

連載特集：HIV 制御のための宿主防御因子研究の展開 (3)

TRIM5 α による HIV 感染抑制機構HIV Restriction Factor 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

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) が感染して個体内で十分に増殖できる動物種はヒトとチンパンジーのみであり、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 はこれらのサル細胞に侵入することはできるが、その後の過程が効率よく進行せず、HIV-1 は増殖できない。2004 年 2 月にアカゲサル 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ちょうど 10 年が経過したが、この間、ヒトを含んださまざまな霊長類における TRIM5 α のアミノ酸配列の多様性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。それらの知見については、2012 年に本学会誌で一度まとめているが、本稿においても一部繰り返しになる点をご容赦いただきたい。

TRIM5 α とは

RING (really interesting new gene), B-box2, coiled-coil の 3 つ (tripartite) の motif をもつタンパク質を TRIM family と称するが、TRIM5 α とは TRIM family の 5 番目のメンバーの 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、ゴリラ等の類人猿、アカゲザル、カニクイザル、アフリカミドリザル等の旧世界ザルやリスザル等の新世界サル²⁻⁸⁾ が TRIM5 α を発現することが知られている。

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⁹⁾。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もつ¹⁰⁻¹²⁾。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¹³⁾ (図 2)。単量体のカプシドと TRIM5 α の結合は弱いいため、カプシドの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。なお、RING, B-box2, coiled-coil の各モチーフの細かい三次元構造については、Luban らの総説¹⁴⁾ や Sanchez らの最近の報告¹⁵⁾ を参照していただきたい。

ヒトの TRIM5 α の coiled-coil と PRYSPRY 領域の間のリンカー領域に位置する 249 番目のアミノ酸にはグリシン (G) からアスパラギン酸 (D) への多型が知られている。249D のアレル頻度は欧米人では 5% ほどだが、日本人では 40% を超える。われわれが抗ウイルス効果を調べたところ、欧米型の 249G の TRIM5 α のほうが 249D の TRIM5 α よりわずかに強いことが明らかになった。たとえ欧米型でもヒトの TRIM5 α はサル TRIM5 α ほど強い抗 HIV-1 効果はないが、日本人およびインド人において、249D のアレル頻度を HIV-1 感染者と非感染者で比較したところ、感染者における D のアレル頻度が有意に高いことから、この多型による抗 HIV-1 効果の強弱が個体の HIV-1 感染成立にも影響した可能性が示唆された¹⁶⁾。興味深いことに、日本人研究者によって樹立された MT4 細胞は、X4 指向性ウイルスの増殖効率がとても高い細胞株として重宝されているが、MT4 細胞の遺伝子型は 249D のホモ接合体であった。

サルの TRIM5 遺伝子には、サイクロフィリン A (CypA) の翻訳領域がレトロトランスポゾンにより挿入された TRIMCyp 型遺伝子変異が存在する¹⁷⁻¹⁹⁾。当初、TRIMCyp は新世界ザル (ヨザル) で報告され^{20,21)}、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^{22,23)}。旧世界サルにおいては、これら 3 種のサルの共通祖先に挿入変異が生じたと考えられる。この変異遺伝子の mRNA からは、RING, B-box2, coiled-coil に、PRYSPRY 領域の代わりに CypA が融合した TRIMCyp タンパク質が

著者連絡先：中山英美 (〒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)

2014 年 5 月 26 日受付

翻訳される (図 1)。TRIMCyp 変異の頻度はサル種間で異なり、カンクイザルではアカゲザルよりも多く、また生息地域によっても異なり、アカゲザルでは中国産よりもミャンマー産に多く、カンクイザルでは、インドネシア産よりもフィリピン産に多く見られる²⁴⁾。CypA は HIV-1 のカプシドに結合するがヒト免疫不全ウイルス 2 型 (HIV-2)、サル免疫不全ウイルス (SIV) のカプシドには結合しないことが知られている。しかし、TRIMCyp は点変異が生じており、種によって HIV-1、HIV-2 のカプシドに対する結合力が異なり、結合可能な CypA 配列を持つ TRIMCyp は、それぞれのウイルスに対する抗ウイルス作用を発揮する (表 1)。

