連載特集：HIV 制御のための宿主防御因子研究の展開（6）

HIV-1 アクセサリー蛋白質およびその標的宿主因子の霊長類モデルによる評価

Role of Accessory Proteins in Primate Lentiviral Immunopathogenesis

芳田　剛[1,2]，明里　宏文[1,2]

Takeshi YOSHIDA[1,2] *and Hirofumi AKARI*[1,2]

[1] 京都大学霊長類研究所，[2] 京都大学ウイルス研究所

[1] Primate Research Institute, Kyoto University, [2] Institute for Virus Research, Kyoto University

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV : Human Immunodeficiency Virus Type I）は，複製に必須である，ウイルス粒子の構造蛋白質（Gag と Env），複製に関わる酵素（Pol），ウイルス遺伝子発現制御因子（Tat と Rev）の他に，アクセサリー蛋白質と呼ばれる蛋白質群（Vif, Vpu, Vpr, Nef）を発現している。そもそも「細胞培養系におけるウイルス増殖に必ずしも必須ではない」ためにアクセサリー蛋白質と名付けられたのだが，研究が進むなかで，感染する細胞種によって重要な機能が発揮される事象や，細胞培養系におけるウイルス増殖とは異なり感染個体内では大きな役割を果たす事象が明らかとなった。アクセサリー蛋白質の機能の詳細については他の総説を参考にしていただきたい[1,2]。本稿では，霊長類モデルを用いた研究を紹介する性質上，HIV-1, HIV-2 に加え，サル免疫不全ウイルス（SIV : Simian Immunodeficiency Virus）のアクセサリー蛋白質がウイルス感染個体において果たす役割を解説する。

1.　HIV 感染症の霊長類モデルとは

はじめに，HIV 感染症の霊長類モデルについて概説する。HIV-1 の宿主域は非常に狭く，ヒトとチンパンジーにのみ感染し，マカク属サルにおいては増殖しないことが知られている。さらに，ウイルスがチンパンジーにエイズを引き起こすことは稀であるため，マカク属サルを用いた HIV-1 感染動物モデルが長年求められていた。さまざまな試みの中で，HIV と近縁の SIV を用いたモデルが開発され，実際，SIVmac239 株や SIVsmE660 株（図 1）はアジア産の旧世界ザル（おもにアカゲザル・ブタオザル・カニクイザル）に対して病原性を示した。さらに，HIV-1 に対する中和抗体の評価やその誘導を目的に，HIV の Env を持つ SIV とのキメラウイルス（SHIV；図 1）が開発され[3]，現在アカゲザルに病原性を示すまで改良されている。そして近年，HIV-1 感染に抑制的に働くサルの宿主因子群，TRIM5, APOBEC3 ファミリーが同定され，これらを克服するための改良が加えられたサル指向性 HIV-1 が構築された（monkey-tropic HIV-1，以降，HIV-1mt と略する；図 1）。HIV-1mt の他，simian-tropic HIV-1（stHIV-1），minimal SHIV とさまざまな呼称が存在するこのウイルスの詳細は，他の総説を参考いただきたい[4]。このウイルスは，ウイルス酵素のすべてを含む遺伝子の 90％以上が HIV-1 由来であり，サル細胞[5,6] をはじめ，ブタオザル個体[7]，カニクイザル個体[8,9] における増殖能を有した。さらに，ブタオザルにおいて個体間継代を行う際，急性期に抗 CD8 抗体を投与し続けたところ，最終的にブタオザルが AIDS 様症状を呈するまでに至った[10]。HIV 感染症の霊長類モデルについての詳細は，他の総説を参考にしていただきたい[11]。

2.　霊長類免疫不全ウイルスのアクセサリー蛋白質の霊長類モデルによる評価

後述するように，霊長類モデルを用いたアクセサリー蛋白質の機能評価は，それぞれのウイルス蛋白質の機能部位や標的とする宿主因子が同定される以前から行われていた（図 2A）。そして現在，ウイルス蛋白質の標的因子や補助因子（co-factor）が *in vitro* において見出され，ウイルス蛋白質の機能ごとに感染個体における役割を評価できる時代となった。（図 2 にまとめたように，変異ウイルスを接種したサルの血中ウイルス量の測定や，サルの病態観察により，ウイルス増殖や病態進行におけるアクセサリー蛋白質の重要性が評価されている。さらに一部の研究は，変異の復帰ウイルスやアクセサリー蛋白質の機能回復ウイルスの出現を観察し，正の選択を受けること（機能欠損状態から

