が存在する³⁷。SIVmacはsooty mangabey由来SIVsmがアカゲザル個体内での増殖に適応した株と考えられている。SIVmac株はTFP、Qどちらの遺伝子を持つアカゲザルでも感染できるが、SIVsmを感染に用いる場合は、Qの遺伝子を持つ個体のほうがTFPの遺伝子を持つ個体よりも明らかに病態進行速度が速いことが複数のサル感染実験をretrospectiveに解析し直して判明している³⁸⁻⁴¹。話を複雑にするのは、アカゲザル、カニクイザルのTRIM5遺伝子にはサイクロフィリンA (CypA)の翻訳領域が丸々すっぽり挿入された、TRIMCyp遺伝子も存在することである(図5)⁴²⁻⁴⁴。当初、TRIMCypは新世界ザルの一種owl monkey(ヨザル)で報告され^{45, 46}、次に旧世界ザル(アカゲザル、カニクイザル、ブタオザル)でも報告された。ヨザルの場合、CypAの挿入はTRIM5遺伝子のエクソン7と8の間にあり、いっぽう旧世界ザルの場合は、エクソン8の後ろにあることから、同じCypAの挿入が、まったく独立して2回、生じたと考えられる。旧世界ザル3種には共通してエクソン7のsplicing acceptor部位の一塩基変異も同時に生じており^{47, 48}、エクソン7とPRYSPYR領域をコードするエクソン8を欠くmRNAから、RING, B-box2, Coiled-coilにPRYSPYR領域の代わりにCypAが融合したTRIMCyp蛋白質が翻訳される。アカゲザル、カニクイザルどちらのTRIMCypもSIVmac239の感染は阻害できないが、アカゲザルのTRIMCypはHIV-2とSIVsmの感染を阻害する^{47, 49, 50}(図2)ので、今後、SIVsm株をアカゲザルに攻撃接種する場合は、サル個体の遺伝子解析が必須である。

TRIMCypのCypA部分には種特異的な変異が生じており、カニクイザルのTRIMCypはHIV-1の感染を阻害するが、HIV-2の感染阻害効果は弱い(図2)。われわれはフィリピン、マレーシア、インドネシア産のカニクイザル77頭のTRIM5遺伝子の解析を行ったところ、TRIMCypの頻

度は、フィリピンで86%、マレーシアで54%、インドネシアで38%と地域差が見られ、ミャンマー産で約20%、中国産では検出されないと報告されているアカゲザルと比較して、カニクイザルではTRIMCyp遺伝子がむしろ優勢であることがわかった。さらに詳しくカニクイザルTRIM5遺伝子を調べると、TRIMCyp遺伝子を持たない12個体ではPRYSPRY領域の339番目に多型は見られなかったが、TRIMCyp遺伝子を持つ64個体ではTRIMCypのCypA部分の配列に、66番目のアミノ酸がアスパラギン酸(D)でかつ143番目がリジン(K)のDKハプロタイプと、66番目のアミノ酸がアスパラギン(N)でかつ143番目がグルタミン酸(E)のNEハプロタイプの2つのハプロタイプが存在することが明らかになった(図5)。また、NEハプロタイプの頻度はどの地域においても、TRIMCyp遺伝子の10%程度存在していた⁵⁰。NEハプロタイプのTRIMCypはアカゲザルTRIMCypと同様に、HIV-1よりもむしろHIV-2の感染を強く阻害する(図2)。興味深いことに、7個体のTRIMCyp遺伝子のsplicingにより翻訳されないエクソン8の配列を調べたところ、いずれもPRYSPRY領域の339番目に相当するアミノ酸はQで、報告されているアカゲザルのTRIMCyp遺伝子の対応する領域の構造と酷似しており、CypAの挿入はカニクイザルとアカゲザルが分岐する前に生じていたと想像される。いっぽう、ブタオザルのTRIMCyp遺伝子もアカゲザルのTRIMCyp遺伝子もいずれもNEハプロタイプであることから、カニクイザルでは頻度が少ないNEハプロタイプのほうが祖先配列かもしれない。ブタオザルではほとんどの個体がTRIMCyp遺伝子を持っていると報告されている^{48, 51}。アカゲザルにおいては逆にTRIMCypの頻度は低く前述のとおり α -isoformを持つPRYSPRY領域にQあるいはTFPの多型が生じている(図5)。カニクイザルはPRYSPRY領域の339番目のアミノ酸はQのまま、TRIMCypの頻度が増え、さらにDKハプロタイプが存在する。DKハプロタイプをカニクイザルだけが獲得したのか、それとも共通祖先ですでに生じた多型をカニクイザルだけが現代に至るまで保持し続けているのかは不明であるが、3つのマカク属のサルが異なるTRIM5遺伝子多型を持つこと理由は、TRIM5遺伝子が抗レトロウイルス因子として、それぞれのサル種が過去に遭遇した病原レトロウイルス等の何らかの環境因子に合わせて進化してきた結果と考えられる。

