

特集：HIV と闘う宿主防御因子

宿主防御因子 Tetherin とウイルスの攻防

Tetherin and Viral Antagonists

宮川 敬^{1,2)}, 梁 明秀¹⁾Kei MIYAKAWA^{1,2)} and Akihide RYO¹⁾¹⁾ 横浜市立大学医学部微生物学, ²⁾ 公益財団法人エイズ予防財団¹⁾ Department of Microbiology, Yokohama City University School of Medicine, ²⁾ Japanese Foundation for AIDS Prevention

1. はじめに

HIV に感染した個体では、生体防御機構の一つとして I 型インターフェロン (IFN) が分泌されるが、HIV はこれを巧みに回避することでその複製を維持することができる^{1,2)}。I 型 IFN は細胞種に依存して強い抗 HIV 活性をもつが、その詳細な分子機構については不明な点が多い。Tetherin は、I 型 IFN でその発現が誘導される、N 端側に膜貫通部位を C 末端側に GPI アンカーを有するユニークな構造の膜タンパク質であり、HIV 感染細胞から産生された子孫ウイルスを細胞膜で繫留し、その放出を顕著に抑制する宿主防御因子として 2008 年に報告された^{3,4)}。しかし、HIV-1 感染症においては、アクセサリタンパク質 Vpu によって Tetherin を不活性化することで、効率的な粒子産生および放出が可能である。本稿では、Tetherin と Vpu、さらにはその周辺の宿主-ウイルスタンパク質相互作用に焦点を当て、最新の知見を紹介するとともに今後の展望について概説する。

2. Tetherin の発見とその抗ウイルス活性

HIV-1 感染細胞では、新たに複製されたウイルス粒子が産生、放出される。効率的な HIV-1 粒子の放出に Vpu を必須とする細胞 (restrictive cell) と、Vpu が不要な細胞 (permissive cell) が存在することは、以前からよく知られていた^{5,6)}。長年にわたる研究により、①これらの 2 種類の細胞を融合させたヘテロカリオンでは restrictive cell の表現型を示すこと、② Vpu 欠失型の HIV-1 を感染させた restrictive cell では、ウイルス粒子が十分に放出されず、細胞膜上であたかもブドウの房状に多数集積している様子が観察されること、③そのような細胞を Subtilisin などのプロテアーゼで処理するとウイルス粒子が効率よく放出されること、④ I 型 IFN 存在下では permissive cell が restrictive cell

の表現型を示すこと、が分かってきた^{7~10)}。これらの報告から、細胞膜上でウイルス粒子を繫留する (tethering) 役割を果たし、また Vpu によってその働きが阻害される、I 型 IFN 誘導性の宿主防御因子の存在が示唆された⁹⁾。2008 年、Bieniasz らは、この宿主防御因子が BST-2、CD317 または HM1.24 と呼ばれる膜タンパク質であることを見出し、この因子を「Tetherin」と呼んだ³⁾。ついで Guatelli らも、独立的な研究成果として Tetherin の同定に成功した⁴⁾。いずれのグループも、Tetherin が restrictive cell を特異的に発現しており、この因子を permissive cell に導入することが、restrictive cell の表現型を得るのに必要十分であることを示した。

Tetherin は初め、マウスにヒト骨髄腫細胞株 KPC-32 を免疫して得られた抗体 (HM1.24 抗体) が特異的に認識し、B 細胞や形質細胞などにおいて高発現する抗原として報告された^{11,12)}。マウス骨髄腫モデルに HM1.24 抗体を投与すると顕著な腫瘍抑制効果が認められ、多発性骨髄腫に対する抗体医薬として当初は期待されたものの、残念ながら十分な治験効果が得られず 2004 年に開発が中止された。しかし近年、HM1.24 抗体に肺がん治療効果があることが分かり、再びその有用性が注目されている¹³⁾。

HIV-1 標的細胞である T 細胞やマクロファージでの Tetherin の発現レベルは低いが、I 型 IFN 刺激によってその発現が強く誘導される。Tetherin は主に細胞膜とトランスゴルジネットワーク (TGN)、そしてエンドソームに局在する¹⁴⁾。Tetherin の構造はかなりユニークで、N 末端の短い Cytoplasmic tail から、膜貫通ドメイン、そして細胞外コイルドコイルを経て、C 末端は GPI アンカーで再び細胞膜に固定されており、細胞外コイルドコイルに 3 つ存在するシステイン残基どうしがジスルフィド結合することによって二量体を形成する (図 1)。この特殊な構造こそが、Tetherin がウイルスを細胞膜上で繫留するのに重要であることが近年の解析によって明らかになりつつある^{15~18)} (図 1)。Tetherin は N 末側と C 末側の両方で細胞膜に固定されているため、ウイルスが細胞膜から出芽する際、Tetherin

著者連絡先：梁 明秀 (〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部微生物学)