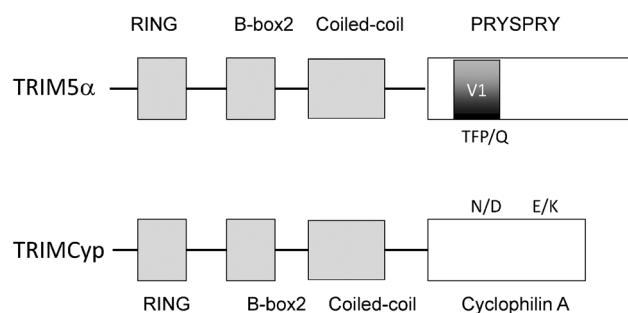


図 1 TRIM5 α および TRIMCyp の構造

TFP/Q はアカゲザル TRIM5 α の 339 番目のアミノ酸の多型を、N/D、E/K はそれぞれカンクイザル 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。カンクイザルの TRIM5 α の 339 番目は Q で、アカゲザルの TRIMCyp の 66 番目は N、143 番目は E である。

ウイルスと相互作用する TRIM5 α 側の領域

前述のとおり TRIM5 α および TRIMCyp のアミノ酸配列は動物種間で異なっており阻害できるウイルス種も動物種間で異なる^{2~8, 25~30)}。われわれはアフリカミドリザルの TRIM5 α の SIVmac239 感染阻害に重要な役割を担う領域を、SIVmac239 を阻害しないカンクイザルの TRIM5 α とのキメラ TRIM5 α を作製することで決定した。それは α -

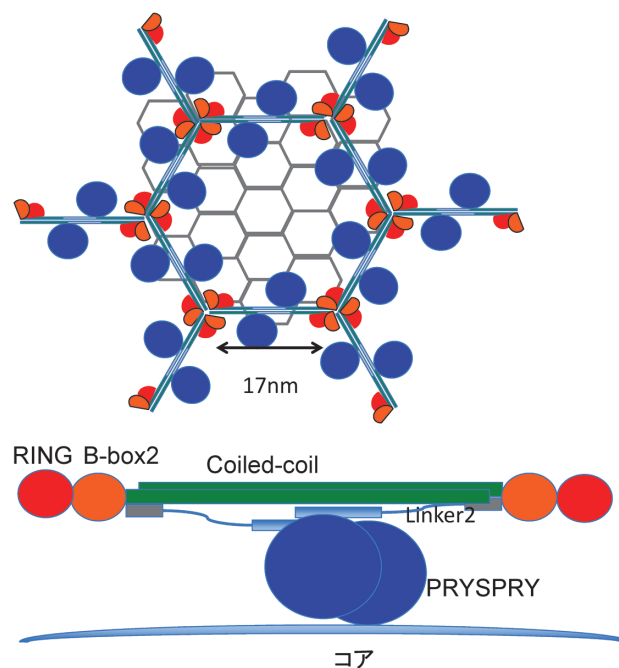


図 2 現在提唱されているコアと TRIM5 α 格子の結合モデル上はコア表面を外から俯瞰した図で、下は TRIM5 α の coiled-coil を介した 2 量体を横から見た模式図。上の図の灰色の六角形はカプシドの六量体を表す。

表 1 TRIM5 α による感染抑制

	HIV-1	HIV-2		SIVsm	SIVmac
		P	Q/A		
TRIM5α					
ヒト	なし	弱い	なし	不明	なし
アカゲザル (TFP アリル)	あり	あり	あり	あり	なし
アカゲザル (Q アリル)	あり	あり	なし	なし	なし
カンクイザル	あり	あり	なし	不明	なし
アフリカミドリザル (CV1 細胞由来)	あり	あり	あり	不明	あり
TRIMCyp					
アカゲザル (TRIMCyp)	なし	あり	あり	あり	なし
カンクイザル (TRIMCypDK)	あり	弱い	弱い	不明	なし
カンクイザル (TRIMCypNE)	なし	あり	あり	不明	なし

