

連載特集：HIV 制御のための宿主防御因子研究の展開 (5)**HIV 感染における宿主因子 SAMHD1 の役割****Anti-HIV Host Factor SAMHD1**

金村 優香, 小柳 義夫

Yuka KANEMURA and Yoshio KOYANAGI

京都大学ウイルス研究所ウイルス病態研究領域

Viral Pathogenesis, Institute for Virus Research, Kyoto University

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) の細胞への感染過程にはさまざまな宿主因子が関与している^{1,2)}。これまでにゲノムワイドの RNA 干渉法による細胞タンパク質抑制スクリーニング実験の結果, 200 種類以上の宿主因子が HIV の複製に直接関与することが明らかになっている³⁻⁵⁾。さらに, おそらく数千万年以上に及ぶ各動物宿主とレトロウイルスの長い攻防の中でヒトを含む霊長類では, APOBEC3G ならびに tetherin などのウイルス複製を負に制御する宿主因子 (制御因子と呼ばれる) の複数のアミノ酸残基を特異的に変化させることにより, 抗ウイルス活性を進化させてきたことは間違いない⁶⁻¹¹⁾。一方, HIV を含む多くのレンチウイルスは APOBEC3G を破壊する VIF を獲得したこと, また HIV-1 では VPU, HIV-2 では ENV, 多くのサル種レンチウイルスである SIV では NEF といった tetherin の細胞膜への局在を阻害あるいは破壊活性を有するタンパク質を獲得あるいはその機能を付加したことがわかっている^{7,12)}。これらの知見に加え, 最近の研究から非分裂骨髄系細胞や休止期 CD4 陽性 T リンパ球において HIV の感染を抑制する因子として SAMHD1 が新たに同定され, 制御因子研究のニューフェースが登場した¹³⁻¹⁶⁾。SAMHD1 は, HIV に加えてネコ免疫不全ウイルス, マウス白血病ウイルスなどを含む多種類のレトロウイルスに対してその感染抑制効果を示す^{16,17)}。SAMHD1 そのものはデオキシヌクレオシド三リン酸加水分解酵素 (deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase, dNTPase) 活性を発揮するタンパク質であり, 細胞内の deoxynucleotide triphosphate (dNTP) レベルの維持が本来の生理機能であるようである。そして, HIV の感染に対しては, SAMHD1 は非分裂細胞内の dNTP 量を低く維持することで HIV の逆転写反応を間接的に阻害することが分かっている¹⁸⁾。し

かしながら, SAMHD1 の免疫学的機能ならびにそれによるレトロウイルス感染制御機構の詳細については, いまだ未解明のことが多い。

1. 骨髄系細胞からの SAMHD1 の発見

HIV-1 感染者の血漿中に検出されるウイルス RNA のほとんどは, 活性化状態の CD4 陽性 T リンパ球に由来すると考えられており, T リンパ球は大量のウイルス粒子を産生する能力を有する。一方, 単球ならびにマクロファージ, そして樹状細胞などの CD4 陽性の骨髄系細胞も HIV-1 が伝播される過程ならびにその後の生体内でのウイルス播種が始まる感染初期過程においてきわめて重要な標的細胞であることも知られている^{19,20)}。さらに脳や肺などの臓器内に分布する組織マクロファージも HIV-1 保有細胞としてきわめて重要な細胞である。しかしながら, これらの細胞への HIV-1 の感染のスピードは T リンパ球に対するそれほど迅速ではなく, その結果大量のウイルスを産生させるものではない²⁰⁾。ところで, SIV や HIV-2 が特異的に有する VPX というタンパク質がこれらの細胞への易感染性の決定に関与することが知られていた²¹⁻²⁵⁾。実際, アカゲザルの SIV (SIVmac251) 株由来の発現プラスミドにパッケージ欠損変異を導入することによって複製能を欠損するウイルス様粒子 (virus-like particles, VLPs) をヒト単球由来樹状細胞 (monocyte-derived dendritic cells : MDC) に暴露すると, HIV-1 由来のレンチウイルスベクターの導入効率が明らかに改善することが知られていた²⁶⁾。この VLP の細胞への暴露により, この VLP 内に取り込まれていた VPX が細胞内に導入され, その細胞内でのウイルス RNA から DNA への逆転写反応過程が効率よく促進されることが分かっており, SIV/HIV-2 の VPX は骨髄系細胞への感染促進因子であることが知られていた²¹⁾。さらに, 非分裂 CD4 陽性 T リンパ球に対しても, スーティーマンガベイという小型ザル由来の SIV (SIVsm) ならびに HIV-2 由来の VPX の導入により HIV-1 cDNA の合成量が増加し, HIV-1 の感染が促進されることもわかった²⁷⁾。一方, VPX は細