2012 年 1 月 5 日受付

の片方の末端がウイルス膜に取り込まれ、もう片方の末端が細胞膜に残る。すると、二量体化した Tetherin の細胞外コイルドコイルがバネのように伸縮し、細胞膜とウイルス膜とが Tetherin の両端で結ばれた状態となり、ウイルス粒子はこれ以上細胞膜から解離できなくなる。結果として感染細胞からのウイルス放出量が減少する。これが Tetherin によるウイルス放出抑制のメカニズムである (図 1)。

興味深いことに、さまざまな動物細胞にヒト Tetherin を発現させるだけで HIV-1 の放出が抑制されることや、Tetherin の膜貫通ドメイン・細胞外コイルドコイル・GPI アンカーをそれぞれ異なるタンパク質の類似ドメインと完全置換した人工型 Tetherin にも野生型と同様の抑制効果が見られることから、Tetherin がウイルス粒子を細胞膜上で繫留するという機能を発揮するためには、その独自の構造が重要であると考えられる^{19,20)}。

Tetherin によって膜上で繫留されたウイルス粒子は、やがてエンドサイトーシスの機構により細胞内に再び取り込まれ、初期エンドソーム、CD63 陽性の後期エンドソームを経て、最終的にリソソームで分解される (図 1)。後期エンドソームからリソソームへの輸送には主に低分子 G タンパク質 Rab7 が働く。実際に、Rab7 をノックダウンした細胞に HIV-1 を感染させると、Tetherin がウイルスとともに後期エンドソームに蓄積する²¹⁾。またわれわれは、Rab7

のエフェクター因子の一種 Rabring7/BCA2 が、Tetherin の Cytoplasmic tail と結合することを見出した²²⁾。Rabring7 過剰発現細胞に HIV-1 を感染させたところ、細胞上清中の HIV-1 量の減少にともなって、細胞内小胞に多数の HIV-1 粒子が蓄積し、リソソームでの分解が観察された。一方、Rabring7 をノックダウンした場合、ウイルス粒子が細胞膜に繫留されるものの細胞内への取り込みが起らず細胞膜上で蓄積することから、Rabring7 は Tetherin と協調し、細胞膜上で繫留されたウイルス粒子の細胞内への取り込みとリソソームでの分解を促進するコファクターであると考えられる²²⁾。その他、Tetherin の Cytoplasmic tail と結合する因子としては、膜輸送系のアダプタータンパク質 AP-1・AP-2、低分子 G タンパク質の活性化に関与する RICH2 が報告されている^{23,24)}。これらのいわゆる「Post-tethering」に関与するコファクター群を制御することで、Tetherin を介した感染細胞内でのウイルス粒子の分解を促進できるかもしれない。

3. ウイルスによる Tetherin 不活性化機構

HIV-1 に限らず、ウイルス膜 (エンベロープ) をもつウイルスであれば、理論上、必然的に Tetherin によるウイルス放出抑制を受けることになる。実際、レトロウイルスだけでなく、ヘルペスウイルス (カポジ肉腫関連ヘルペスウ

