

## 連載特集：HIV 制御のための宿主防御因子研究の展開 (4)

抗ウイルス宿主因子 BST-2/tetherin とそれに拮抗する  
ウイルス蛋白の分子間対決

## Molecular Confrontation between the Host Restriction Factor

## BST-2/Tetherin and Its Viral Antagonists

多田 卓哉, 徳永 研三

Takuya TADA and Kenzo TOKUNAGA

国立感染症研究所感染病理部

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases

## はじめに

1990年代半ば頃, それまで *in vitro* のウイルス複製にはほとんど影響しないと言われてきた HIV アクセサリー蛋白が, 細胞株によってはウイルスの増殖に必要とされることが複数報告された<sup>1~5)</sup>. そのようなアクセサリー蛋白の要求性の違いは, 細胞種依存的な抗ウイルス宿主因子の発現に起因することが, 2000年代に入ってから次々と明らかになってきている。つまり, 抗ウイルス宿主因子を発現する細胞における HIV の複製は, 特定のアクセサリー蛋白が1対1対応でそうした宿主因子を不活化して宿主側の抑制を回避することにより成立することが判明したのである<sup>6)</sup>. これまでに発見された主要な抗ウイルス宿主因子として, APOBEC3G (2002年に発見)<sup>7)</sup>, TRIM5 $\alpha$  (2004)<sup>8)</sup>, BST-2/tetherin (2008)<sup>9)</sup>, SAMHD1 (2011)<sup>10,11)</sup>, および MX2 (2013)<sup>12,13)</sup> があげられるが, そのうち APOBEC3G, BST-2/tetherin, SAMHD1 はそれぞれ, アクセサリー蛋白 Vif, Vpu, Vpx により不活化される。

本総説で取り上げる BST-2/tetherin は, HIV-1 粒子が放出される際に, ウイルス粒子を宿主細胞膜上で繋ぎ留めることで HIV-1 産生を強力に阻害する膜貫通蛋白である。この宿主因子は HIV-1 のみならず, エンベロップを有する種々のウイルスに対して同様に作用し, ウイルス産生を抑制することが明らかになっている。本稿では, BST-2/tetherin の抗ウイルス機能およびウイルス側の防御機構について, 最新知見をふんだんに交えながら概説する。

## 1. BST-2/tetherin の発見に至るまでの過程

初期の研究において, *in vitro* での HIV-1 の複製に Vpu を

必要としない permissive cell (293T, COS7, HT1080 など) と Vpu を必要とする non-permissive cell (HeLa, 末梢血リンパ球, 単球由来マクロファージなど) が存在することが報告されていた<sup>1,3)</sup>. その事実により, permissive cell における補助因子の存在, あるいは non-permissive cell における抗ウイルス宿主因子の存在が考えられたが, 2003年に Spearman らが上記二種類の細胞 (COS7 細胞と HeLa 細胞) を融合させて作製したヘテロカリオンが non-permissive cell の表現型を示したことから<sup>118)</sup>, Vpu によって阻害される未知の抗ウイルス宿主因子の存在が示唆された。

2007年に, Neil と Bieniasz らは, その抗ウイルス宿主因子がインターフェロン  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) によって誘導される膜蛋白である可能性を提唱し<sup>14)</sup>, さらに彼らは2008年に permissive および non-permissive cell の cDNA マイクロアレイ解析を行うことにより, ついにその蛋白を同定して tetherin と名付けた<sup>9)</sup>. 引き続き Guatelli らにより, Vpu の抗 tetherin 活性が, Vpu による tetherin の細胞表面上からのダウンレギュレーションによるものであることが報告された<sup>15)</sup>.

なお, tetherin はそれ以前の研究において, 最終分化 B 細胞の表面マーカー HM1.24 (CD137, または BST-2) として同定されたものである<sup>16)</sup> が, その後の研究で, 最終分化 B 細胞のみならず, すべてのステージの B 細胞, 骨髄 CD34 陽性細胞, また T 細胞でも発現していることが確認されている<sup>17)</sup> (本稿ではこれ以下, BST-2/tetherin とよぶ)。

## 2. BST-2/tetherin の構造および抗ウイルス機能

BST-2/tetherin は非常に特殊な構造をとる 30~36 kD の II 型膜貫通蛋白で, N 末側の cytoplasmic tail (CT) に続く transmembrane (TM) 領域と, 中央部に位置する extracellular (EC) 領域の C 末側の GPI アンカーにより 2 カ所で膜に留まっており, 単量体同士が EC の 3 カ所のシステイン残

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・感染病理部)

2014年6月6日受付

基 (C53, C63, C91) を介してジスルフィド結合することにより細胞膜上で二量体を形成している<sup>18,19)</sup> (図 1A)。BST-2/tetherin は GPI アンカーを通じて脂質ラフトに局在しており、アダプター蛋白 AP2 複合体の  $\alpha$  アダプチンとの相互作用により、脂質ラフト領域においてクラスリン依存的なエンドサイトーシスを起こす<sup>20)</sup>。

ウイルス粒子が感染細胞より出芽する際、BST-2/tetherin の TM または GPI アンカーのどちらか一方がウイルス膜に取り込まれ、もう一方が細胞膜に留まることにより、本来放出されるはずのウイルス粒子は細胞膜上に繋ぎ止められる格好になる<sup>21~26)</sup>。つい先頃、より高頻度にウイルス膜に取り込まれるのは GPI アンカー側であることが報告されている<sup>27)</sup> (図 1B)。このようにして BST-2/tetherin により細胞膜上で繋ぎ止められたウイルス粒子はその後、エンドサイトーシスにより宿主細胞内に取り込まれ、CD63 陽性エンドゾームを経由し、最終的にライソゾームにおいて分解される<sup>9,14)</sup> (図 1B)。

BST-2/tetherin の抗ウイルス機能の鍵となるのは、特異的なアミノ酸配列ではなく、その特殊な立体構造、すなわち、2つの膜アンカーおよび、構造学的柔軟性が高い EC を有すること<sup>23~25)</sup> である。実際、BST-2/tetherin の CT/TM, EC, そして GPI アンカー領域をそれぞれ異なる蛋白質の類似ドメインと置換したキメラの人工 BST-2/tetherin 蛋白においても野生型 BST-2/tetherin と同様のウイルス放出抑制が認められる<sup>21)</sup>。BST-2/tetherin の宿主補助因子として RING フィンガー E3 ユビキチンリガーゼである BCA2/Rabring7 が報告されているが<sup>28)</sup>、この宿主因子が BST-2/tetherin に非依存的に抗ウイルス活性を示す報告もあり<sup>29)</sup>、補助因子の要求性の有無については依然として不明な点が多い<sup>30)</sup>。