著者連絡先：芳田　剛（〒606-8507　京都市左京区聖護院川原町 53
京都大学ウイルス研究所内進化ウイルス研究領域）
E-mail : takeshi-yoshida@umin.ac.jp

2014 年 11 月 8 日受付

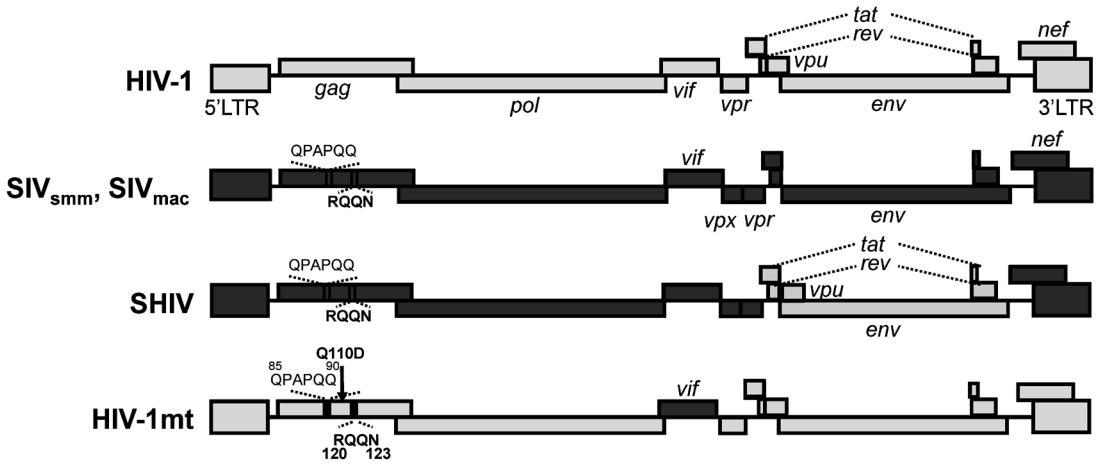

図 1　HIV-1 と SIV の遺伝子構成の違い
HIV-1 は必須遺伝子の *gag*, *pol*, *env*, *tat*, *rev* と 4 種のアクセサリー遺伝子 *vif*, *vpr*, *vpu*, *nef* を持つ。
SIVsmm, SIVmac は必須遺伝子の他，*vif*, *vpr*, *vpx*, *nef* を持つ。

(A)

欠損させたウイルス蛋白質	親株ウイルス	接種された動物	ウイルス増殖	病態	復帰変異・機能回復	備考	参考文献
Vif	SIVmac239	アカゲザル	No	No	N. D.	ウイルス再分離不可能。抗SIV抗体の誘導	12
Vpu	SHIV HXBc2	カニクイザル	WTよりやや低め	N. D.	N. D.		21
Vpr	SIVmac239(nef-closed)	アカゲザル			5頭中3頭	5頭中5頭　nefは復帰変異を獲得した	25
	SIVmac239	アカゲザル		Yes	No		26, 27
	HIV-1 IIIB	チンパンジー	N. D.	No	Yes		28
Vpx	SIVsmPBj6.6	ブタオザル	WTより低い	No	N. D.	感染経路の直腸におけるウイルスの広がりが悪い	36
	SIVmac239	アカゲザル	WTより低い	遅い	N. D.		26
Vpr&Vpx	SIVmac239	アカゲザル	WTより低い	No	N. D.		26
Nef	SIVmac239	アカゲザル（若年）	WTより低い（Nef復帰変異までは）	No （Nef復帰変異までは）	Yes (tNef)		35
	SIVmac239	アカゲザル	WTよりやや低め	No	No		29

(B)