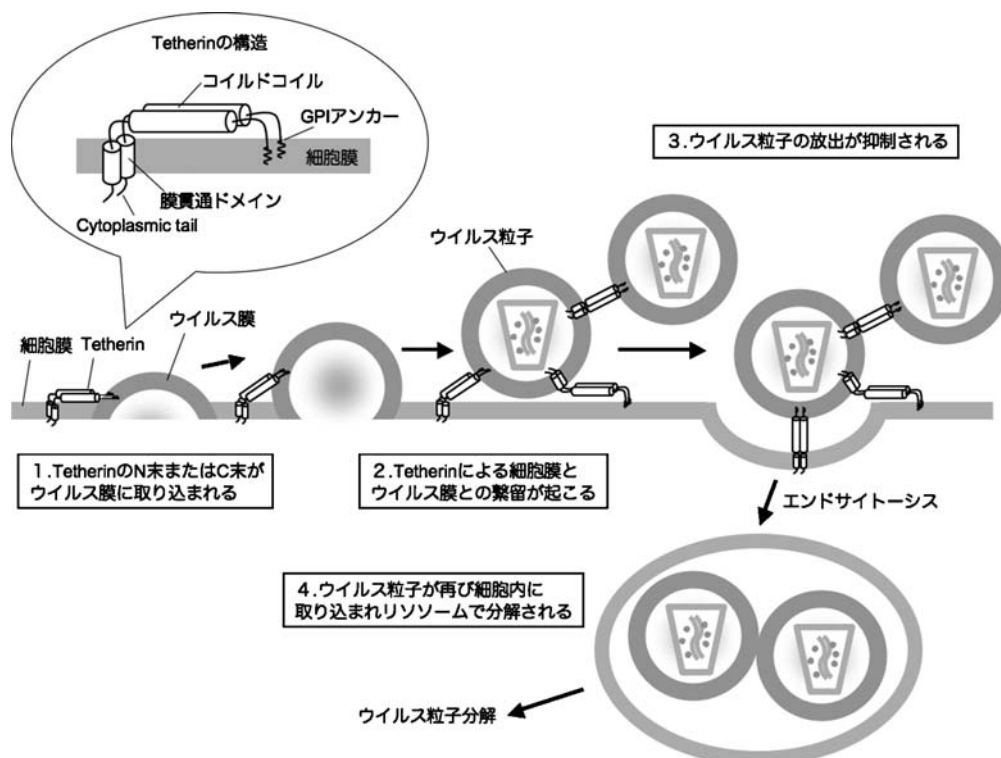


図 1 Tetherin によるウイルス放出阻害メカニズム

ウイルス), フィロウイルス (エボラウイルス, マールブルグウイルス), アレナウイルス (ラッサウイルス), パラミクソウイルス (ニパウイルス) など, さまざまなウイルスが Tetherin によって細胞膜上に繫留される^{25~28)}。しかしながら, HIV-1 が Vpu をもつように, いくつかのウイルスは, Tetherin を不活性化するためのウイルスタンパク質をコードしている (表 1)。

Vpu が Tetherin を不活性化する分子機構については, 膜貫通ドメインで互いに結合することが重要である^{29~33)} (図 2A)。Vpu の細胞質ドメインに存在する, 高度に保存されたセリン残基 (Ser52, 56) がカゼインキナーゼによりリン酸化されると, そこにアダプタータンパク質 β -TrCP が結合しユビキチンリガーゼ複合体 (Skp1, Cullin1, β -TrCP) が形成される。この複合体によって Tetherin がユビキチン化修飾を受けたのち, プロテアソームとリソソームの両方のタンパク質分解系へと誘導される³⁴⁾。Tetherin の細胞内分

解には, ESCRT と呼ばれるエンドソーム輸送選別機構の一員である HRS の関与が報告されている³⁵⁾。また Vpu 存在下でも既存の Tetherin のエンドサイトーシスはそれほど促進されないことから, Vpu と Tetherin の相互作用は, 新規に産生された Tetherin が細胞膜へ輸送される過程, もしくは Tetherin が細胞膜から律速的にエンドサイトーシスされたあとの過程で起こると推測されている^{31, 36~39)}。

しかしこの一連のメカニズムは, 実のところ一定の見解を得られていない。たとえば, 細胞種によっては Tetherin が分解されていないにもかかわらず, Vpu による拮抗作用が見られることから, Vpu が Tetherin を初期エンドソームや TGN に隔離することで, 細胞膜上で機能する Tetherin を不活性化する可能性も示唆されている^{40~42)}。また, Vpu は β -TrCP 非依存的に Tetherin を回避可能なこと, Vpu が細胞膜上の Tetherin を直接標的として不活性化できることなど, 前述のモデルと合致しない報告も多い^{30, 43)}。

表 1 Tetherin 拮抗能をもつウイルスタンパク質とそのメカニズム

ウイルス	Tetherin 拮抗能をもつウイルスタンパク質	Tetherin との相互作用領域	Tetherin を不活性化するメカニズム
HIV-1	Vpu	膜貫通ドメイン	細胞内分解・局在転移
HIV-2	Env	細胞外ドメイン	細胞内局在転移
SIV	Nef	細胞内ドメイン	ND
SIVcpz	Vpu	ND	ND
SIVtan	Env	細胞外ドメイン	細胞内局在転移
KSHV	K5	細胞内ドメイン	細胞内分解
Ebola	GP	ND	ND

ND ; not determined.