おわりに

HIV-1の宿主域が非常に狭く、実験に用いることが可能なアカゲザル、カニクイザルに感染しない事実は、HIV-1のGagを標的とした感染予防ワクチン候補の効果をサル

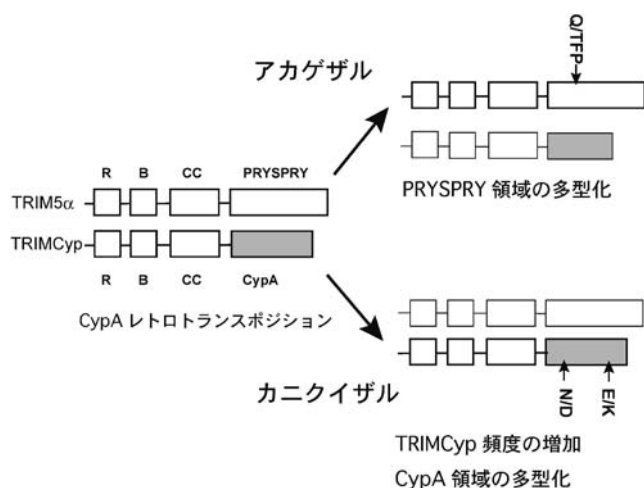


図 5 アカゲザルおよびカニクイザル *TRIM5* 遺伝子の進化

Q/TFPはアカゲザル *TRIM5α* の 339番目のアミノ酸の多型を、N/D、E/Kはそれぞれカニクイザル *TRIMCyp* の CypA配列のメチオニンから数えて 66番目と 143番目のアミノ酸の多型を示す。

で確かめることが理論的に不可能であることを意味する。そのためワクチン効果の検定にヒトでの大規模治験を行わざるを得ないため、多くの候補を試すことができず、ワクチン開発の大きな障害の一つとなっている。サル *TRIM5α* は HIV と闘う宿主因子であるが、サルに感染可能な HIV-1 を作製するには、サル *TRIM5α* や *TRIMCyp* による感染抑制を乗り越える必要がある。いっぽうで、ヒト *TRIM5α* は残念ながら HIV-1 と闘う宿主因子としては非力である。その理由は PRYSPRY 領域のわずかなアミノ酸の違いゆえに HIV-1 のコアに結合できないためであり、ヒト *TRIM5α* も強力な抗 N-MLV 活性は持っていることから、もし、ヒト *TRIM5α* と HIV-1 の結合を仲立ちするような低分子化合物が見つければ、それは新しい治療薬となる可能性を秘めている。

謝辞

本稿を執筆する機会を賜りました。日本医科大学医学部微生物学・免疫学教室の高橋秀実教授に感謝します。カニクイザルの *TRIM5* 遺伝子解析は元基盤研霊長類医学研究センター・現京都大学霊長類研究所の明里宏文教授、齊藤 暁博士との共同研究です。