ウイルス蛋白質	機能	当該機能を持つウイルス	接種したウイルス	接種された動物	ウイルス増殖	病態	復帰変異・機能回復	備考	参考文献
Vif	1. APOBEC3蛋白質群の克服	HIV-1, SIV	SOCS-box変異 SHIV KU-1	ブタオザル	WTの100分の1程度	No	N. D.		16
Vpu	1. CD4の破壊誘導	HIV-1							
	2. BST-2克服によるウイルス放出促進	HIV-1	BST2克服機能欠失 SHIV DH12	アカゲザル	WTより低め	遅い進行	N. D.		24
Nef	1. CD4ダウンレギュレーション	HIV-1, SIV	SIVmac239	アカゲザル	WTの70分の1程度	No	弱い機能回復	感染効率上昇機能も欠損した変異体を使用	32
	2. MHC-I ダウンレギュレーション	HIV-1, SIV	SIVmac239	アカゲザル	WTより低め	N. D.	Yes		33
			SIVmac239	アカゲザル	WTとほぼ同等	N. D.	Yes		34
	3. ウイルス粒子の感染効率上昇	HIV-1, SIV	SIVmac239	アカゲザル	WTの70分の1程度	No	弱い機能回復	CD4に関する機能も欠損した変異体を使用	32
	4. サルBST-2の克服	SIV							
	5. CD3の発現抑制	SIV							
Vpx	1. SAMHD1蛋白質群の克服	SIV	SIVmne	ブタオザル	WTの10-1000分の1 程度	N. D.	N. D.	SAMHD1蛋白質の破壊を誘導するユビキチンリガーゼ複合体と結合しない変異体Vpxを用いた。	37

図 2　霊長類モデルにおけるアクセサリー蛋白質の機能評価のまとめ
（A）アクセサリー遺伝子を欠失させた実験。ただし，N.D. ; Not Described.
（B）アクセサリー蛋白質の特定の機能のみを欠損させた実験。ただし，N.D. ; Not Described

復帰変異等を経て機能回復し，優勢となること）を示し，アクセサリー蛋白質の機能が重要であると示唆している。それらの研究を，アクセサリー蛋白質ごとに以下に紹介する。

2-1.　Vif（viral infectivity factor）

Vif は約 23 kDa の細胞質蛋白質で，ウイルス粒子中に取

り込まれる。Vif はユビキチンリガーゼ Cullin5 等と複合体を形成し，ヒトの抗 HIV 因子 APOBEC3G をはじめとする APOBEC3 蛋白質群（A, B, C, D, E, F, G, H）をプロテアソーム依存的に分解する。そして，それらのウイルス粒子への取り込みを阻害することで，抗 HIV 活性を抑制している。しかし，HIV-1 の Vif の機能は種特異的であり，前述のとおりヒトの APOBEC 蛋白質を抑制するが，サルのそれを抑制できない。この事実は HIV-1 がサルに感染することができない要因のひとつである。

Desrosiers らは *vif* を欠失した SIVmac239 を作製し，アカゲザルに感染させた。その結果，接種したサルよりウイルスの再分離は不可能だったものの，アカゲザルの血液中に SIV に対する抗体が検出された。熱により不活化したウイルスを接種した個体において抗体誘導はされなかったため，*vif* 欠失ウイルスがサル個体に感染したが，きわめて低いレベルの増殖であったと推測される[12]。実際，HIV 感染者から分離された HIV や感染個体より分離した SIV に，*vif* を欠失したウイルスが存在したという報告はほとんどなく，Vif は感染個体におけるウイルス増殖に必須な蛋白質といえる。ただ興味深いことに，長期に無症候を呈する HIV-1 感染者（long-term non-progressor ; LTNP）において，Vif 機能が減弱したと思われる点変異[13] やアミノ酸挿入変異を持つ Vif[14] が報告されており，Vif 機能の病態進行への寄与が示唆されている。

さらに，Vif が Cullin5 と複合体を形成し APOBEC3G を分解することが報告された。その後，Vif においてよく保存されている C 末端近傍 SOCS-box 内の SLQ（Y/F）LA 配列が，Cullin5 を含むユビキチンリガーゼ複合体の構成因子である Elongin C との結合に重要であることが示された[15]。そこで Schmitt らは，$SHIV_{KU-1}$ Vif の SLQYLA 配列を AAQYLA にした変異体ウイルスを 3 頭のブタオザルに感染し，経過を 6 カ月間観察した[16]。その結果，これらのサルにおける血中ウイルス量は親株感染個体と比較して 100 分の 1 以下であり，CD4 陽性細胞の減少は観察されなかった。さらに，この現象が APOBEC3 蛋白質群を克服できなかったことに起因するかを探るため，APOBEC3 蛋白質群がウイルスゲノムに起こすことが知られているグアニン（G）からアデニン（A）への変異（G to A Hypermutation）が起きているかを解析した。その結果，ウイルスゲノム中に G to A Hypermutation が多数観察され，その 85％以上が G-A から A-A への変異であった。興味深いことに，APOBEC3G は主に G-G から A-G への変異を，APOBEC3F をはじめその他の APOBEC3 蛋白質は主に G-A から A-A への変異を選択的に挿入することが知られており，この環境においては APOBEC3G よりもその他の APOBEC3 蛋白質が機能していた可能性が示唆された[16]。また 2012 年に，HIV-1 Vif の機能に必要な細胞性補助因子として CBF-β が同定され[17,18]，2014 年に HIV-1 Vif における CBF-β との結合責任部位が決定された[19]。今後，感染個体内における CBF-β が果たす役割についても明らかになる可能性があり，今後の展開が期待される。