抗 BST-2/tetherin 機能を有するウイルス蛋白を欠損したウイルス、またはウイルス様粒子を用いた実験系において、BST-2/tetherin は HIV-1 以外にも、サル免疫不全ウイルス (SIV)<sup>31~36)</sup>、ネコ免疫不全ウイルス (FIV)<sup>31,37,38)</sup>、馬伝染性貧血ウイルス (EIAV)<sup>31,39)</sup>、マウス白血病ウイルス (MuLV)<sup>9,40,41)</sup>、マウス乳癌ウイルス (MMTV)<sup>42)</sup> 等のレトロウイルス、フィロウイルス<sup>14,31,43~46)</sup>、アレナウイルス<sup>43,47)</sup>、パラミクソウイルス<sup>48)</sup>、オルソミクソウイルス<sup>49~51)</sup>、ヘルペスウイルス<sup>52~54)</sup>、ラブドウイルス<sup>55)</sup>、トガウイルス<sup>56)</sup>、およびコロナウイルス<sup>57)</sup> などの様々なエンベロープウイルスに対して抗ウイルス活性を示す。こうしたエンベロープウイルスの出芽場所はおもに脂質ラフトであり<sup>58~64)</sup>、GPI アンカーにより規定される BST-2/tetherin の局在場所もまた脂質ラフトである<sup>18,19)</sup>、という事実は、BST-2/tetherin の幅広い抗ウイルススペクトラムを考えるうえで極めて重要である。ちなみに BST-2/tetherin の抗ウイルス活性はヒトだ

けでなく、サル<sup>33,35,36)</sup>、馬<sup>39)</sup>、羊<sup>65)</sup>、ネコ<sup>37,66)</sup>、マウス<sup>42,47,67)</sup> といった様々な哺乳類種間で保存されている。

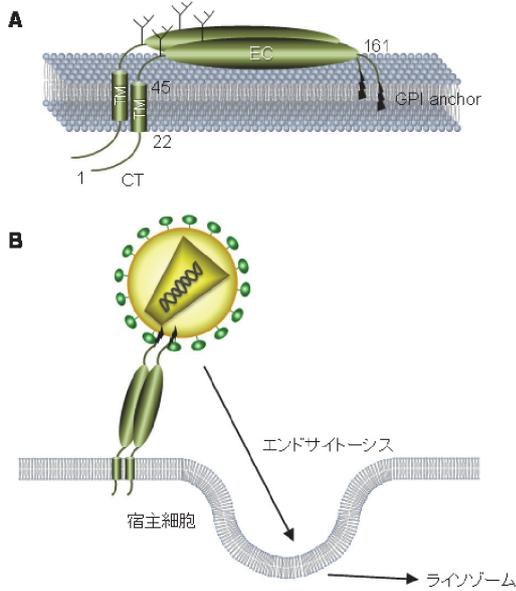
また、以前の研究において、ハイスループットスクリーニングにより、BST-2/tetherin が NF- $\kappa$ B のアクチベーターの一つとして同定されたことから、これがシグナル伝達に関与する可能性が示唆されていた<sup>68)</sup>。最近になって、BST-2/tetherin が、ウイルス粒子の出芽を感知してシグナル伝達により NF- $\kappa$ B を活性化する“ウイルスセンサー”として機能していることが報告された<sup>69,70)</sup>。この NF- $\kappa$ B の活性化には、ヒト型 BST-2/tetherin の CT に存在する<sup>8</sup>YCRV<sup>11</sup> 配列と TNF 受容体関連因子 TRAF2/6 との結合とそれに続くマイトジェン活性化プロテインキナーゼ TAK1 の活性が関与していること、さらにサル型 BST-2/tetherin の CT のみに存在する 5 アミノ酸 (<sup>14</sup>DDIWK<sup>18)</sup> のヒト型における欠損が NF- $\kappa$ B のシグナル伝達に重要であることから、BST-2/tetherin による NF- $\kappa$ B の活性化はヒト型に特異的な機能であることが明らかになった<sup>69)</sup>。

*in vivo* では、BST-2/tetherin ノックアウトマウスを用いた MuLV の感染実験において、野生型マウスに比べてノックアウトマウスでは血中ウイルス量が有意に増加し、病態進行が速くなること<sup>41)</sup>、また siRNA を投与して BST-2/tetherin をノックダウンしたマウスにおいて MMTV の複製効率が高まること<sup>42)</sup> が報告されている。さらに BST-2/tetherin 遺伝子の SNP (Single Nucleotide Polymorphism) により細胞表面の BST-2/tetherin 発現レベルが高まるマウスにおいて MuLV の増殖が抑制されること<sup>40)</sup>、ヒト化マウスにおける HIV-1 感染実験では、BST-2/tetherin を不活化できない Vpu 変異ウイルスの伝播効率が有意に低下すること<sup>71)</sup> が確認されている。そうしたことから、生体内においても BST-2/tetherin は抗ウイルス活性の重要な役割を担うことが明らかになった。

### 3. Vpu による BST-2/tetherin の不活化機構

BST-2/tetherin の抗ウイルス機能に拮抗すべく、ウイルス側もそれぞれ独自にアンタゴニストとなるウイルス蛋白を有している。前述のとおり、HIV-1 の場合はアクセサリ蛋白 Vpu がその役目を果たす。Vpu は N 末側に未切断型シグナルペプチドとしても機能する TM と、C 末側に 2 カ所の  $\alpha$  ヘリックスを有する CT から成る、分子量 16 kDa の I 型膜貫通タンパク質である。ウイルス粒子内には取り込まれないため、その機能はウイルス産生細胞内に限定される<sup>72)</sup>。

以前から、Vpu は HIV-1 の主要レセプターである CD4 を小胞体 (ER) において標的とし、プロテアソーム分解に導くことにより、ER 内で CD4 にトラップされた gp160 エンベロープ蛋白を解放する機能を持つことが知られていた<sup>73~76)</sup>。