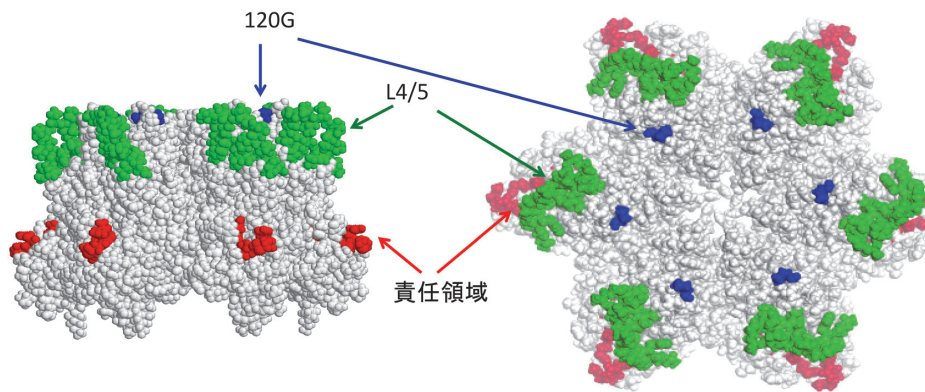


図 3 HIV-2 カプシドタンパク質（六量体）の 3 次元構造モデル
TRIM5 α との相互作用が推測される部分に色付けした。“L4/5”は HIV-1 でのサイクロフィリン A 結合ループに相当する 4 番目と 5 番目の α ヘリックスの間のループを示す。ヒト TRIM5 α 高度耐性に寄与する領域を赤で示した。