2−2. Vpu（viral protein U）

Vpu は約 16 kDa の膜蛋白質で，N 末端側の膜貫通部位と C 末端側の細胞質部位で構成されており，ウイルス粒子に取り込まれない。Vpu の主たる機能は，CD4 分子の分解と，ヒトの抗 HIV 因子 BST-2/tetherin を抑制することによるウイルス粒子放出の促進である[20]。HIV-1 Vpu の機能は種特異的であり，研究に使用されることの多い HIV-1 の実験室株 NL4-3 の Vpu はサルの BST-2 を克服できないため，その機能を霊長類モデルにおいて評価することは容易ではなかった。さらに，SIVmac をはじめとする大半の SIV が *vpu* 遺伝子を持たないため，霊長類モデルを用いて Vpu の機能評価をした研究は少ない。

1995 年に Li らが病原性のない第 1 世代の SHIV をカニクイザルに感染させたところ，Vpu を発現しない変異体ウイルスの血中ウイルス量は親株（HIV-1 BH10 の Vpu を発現）のそれよりやや低かった[21]。その後，Hout らが，ヒトの細胞株においてウイルス粒子放出の促進能を失った Vpu を発現する $SHIV_{KU-1bMC33}$ を作製し，そのウイルスをブタオザルに感染させた。すると，この変異体ウイルス感染個体における急性期の血中ウイルス量は親株の 50 分の 1，ウイルスのセットポイントの血中ウイルス量は 100〜1,000 分の 1 程度であった[22]。しかし，Vpu の標的分子が BST-2 であることが明らかになった後に，同じグループによって $SHIV_{KU-1bMC33}$ の Vpu がそもそもブタオザルの BST-2 を克服できない事実が報告され，ブタオザルで観察された現象は BST-2 克服とは異なる何かしらの機能が引き起こした結果であると主張している[23]。

Vpu の標的宿主因子として BST-2 が同定された後の 2011 年に，筆者は共同研究者の新開らとともに，臨床分離株の $HIV\text{-}1_{DH12}$ と $HIV\text{-}1_{ADA}$ 株の Vpu がアカゲザル BST-2 の抗ウイルス機能を克服することを示した。この DH12 株の Vpu を発現する SHIV をアカゲザルに感染させたところ，克服機能がない変異体ウイルスの感染個体と比べ，高レベルの血中ウイルス量を維持し，CD4 陽性細胞の減少が早期に観察され，免疫不全症状も早期に起きることが見出された[24]。また，Hatziioannou らは HIV-1mt をブタオザルに感染させる際，急性期に抗 CD8 抗体を投与することにより体内の CD8 陽性細胞を枯渇させ，ウイルスの個体間継代を行った。すると，継代 4 代目の個体から分離されたウイルスは，*vpu* 遺伝子にブタオザルの BST-2 を克服する変異を獲得した。その事象と並行するかのように，ウイ

ルス感染サルは高レベルの血中ウイルス量を維持し，CD4陽性細胞の減少効果と免疫不全症状が観察された。しかし，抗CD8抗体を投与しないサル個体においてはこの現象は観察されず，それらの個体は“エリートコントローラー”のようなフェノタイプを示した[10]。

これらの報告は，Vpuがウイルス感染個体におけるウイルス増殖と病態進行にきわめて重要な役割を果たしていることを示している。

2−3.　Vpr（viral protein R）

Vprは約15 kDaの細胞質蛋白質で，ウイルス粒子内に取り込まれる。細胞周期の制御（G2アレスト），核移行過程の促進やLTRプロモーターの転写促進など，多くの機能が報告されているが，ウイルス増殖における意義については不明な点が多い。