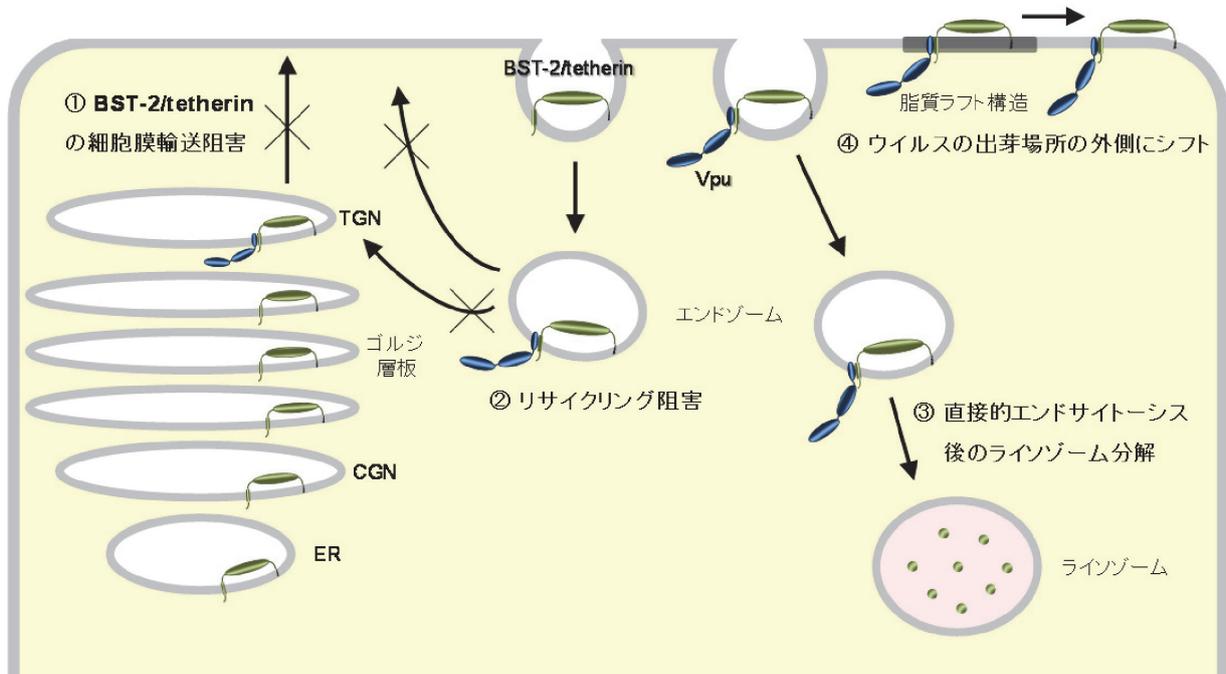


**図 1** BST-2/tetherin の構造と抗ウイルス機能  
 (A) N 末端より細胞質 (CT) 領域, 膜貫通 (TM) 領域, グリコシル化された細胞外 (EC) 領域, C 末端側に GPI アンカー領域を有している。単量体同士がジスルフィド結合して細胞膜上で 2 量体を形成する。(B) ウイルス粒子が出芽する際, BST-2/tetherin の GPI アンカー領域がウイルス膜に取り込まれ, もう一方の膜貫通領域が細胞膜に留まる。その結果, ウイルス粒子は細胞膜上に繋ぎ止められる形となる。

この機能においては, Vpu の CT 領域にある DSGxxS モチーフ中の 2 つのセリン残基がカゼインキナーゼ II によりリン酸化され<sup>77,78)</sup>, Skp1-Cullin1-F-box ユビキチンリガーゼのサブユニットである bTrCP がそれを認識して結合することが重要である<sup>79,80)</sup>。

一方, Vpu による BST-2/tetherin の不活化には, 上記 DSGxxS モチーフを介して結合する bTrCP も補助因子として関与し<sup>15,22,67,81~84)</sup>, BST-2/tetherin の CT 上のセリン・スレオニンをユビキチン化する<sup>81)</sup> が, Vpu の CT 領域に結合する未知の宿主因子の存在も示唆されている<sup>15,85)</sup>。実際, Vpu の CT 領域の 2 番目の  $\alpha$ ヘリックスに存在する ExxxLV モチーフが BST-2/tetherin の不活化に重要であると言われており<sup>86)</sup>, さらに興味深いことに, BST-2/tetherin にこのモチーフを付加するだけで, その抗ウイルス活性が失われることから<sup>87)</sup>, 未知の宿主因子は Vpu の ExxxLV モチーフに結合する蛋白であることが考えられる。この可能性については, 本稿執筆中に発表された Jia らの論文で証明された。すなわち, BST-2/tetherin が生理的に結合するクラスリンアダプター蛋白の一つ AP1 (トランスゴルジ網 [TGN] からエンドゾームへの細胞内輸送に関与する) が, ExxxLV モチーフ結合蛋白であり, Vpu がこのモチーフを介して, BST-2/tetherin の YxYxx $\Phi$  モチーフと相互作用している AP1 と強固に結合することにより, BST-2/tetherin を TGN からエンドゾームに移行・滞留させることが報告された<sup>88)</sup>。

しかしながら, Vpu の抗 BST-2/tetherin 機能については,



**図 2** Vpu による BST-2/tetherin の不活化機構

上記メカニズムに関連する (1) 新規合成 BST-2/tetherin の細胞膜輸送の阻害<sup>89~91)</sup> (図 2 ①) の他に, (2) 細胞膜上の BST-2/tetherin がエンドサイトーシスされた後のリサイクリングの阻害<sup>82, 89, 91)</sup> (図 2 ②), または (3) BST-2/tetherin の細胞膜からの直接的・積極的エンドサイトーシス後のライソゾーム分解<sup>22, 92~94)</sup> (図 2 ③), の分子機構が考えられており, どれか一つの独占的な機能ではなく, 細胞種依存的に異なるレベルでそれぞれが機能している可能性が考えられる<sup>95)</sup>。これらに加えて, 先頃 McNatt らは, Vpu による抗 BST-2/tetherin 作用は, 細胞膜上で BST-2/tetherin をウイルスの出芽場所の外側にシフトさせる (図 2 ④) だけで十分であることを報告している<sup>87)</sup>。

Vpu による BST-2/tetherin の細胞内分解については, プロテアソーム分解によるという報告がいくつかあるが<sup>34, 67, 83, 96)</sup>, BST-2/tetherin の生理的なライソゾーム分解に関与するユビキチン化蛋白輸送因子 ESCRT0 複合体のサブユニット HRS に Vpu が結合して, ライソゾーム分解が促進されること<sup>94)</sup>, ライソゾーム阻害剤で処理した場合に Vpu による BST-2/tetherin 分解が抑えられ, エンド-ライソゾーム・コンパートメントにおける Vpu と BST-2 との共局在が認められるようになること<sup>22, 82, 84, 86, 92, 93, 97)</sup> から, BST-2/tetherin はおもにライソゾームで分解されていると考えられる。

Vpu と BST-2/tetherin の相互作用は, Vpu の抗 BST-2/tetherin 活性において重要な部分であり, それは互いの TM 領域を介して起こる<sup>22, 36, 98, 99)</sup> (図 3A)。この二者の相互作用はアミノ酸レベルにおいて極めて特異的で, 両ヘリックスの疎水性表面に位置するそれぞれ 4 つのアミノ酸, Vpu 側の A10, A14, A18, および W22 (AxxxAxxxAxxxW 配列) と, BST-2/tetherin 側の L41, L37, I34, および V30 が結合することが構造解析により明らかになっている<sup>100~102)</sup>。この TM-TM 間の相互作用が, 抗 BST-2/tetherin 能における Vpu の種特異性を決定する。実際, BST-2/tetherin の TM 領域のアミノ酸の違いにより, Vpu はサル型 BST-2/tetherin を不活化できないことが分かっている<sup>35, 99, 103)</sup>。

また, 4 つのグループ (M, N, O, P) に分類される HIV-1 の分離株のうち, (1) 流行の主流であるグループ M の Vpu が, 強い抗 BST-2/tetherin 活性を持ち, BST-2/tetherin との相互作用部位である上記 AxxxAxxxAxxxW 配列を有していること<sup>102)</sup>, (2) 非パンデミック型のグループ N 由来 Vpu は, 同配列を有するが, 前述の ExxxLV モチーフを持たないこと<sup>104, 105)</sup>, (3) さらに非パンデミック型のグループ O および P の Vpu にはどちらの配列も存在せず, 実際, 抗 BST-2/tetherin 活性がないこと<sup>106~108)</sup> は, HIV-1 伝播における Vpu の抗 BST-2/tetherin 活性の重要性を示しており大変興味深い。