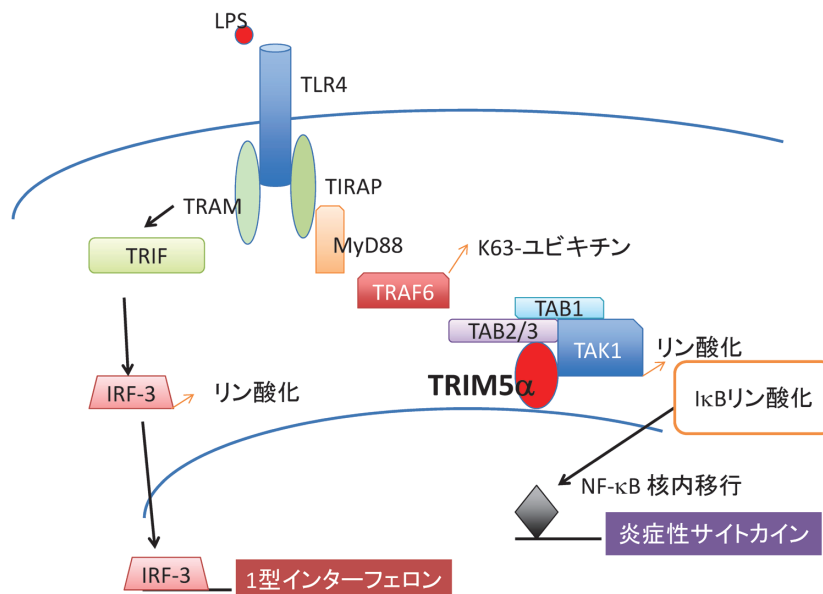


図 4 Toll 様レセプター 4 のシグナル伝達と TRIM5 α
右に MyD88 依存性経路, 左に MyD88 非依存性経路の概略を示す。

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 のキメラを作製することにより他のグループも HIV-1 感染阻害に重要なアミノ酸が V1 領域にあることを指摘した^{11,31~33)}。また, HIV-2 の場合は, カニクイザル TRIM5 α により感染が抑制される感受性株と, カニクイザルの TRIM5 α の存在下でも感染は抑制されない耐性株が存在するが, アカゲザル TRIM5 α はカニクイザル TRIM5 α が耐性株も抑制できる。その責任領域はアカゲザル TRIM5 α の 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³⁰⁾。さらにアカゲザルの TRIM5 α には種内の遺伝子多型が報告されており³⁴⁾, 上述のカニクイザル TRIM5 α 耐性 HIV-2 をも抑制する 339 番目から 341 番目の 3 アミノ酸 TFP を発現する遺伝子と, カニクイザルと同じ 1 アミノ酸のグルタミン (Q) を発現する対立遺伝子 (アリル) が存在する³⁵⁾。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 どちらのアリルを持つアカゲザル

でも感染できるが、SIV_{sm}を感染に用いる場合は、Qのアリルを持つ個体のほうがTFPのアリルを持つ個体よりも明らかに病態進行速度が速いので³⁶⁻³⁹⁾、実験個体の遺伝子型を揃えたうえでの実験を計画する必要がある。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り、より詳細な結合様式の理解のためにPRYSPRY領域の3次元構造解析が必要であると考えられた。2013年に、TRIM5 α のPRYSPRY領域の構造が発表になった⁴⁰⁾が、V1領域は大きなループを形成し揺らぎが大きいために、その部分の詳細はいまだ不明である。

TRIM5 α と相互作用するウイルス側の領域

前述したように、HIV-2の株によりカニクイザルTRIM5 α の効果は異なる。カプシドタンパク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、カニクイザルTRIM5 α 感受性株は120番目(株によっては119番目)のアミノ酸がすべてプロリン(P)であったのに対し、耐性株ではグルタミン(Q)あるいはアラニン(A)であった。そこでカニクイザルTRIM5 α に感受性のHIV-2のGH123株のカプシドタンパク質120番目のPをQあるいはAに置換したところ、どちらの変異体もカニクイザルTRIM5 α に強い耐性を示し²⁸⁾、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SIV_{mac239}の比較からは、L6/7に加えてカプシドのN末端、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⁴¹⁾。同様に、より広範なカプシドの領域がTRIM5 α と相互作用する可能性を示す知見はHIV-1とSIV_{mac}の間のキメラの作製からも報告された⁴²⁾。また、サルに感染可能なHIV-1の作製を目指して、HIV-1のL4/5とL6/7をSIV_{mac239}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が、ヘリックス6にある116番目のグリシン(G)をグルタミン酸(E)に置換しただけでも多少のカニクイザルTRIM5 α 耐性をHIV-1に付与することが可能であった⁴³⁾。上述のアミノ酸は、カプシドの立体構造を考えると、すべからく、多量体のコアを形成した場合に外側に晒される表面に位置する。カプシドの六量体モデルは6枚の花びらを持つ花のように見えるが、2013年に報告されたPRYSPRY領域の構造解析では、PRYSPRY領域は花びら1枚分よりも大きく、1つの花の2つの花びら、あるいは隣の花と跨がった複数の花びらを覆う可能性が提唱されている⁴⁰⁾。