Langらは，*nef*と*vpr*が不完全なSIVmac（Nefの93番目に終始コドン，Vprの開始コドンを欠損）を5頭のアカゲザルに感染させた。その結果，すべてのサルにおいて*nef*の終始コドンは消失し完全長のNefを発現するようになったが，*vpr*の開始コドンが復帰したのは5頭中3頭のみであった。そのうちの2頭がAIDS様症状を起こしたが，*vpr*の開始コドンが復帰しなかった2頭を含む3頭は，感染後66週まで生存した[25]。この報告を受けて二つのグループが，SIVmacからVprのアミノ酸の一部を欠損させた，復帰変異株が出現しにくい変異Vprウイルスを作製し，アカゲザルに感染させた。その結果，両グループともに*vpr*は病原性発現に必須ではないという結論を導き出した[26, 27]。一方，*vpr*遺伝子をフレームシフトにより破壊したHIV-1_{IIIB}を感染させ，2年が経過した2頭のチンパンジーから分離されたウイルスの過半数が全長のVprを発現するように変化していた[28]。さらに，研究室における事故により同ウイルスに感染したヒト1人においても同様の現象が観察されたことが報告された[28]。アカゲザルでの*vpr*遺伝子の復帰変異については前述したが，チンパンジーそしてヒトにおいてもVprを発現するウイルスが出現し，正の選択を受けるため，Vprがウイルスの増殖戦略に重要である可能性を示している。

2−4.　Nef（negative factor）

Nefはミリストイル化により細胞膜の内側に結合した細胞質蛋白質で，ウイルスには微量取り込まれる。NefはHIV-1とSIVmacで大きさが異なり前者が約27 kDa，後者は約32 kDaである。HIV-1とSIVのNefに共通する主な機能に，MHC classI（MHC-I）・CD4等の細胞表面分子のダウンレギュレーション，ウイルス粒子の感染性増強がある。SIV Nef特有の機能として，サルBST-2の機能抑制とCD3分子の発現抑制がある。

Kestlerらは，SIVmacのNefの93番目に終始コドンを持つ変異体ウイルス（終始コドンウイルス），*nef*から約180塩基を欠失させた変異体ウイルス（*nef*欠失ウイルス）を作製し，アカゲザルに感染させた。これらの変異は，細胞培養におけるウイルス増殖にはほとんど影響を与えなかったが，感染サルでの血中ウイルス量を顕著に低下させた。終始コドンウイルスを接種した個体においては，終始コドンに変異を獲得し完全長のNefを発現するウイルスが早期に出現し，以降それらが大勢を占めるようになった。さらに，親株と終始コドンウイルスを接種したサルの一部はAIDS様症状を起こしたが，欠失変異体ウイルス感染個体において復帰変異株は出現せず，6頭すべてが病態を示さなかった[29]。興味深いことに，シドニーのブラッドバンクコホートのHIV感染者8人はLTNPであったが，彼らから単離されたウイルスは共通してNefのORFと3'LTRが重複する部分を欠損していた。この事実は，NefあるいはLTRの機能欠損がLTNPの原因である可能性を示すものである[30]。一方で，*nef*・*vpr*欠失ウイルスを接種した新生児アカゲザルは，その大半においてAIDS様病態が観察され，復帰変異株もみられなかったという報告があり[31]，Nefが感染個体の病態進行に寄与するか否かは，評価系によって異なるものと考えられる。

一方，多機能のNefについて，機能ごとにその重要性を霊長類モデルにおいて評価した研究が数報発表された。Iafrateらは，細胞培養系におけるCD4のダウンレギュレーション機能を失ったSIVmac Nef EDR変異体ウイルス（P73E, A74D, D204R）を作製したところ，ウイルス粒子の感染性増強機能も同時に失っていることを見出した。そのウイルスをアカゲザルに接種した結果，急性期の血中ウイルス量が親株の70分の1程度と顕著に低く，*nef*欠失変異体と同程度であった。さらに，ウイルス接種4週目より復帰変異株や機能を回復する新たな変異の出現が認められ，6週目より大勢を占めるようになった。これらの結果を基に彼らは，NefのCD4ダウンレギュレーション機能および感染性増強機能が，正の選択を受けており，感染個体におけるウイルス増殖に重要であると結論付けている[32]。一方で，2つのグループがSIVmac NefのMHC-Iダウンレギュレーション機能が，ウイルス感染アカゲザルの中で正の選択を受けることを報告しており[33,34]，この機能がウイルスにとって必要である可能性を示唆している。また，別のグループは，*nef*から開始コドンと約160塩基を欠失させた変異体ウイルスを感染させた若年アカゲザルにおいて，感染70週後に突如として血中ウイルス量が増加し，そのウイルスが開始コドンを再獲得して，SIVmac Nef（約32 kDa）よりも短いtNef（truncated Nef；27 kDa）を発現していたことを報告した[35]。さらに，新たに作製したtNefを発現するSIVmacは親株同様強い病原性を示した。これらの結果