著者連絡先: 金村優香 (〒606-8397 京都市左京区聖護院川原町 53 京都大学ウイルス研究所ウイルス病態研究領域)

2014 年 11 月 30 日受付

胞内の CUL4A/DDB1 と E3 ユビキチンリガーゼ複合体の構成因子である DCAF1 と相互作用することから^{28,29)}, VPX が E3 ユビキチンリガーゼ複合体を介して未知の宿主抗 HIV-1 因子をプロテアソームによる分解経路に導いているのではないかと想定されていた²⁸⁾。この疑問に答える画期的な発見が 2011 年に 2 報の論文として報告された^{13,14)}。

まず, Laguette らは終末分化させた非分裂骨髄系細胞から, 新規抗 HIV 機能を持つ新規細胞性因子として SAMHD1 タンパク質の分離同定を報告した¹³⁾。かれらは, phorbol myristic acid (PMA) によって分化誘導された急性単球性白血病に由来する THP-1 細胞では VLP によって VPX を導入すると HIV-1 に対する感染性が増加する現象を見出し, 質量分析法によって THP-1 細胞内の VPX 結合タンパク質として SAMHD1 を同定した。SAMHD1 は THP-1 細胞, 末梢血の単球, その単球を培養して得られるマクロファージ (monocyte-derived macrophages : MDM) および MDC などの HIV-1 低感受性細胞でその高い発現が確認されるが, HIV-1 高感受性細胞である活性化させた末梢血由来の CD4 陽性 T リンパ球ではその発現はほとんどみられない。また, HIV-1 低感受性の細胞である THP-1, MDM, MDC において内在性の SAMHD1 タンパク質のノックダウンを行うと HIV-1 の感染効率が明らかに増加する。一方, 組織球由来の骨髄系細胞株である U937 細胞で SAMHD1 タンパク質を過剰発現させると HIV-1 の感染は抑制された。さらに, この報告とは独立して Hrecka らは VPX 過剰発現 HEK293T 細胞において, かれらが得意とする多次元タンパク質同定技術を用いたタンパク質スクリーニング実験により SAMHD1 を新規 VPX 結合タンパク質として同定した¹⁴⁾。VPX が MDM において SAMHD1 を E3 ユビキチンリガーゼ CUL4A/DCAF1 複合体に効率的に係留することでその分解を促進することがわかった¹⁴⁾(図 2-①)。

2. SAMHD1 の抗 HIV 機序

SAMHD1 は SAM ドメインと HD ドメインから構成されるタンパク質で, その HD ドメインはヌクレオチダーゼ, ホスホジエステラーゼ活性を持ち, HD ドメインのヒスチジンとアスパラギン残基が SAMHD1 の酵素活性に必須なアミノ酸である³⁰⁾(図 1)。SAMHD1 の細胞内での生理機能は, 非分裂細胞内で dGTP の結合によりアロステリックな SAMHD1 の構造変化が生じて基質範囲が拡大する結果, dNTP をデオキシヌクレオチドと三リン酸に分解することで低レベルの細胞内 dNTP プールを維持させると考えられている(図 2-②)。HIV-1 感染における SAMHD1 の作用機序は, MDC では VPX 導入後に SAMHD1 の分解が起き, 細胞内の dNTP レベルが増加するとともに HIV-1 の感染も促進されることから, 細胞内の dNTP レベルと HIV-1 感染制

御に強い相関関係がある。一方, HD ドメインをアラニンに置換した酵素活性欠損 SAMHD1 変異体では感染抑制効果がないことから, SAMHD1 の抗 HIV 機能には dNTP 分解活性が必要であることがわかった^{18,31)}。すなわち, SAMHD1 は細胞内の dNTP 枯渇によって HIV の逆転写反応を間接的に阻害し, ウイルス感染を制御していると考えられている(図 2)。