最後に, 意外な Vpu の機能についての最新知見を紹介す

る。BST-2/tetherin のウイルス放出抑制によって, Vpu 変異ウイルスの感染細胞表面上ではウイルス粒子の蓄積が起こる。それに抗 HIV-1 抗体が結合して, さらに抗体の Fc 部分とナチュラルキラー (NK) 細胞の FcγRIIIa レセプターの結合, すなわち抗体のオプソニン化が促進される。その結果, シグナル伝達が起こり, NK 細胞から感染細胞に向けて細胞傷害性顆粒が放出される, という抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC) が認められる。Vpu を有する野生型ウイルスにおいては, BST-2/tetherin が細胞表面から消失するため, ウイルス粒子の蓄積とそれに続く抗体のオプソニン化は起こらず, 結果として ADCC には至らない。したがって, Vpu は間接的に NK 細胞による ADCC から HIV-1 感染細胞を保護する役割を果たしていることが明らかになった<sup>109~111)</sup>。

#### 4. HIV-1 以外のウイルスによる BST-2/tetherin の不活化機構

BST-2/tetherin によるウイルス粒子の放出抑制は他のウイルスでも認められるが, HIV-1 とは異なる戦略で BST-2/tetherin を不活化する。Vpu を持たない多くのサルレンチュウイルスは BST-2/tetherin の不活化に Nef を用いる<sup>32, 35, 105, 112, 113)</sup> (図 3B)。HIV-1 の先祖ウイルスにあたるチンパンジー由来 SIVcpz およびゴリラ由来 SIVgor は, Vpu をコードするにも関わらず, Nef が抗 BST-2/tetherin 活性を有する<sup>105, 113)</sup>。さらに興味深いことに, *in vivo* でチンパンジーに馴化させた HIV-1 においても Nef が抗 BST-2/tetherin 能を獲得することが報告されている<sup>114)</sup>。HIV-1 Vpu はヒトとチンパンジーの BST-2/tetherin を不活化するが, 他の霊長類由来 BST-2/tetherin は不活化できない。これについては前述したとおり, BST-2/tetherin の TM 領域の違いによる<sup>35, 99, 103)</sup>。一方, SIV Nef はサル BST-2/tetherin には有効であるが, ヒト型には無効である。この種特異性は, サル BST-2/tetherin の CT に含まれる 5 残基 (DDIWK) が SIV Nef との相互作用部位であり, ヒト型には含まれないことにより規定される<sup>32, 35, 105, 112, 113)</sup>。また SIV Nef の D/ExxxLL 配列を介したクラスリンアダプター蛋白 AP2 との結合が, サル BST-2/tetherin のエンドサイトーシスに重要である<sup>115)</sup>。

HIV-2 と SIV の分離株の一部 (HIV-2<sub>ROD</sub> およびアフリカミドリザル由来 SIVtan) では, Env が BST-2/tetherin のアンタゴニストとなっている<sup>34, 116, 117)</sup> (図 3C)。BST-2/tetherin との相互作用における責任領域は明らかになっていないが, BST-2/tetherin の EC 上の 100 番目のアラニン変異体 (A100D) が SIVtan Env に非感受性となる<sup>34, 45)</sup> ことから, Env の細胞外領域と BST-2/tetherin の EC が相互作用していると考えられる。また Env gp41 の GYxxφ 配列を介した AP2 との結合が, 抗 BST-2/tetherin 活性には重要である<sup>116)</sup>。HIV-1

Vpu と異なり, HIV-2 Env は BST-2/tetherin を細胞内で分解することなく, TGN のような細胞内コンパートメントに隔離することが示唆されている<sup>34, 116, 117)</sup>。同様の現象は EIAV Env における抗 BST-2/tetherin 作用においても報告されている<sup>39)</sup>。

カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) では RING-CH E3 ユビキチンリガーゼ K5 が抗 BST-2/tetherin 活性を有する。このウイルス蛋白は BST-2/tetherin の CT の 18 番目のリジン残基をユビキチン化した後, BST-2/tetherin を

プロテアソームあるいはライソゾーム分解へと導く<sup>53, 54)</sup> (図 3D)。エボラウイルスおよびマールブルグウイルスでは表面糖蛋白 GP が BST-2/tetherin のアンタゴニストとして働くが, 不思議なことに, 細胞表面上の BST-2/tetherin の発現量を変化させることはない<sup>44~46)</sup> (図 3E)。FIV Env による抗 BST-2/tetherin 作用においても同様の現象が報告されている<sup>37)</sup> (図 3E), これは前述した, HIV-1 Vpu が BST-2/tetherin を細胞表面上でウイルス出芽場所からシフトさせる機能<sup>87)</sup> (図 2④) に近いかもしれない。