から，Nef は病態進行に必須でない可能性はあるものの一定程度寄与すること，また感染個体中で正の選択を受けることからウイルスの増殖戦略に重要であることが示された。

2-5. Vpx（viral protein X）

Vpx は約 16 kDa の細胞質蛋白質で，ウイルス粒子内に取り込まれる。この蛋白質は，HIV-2 と一部の SIV が発現する蛋白質で，HIV-1 は発現しない。Vpx はユビキチンリガーゼ Cullin4 や DCAF1 を含む複合体を形成し，ヒトの抗 HIV 因子 SAMHD1 をプロテアソーム依存的に分解することにより，樹状細胞やマクロファージへの感染を促進する。

1998 年に Hirsch らは，スーティーマンガベイから分離されたウイルス（SIVsm）の派生強毒株（SIVsmPBj6.6）をブタオザルに接種する研究を報告している。彼らが *vpx* 遺伝子欠失ウイルスと親株をサルの直腸経由で接種したところ，双方とも感染は成立したが，Vpx 欠損ウイルスが感染した個体は親株感染個体に比べ血中ウイルス量が低く，CD4 陽性細胞の減少も遅かった。また，親株を接種した個体は 9 日しか生存しなかったが，Vpx 欠損ウイルスを接種した個体は生存しつづけた。さらに，Vpx 欠損ウイルスは直腸内組織におけるウイルスの広がりが顕著に悪いことが *in situ* hybridization 法により示され，彼らは直腸内組織におけるマクロファージのウイルス感染が体内におけるウイルスの広がりに必要な条件であろうと結論付けている[36]。一方，同年に別のグループが，*vpx* 欠失 SIVmac をアカゲザルに接種した研究結果から，*vpx* は病原性発現に必須ではないという報告を行った[26]。彼らの実験において *vpx* 欠失ウイルスに感染した個体は，親株感染個体に比べ血中ウイルス量が低く，CD4 陽性細胞の減少効果が遅かったものの，最終的に免疫不全症状を呈した。さらに，*vpr* とともに *vpx* を欠失した SIVmac はアカゲザルに AIDS を引き起こさなかったことを併せて報告している[26]。

Vpx の標的宿主因子が同定された後の 2012 年に，Belshan らは，核内移行シグナルを失った変異体 Vpx（C 末端側プロリンリッチ部位を欠失），DCAF1 と結合しない変異体 Vpx（66，69，71 番目のチロシンをアラニン置換）を持つウイルスと親株（SIVmne027）をそれぞれブタオザルの直腸経由で接種させた。その結果，両変異体ウイルスの急性期の血中ウイルス量が親株より 10～1,000 分の 1 程度に低かった[37]。この結果は，Vpx の核内移行能と DCAF1 との結合能は感染個体内のウイルス増殖に重要であることを示したものである。そして後者の結果は，Vpx の SAMHD1 分解機能が病態進行に重要であることを直接示すものではないが，Vpx がユビキチンリガーゼ Cullin4 と協力して SAMHD1 を分解することを鑑みれば，その結論に近い成果といえる。

最　後　に

霊長類モデルにおけるアクセサリー蛋白質の果たす役割について解説してきたが，SIV の蛋白質についての記述が大半を占めた。ひとえに，HIV-1 がサルに感染しないためである。関連して，用いるウイルス種やサル種により「病原性」の定義が微妙もしくは顕著に異なることに直面した。しかしこの事実は反面，ひとつの現象を多角的な側面より検証し，複数の研究が互いに補完し合うように真実を追求していることを示している。さらに，多機能であるウイルス蛋白質の「ある 1 つの機能」に着目する際，挿入する変異を最小限に留めることは（1 アミノ酸の変異など），得られる結果の精度を高める反面，復帰変異を生じやすい，という諸刃の剣であることがわかった。改めてウイルスの適応能力の高さを実感するとともに，ウイルスという手ごわい相手と対峙する研究者であることを再認識できた。

これらの知見を踏まえたうえで，サル指向性 HIV-1 を用いたサル感染モデルをさらに改良し，HIV-1 由来のアクセサリー蛋白質がウイルス感染個体において果たす役割をさらに詳細に理解したいと考えている。