文 献

- 1) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J : The cytoplasmic body component *TRIM5α* restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427 : 848-853, 2004.
- 2) Hatzioannou T, Perez-Caballero D, Yang A, Cowan S, Bienias PD : Retrovirus resistance factors Ref1 and Lv1 are species-specific variants of *TRIM5α*. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 10774-10779, 2004.
- 3) Keckesova Z, Ylinen LM, Towers GJ : The human and African green monkey *TRIM5α* genes encode Ref1 and Lv1 retroviral restriction factor activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 10780-10785, 2004.
- 4) Perron MJ, Stremlau M, Song B, Ulm W, Mulligan RC, Sodroski J : *TRIM5α* mediates the postentry block to N-tropic murine leukemia viruses in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 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 *TRIM5α* 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 *TRIM5α* 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 *TRIM5α* 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 *TRIM5α* 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 USA* 103 : 7454-7459, 2006.
- 10) Ylinen LM, Keckesova Z, Webb BL, Gifford RJ, Smith TP, Towers GJ : Isolation of an active Lv1 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) 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.
- 12) 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.
- 13) Perez-Caballero D, Hatzioannou 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.
- 14) 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.
- 15) Ganser-Pornillos BK, Chandrasekaran V, Pornillos O, Sodroski JG, Sundquist WI, Yeager M : Hexagonal assembly of a restricting TRIM5 α protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 : 534–539, 2011.
- 16) Yap MW, Nisole S, Lynch C, Stoye JP : Trim5 α protein restricts both HIV-1 and murine leukemia virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 10786–10791, 2004.
- 17) Saenz DT, Teo W, Olsen JC, Poeschla EM : Restriction of feline immunodeficiency virus by Ref1, Lv1, and primate TRIM5 α proteins. *J Virol* 79 : 15175–15188, 2005.
- 18) Kaiser SM, Malik HS, Emerman M : Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5 α antiviral protein. *Science* 316 : 1756–1758, 2007.
- 19) 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 TRIM5 α . *J Virol* 81 : 7280–7285, 2007.
- 20) Ylinen LM, Keckesova Z, Wilson SJ, Ranasinghe S, Towers GJ : Differential restriction of human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVmac by TRIM5 α alleles. *J Virol* 79 : 11580–11587, 2005.
- 21) Kono K, Song H, Shingai Y, Shioda T, Nakayama EE : Comparison of anti-viral activity of rhesus monkey and cynomolgus monkey TRIM5 α against human immunodeficiency virus type 2 infection. *Virology* 373 : 447–456, 2008.
- 22) Nakayama EE, Shioda T : Anti-retroviral activity of TRIM5 α . *Rev Med Virol* 20 : 77–92, 2010.
- 23) Sawyer SL, Wu LI, Emerman M, Malik HS : Positive selection of primate TRIM5 α identifies a critical species-specific retroviral restriction domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 2832–2837, 2005.
- 24) Yap MW, Nisole S, Stoye JP : A single amino acid change in the SPRY domain of human Trim5 α leads to HIV-1 restriction. *Curr Biol* 15 : 73–78, 2005.
- 25) Stremlau M, Perron M, Welikala S, Sodroski J : Species-specific variation in the B30.2 (SPRY) domain of TRIM5 α determines the potency of human immunodeficiency virus restriction. *J Virol* 79 : 3139–3145, 2005.
- 26) 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 TRIM5 α restriction factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 5514–5519, 2006.
- 27) Wu X, Anderson JL, Campbell EM, Joseph AM, Hope TJ : Proteasome inhibitors uncouple rhesus TRIM5 α restriction of HIV-1 reverse transcription and infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 7465–7470, 2006.
- 28) 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.
- 29) Maegawa H, Miyamoto T, Sakuragi J, Shioda T, Nakayama EE : Contribution of RING domain to retrovirus restriction by TRIM5 α depends on combination of host and virus. *Virology* 399 : 212–220, 2010.
- 30) Kim J, Tipper C, Sodroski J : Role of TRIM5 α RING domain E3 ubiquitin ligase activity in capsid disassembly, reverse transcription blockade, and restriction of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 85 : 8116–8132, 2011.
- 31) Langelier CR, Sandrin V, Eckert DM, Christensen DE, Chandrasekaran V, Alam SL, Aiken C, Olsen JC, Kar AK, Sodroski JG, Sundquist WI : Biochemical characterization of a recombinant TRIM5 α protein that restricts human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Virol* 82 : 11682–11694, 2008.
- 32) Zhao G, Ke D, Vu T, Ahn J, Shah VB, Yang R, Aiken C, Charlton LM, Gronenborn AM, Zhang P : Rhesus TRIM5 α disrupts the HIV-1 capsid at the inter-hexamer interfaces. *PLoS Pathog* 7 : e1002009, 2011.
- 33) Kono K, Song H, Yokoyama M, Sato H, Shioda T, Nakayama EE : Multiple sites in the N-terminal half of simian immunodeficiency virus capsid protein contribute to evasion from rhesus monkey TRIM5 α -mediated restriction. *Retrovirology* 7 : 72, 2010.
- 34) Miyamoto T, Yokoyama M, Kono K, Shioda T, Sato H, Nakayama EE : A single amino acid of human immunodeficiency virus type 2 capsid protein affects conformation of