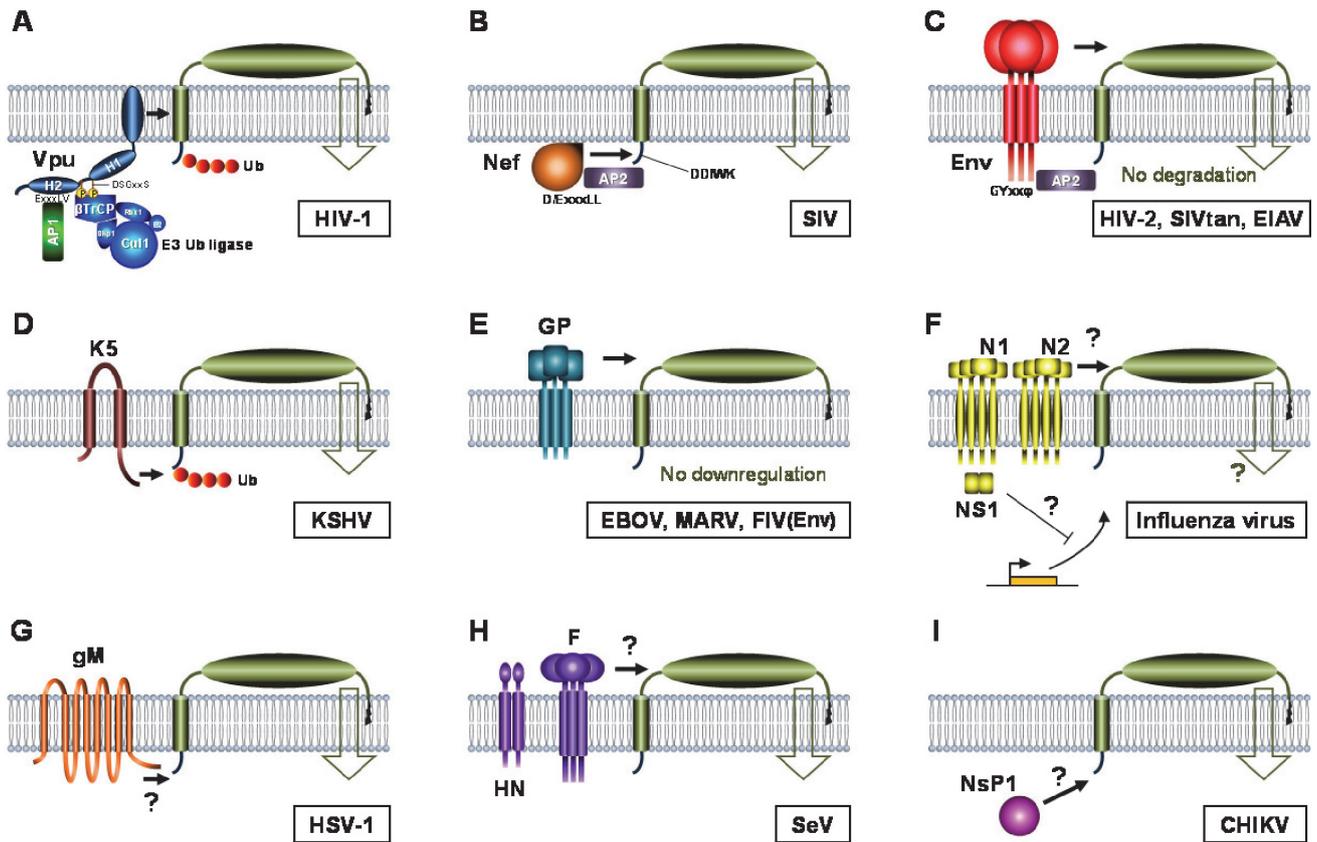


図 3 各エンベロープウイルスの異なる抗 BST-2/tetherin 機能

(A) HIV-1 Vpu は BST-2/tetherin と両者の TM を介して相互作用する。Vpu の抗 BST-2/tetherin 活性には, CT の DSGxxS モチーフ上のリン酸化セリンを介した  $\beta$ TrCP を含むユビキチンリガーゼ複合体との結合 (CT のセリン・スレオニンをユビキチン化する) と, 第 2 $\alpha$ ヘリックスの ExxxLV モチーフを介した API と結合が重要である。(B) SIV Nef が BST-2/tetherin の CT 上の 5 残基 (DDIWK) を認識して結合する。また Nef の D/ExxxLL モチーフを介してクラスリンアダプター蛋白 AP2 と結合する。(C) HIV-2, SIVtan および EIAV の Env の細胞外領域が BST-2/tetherin の EC と結合する。また Env gp41 の GYxx $\phi$  モチーフを介して AP2 と結合する。BST-2/tetherin を細胞内コンパートメントに隔離するが分解はしない。(D) カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV) の RING-CH E3 ユビキチンリガーゼ K5 が BST-2/tetherin の CT のリジン残基をユビキチン化する。(E) エボラウイルス (EBOV) およびマールブルグウイルス (MARV) の glycoprotein (GP), ネコ免疫不全ウイルス (FIV) の Env がアンタゴニストとして働くが, 細胞表面の BST-2/tetherin の発現量には影響を与えない。(F) インフルエンザウイルスでは, ノイラミニダーゼ (N1 および N2) がアンタゴニストとして機能するとともに, NS1 もインターフェロンによる BST-2/tetherin の誘導を阻害する。(G) 単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) は Glycoprotein M (gM) が, (H) センダイウイルス (SeV) では F 蛋白および HN 蛋白が, (I) チクングニアウイルス (CHIKV) では NsP1 が抗 BST-2/tetherin 活性を有する。

インフルエンザウイルスにおいては、ノイラミニダーゼ (N1 および N2) が BST-2/tetherin のアンタゴニストとして機能し<sup>49-51)</sup>、さらに NS1 がインターフェロンによる BST-2/tetherin の誘導を阻害する<sup>50)</sup> (図 3F)。単純ヘルペスウイルス 1 型では Glycoprotein M (gM)<sup>52)</sup> (図 3G) が、センダイウイルスではフュージョン (F) 蛋白およびヘマグルチニン-ノイラミニダーゼ蛋白 (HN) が BST-2/tetherin 分解能を持つことが報告されている<sup>48)</sup> (図 3H)。またチクングニアウイルスの Non-structural protein (NsP1) も抗 BST-2/tetherin 活性を有する<sup>56)</sup> (図 3I)。

## おわりに

本稿では、BST-2/tetherin とそれに対抗するウイルス蛋白の分子攻防機構について概説してきた。主要抗ウイルス宿主因子のなかで、サル型のみが活性を持つ TRIM5α と依然機能不明の MX2 を除く 3 つの因子のうち、APOBEC3G および SAMHD1 は、どちらも逆転写に関わる蛋白であるゆえ、その標的はレトロウイルス (または逆転写過程を持つパドナウイルス) およびレトロトランスポゾンとなる。が、BST-2/tetherin の場合はそれらと異なり、エンベロープを有するすべてのウイルスが標的である。そしてそれらエンベロープウイルスは BST-2/tetherin による抑制に打ち克つために、おのおのが独自に防御機能の異なるアンタゴニストを身に着けている (図 3)。この事実つまり、BST-2/tetherin による束縛から解放されることがウイルスの複製にとっていかに重要かを物語っている。その一方で、「ウイルスが防御能を備えているから宿主因子の負け」ということには決してならない。なぜなら、BST-2/tetherin 対ウイルスアンタゴニストの勝敗は (これは APOBEC3G 対 Vif または SAMHD1 対 Vpx でも言えることだが)、極めて微妙なストイキオメトリー (量的バランス関係) の上に成り立っているからであり、古来の戦争と同じで、数が多い方が勝ち、という世界の話だからである。したがって、今後の治療戦略を考えるうえで、いかに生体内で抗ウイルス宿主因子の発現レベルを高めていくかが一つの大きな鍵になると考えられる。幸いなことに、抗ウイルス宿主因子はほぼ例外なく I 型インターフェロン誘導因子であるため、直接的な選択肢は I 型インターフェロンの投与となる。しかしながら、その副作用の強さを考慮すると、ピンポイントで抗ウイルス宿主因子の発現を誘導する薬剤や低分子化合物等の開発が、今後のエイズ治療に求められることになるであろう。