また、われわれは日本で分離されたHIV-2株⁴⁴⁾のカプシ

ドのTRIM5 α 感受性を調べたところ、120番目のアミノ酸がGである珍しい株であり、GH123株の120番目のアミノ酸をGに置換したウイルスよりも高度なTRIM5 α 耐性を示した。その高度耐性を担う責任領域を決めるために分離株の配列とGH123の配列を入れ替えたキメラを作製したところ、驚いたことに、その高度耐性を担う責任領域は、これまで述べてきたコアの表面に位置するN末端側の領域ではなく、内部構造を構成するC末端側の領域であった⁴⁵⁾。カプシド六量体モデルを側面から見ると(図3左)、N末端側の半分で構成される花と、C末端側の半分で構成される花が二重に重なったように見えるが、上にあるN末端の花のほうがC末端の花の直径よりやや小さく、上で述べた高度耐性の責任領域は内側のC末端領域にありながら外側のN末端領域の隙間からアクセス可能と考えられた。大きくループになっていて可塑性の高いTRIM5 α のV1領域が、最初はカプシドのN末端領域で構成されるコアの表面構造を認識し、しだいに構造を変化させながら隙間からC末端領域で構成される六量体間の結合を切るように侵入してくるのだろうと、われわれは現在想像している。

パターン認識分子としてのTRIM5 α

TRIM5 α がカプシドを認識した場合、Toll様レセプター(TLR)4の下流のシグナル分子TAK1の活性化が増強され、NF- κ B依存性のサイトカインの分泌を促進するとLubanのグループがNatureに報告し⁴⁶⁾、新しいパターン認識分子としてTRIM5 α が免疫学者の注目を引いた。以前から、LPS刺激によりマクロファージにおけるHIV-1の感染が抑制されることが報告されていた⁴⁷⁾が、そのシグナルにTLR4、TRAF6、TAB2、TAK1とともにヒトTRIM5 α が関与すると考えれば一見矛盾はなさそうにみえる。ウイルス学者として注意すべきはTRIM5 α が増強するのはTLR4シグナルの下でもマクロファージにおけるHIV-1耐性を付与するインターフェロン- β の産生経路よりも、むしろ炎症性サイトカイン産生の経路のほうをおもに増強する点と、TRIM5 α がパターン認識因子としてコア表面の六量体の格子構造を認識して反応するとしたら、ヒトTRIM5 α は残念ながらHIV-1を認識する力が弱い点である(図4)。一方で、ヒトTRIM5 α はTAB2のプロテアソーム分解を促進するという報告⁴⁸⁾もあり、われわれもTRIM5 α の発現によりTAB2、TAK1タンパク質量が低下することは観察している(未発表データ)。LubanらはNF- κ Bプロモーターの下流にルシフェレース遺伝子を結合したレポーター遺伝子の発現が、293T細胞にヒトTRIM5 α を発現するプラスミドを同時に導入すると上昇すると報告しているが、われわれの手では彼らが発表しているほどのNF- κ Bプロモーターからの発

現上昇は再現できていない（未発表データ）。多くの免疫分子がそうであるように、TRIM5 α も場合によって正にも負にも働く因子なのかもしれない。

最後に

今回の特集で取り上げられる APOBEC3G, BST-2, SAMHD1 は、たとえその抗ウイルス活性がウイルスの持つアクセサリタンパク質 Vif, Vpu, Vpx によってそれぞれ拮抗されるとしても、ヒトの因子が抗 HIV-1 活性を有しているのに対して、TRIM5 α の場合は、強い抗 HIV-1 活性を有するのはサル TRIM5 α であって残念ながらヒトの TRIM5 α ではない。しかし、今では CD4 陽性 T 細胞を体外に取り出し、ゲノム編集を施して CCR5 遺伝子を潰したうえでヒトの体内へ戻す臨床試験が行われる⁴⁹⁾ 時代となっている。ヒトの TRIM5 α の V1 領域の 332 番目のアルギニンをプロリンに置換するだけでヒト TRIM5 α にもサル TRIM5 α と同程度の抗 HIV-1 活性を付与できることが知られている³²⁾。将来的には TRIM5 α の遺伝子改変によってヒト CD4 細胞を HIV-1 耐性にすることが可能かもしれない。