- two external loops and viral sensitivity to TRIM5 α . *PLoS One* 6 : e22779, 2011.
- 35) Kuroishi A, Bozek K, Shioda T, Nakayama EE : A single amino acid substitution of the human immunodeficiency virus type 1 capsid protein affects viral sensitivity to TRIM5 α . *Retrovirology* 7 : 58, 2010.
 - 36) Newman RM, Hall L, Connole M, Chen GL, Sato S, Yuste E, Diehl W, Hunter E, Kaur A, Miller GM, Johnson WE : Balancing selection and the evolution of functional polymorphism in Old World monkey TRIM5 α . *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 19134–19139, 2006.
 - 37) Wilson SJ, Webb BL, Maplanka C, Newman RM, Verschoor EJ, Heeney JL, Towers GJ : Rhesus macaque TRIM5 alleles have divergent antiretroviral specificities. *J Virol* 82 : 7243–7247, 2008.
 - 38) Lim SY, Chan T, Gelman RS, Whitney JB, O'Brien KL, Barouch DH, Goldstein DB, Haynes BF, Letvin NL : Contributions of Mamu-A*01 status and TRIM5 allele expression, but not CCL3L copy number variation, to the control of SIVmac251 replication in Indian-origin rhesus monkeys. *PLoS Genet* 6 : e1000997, 2010.
 - 39) Kirmaier A, Wu F, Newman RM, Hall LR, Morgan JS, O'Connor S, Marx PA, Meythaler M, Goldstein S, Buckler-White A, Kaur A, Hirsch VM, Johnson, WE : TRIM5 suppresses cross-species transmission of a primate immunodeficiency virus and selects for emergence of resistant variants in the new species. *PLoS Biol* 8 : e1000462, 2010.
 - 40) Reynolds MR, Sacha JB, Weiler AM, Borchardt GJ, Glidden CE, Sheppard NC, Norante FA, Castrovinci PA, Harris JJ, Robertson HT, Friedrich TC, McDermott AB, Wilson NA, Allison DB, Koff WC, Johnson WE, Watkins DI : The TRIM5 α genotype of rhesus macaques affects acquisition of simian immunodeficiency virus SIVsmE660 infection after repeated limiting-dose intrarectal challenge. *J Virol* 85 : 9637–9640, 2011.
 - 41) Yeh WW, Rao SS, Lim SY, Zhang J, Hraber PT, Brassard LM, Luedemann C, Todd JP, Dodson A, Shen L, Buzby AP, Whitney JB, Korber BT, Nabel GJ, Mascola JR, Letvin NL : The TRIM5 gene modulates penile mucosal acquisition of simian immunodeficiency virus in rhesus monkeys. *J Virol* 85 : 10389–10398, 2011.
 - 42) Wilson SJ, Webb BL, Ylinen LM, Verschoor E, Heeney JL, Towers GJ : Independent evolution of an antiviral TRIMCyp in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3557–3562, 2008.
 - 43) Newman RM, Hall L, Kirmaier A, Pozzi LA, Pery E, Farzan M, O'Neil SP, Johnson W : Evolution of a TRIM5-CypA splice isoform in Old World monkeys. *PLoS Pathog* 4 : e1000003, 2008.
 - 44) Virgen CA, Kratovac Z, Bieniasz PD, Hatziioannou T : Independent genesis of chimeric TRIM5-cyclophilin proteins in two primate species. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3563–3568, 2008.
 - 45) 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.
 - 46) 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 USA* 101 : 13324–13328, 2004.
 - 47) Dietrich EA, Brennan G, Ferguson B, Wiseman RW, O'Connor D, Hu SL : Variable prevalence and functional diversity of the antiretroviral restriction factor TRIMCyp in *Macaca fascicularis*. *J Virol* 85 : 9956–9963, 2011.
 - 48) Brennan G, Kozyrev Y, Hu SL : TRIMCyp expression in Old World primates *Macaca nemestrina* and *Macaca fascicularis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3569–3574, 2008.
 - 49) Ylinen LM, Price AJ, Rasaiyaah J, Hue S, Rose NJ, Marzetta F, James LC, Towers GJ : Conformational adaptation of Asian macaque TRIMCyp directs lineage specific antiviral activity. *PLoS Pathog* 6 : e1001062, 2010.
 - 50) Saito A, Kono K, Nomaguchi M, Yasutomi Y, Adachi A, Shioda T, Akari H, Nakayama EE : Geographic, genetic and functional diversity of antiretroviral host factor TRIMCyp in cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*). *J Gen Virol* 93 : 594–602, 2012.
 - 51) Brennan G, Kozyrev Y, Kodama T, Hu SL : Novel TRIM5 isoforms expressed by *Macaca nemestrina*. *J Virol* 81 : 12210–12217, 2007.