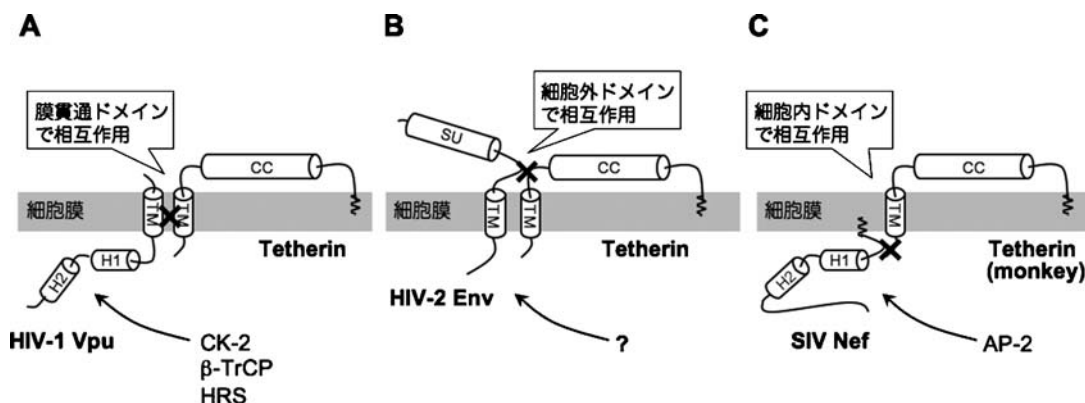


図 2 ウルスタンパク質と Tetherin の相互作用

HIV-1 Vpu (A), HIV-2 Env (B), SIV Nef (C) と Tetherin の相互作用領域と, Tetherin の不活性化に関与する宿主因子。TM, 膜貫通ドメイン; CC, 細胞外コイルドコイル; H1, H2, α ヘリックス; SU, 膜表面サブユニット。

いっぽう、Vpu をコードしない HIV-2 では、Env が Tetherin を不活性化する^{44,45}。HIV-2 Env は細胞外ドメインで Tetherin と相互作用し、Tetherin を細胞膜から TGN に隔離する⁴⁵ (図 2B)。カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) ではウイルスタンパク質 K5 がユビキチンリガーゼとして働き、Tetherin の Cytoplasmic tail のリジン残基 (Lys18) を直接ユビキチン化することによって、Tetherin をリソソームで分解する^{28,46}。エボラウイルスでは GP と呼ばれるウイルスタンパク質で Tetherin を不活性化するが、細胞内もしくは細胞膜上の Tetherin に量的変化は見られず、その詳細なメカニズムは今のところ不明である^{27,47}。

サル免疫不全ウイルス (SIV) のうち Vpu をもたない多くの株 (SIVmac, SIVagm など) では、Nef が Tetherin を不活性化する^{48,49} (ただし SIVtan は例外的に Env が Tetherin を不活性化する⁵⁰)。SIV Nef は、サル Tetherin は回避するがヒト Tetherin を回避しないことから、サル Tetherin の Cytoplasmic tail に特異的に存在する 5 アミノ酸 (DDIWK) を認識して相互作用すると考えられる⁴⁸ (図 2C)。また SIV Nef はアダプタータンパク質 AP-2 をリクルートすることで Tetherin を不活性化すると考えられているが、その詳しい作用機序は分かっていない⁵¹。ヒトとサルでのアミノ酸配列のわずかな違いによって種特異性が決定されることは、APOBEC3G など他の宿主防御因子にも見られる特徴の一つである。ヒト Tetherin がこの 5 アミノ酸を失って宿主特異的なバリアとなり、SIV がヒトに伝播するのを防いだのかもしれない。しかし、チンパンジーを宿主とする SIVcpz が長い時間をかけて進化することでヒトに伝播し、HIV-1 として適応した⁵²。ヒト Tetherin はもはや Nef によって不活性化できなくなったが、HIV-1 は Vpu を進化させることで再び Tetherin 拮抗能を獲得し、その活性は今日に至るまで残っている。

HIV-1 はグループ M, N, O, P に分けられるが、興味深いことに、このうち世界的大流行 (パンデミック) を引き起こしたグループ M の Vpu のみが Tetherin に対する強い拮抗能をもち、グループ O, P の Vpu は Tetherin 拮抗能がほとんどない。グループ N は、Tetherin 拮抗能は見られるものの、Vpu のもう一つの機能である CD4 の分解ができない^{53~55}。この事実は、Vpu が Tetherin 拮抗能と CD4 分解能を両方兼ね備えたことが、グループ M のパンデミックを促進した原因の一つになった可能性を示唆する⁵⁵。

4. Tetherin は本当に宿主防御因子か？

多くのウイルスが進化の過程で Tetherin に対する拮抗能を獲得していることや、Vpu の機能と HIV パンデミックに進化学的な相関があることは、Tetherin がウイルス感染拡大の障壁になっていたことを強く示唆する。しかし、ウ