謝辞

本稿を執筆する機会をくださった、日本医科大学医学部微生物学教室の高橋秀実教授ならびに国立感染症研究所エイズ研究センターの村上努室長に感謝します。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 TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427 : 848–853, 2004.
- 2) Hatzioannou T, Perez-Caballero D, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD : Retrovirus resistance factors Ref1 and Lv1 are species-specific variants of TRIM5 α . *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 10774–10779, 2004.
- 3) Keckesova Z, Ylinen LM, Towers GJ : The human and African green monkey TRIM5 α 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 : TRIM5 α 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 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) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Grutter MG, Luban J : TRIM5 structure, HIV-1 capsid recognition, and innate immune signaling. *Curr Opin Virol* 2 : 142–150, 2012.
- 15) Sanchez JG, Okreglicka K, Chandrasekaran V, Welker JM, Sundquist WI, Pornillos O : The tripartite motif coiled-coil is an elongated antiparallel hairpin dimer. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : 2494–2499, 2014.
- 16) Nakayama EE, Nakajima T, Kaur G, Mimaya JI, Terunuma H, Mehra N, Kimura A, Shioda T : A naturally occurring

- single amino acid substitution in human TRIM5 α linker region affects its anti-HIV type 1 activity and susceptibility to HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 29 : 919–924, 2013.
- 17) 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.
 - 18) 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 Pathogens* 4 : e1000003, 2008.
 - 19) Virgen CA, Kratovac Z, Bieniasz PD, Hatzioannou T : Independent genesis of chimeric TRIM5-cyclophilin proteins in two primate species. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3563–3568, 2008.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) Kaiser SM, Malik HS, Emerman M : Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5 α antiviral protein. *Science* 316 : 1756–1758, 2007.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) Kono K, Song H, Shingai Y, Shioda T, Nakayama EE : Comparison of anti-viral activity of rhesus monkey and cynomolgus monkey TRIM5 α s against human immunodeficiency virus type 2 infection. *Virology* 373 : 447–456, 2008.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
 - 36) 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.
 - 37) 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.

- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) Biris N, Tomashevski A, Bhattacharya A, Diaz-Griffero F, Ivanov DN : Rhesus monkey TRIM5 α SPRY domain recognizes multiple epitopes that span several capsid monomers on the surface of the HIV-1 mature viral core. *J Mol Biol* 425 : 5032–5044, 2013.
- 41) 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.
- 42) McCarthy KR, Schmidt AG, Kirmaier A, Wyand AL, Newman RM, Johnson WE : Gain-of-sensitivity mutations in a Trim5-resistant primary isolate of pathogenic SIV identify two independent conserved determinants of Trim5 α specificity. *PLoS Pathogens* 9 : e1003352, 2013.
- 43) 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.
- 44) Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W : HIV-2 CRF01_AB : first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 54 : 241–247, 2010.
- 45) Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T : The carboxyl-terminus of human immunodeficiency virus type 2 circulating recombinant form 01_AB capsid protein affects sensitivity to human TRIM5 α . *PLoS One* 7 : e47757, 2012.
- 46) Pertel T, Hausmann S, Morger D, Zuger S, Guerra J, Lascano J, Reinhard C, Santoni FA, Uchil PD, Chatel L, Bisiaux A, Albert ML, Strambio-De-Castillia C, Mothes W, Pizzato M, Grutter MG, Luban J : TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature* 472 : 361–365, 2011.
- 47) Ahmed N, Hayashi T, Hasegawa A, Furukawa H, Okamura N, Chida T, Masuda T, Kannagi M : Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication in macrophages by commensal bacteria preferentially stimulating Toll-like receptor 4. *J Gen Virol* 91 : 2804–2813, 2010.
- 48) Tareen SU, Emerman M : Human Trim5 α has additional activities that are uncoupled from retroviral capsid recognition. *Virology* 409 : 113–120, 2011.
- 49) Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, Spratt SK, Surosky RT, Giedlin MA, Nichol G, Holmes MC, Gregory PD, Ando DG, Kalos M, Collman RG, Binder-Scholl G, Plesa G, Hwang WT, Levine BL, June CH : Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *New Engl J Med* 370 : 901–910, 2014.