## 文 献

- 1) Sakai H, Tokunaga K, Kawamura M, Adachi A : Function of human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein in various cell types. *J Gen Virol* 76 : 2717-2722, 1995.
- 2) Kawamura M, Sakai H, Adachi A : Human immunodeficiency virus Vpx is required for the early phase of replication in peripheral blood mononuclear cells. *Microbiol Immunol* 38 : 871-878, 1994.
- 3) Geraghty RJ, Talbot KJ, Callahan M, Harper W, Panganiban AT : Cell type-dependence for Vpu function. *J Med Primatol* 23 : 146-150, 1994.
- 4) Sakai H, Shibata R, Sakuragi J, Sakuragi S, Kawamura M, Adachi A : Cell-dependent requirement of human immunodeficiency virus type 1 Vif protein for maturation of virus particles. *J Virol* 67 : 1663-1666, 1993.
- 5) Gabuzda DH, Lawrence K, Langhoff E, Terwilliger E, Dorfman T, Haseltine WA, Sodroski J : Role of vif in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4+ T lymphocytes. *J Virol* 66 : 6489-6495, 1992.
- 6) Zheng YH, Jeang KT, Tokunaga K : Host restriction factors in retroviral infection : promises in virus-host interaction. *Retrovirology* 9 : 112, 2012.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD : Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451 : 425-430, 2008.
- 10) Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringgaard M, Chable-Bessia C, Segeral E, Yatim A, Emiliani S, Schwartz O, Benkirane M : SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 474 : 654-657, 2011.
- 11) Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, Florens L, Washburn MP, Skowronski J : Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 474 : 658-661, 2011.
- 12) Kane M, Yadav SS, Bitzegeio J, Kutluay SB, Zang T, Wilson SJ, Schoggins JW, Rice CM, Yamashita M, Hatzioannou T, Bieniasz PD : MX2 is an interferon-induced inhibitor of HIV-1 infection. *Nature* 502 : 563-566, 2013.
- 13) Goujon C, Moncorge O, Bauby H, Doyle T, Ward CC, Schaller T, Hue S, Barclay WS, Schulz R, Malim MH :

- Human MX2 is an interferon-induced post-entry inhibitor of HIV-1 infection. *Nature* 502 : 559–562, 2013.
- 14) Neil SJ, Sandrin V, Sundquist WI, Bieniasz PD : An interferon- $\alpha$ -induced tethering mechanism inhibits HIV-1 and Ebola virus particle release but is counteracted by the HIV-1 Vpu protein. *Cell Host Microbe* 2 : 193–203, 2007.
  - 15) 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 Microbe* 3 : 245–252, 2008.
  - 16) 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.
  - 17) Vidal-Laliena M, Romero X, March S, Requena V, Petriz J, Engel P : Characterization of antibodies submitted to the B cell section of the 8th Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshop by flow cytometry and immunohistochemistry. *Cell Immunol* 236 : 6–16, 2005.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) Masuyama N, Kuronita T, Tanaka R, Muto T, Hirota Y, Takigawa A, Fujita H, Aso Y, Amano J, Tanaka Y : HM1.24 is internalized from lipid rafts by clathrin-mediated endocytosis through interaction with  $\alpha$ -adaptin. *J Biol Chem* 284 : 15927–15941, 2009.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) 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 Microbe* 7 : 314–323, 2010.
  - 25) 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.
  - 26) Arias JF, Iwabu Y, Tokunaga K : Structural basis for the antiviral activity of BST-2/tetherin and its viral antagonism. *Front Microbiol* 2 : 250, 2011.
  - 27) Venkatesh S, Bieniasz PD : Mechanism of HIV-1 virion entrapment by tetherin. *PLoS Pathog* 9 : e1003483, 2013.
  - 28) 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.
  - 29) Nityanandam R, Serra-Moreno R : BCA2/Rabring7 targets HIV-1 Gag for lysosomal degradation in a tetherin-independent manner. *PLoS Pathog* 10 : e1004151, 2014.
  - 30) 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.
  - 31) 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.
  - 32) 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 Microbe* 6 : 54–67, 2009.
  - 33) Lim ES, Emerman M : Simian immunodeficiency virus SIVagm from African green monkeys does not antagonize endogenous levels of African green monkey tetherin/BST-2. *J Virol* 83 : 11673–11681, 2009.
  - 34) 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.
  - 35) 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.
- 36) McNatt MW, Zang T, Hatzioannou T, Bartlett M, Fofana IB, Johnson WE, Neil SJ, Bieniasz PD : Species-specific activity of HIV-1 Vpu and positive selection of tetherin transmembrane domain variants. *PLoS Pathog* 5 : e1000300, 2009.
- 37) Morrison JH, Guevara RB, Marcano AC, Saenz DT, Fadel HJ, Rogstad DK, Poeschla EM : Feline immunodeficiency virus envelope glycoproteins antagonize tetherin through a distinctive mechanism that requires virion incorporation. *J Virol* 88 : 3255–3272, 2014.
- 38) Celestino M, Calistri A, Del Vecchio C, Salata C, Chiappesi F, Pistello M, Borsetti A, Palu G, Parolin C : Feline tetherin is characterized by a short N-terminal region and is counteracted by the feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein. *J Virol* 86 : 6688–6700, 2012.
- 39) Yin X, Hu Z, Gu Q, Wu X, Zheng YH, Wei P, Wang X : Equine tetherin blocks retrovirus release and its activity is antagonized by equine infectious anemia virus envelope protein. *J Virol* 88 : 1259–1270, 2014.
- 40) Barrett BS, Smith DS, Li SX, Guo K, Hasenkrug KJ, Santiago ML : A single nucleotide polymorphism in tetherin promotes retrovirus restriction *in vivo*. *PLoS Pathog* 8 : e1002596, 2012.
- 41) 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.
- 42) Jones PH, Mehta HV, Maric M, Roller RJ, Okeoma CM : Bone marrow stromal cell antigen 2 (BST-2) restricts mouse mammary tumor virus (MMTV) replication *in vivo*. *Retrovirology* 9 : 10, 2012.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Kühl A, Banning C, Marzi A, Votteler J, Steffen I, Bertram S, Glowacka I, Konrad A, Stürzl M, Guo J-T, Schubert U, Feldmann H, Behrens G, Schindler M, Pöhlmann S : The Ebola virus glycoprotein and HIV-1 Vpu employ different strategies to counteract the antiviral factor tetherin. *J Infect Dis* 204 : S850–S860, 2011.
- 47) Radoshitzky SR, Dong L, Chi X, Clester JC, Retterer C, Spurgers K, Kuhn JH, Sandwick S, Ruthel G, Kota K, Boltz D, Warren T, Kranzusch PJ, Whelan SP, Bavari S : Infectious Lassa virus, but not filoviruses, is restricted by BST-2/tetherin. *J Virol* 84 : 10569–10580, 2010.
- 48) Bampi C, Rasga L, Roux L : Antagonism to human BST-2/tetherin by Sendai virus glycoproteins. *J Gen Virol* 94 : 1211–1219, 2013.
- 49) Leyva-Grado VH, Hai R, Fernandes F, Belicha-Villanueva A, Carter C, Yondola MA : Modulation of an ectodomain motif in the influenza A virus neuraminidase alters tetherin sensitivity and results in virus attenuation *in vivo*. *J Mol Biol* 426 : 1308–1321, 2014.
- 50) Mangeat B, Cavagliotti L, Lehmann M, Gers-Huber G, Kaur I, Thomas Y, Kaiser L, Piguet V : Influenza virus partially counteracts restriction imposed by tetherin/BST-2. *J Biol Chem* 287 : 22015–22029, 2012.
- 51) Yondola MA, Fernandes F, Belicha-Villanueva A, Uccellini M, Gao Q, Carter C, Palese P : Budding capability of the influenza virus neuraminidase can be modulated by tetherin. *J Virol* 85 : 2480–2491, 2011.
- 52) Blondeau C, Pelchen-Matthews A, Mlcochova P, Marsh M, Milne RS, Towers GJ : Tetherin restricts herpes simplex virus 1 and is antagonized by glycoprotein M. *J Virol* 87 : 13124–13133, 2013.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) Weidner JM, Jiang D, Pan XB, Chang J, Block TM, Guo JT : Interferon-induced cell membrane proteins, IFITM3 and tetherin, inhibit vesicular stomatitis virus infection via distinct mechanisms. *J Virol* 84 : 12646–12657, 2010.
- 56) Jones PH, Maric M, Madison MN, Maury W, Roller RJ, Okeoma CM : BST-2/tetherin-mediated restriction of chikungunya (CHIKV) VLP budding is counteracted by