イルス粒子を細胞膜上で繫留するという Tetherin の機能は、はたして真にウイルス複製を阻害することになるのだろうか。通常、ウイルスが増殖するには、感染細胞から放出されたウイルス粒子が、別の非感染細胞に吸着して感染を広げる必要がある。この感染様式を Cell-free transfer と言う。ところが HIV や HTLV の場合、ウイルスに感染した CD4 陽性 T 細胞は、隣接した非感染 T 細胞と Virological synapse (VS) と呼ばれる特殊な微細管構造体を形成し、HIV を非感染細胞へ直接受け渡すことが知られている。このような感染様式を Cell-to-cell transfer と呼び、Cell-free transfer に比べてずっと効率的かつ確実に感染を拡大することができる^{56~59}。HIV や HTLV 感染 T 細胞では、Tetherin は VS に集積しているにもかかわらず、Tetherin が Cell-to-cell transfer を制御するかについては議論が分かれている^{60~63}。また T 細胞株を用いた実験では、Vpu 欠失型 HIV のほうが野生型 HIV よりも培養上清中に放出されるウイルス粒子量は少ないものの、ウイルス複製は野生型とほぼ同様に拡大する^{8,64}。以上のことから、Tetherin は Cell-free transfer の HIV 伝播は抑制するが、Cell-to-cell transfer の HIV 伝播は抑制できない、あるいはむしろ亢進させる可能性が指摘されている^{62,65}。この問いに答えるべく、最近、Bieniasz らは Tetherin ノックアウトマウスとマウス白血病ウイルス (Mo-MLV) を用いて *in vivo* における Tetherin の抗ウイルス効果を検証した⁶⁶。興味深いことに、Tetherin ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べて、Mo-MLV の血中ウイルス量および腫瘍体積が有意に増加しており、*in vivo* での Tetherin の抗ウイルス効果が認められた。しかし、マウス骨髄中のほとんどの細胞では Tetherin の発現が低く、この結果も polyI : C 処理による I 型 IFN 誘導下で得られたものである⁶⁶。このことは、生体内において、Tetherin はあくまで I 型 IFN がもつ抗ウイルス活性の一端を担うことを示している。

最後に、生体内における免疫調節因子としての Tetherin の役割にも注目したい。Tetherin は I 型 IFN の主要な産生細胞である、形質細胞様樹状細胞 (pDC) 特異的なマーカーとしても報告され、pDC 表面の ILT7 リガンドと結合することで、Toll 様受容体 TLR7 や TLR9 を介した IFN 産生を抑制する^{67,68}。このことは、pDC において、Tetherin は IFN の過剰産生を防ぐためのネガティブフィードバック機構の一部であることを示唆する。pDC もまた HIV 感受性細胞であることから、Vpu/Tetherin が生体内で IFN 分泌制御に関与する可能性は十分にある。また、マクロファージや樹状細胞など MHC クラス II 陽性の免疫細胞では、細胞外のウイルスや微生物をエンドサイトーシスによって取り込み、リソソームで分解することでそのペプチドを抗原提示する。前に述べたように、Tetherin によって膜上に繫留

されたウイルス粒子は、エンドサイトーシスののちリソソームで分解されるので、Tetherin はウイルスペプチドの抗原提示を間接的に促進している可能性もある。Vpu はむしろこうした抗原提示を阻止するために、細胞表面の Tetherin を減らすのかもしれない。

5. おわりに

本稿では、HIV アクセサリータンパク質 Vpu の研究から Tetherin の発見、そしてその周辺を取り巻く宿主-ウイルス相互作用に関する知見について概説した。Tetherin は *in vitro* ではウイルス増殖を強力に抑制する宿主防御因子と言って間違いない。しかしながら、*in vivo* での Tetherin の機能や活性については、Cell-to-cell transfer の問題を含めた未解決事項が多く、今後は免疫学的なアプローチを含めたさまざまな実験系を用いて今後慎重に検討されるべきである。