SAMHD1 の N 末端 11-14 残基には核局在シグナル (nuclear localization signal, NLS) があり(図 1), この部分の変異導入によりその局在が核から細胞質に変化する。この変異体は野生型 SAMHD1 と同様に抗 HIV 機能を有しているが, 核内の VPX は細胞質に局在する SAMHD1 変異体を分解できない^{32,33)}。このことから, SAMHD1 の局在はその dNTP 分解活性およびそれを介した抗 HIV 活性の発揮には重要でないことが示唆されている。注目すべきは, マクロファージや CD4 陽性 T リンパ球において SAMHD1 の局在は核と細胞質の両方で確認されているが¹⁶⁾, 核内と細胞質のそれぞれにおけるこの分子の機能の違いについては不明な点が多く, SAMHD1 の局在と抗 HIV 活性および VPX による SAMHD1 分解機能についてさらに解析の余地がある。

SAMHD1 は不溶性のタンパク質であり, その全体の構造解析はまだ終わっていない。その C 末端を欠損させた SAMHD1 の組換えタンパク質 (aa. 110-626) の結晶構造解析から, その触媒活性部位は dGTP 結合によりホモ二量体を形成し, dNTP に対する加水分解触媒活性を示す¹⁸⁾。二量体化モデルは結晶構造解析からの知見をもとにしており, さらに組換え SAMHD1 タンパク質の酵素活性評価実験から四量体の形成がその活性には重要であるとわかって³⁴⁾。しかしながら, SAMHD1 の多量体化は抗 HIV-1 機能とは相関しないこともわかった^{17,35)}。最近の解析では, VPX は SAMHD1 の C 末端に結合して dGTP 依存的な多量体形成を阻害し, SAMHD1 の酵素活性を阻害することが示された。SAMHD1 による抗レトロウイルス機能のより詳細な分子機構の解明には SAMHD1-VPX 複合体の構造解析が必要である。最近, SAMHD1 の 592 番目のスレオニン残基 (T592) が Cyclin A2/CDK1 によってリン酸化されると抗 HIV 活性が消失することがわかった³⁶⁾(図 2-③)。ところが, この T592 のリン酸化は SAMHD1 の dNTP 分解活性との相関はなく, SAMHD1 の抗 HIV 機能と dNTP 分解活性との乖離が見つかった³⁵⁾。これらの結果は, Cyclin A2/CDK1 による SAMHD1 のリン酸化がその分子構造の変化を引き起こし, SAMHD1 の抗 HIV 機能発揮には未知のコファクターが関与する可能性が示唆される。

3. SAMHD1 の自然免疫反応における役割

SAMHD1 の遺伝子変異が、特定の遺伝性疾患の一部の患者に見つかることが知られている³⁷⁾。それは Aicardi-Goutieres syndrome (AGS) といわれる慢性のウイルス感染症によく似た症状を示す先天性脳症である。SAMHD1 の遺伝子発現は IFN- γ 誘導性であり、IFN 応答のネガティブレギュレーターとして機能することが推測されている³⁷⁾。SAMHD1 ではなく細胞性のエキソヌクレアーゼである TREX1 もその遺伝子変異が AGS 患者の中で確認されることもある³⁸⁾。さらに興味深いことに、ウイルス感染に対する宿主免疫応答は細胞質中の外来核酸が認識されることによって誘導されることが分かっている。Yan らは細胞性のエキソヌクレアーゼである TREX1 が細胞質中の HIV-1

DNA に結合し、分解することを示した³⁹⁾。この結果は、HIV-1 に由来する外来核酸を TREX1 などの核酸分解酵素が分解することで、細胞の核酸認識機構から HIV-1 が逃れていることを示唆している。同様の機能は SAMHD1 においても提唱されており、SAMHD1 の HIV-1 mRNA への結合そして分解経路が存在することが最近報告された⁴⁰⁾(図 2-④)。SAMHD1 は、一本鎖 RNA および一本鎖 DNA を基質として金属イオン依存的に 3'-5' エキソヌクレアーゼ活性を示し、*in vitro* で合成された HIV-1 GAG や TAT RNA、DNA などの核酸の複雑な二次構造モチーフに結合することがわかった⁴¹⁾。さらに、AGS 患者で見られる SAMHD1 変異体では、核酸結合能と複合体形成能ともに阻害されており、核酸との相互作用が SAMHD1 の機能に重要である可能性も示唆されている⁴²⁾。これらの生化学的解析から SAMHD1 が直接的に HIV-1 の核酸に結合しその分解に導くことでウイルス感染を制御し、HIV-1 は宿主自然免疫応答から逃れるためにこの機構を利用しているという仮説が提唱されているが、HIV-1 感染細胞ではいまだ検証されていない (図 2-⑤)。