謝辞

本稿を執筆するにあたりご協力いただきました，東濃篤徳博士，関洋平博士，鈴木紗織氏，田村夏海氏，芳田祐子博士に心から感謝申し上げます。

文　　献

1）Kitamura S, Iwatani Y : Multifunctional HIV accessory proteins are hub proteins antagonizing host antiviral factors. Uirusu 63 : 187-198, 2013.
2）Strebel K : HIV accessory proteins versus host restriction factors. Curr Opin Virol 3 : 692-699, 2013.
3）Shibata R, Kawamura M, Sakai H, Hayami M, Ishimoto A, Adachi A : Generation of a chimeric human and simian immunodeficiency virus infectious to monkey peripheral blood mononuclear cells. J Virol 65 : 3514-3520, 1991.
4）Saito A, Akari H : Macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1 : breaking out of the host restriction factors. Front Microbiol 4 : 187, 2013.
5）Hatziioannou T, Princiotta M, Piatak M, Jr, Yuan F, Zhang F, Lifson JD, *et al* : Generation of simian-tropic HIV-1 by restriction factor evasion. Science 314 : 95, 2006.
6）Kamada K, Igarashi T, Martin MA, Khamsri B, Hatcho K, Yamashita T, *et al* : Generation of HIV-1 derivatives that productively infect macaque monkey lymphoid cells. Proc

Natl Acad Sci USA 103 : 16959−16964, 2006.

7） Igarashi T, Iyengar R, Byrum RA, Buckler-White A, Dewar RL, Buckler CE, *et al* : Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques. J Virol 81 : 11549−11552, 2007.

8） Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, *et al* : TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. J Gen Virol 94 : 1318−1324, 2013.

9） Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee YJ, *et al* : Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. Microbes Infect 13 : 58−64, 2011.

10） Hatziioannou T, Del Prete GQ, Keele BF, Estes JD, McNatt MW, Bitzegeio J, *et al* : HIV-1-induced AIDS in monkeys. Science 344 : 1401−1405, 2014.

11） Hatziioannou T, Evans DT : Animal models for HIV/AIDS research. Nat Rev Microbiol 10 : 852−867, 2012.

12） Desrosiers RC, Lifson JD, Gibbs JS, Czajak SC, Howe AY, Arthur LO, *et al* : Identification of highly attenuated mutants of simian immunodeficiency virus. J Virol 72 : 1431−1437, 1998.

13） Hassaine G, Agostini I, Candotti D, Bessou G, Caballero M, Agut H, *et al* : Characterization of human immunodeficiency virus type 1 vif gene in long-term asymptomatic individuals. Virology 276 : 169−180, 2000.

14） Alexander L, Aquino-DeJesus MJ, Chan M, Andiman WA : Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication by a two-amino-acid insertion in HIV-1 Vif from a nonprogressing mother and child. J Virol 76 : 10533−10539, 2002.

15） Kobayashi M, Takaori-Kondo A, Miyauchi Y, Iwai K, Uchiyama T : Ubiquitination of APOBEC3G by an HIV-1 Vif-Cullin5-Elongin B-Elongin C complex is essential for Vif function. J Biol Chem 280 : 18573−18578, 2005.

16） Schmitt K, Hill MS, Ruiz A, Culley N, Pinson DM, Wong SW, *et al* : Mutations in the highly conserved SLQYLA motif of Vif in a simian-human immunodeficiency virus result in a less pathogenic virus and are associated with G-to-A mutations in the viral genome. Virology 383 : 362−372, 2009.

17） Zhang W, Du J, Evans SL, Yu Y, Yu XF : T-cell differentiation factor CBF-beta regulates HIV-1 Vif-mediated evasion of host restriction. Nature 481 : 376−379, 2012.

18） Jager S, Kim DY, Hultquist JF, Shindo K, LaRue RS, Kwon E, *et al* : Vif hijacks CBF-beta to degrade APOBEC3G and promote HIV-1 infection. Nature 481 : 371−375, 2012.

19） Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io K, Tada K, Iwai F, *et al* : Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBFbeta by site-directed mutagenesis. Virology 449 : 82−87, 2014.

20） Andrew A, Strebel K : HIV-1 Vpu targets cell surface markers CD4 and BST-2 through distinct mechanisms. Mol Aspects Med 31 : 407−417, 2010.