文 献

- 1) McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF : The immune response during acute HIV-1 infection : Clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 10 : 11-23, 2010.
- 2) Kirchhoff F : Immune evasion and counteraction of restriction factors by HIV-1 and other primate lentiviruses. *Cell Host Microb* 8 : 55-67, 2010.
- 3) Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD : Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451 : 425-430, 2008.
- 4) Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson RL, Mitchell R, Johnson MC, Stephens EB, Guatelli J : The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein. *Cell Host Microb* 3 : 245-252, 2008.
- 5) Strebel K, Klimkait T, Maldarelli F, Martin MA : Molecular and biochemical analyses of human immunodeficiency virus type 1 vpu protein. *J Virol* 63 : 3784-3791, 1989.
- 6) Gottlinger HG, Dorfman T, Cohen EA, Haseltine WA : Vpu protein of human immunodeficiency virus type 1 enhances the release of capsids produced by gag gene constructs of widely divergent retroviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 7381-7385, 1993.
- 7) Varthakavi V, Smith RM, Bour SP, Strebel K, Spearman P : Viral protein U counteracts a human host cell restriction that inhibits HIV-1 particle production. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 15154-15159, 2003.
- 8) Klimkait T, Strebel K, Hoggan MD, Martin MA, Orenstein JM : The human immunodeficiency virus type 1-specific protein vpu is required for efficient virus maturation and release. *J Virol* 64 : 621-629, 1990.
- 9) Neil SJ, Eastman SW, Jouvenet N, Bieniasz PD : HIV-1 Vpu promotes release and prevents endocytosis of nascent retrovirus particles from the plasma membrane. *PLoS Pathog* 2 : e39, 2006.
- 10) Neil SJ, Sandrin V, Sundquist WI, Bieniasz PD : An interferon- α -induced tethering mechanism inhibits HIV-1 and Ebola virus particle release but is counteracted by the HIV-1 Vpu protein. *Cell Host Microb* 2 : 193-203, 2007.
- 11) Goto T, Kennel SJ, Abe M, Takishita M, Kosaka M, Solomon A, Saito S : A novel membrane antigen selectively expressed on terminally differentiated human B cells. *Blood* 84 : 1922-1930, 1994.
- 12) Ishikawa J, Kaisho T, Tomizawa H, Lee BO, Kobune Y, Inazawa J, Oritani K, Itoh M, Ochi T, Ishihara K, Hirano, T : Molecular cloning and chromosomal mapping of a bone marrow stromal cell surface gene, BST2, that may be involved in pre-B-cell growth. *Genomics* 26 : 527-534, 1995.
- 13) Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, Jalili A, Verma VK, Hanibuchi M, Abe S, Minakuchi K, Matsumoto T, Sone S : Chimeric and humanized anti-HM1.24 antibodies mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity against lung cancer cells. *Lung Cancer* 63 : 23-31, 2009.
- 14) Kupzig S, Korolchuk V, Rollason R, Sugden A, Wilde A, Banting G : Bst-2/HM1.24 is a raft-associated apical membrane protein with an unusual topology. *Traffic* 4 : 694-709, 2003.
- 15) Hinz A, Miguet N, Natrajan G, Usami Y, Yamanaka H, Renesto P, Hartlieb B, McCarthy AA, Simorre JP, Gottlinger H, Weissenhorn W : Structural basis of HIV-1 tethering to membranes by the BST-2/tetherin ectodomain. *Cell Host Microb* 7 : 314-323, 2010.
- 16) Schubert HL, Zhai Q, Sandrin V, Eckert DM, Garcia-Maya M, Saul L, Sundquist WI, Steiner RA, Hill CP : Structural and functional studies on the extracellular domain of BST2/tetherin in reduced and oxidized conformations. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 17951-17956, 2010.
- 17) Yang H, Wang J, Jia X, McNatt MW, Zang T, Pan B, Meng W, Wang HW, Bieniasz PD, Xiong Y : Structural insight into the mechanisms of enveloped virus tethering by tetherin. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 18428-18432, 2010.
- 18) Swiecki M, Scheaffer SM, Allaire M, Fremont DH, Colonna