これまでに AGS 患者由来の MDM および CD4 陽性 T リンパ球は健常者のそれに比べて HIV-1 に対する感受性が高

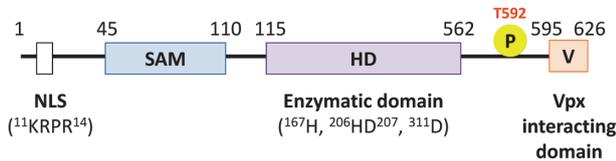


図 1 SAMHD1 タンパク質の機能ドメイン

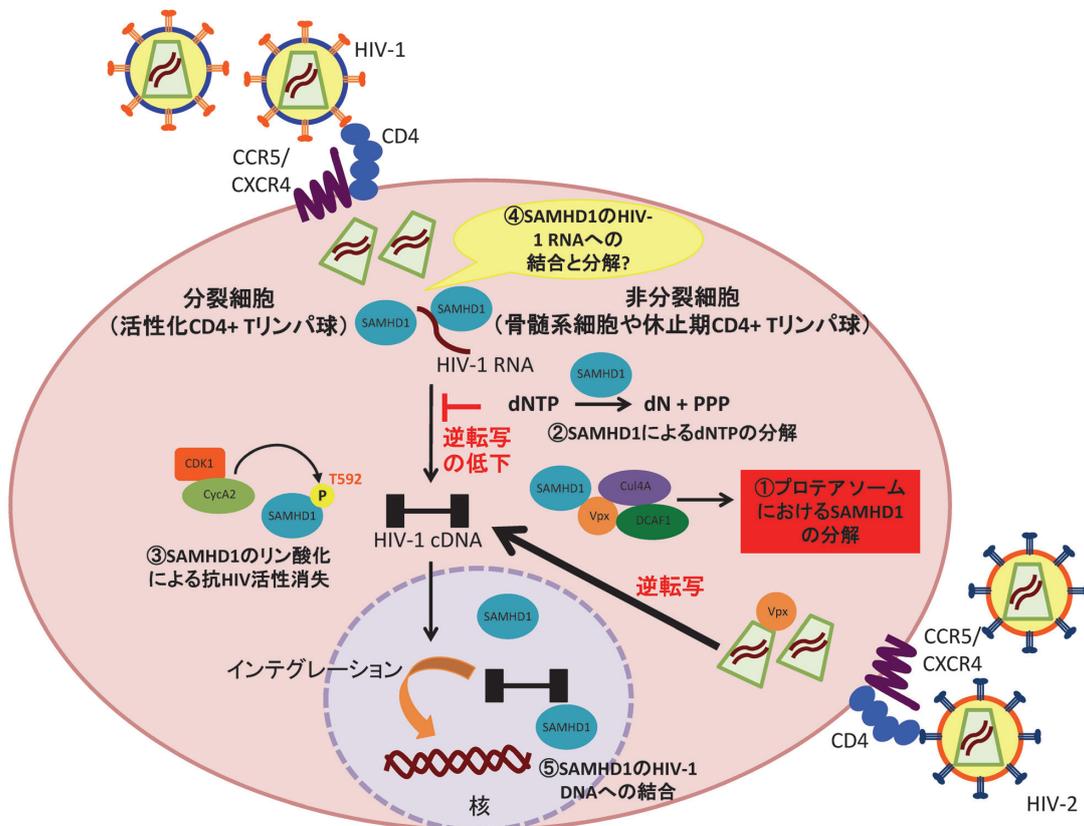


図 2 SAMHD1 の抗レトロウイルス機構および VPX による抗 SAMHD1 作用

いことが示されており^{15,16)}, 2013年にRehwinkelらは、雑種および純系C57BL/6マウスで*samhd1*コンディショナルノックアウトマウスを作成し、*samhd1*遺伝子エキソン2欠損による*samhd1*-nullマウスを得た⁴³⁾。この*samhd1*-nullマウスでは、細胞質中のdNTP量は有意に増加し、IFN誘導性遺伝子群の発現量が増加していた。しかしながら、HIV-1およびmoloney murine leukemia virus (Mo-MLV)ベクターの感染効率は野生型マウスと比べて差がみられなかった⁴³⁾。一方、逆転写酵素(reverse transcriptase, RT)変異HIV-1ベクター(VI48I RT)では、野生型マウスに比べて3~8倍の感染促進が観察された⁴³⁾。同様に、Behrendtらもまた*samhd1*-nullマウスを作成し、前者とは異なるHIV-1ベクター感染効率について評価した結果、野生型マウスに比べて4倍程度の感染増強がみられた³⁰⁾。これらの2つの*samhd1*-nullマウス系統におけるウイルス感染実験の結果の相違は、それぞれの実験方法や条件の違いに起因すると考えられる^{30,43)}。今後、*samhd1*ノックアウトマウスを用いたさらなる解析から、より詳細なSAMHD1の機能やHIV-1感染の制御機構が明らかになることが期待される。

4. 抗 HIV 治療の標的としての SAMHD1 の可能性

HIV感染抑制宿主因子としてのSAMHD1の発見は、レトロウイルスに対する宿主免疫応答機構を理解するうえで新たな展開である。核酸代謝酵素であるSAMHD1によるHIV-1感染制御機構についての知見は、レンチウイルスの病原性を理解する上でウイルスの逃避機構を解明する基盤となる。それとともに抗HIV剤やVPXの抗SAMHD1機構を利用した樹状細胞への自然免疫誘起によるHIVワクチンの開発に貢献できる可能性がある。樹状細胞は自然免疫と獲得免疫を橋渡しする重要な抗原提示細胞であり、Manalらは、樹状細胞においてSAMHD1を介してHIV-1の感染が制御されることで、このウイルスは宿主抗ウイルス免疫応答から逃れていると提唱している^{44,45)}。一方、SIVsmやHIV-2はVPXをコードしており、SAMHD1による制御機構を回避し、効率的な免疫応答を引き起こす。したがって、SAMHD1とVPXの相互作用がHIV-1とHIV-2のヒトでの病原性の違いの要因となっているかもしれない。将来的には、サルモデルやヒト化マウスモデルを用いた*in vivo*研究が求められる。

HIV-1に感染した細胞がどのようにウイルスを感知して自然免疫応答を誘導するかは、いまだ未解明な点が多く、これはHIV感染症の治療における今後の重要な課題である^{10,45)}。最近、細胞質中のDNAによって誘導される自然免疫機構の二次メッセンジャーとしてcyclic GMP-AMP (guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)が同定された⁴⁶⁾。さらにcGAMP合成酵素(cyclic GMP-AMP