21） Li JT, Halloran M, Lord CI, Watson A, Ranchalis J, Fung M, *et al* : Persistent infection of macaques with simian-human immunodeficiency viruses. J Virol 69 : 7061−7067, 1995.

22） Hout DR, Gomez ML, Pacyniak E, Gomez LM, Inbody SH, Mulcahy ER, *et al* : Scrambling of the amino acids within the transmembrane domain of Vpu results in a simian-human immunodeficiency virus (SHIVTM) that is less pathogenic for pig-tailed macaques. Virology 339 : 56−69, 2005.

23） Ruiz A, Lau D, Mitchell RS, Hill MS, Schmitt K, Guatelli JC, *et al* : BST-2 mediated restriction of simian-human immunodeficiency virus. Virology 406 : 312−21, 2010.

24） Shingai M, Yoshida T, Martin MA, Strebel K : Some human immunodeficiency virus type 1 Vpu proteins are able to antagonize macaque BST-2 in vitro and in vivo : Vpu-negative simian-human immunodeficiency viruses are attenuated in vivo. J Virol 85 : 9708−9715, 2011.

25） Lang SM, Weeger M, Stahl-Hennig C, Coulibaly C, Hunsmann G, Muller J, *et al* : Importance of vpr for infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. J Virol 67 : 902−912, 1993.

26） Gibbs JS, Lackner AA, Lang SM, Simon MA, Sehgal PK, Daniel MD, *et al* : Progression to AIDS in the absence of a gene for vpr or vpx. J Virol 69 : 2378−2383, 1995.

27） Hoch J, Lang SM, Weeger M, Stahl-Hennig C, Coulibaly C, Dittmer U, *et al* : vpr deletion mutant of simian immunodeficiency virus induces AIDS in rhesus monkeys. J Virol 69 : 4807−4813, 1995.

28） Goh WC, Rogel ME, Kinsey CM, Michael SF, Fultz PN, Nowak MA, *et al* : HIV-1 Vpr increases viral expression by manipulation of the cell cycle : a mechanism for selection of Vpr in vivo. Nat Med 4 : 65−71, 1998.

29） Kestler HW, 3rd, Ringler DJ, Mori K, Panicali DL, Sehgal PK, Daniel MD, *et al* : Importance of the nef gene for maintenance of high virus loads and for development of AIDS. Cell 65 : 651−662, 1991.

30) Deacon NJ, Tsykin A, Solomon A, Smith K, Ludford-Menting M, Hooker DJ, *et al* : Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. Science 270 : 988−991, 1995.

31) Baba TW, Liska V, Khimani AH, Ray NB, Dailey PJ, Penninck D, *et al* : Live attenuated, multiply deleted simian immunodeficiency virus causes AIDS in infant and adult macaques. Nat Med 5 : 194−203, 1999.

32) Iafrate AJ, Carl S, Bronson S, Stahl-Hennig C, Swigut T, Skowronski J, *et al* : Disrupting surfaces of nef required for downregulation of CD4 and for enhancement of virion infectivity attenuates simian immunodeficiency virus replication in vivo. J Virol 74 : 9836−9844, 2000.

33) Munch J, Stolte N, Fuchs D, Stahl-Hennig C, Kirchhoff F : Efficient class I major histocompatibility complex down-regulation by simian immunodeficiency virus Nef is associated with a strong selective advantage in infected rhesus macaques. J Virol 75 : 10532−10536, 2001.

34) Swigut T, Alexander L, Morgan J, Lifson J, Mansfield KG, Lang S, *et al* : Impact of Nef-mediated downregulation of major histocompatibility complex class I on immune response to simian immunodeficiency virus. J Virol 78 : 13335−13344, 2004.

35) Schindler M, Munch J, Brenner M, Stahl-Hennig C, Skowronski J, Kirchhoff F : Comprehensive analysis of nef functions selected in simian immunodeficiency virus-infected macaques. J Virol 78 : 10588−10597, 2004.

36) Hirsch VM, Sharkey ME, Brown CR, Brichacek B, Goldstein S, Wakefield J, *et al* : Vpx is required for dissemination and pathogenesis of SIV(SM) PBj : evidence of macrophage-dependent viral amplification. Nat Med 4 : 1401−1408, 1998.

37) Belshan M, Kimata JT, Brown C, Cheng X, McCulley A, Larsen A, *et al* : Vpx is critical for SIVmne infection of pigtail macaques. Retrovirology 9 : 32, 2012.