- M, Brett TJ : Structural and biophysical analysis of BST-2/tetherin ectodomains reveals an evolutionary conserved design to inhibit virus release. *J Biol Chem* 286 : 2987–2997, 2011.
- 19) Sato K, Yamamoto SP, Misawa N, Yoshida T, Miyazawa T, Koyanagi Y : Comparative study on the effect of human BST-2/Tetherin on HIV-1 release in cells of various species. *Retrovirology* 6 : 53, 2009.
- 20) Perez-Caballero D, Zang T, Ebrahimi A, McNatt MW, Gregory DA, Johnson MC, Bieniasz PD : Tetherin inhibits HIV-1 release by directly tethering virions to cells. *Cell* 139 : 499–511, 2009.
- 21) Caillet M, Janvier K, Pelchen-Matthews A, Delcroix-Genete D, Camus G, Marsh M, Berlioz-Torrent C : Rab7A is required for efficient production of infectious HIV-1. *PLoS Pathog* 7 : e1002347, 2011.
- 22) Miyakawa K, Ryo A, Murakami T, Ohba K, Yamaoka S, Fukuda M, Guatelli J, Yamamoto N : BCA2/Rabring7 promotes tetherin-dependent HIV-1 restriction. *PLoS Pathog* 5 : e1000700, 2009.
- 23) Rollason R, Korolchuk V, Hamilton C, Schu P, Banting G : Clathrin-mediated endocytosis of a lipid-raft-associated protein is mediated through a dual tyrosine motif. *J Cell Sci* 120 : 3850–3858, 2007.
- 24) Rollason R, Korolchuk V, Hamilton C, Jepson M, Banting G : A CD317/tetherin-RICH2 complex plays a critical role in the organization of the subapical actin cytoskeleton in polarized epithelial cells. *J Cell Biol* 184 : 721–736, 2009.
- 25) Jouvenet N, Neil SJ, Zhadina M, Zang T, Kratovac Z, Lee Y, McNatt M, Hatzioannou T, Bieniasz PD : Broad-spectrum inhibition of retroviral and filoviral particle release by tetherin. *J Virol* 83 : 1837–1844, 2009.
- 26) Sakuma T, Noda T, Urata S, Kawaoka Y, Yasuda J : Inhibition of Lassa and Marburg virus production by tetherin. *J Virol* 83 : 2382–2385, 2009.
- 27) Kaletsky RL, Francica JR, Agrawal-Gamse C, Bates P : Tetherin-mediated restriction of filovirus budding is antagonized by the Ebola glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 2886–2891, 2009.
- 28) Mansouri M, Viswanathan K, Douglas JL, Hines J, Gustin J, Moses AV, Fruh K : Molecular mechanism of BST2/tetherin downregulation by K5/MIR2 of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* 83 : 9672–9681, 2009.
- 29) Rong L, Zhang J, Lu J, Pan Q, Lorgeoux RP, Aloysius C, Guo F, Liu SL, Wainberg MA, Liang C : The transmembrane domain of BST-2 determines its sensitivity to down-modulation by human immunodeficiency virus type 1 Vpu. *J Virol* 83 : 7536–7546, 2009.
- 30) 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.
- 31) 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* 6 : e1000856, 2010.
- 32) Vigan R, Neil SJ : Determinants of tetherin antagonism in the transmembrane domain of the human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein. *J Virol* 84 : 12958–12970, 2010.
- 33) Kobayashi T, Ode H, Yoshida T, Sato K, Gee P, Yamamoto SP, Ebina H, Strebel K, Sato H, Koyanagi Y : Identification of amino acids in the human tetherin transmembrane domain responsible for HIV-1 Vpu interaction and susceptibility. *J Virol* 85 : 932–945, 2011.
- 34) Dube M, Bego MG, Paquay C, Cohen EA : Modulation of HIV-1-host interaction: Role of the Vpu accessory protein. *Retrovirology* 7 : 114, 2010.
- 35) Janvier K, Pelchen-Matthews A, Renaud JB, Caillet M, Marsh M, Berlioz-Torrent C : The ESCRT-0 component HRS is required for HIV-1 Vpu-mediated BST-2/tetherin down-regulation. *PLoS Pathog* 7 : e1001265, 2011.
- 36) Dube M, Paquay C, Roy BB, Bego MG, Mercier J, Cohen EA : HIV-1 Vpu antagonizes BST-2 by interfering mainly with the trafficking of newly synthesized BST-2 to the cell surface. *Traffic* 12 : 1714–1729, 2011.
- 37) Andrew AJ, Miyagi E, Strebel K : Differential effects of human immunodeficiency virus type 1 Vpu on the stability of BST-2/tetherin. *J Virol* 85 : 2611–2619, 2011.
- 38) 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 : e1000450, 2009.
- 39) Lau D, Kwan W, Guatelli J : Role of the endocytic pathway in the counteraction of BST-2 by human lentiviral pathogens. *J Virol* 85 : 9834–9846, 2011.
- 40) Miyagi E, Andrew AJ, Kao S, Strebel K : Vpu enhances HIV-1 virus release in the absence of Bst-2 cell surface down-modulation and intracellular depletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 2868–2873, 2009.