synthase, cGAS)がI型IFN経路を活性化する細胞質中のDNAセンサーであることが示された⁴⁷⁾。cGASがHIV-1感染細胞で二次メッセンジャーであるcGAMPを介して細胞質中のHIV-1 DNAを認識できると報告された⁴⁸⁾。この過程にSAMHD1がどのように関与しているのかを明らかにすることにより、HIVの病原性の理解および有効な治療法の開発の上で非常に有用な情報がもたらされることが期待される。

文 献

- 1) Goff SP : Host factors exploited by retroviruses. *Nat Rev Microbiol* 5 : 253-263, 2007.
- 2) Engelman A, Cherepanov P : The structural biology of HIV-1 : mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol* 10 : 279-290, 2012.
- 3) Bushman FD, Malani N, Fernandes J, D'Orso I, Cagney G, Diamond TL, *et al* : Host cell factors in HIV replication : meta-analysis of genome-wide studies. *PLoS Pathog* 5 : e1000437, 2009.
- 4) Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, Yan N, Engelman A, Xavier RJ, *et al* : Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* 319 : 921-926, 2008.
- 5) Konig R, Zhou Y, Elleder D, Diamond TL, Bonamy GM, Ireland JT, *et al* : Global analysis of host-pathogen interactions that regulate early-stage HIV-1 replication. *Cell* 135 : 49-60, 2008.
- 6) Bieniasz PD : Intrinsic immunity : a front-line defense against viral attack. *Nat Immunol* 5 : 1109-1115, 2004.
- 7) Wolf D, Goff SP : Host restriction factors blocking retroviral replication. *Annu Rev Genet* 42 : 143-163, 2008.
- 8) Harris RS, Liddament MT : Retroviral restriction by APOBEC proteins. *Nat Rev Immunol* 4 : 868-877, 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) Luban J : Innate immune sensing of HIV-1 by dendritic cells. *Cell Host Microbe* 12 : 408-418, 2012.
- 11) 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.
- 12) Harris RS, Hultquist JF, Evans DT : The restriction factors of human immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 287 : 40875-40883, 2012.
- 13) Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringgaard M, Chable-