- CHIKV non-structural protein 1 (nsP1). *Virology* 438 : 37–49, 2013.
- 57) Wang SM, Huang KJ, Wang CT : BST2/CD317 counteracts human coronavirus 229E productive infection by tethering virions at the cell surface. *Virology* 449 : 287–296, 2014.
- 58) Laliberte JP, McGinnes LW, Peeples ME, Morrison TG : Integrity of membrane lipid rafts is necessary for the ordered assembly and release of infectious Newcastle disease virus particles. *J Virol* 80 : 10652–10662, 2006.
- 59) Gosselin-Grenet A-S, Mottet-Osman G, Roux L : From assembly to virus particle budding : Pertinence of the detergent resistant membranes. *Virology* 344 : 296–303, 2006.
- 60) Leser GP, Lamb RA : Influenza virus assembly and budding in raft-derived microdomains : A quantitative analysis of the surface distribution of HA, NA and M2 proteins. *Virology* 342 : 215–227, 2005.
- 61) Bavari S, Bosio CM, Wiegand E, Ruthel G, Will AB, Geisbert TW, Hevey M, Schmaljohn C, Schmaljohn A, Aman MJ : Lipid raft microdomains : a gateway for compartmentalized trafficking of Ebola and Marburg viruses. *J Exp Med* 195 : 593–602, 2002.
- 62) Vincent S, Gerlier D, Manié SN : Measles virus assembly within membrane rafts. *J Virol* 74 : 9911–9915, 2000.
- 63) Aloia RC, Tian H, Jensen FC : Lipid composition and fluidity of the human immunodeficiency virus envelope and host cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 5181–5185, 1993.
- 64) Chazal N, Gerlier D : Virus entry, assembly, budding, and membrane rafts. *Microbiol Mol Biol Rev* 67 : 226–237, 2003.
- 65) Arnaud F, Black SG, Murphy L, Griffiths DJ, Neil SJ, Spencer TE, Palmarini M : Interplay between ovine bone marrow stromal cell antigen 2/tetherin and endogenous retroviruses. *J Virol* 84 : 4415–4425, 2010.
- 66) Dietrich I, McMonagle EL, Petit SJ, Vijaykrishnan S, Logan N, Chan CN, Towers GJ, Hosie MJ, Willett BJ : Feline tetherin efficiently restricts release of feline immunodeficiency virus but not spreading of infection. *J Virol* 85 : 5840–5852, 2011.
- 67) Goffinet C, Allespach I, Homann S, Tervo HM, Habermann A, Rupp D, Oberbremer L, Kern C, Tibroni N, Welsch S, Krijnse-Locker J, Banting G, Krausslich HG, Fackler OT, Keppler OT : HIV-1 antagonism of CD317 is species specific and involves Vpu-mediated proteasomal degradation of the restriction factor. *Cell Host Microbe* 5 : 285–297, 2009.
- 68) Matsuda A, Suzuki Y, Honda G, Muramatsu S, Matsuzaki O, Nagano Y, Doi T, Shimotohno K, Harada T, Nishida E, Hayashi H, Sugano S : Large-scale identification and characterization of human genes that activate NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways. *Oncogene* 22 : 3307–3318, 2003.
- 69) Galao RP, Le Tortorec A, Pickering S, Kueck T, Neil SJ : Innate sensing of HIV-1 assembly by Tetherin induces NF  $\kappa$ B-dependent proinflammatory responses. *Cell Host Microbe* 12 : 633–644, 2012.
- 70) Tokarev A, Suarez M, Kwan W, Fitzpatrick K, Singh R, Guatelli J : Stimulation of NF- $\kappa$ B activity by the HIV restriction factor BST2. *J Virol* 87 : 2046–2057, 2013.
- 71) Sato K, Misawa N, Fukuhara M, Iwami S, An DS, Ito M, Koyanagi Y : Vpu augments the initial burst phase of HIV-1 propagation and downregulates BST2 and CD4 in humanized mice. *J Virol* 86 : 5000–5013, 2012.
- 72) 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.
- 73) Chen MY, Maldarelli F, Karczewski MK, Willey RL, Strebel K : Human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein induces degradation of CD4 in vitro : the cytoplasmic domain of CD4 contributes to Vpu sensitivity. *J Virol* 67 : 3877–3884, 1993.
- 74) Lenburg ME, Landau NR : Vpu-induced degradation of CD4 : requirement for specific amino acid residues in the cytoplasmic domain of CD4. *J Virol* 67 : 7238–7245, 1993.
- 75) Vincent MJ, Raja NU, Jabbar MA : Human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein induces degradation of chimeric envelope glycoproteins bearing the cytoplasmic and anchor domains of CD4 : role of the cytoplasmic domain in Vpu-induced degradation in the endoplasmic reticulum. *J Virol* 67 : 5538–5549, 1993.
- 76) Willey RL, Buckler-White A, Strebel K : Sequences present in the cytoplasmic domain of CD4 are necessary and sufficient to confer sensitivity to the human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein. *J Virol* 68 : 1207–1212, 1994.
- 77) Schubert U, Strebel K : Differential activities of the human immunodeficiency virus type 1-encoded Vpu protein are regulated by phosphorylation and occur in different cellular compartments. *J Virol* 68 : 2260–2271, 1994.
- 78) Friberg J, Ladha A, Gottlinger H, Haseltine WA, Cohen EA : Functional analysis of the phosphorylation sites on the