- 41) Dube M, Roy BB, Guiot-Guillain P, Mercier J, Binette J, Leung G, Cohen EA : Suppression of Tetherin-restricting activity upon human immunodeficiency virus type 1 particle release correlates with localization of Vpu in the trans-Golgi network. *J Virol* 83 : 4574-4590, 2009.
- 42) Habermann A, Krijnse-Locker J, Oberwinkler H, Eckhardt M, Homann S, Andrew A, Strebel K, Krausslich HG : CD317/tetherin is enriched in the HIV-1 envelope and downregulated from the plasma membrane upon virus infection. *J Virol* 84 : 4646-4658, 2010.
- 43) Tervo HM, Homann S, Ambiel I, Fritz JV, Fackler OT, Keppler OT : β -TrCP is dispensable for Vpu's ability to overcome the CD317/Tetherin-imposed restriction to HIV-1 release. *Retrovirology* 8 : 9, 2011.
- 44) Bour S, Schubert U, Peden K, Strebel K : The envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 2 enhances viral particle release: A Vpu-like factor ? *J Virol* 70 : 820-829, 1996.
- 45) Le Tortorec A, Neil SJ : Antagonism to and intracellular sequestration of human tetherin by the human immunodeficiency virus type 2 envelope glycoprotein. *J Virol* 83 : 11966-11978, 2009.
- 46) Pardieu C, Vigan R, Wilson SJ, Calvi A, Zang T, Bieniasz P, Kellam P, Towers GJ, Neil SJ : The RING-CH ligase K5 antagonizes restriction of KSHV and HIV-1 particle release by mediating ubiquitin-dependent endosomal degradation of tetherin. *PLoS Pathog* 6 : e1000843, 2010.
- 47) Lopez LA, Yang SJ, Hauser H, Exline CM, Haworth KG, Oldenburg J, Cannon PM : Ebola virus glycoprotein counteracts BST-2/Tetherin restriction in a sequence-independent manner that does not require tetherin surface removal. *J Virol* 84 : 7243-7255, 2010.
- 48) Zhang F, Wilson SJ, Landford WC, Virgen B, Gregory D, Johnson MC, Munch J, Kirchhoff F, Bieniasz PD, Hatzioannou T : Nef proteins from simian immunodeficiency viruses are tetherin antagonists. *Cell Host Microb* 6 : 54-67, 2009.
- 49) Jia B, Serra-Moreno R, Neidermyer W, Rahmberg A, Mackey J, Fofana IB, Johnson WE, Westmoreland S, Evans DT : Species-specific activity of SIV Nef and HIV-1 Vpu in overcoming restriction by tetherin/BST2. *PLoS Pathog* 5 : e1000429, 2009.
- 50) Gupta RK, Mlcochova P, Pelchen-Matthews A, Petit SJ, Mattiuzzo G, Pillay D, Takeuchi Y, Marsh M, Towers GJ : Simian immunodeficiency virus envelope glycoprotein counteracts tetherin/BST-2/CD317 by intracellular sequestration. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 20889-20894, 2009.
- 51) Zhang F, Landford WN, Ng M, McNatt MW, Bieniasz PD, Hatzioannou T : SIV Nef proteins recruit the AP-2 complex to antagonize Tetherin and facilitate virion release. *PLoS Pathog* 7 : e1002039, 2011.
- 52) Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH : Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397 : 436-441, 1999.
- 53) Sauter D, Schindler M, Specht A, Landford WN, Munch J, Kim KA, Votteler J, Schubert U, Bibollet-Ruche F, Keele BF, Takehisa J, Ogando Y, Ochsenbauer C, Kappes JC, Ayoub A, Peeters M, Learn GH, Shaw G, Sharp PM, Bieniasz P, Hahn BH, Hatzioannou T, Kirchhoff F : Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host Microb* 6 : 409-421, 2009.
- 54) Yang SJ, Lopez LA, Exline CM, Haworth KG, Cannon PM : Lack of adaptation to human tetherin in HIV-1 group O and P. *Retrovirology* 8 : 78, 2011.
- 55) Sauter D, Hue S, Petit SJ, Plantier JC, Towers GJ, Kirchhoff F, Gupta RK : HIV-1 Group P is unable to antagonize human tetherin by Vpu, Env or Nef. *Retrovirology* 8 : 103, 2011.
- 56) McDonald D, Wu L, Bohks SM, KewalRamani VN, Unutmaz D, Hope TJ : Recruitment of HIV and its receptors to dendritic cell-T cell junctions. *Science* 300 : 1295-1297, 2003.
- 57) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR : Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 299 : 1713-1716, 2003.
- 58) Jolly C, Kashefi K, Hollinshead M, Sattentau QJ : HIV-1 cell to cell transfer across an Env-induced, actin-dependent synapse. *J Exp Med* 199 : 283-293, 2004.
- 59) Jolly C, Sattentau QJ : Retroviral spread by induction of virological synapses. *Traffic* 5 : 643-650, 2004.
- 60) Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, Gout O, Alcover A, Thoulouze MI : Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med* 16 : 83-89, 2010.
- 61) Casartelli N, Sourisseau M, Feldmann J, Guivel-Benhassine F, Mallet A, Marcelin AG, Guatelli J, Schwartz O : Tetherin restricts productive HIV-1 cell-to-cell transmission. *PLoS*

- Pathog 6 : e1000955, 2010.
- 62) Jolly C, Booth NJ, Neil SJ : Cell-cell spread of human immunodeficiency virus type 1 overcomes tetherin/BST-2-mediated restriction in T cells. *J Virol* 84 : 12185-12199, 2010.
- 63) Kuhl BD, Sloan RD, Donahue DA, Bar-Magen T, Liang C, Wainberg MA : Tetherin restricts direct cell-to-cell infection of HIV-1. *Retrovirology* 7 : 115, 2010.
- 64) Strebel K, Klimkait T, Martin MA : A novel gene of HIV-1, vpu, and its 16-kilodalton product. *Science* 241 : 1221-1223, 1988.
- 65) Andrew A, Strebel K: The interferon-inducible host factor bone marrow stromal antigen 2/tetherin restricts virion release, but is it actually a viral restriction factor ? *J Interferon Cytokine Res* 31 : 137-144, 2011.
- 66) Liberatore RA, Bieniasz PD : Tetherin is a key effector of the antiretroviral activity of type I interferon *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 : 18097-18101, 2011.
- 67) Blasius AL, Giurisato E, Cella M, Schreiber RD, Shaw AS, Colonna M : Bone marrow stromal cell antigen 2 is a specific marker of type I IFN-producing cells in the naive mouse, but a promiscuous cell surface antigen following IFN stimulation. *J Immunol* 177 : 3260-3265, 2006.
- 68) Cao W, Bover L, Cho M, Wen X, Hanabuchi S, Bao M, Rosen DB, Wang YH, Shaw JL, Du Q, Li C, Arai N, Yao Z, Lanier LL, Liu YJ : Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction. *J Exp Med* 206 : 1603-1614, 2009.