- Bessia C, Segeral E, *et al* : SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 474 : 654–657, 2011.
- 14) Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, *et al* : Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 474 : 658–661, 2011.
 - 15) Berger A, Sommer AF, Zwarg J, Hamdorf M, Welzel K, Esly N, *et al* : SAMHD1-deficient CD14⁺ cells from individuals with Aicardi-Goutieres syndrome are highly susceptible to HIV-1 infection. *PLoS Pathog* 7 : e1002425, 2011.
 - 16) Baldauf HM, Pan X, Erikson E, Schmidt S, Daddacha W, Burggraf M, *et al* : SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4 (+) T cells. *Nat Med* 18 : 1682–1687, 2012.
 - 17) White TE, Brandariz-Nunez A, Valle-Casuso JC, Amie S, Nguyen L, Kim B, *et al* : Contribution of SAM and HD domains to retroviral restriction mediated by human SAMHD1. *Virology* 436 : 81–90, 2013.
 - 18) Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, Groom HC, Rice GI, Christodoulou E, *et al* : HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* 480 : 379–382, 2011.
 - 19) Wu L : Biology of HIV mucosal transmission. *Curr Opin HIV AIDS* 3 : 534–540, 2008.
 - 20) Coleman CM, Wu L : HIV interactions with monocytes and dendritic cells : viral latency and reservoirs. *Retrovirology* 6 : 51, 2009.
 - 21) Goujon C, Riviere L, Jarrosson-Wuillaume L, Bernaud J, Rigal D, Darlix JL, *et al* : SIVSM/HIV-2 Vpx proteins promote retroviral escape from a proteasome-dependent restriction pathway present in human dendritic cells. *Retrovirology* 4 ; 2, 2007.
 - 22) Goujon C, Arfi V, Pertel T, Luban J, Lienard J, Rigal D, *et al* : Characterization of simian immunodeficiency virus SIVSM/human immunodeficiency virus type 2 Vpx function in human myeloid cells. *J Virol* 82 : 12335–12345, 2008.
 - 23) Schule S, Kloke BP, Kaiser JK, Heidmeier S, Panitz S, Wolfrum N, *et al* : Restriction of HIV-1 replication in monocytes is abolished by Vpx of SIVsmmPBj. *PLoS One* 4 : e7098, 2009.
 - 24) Kaushik R, Zhu X, Stranska R, Wu Y, Stevenson M : A cellular restriction dictates the permissivity of nondividing monocytes/macrophages to lentivirus and gammaretrovirus infection. *Cell Host Microbe* 6 : 68–80, 2009.
 - 25) Sharova N, Wu Y, Zhu X, Stranska R, Kaushik R, Sharkey M, *et al* : Primate lentiviral Vpx commandeers DDB1 to counteract a macrophage restriction. *PLoS Pathog* 4 : e1000057, 2008.
 - 26) Goujon C, Jarrosson-Wuillaume L, Bernaud J, Rigal D, Darlix JL, Cimarelli A : With a little help from a friend : increasing HIV transduction of monocyte-derived dendritic cells with virion-like particles of SIV (MAC). *Gene Ther* 13 : 991–994, 2006.
 - 27) Sunseri N, O'Brien M, Bhardwaj N, Landau NR : Human immunodeficiency virus type 1 modified to package Simian immunodeficiency virus Vpx efficiently infects macrophages and dendritic cells. *J Virol* 85 : 6263–6274, 2011.
 - 28) Srivastava S, Swanson SK, Manel N, Florens L, Washburn MP, Skowronski J : Lentiviral Vpx accessory factor targets VprBP/DCAF1 substrate adaptor for cullin 4 E3 ubiquitin ligase to enable macrophage infection. *PLoS Pathog* 4 : e1000059, 2008.
 - 29) Bergamaschi A, Ayinde D, David A, Le Rouzic E, Morel M, Collin G, *et al* : The human immunodeficiency virus type 2 Vpx protein usurps the CUL4A-DDB1 DCAF1 ubiquitin ligase to overcome a postentry block in macrophage infection. *J Virol* 83 : 4854–4860, 2009.
 - 30) Behrendt R, Schumann T, Gerbaulet A, Nguyen LA, Schubert N, Alexopoulou D, *et al* : Mouse SAMHD1 has antiretroviral activity and suppresses a spontaneous cell-intrinsic antiviral response. *Cell Rep* 4 : 689–696, 2013.
 - 31) Powell RD, Holland PJ, Hollis T, Perrino FW : Aicardi-Goutieres syndrome gene and HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a dGTP-regulated deoxynucleotide triphosphohydrolase. *J Biol Chem* 286 : 43596–43600, 2011.
 - 32) Brandariz-Nunez A, Valle-Casuso JC, White TE, Laguette N, Benkirane M, Brojatsch J, *et al* : Role of SAMHD1 nuclear localization in restriction of HIV-1 and SIVmac. *Retrovirology* 9 : 49, 2012.
 - 33) Hofmann H, Logue EC, Bloch N, Daddacha W, Polsky SB, Schultz ML, *et al* : The Vpx lentiviral accessory protein targets SAMHD1 for degradation in the nucleus. *J Virol* 86 : 12552–12560, 2012.
 - 34) Yan J, Kaur S, DeLucia M, Hao C, Mehrens J, Wang C, *et al* : Tetramerization of SAMHD1 is required for biological activity and inhibition of HIV infection. *J Biol Chem* 288 : 10406–10417, 2013.
 - 35) White TE, Brandariz-Nunez A, Valle-Casuso JC, Amie S, Nguyen LA, Kim B, *et al* : The retroviral restriction ability of SAMHD1, but not its deoxynucleotide triphosphohydrolase