- human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8 : 10–22, 1995.
- 79) Margottin F, Bour SP, Durand H, Selig L, Benichou S, Richard V, Thomas D, Strebel K, Benarous R : A novel human WD protein, h- $\beta$ TrCp, that interacts with HIV-1 Vpu connects CD4 to the ER degradation pathway through an F-box motif. *Mol Cell* 1 : 565–574, 1998.
- 80) Buttica C, Michielin O, Wyniger J, Telenti A, Rothenberger S : Silencing of both  $\beta$ -TrCP1 and HOS ( $\beta$ -TrCP2) is required to suppress human immunodeficiency virus type 1 Vpu-mediated CD4 down-modulation. *J Virol* 81 : 1502–1505, 2007.
- 81) Tokarev AA, Munguia J, Guatelli JC : Serine-threonine ubiquitination mediates downregulation of BST-2/tetherin and relief of restricted virion release by HIV-1 Vpu. *J Virol* 85 : 51–63, 2011.
- 82) 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  $\beta$ -TrCP and endo-lysosomal trafficking. *PLoS Pathog* 5 : e1000450, 2009.
- 83) Mangeat B, Gers-Huber G, Lehmann M, Zufferey M, Luban J, Piguet V : HIV-1 Vpu neutralizes the antiviral factor Tetherin/BST-2 by binding it and directing its  $\beta$ -TrCP2-dependent degradation. *PLoS Pathog* 5 : e1000574, 2009.
- 84) Douglas JL, Viswanathan K, McCarroll MN, Gustin JK, Fruh K, Moses AV : Vpu directs the degradation of the human immunodeficiency virus restriction factor BST-2/tetherin via a  $\beta$ TrCP-dependent mechanism. *J Virol* 83 : 7931–7947, 2009.
- 85) Tervo HM, Homann S, Ambiel I, Fritz JV, Fackler OT, Keppler OT :  $\beta$ -TrCP is dispensable for Vpu's ability to overcome the CD317/Tetherin-imposed restriction to HIV-1 release. *Retrovirology* 8 : 9, 2011.
- 86) Kueck T, Neil SJ : A cytoplasmic tail determinant in HIV-1 Vpu mediates targeting of tetherin for endosomal degradation and counteracts interferon-induced restriction. *PLoS Pathog* 8 : e1002609, 2012.
- 87) McNatt MW, Zang T, Bieniasz PD : Vpu binds directly to tetherin and displaces it from nascent virions. *PLoS Pathog* 9 : e1003299, 2013.
- 88) Jia X, Weber E, Tokarev A, Lewinski M, Rizk M, Suarez M, Guatelli J, Xiong Y : Structural basis of HIV-1 Vpu-mediated BST2 antagonism via hijacking of the clathrin adaptor protein complex 1. *Elife* 3 : e02362, 2014.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) 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.
- 92) 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.
- 93) 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.
- 94) Janvier K, Pelchen-Matthews A, Renaud J-B, 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.
- 95) Arias JF, Iwabu Y, Tokunaga K : Sites of action of HIV-1 Vpu in BST-2/tetherin downregulation. *Curr HIV Res* 10 : 283–291, 2012.
- 96) Petris G, Casini A, Sasset L, Cesaratto F, Bestagno M, Cereseto A, Burrone OR : CD4 and BST-2/tetherin proteins retro-translocate from endoplasmic reticulum to cytosol as partially folded and multimeric molecules. *J Biol Chem* 289 : 1–12, 2014.
- 97) Rollason R, Dunstan K, Billcliff PG, Bishop P, Gleeson P, Wise H, Digard P, Banting G : Expression of HIV-1 Vpu leads to loss of the viral restriction factor CD317/Tetherin from lipid rafts and its enhanced lysosomal degradation. *PLoS One* 8 : e75680, 2013.
- 98) Rong L, Zhang J, Lu J, Pan Q, Lorgeoux R, Aloysius C, Guo F, Liu S, Wainberg M, 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.
- 99) Gupta RK, Hué S, Schaller T, Verschoor E, Pillay D, Towers GJ : Mutation of a single residue renders human tetherin resistant to HIV-1 Vpu-mediated depletion. *PLoS Pathog* 5 : e1000443, 2009.

- 100) Skasko M, Wang Y, Tian Y, Tokarev A, Munguia J, Ruiz A, Stephens EB, Opella SJ, Guatelli J : HIV-1 Vpu protein antagonizes innate restriction factor BST-2 via lipid-embedded helix-helix interactions. *J Biol Chem* 287 : 58-67, 2012.
- 101) 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.
- 102) 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.
- 103) Yoshida T, Kao S, Strebel K : Identification of residues in the BST-2 TM domain important for antagonism by HIV-1 Vpu using a gain-of-function approach. *Front Microbiol* 2 : 35, 2011.
- 104) Sauter D, Unterweger D, Vogl M, Usmani SM, Heigele A, Kluge SF, Hermkes E, Moll M, Barker E, Peeters M, Learn GH, Bibollet-Ruche F, Fritz JV, Fackler OT, Hahn BH, Kirchhoff F : Human tetherin exerts strong selection pressure on the HIV-1 group N Vpu protein. *PLoS Pathog* 8 : e1003093, 2012.
- 105) 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, Hatziioannou T, Kirchhoff F : Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host Microbe* 6 : 409-421, 2009.
- 106) 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.
- 107) 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.
- 108) Petit SJ, Blondeau C, Towers GJ : Analysis of the human immunodeficiency virus type 1 M group Vpu domains involved in antagonizing tetherin. *J Gen Virol* 92 : 2937-2948, 2011.
- 109) Pham T, Lukhele S, Hajjar F, Routy J-P, Cohen E : HIV Nef and Vpu protect HIV-infected CD4+ T cells from antibody-mediated cell lysis through down-modulation of CD4 and BST2. *Retrovirology* 11 : 15, 2014.
- 110) Arias JF, Heyer LN, von Bredow B, Weisgrau KL, Moldt B, Burton DR, Rakasz EG, Evans DT : Tetherin antagonism by Vpu protects HIV-infected cells from antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : 6425-6430, 2014.
- 111) Alvarez RA, Hamlin RE, Monroe A, Moldt B, Hotta MT, Rodriguez Caprio G, Fierer DS, Simon V, Chen BK : HIV-1 Vpu antagonism of tetherin inhibits antibody-dependent cellular cytotoxic responses by natural killer cells. *J Virol* 88 : 6031-6046, 2014.
- 112) Serra-Moreno R, Zimmermann K, Stern LJ, Evans DT : Tetherin/BST-2 antagonism by Nef depends on a direct physical interaction between Nef and tetherin, and on clathrin-mediated endocytosis. *PLoS Pathog* 9 : e1003487, 2013.
- 113) Yang SJ, Lopez LA, Hauser H, Exline CM, Haworth KG, Cannon PM : Anti-tetherin activities in Vpu-expressing primate lentiviruses. *Retrovirology* 7 : 13, 2010.
- 114) Gotz N, Sauter D, Usmani SM, Fritz JV, Goffinet C, Heigele A, Geyer M, Bibollet-Ruche F, Learn GH, Fackler OT, Hahn BH, Kirchhoff F : Reacquisition of Nef-mediated tetherin antagonism in a single in vivo passage of HIV-1 through its original chimpanzee host. *Cell Host Microbe* 12 : 373-380, 2012.
- 115) Zhang F, Landford WN, Ng M, McNatt MW, Bieniasz PD, Hatziioannou T : SIV Nef proteins recruit the AP-2 complex to antagonize Tetherin and facilitate virion release. *PLoS Pathog* 7 : e1002039, 2011.
- 116) 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.
- 117) Hauser H, Lopez LA, Yang SJ, Oldenburg JE, Exline CM, Guatelli JC, Cannon PM : HIV-1 Vpu and HIV-2 Env counteract BST-2/tetherin by sequestration in a perinuclear compartment. *Retrovirology* 7 : 51, 2010.
- 118) 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.