- activity, is regulated by phosphorylation. *Cell Host Microbe* 13 : 441–451, 2013.
- 36) Cribier A, Descours B, Valadao AL, Laguette N, Benkirane M : Phosphorylation of SAMHD1 by cyclin A2/CDK1 regulates its restriction activity toward HIV-1. *Cell Rep* : 1036–1043, 2013.
- 37) Rice GI, Bond J, Asipu A, Brunette RL, Manfield IW, Carr IM, *et al* : Mutations involved in Aicardi-Goutieres syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. *Nat Genet* 41 : 829–832, 2009.
- 38) Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, *et al* : Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutieres syndrome : implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. *J Med Genet* 40 : 183–187, 2003.
- 39) Yan N, Regalado-Magdos AD, Stiggelbout B, Lee-Kirsch MA, Lieberman J : The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. *Nat Immunol* 11 : 1005–1013, 2010.
- 40) Ryoo J, Choi J, Oh C, Kim S, Seo M, Kim SY, *et al* : The ribonuclease activity of SAMHD1 is required for HIV-1 restriction. *Nat Med* 20 : 936–941, 2014.
- 41) Beloglazova N, Flick R, Tchigvintsev A, Brown G, Popovic A, Nocek B, *et al* : Nuclease activity of the human SAMHD1 protein implicated in the Aicardi-Goutieres syndrome and HIV-1 restriction. *J Biol Chem* 288 : 8101–8110, 2013.
- 42) Tungler V, Staroske W, Kind B, Dobrick M, Kretschmer S, Schmidt F, *et al* : Single-stranded nucleic acids promote SAMHD1 complex formation. *J Mol Med (Berl)* 91 : 759–70, 2013.
- 43) Rehwinkel J, Maelfait J, Bridgeman A, Rigby R, Hayward B, Liberatore RA, *et al* : SAMHD1-dependent retroviral control and escape in mice. *EMBO J* 32 : 2454–2462, 2013.
- 44) Manel N, Hogstad B, Wang Y, Levy DE, Unutmaz D, Littman DR : A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature* 467 : 214–217, 2010.
- 45) Manel N, Littman DR : Hiding in plain sight : how HIV evades innate immune responses. *Cell* 147 : 271–274, 2011.
- 46) Gao P, Ascano M, Wu Y, Barchet W, Gaffney BL, Zillinger T, *et al* : Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase. *Cell* 153 : 1094–1107, 2013.
- 47) Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ : Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 339 : 786–791, 2013.
- 48) Gao D, Wu J, Wu YT, Du F, Aroh C, Yan N, *et al* : Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science* 341 : 903–906, 2013.