

2. TRIM5 α

中山 英美, 塩田 達雄

大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野

HIV-1は宿主域が狭く、ヒト以外に感染する動物はチンパンジーのみであり、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には感染しない。HIV-1感染阻害はサルは個体レベルではなく、細胞レベルにあると考えられてきた。2004年2月26日号のNature誌に、アカゲザルのcDNAライブラリーの中から、HIV-1の感染を抑制する因子として、TRIM5 α を同定したとの論文が掲載された。ヒトのTRIM5 α はHIV-1の感染を阻害することができないがアカゲザルのTRIM5 α はHIV-1の感染を阻害することができる。以前から、ヒトにはN-MLVの感染を抑制する因子Ref1、アフリカミドリザルにはHIV-1以外にもSIVmacなどのレンチウイルスの感染を抑制する因子Lv1の存在が示唆されていたが、それらが、それぞれの細胞中のTRIM5 α であることが明らかにされ、TRIM5 α のウイルス特異性を担うアミノ酸配列も、わずか1年半の間に決定された。本稿では、最近のTRIM5 α に関する知見をまとめた。

はじめに

近年、細胞内に存在するウイルス増殖阻害因子が注目を集めている。2002年のAPOBEC3Gの発見¹⁾に引き続き、2004年にはTRIM5 α が新たなレンチウイルス抵抗性因子として同定された²⁾。本稿ではTRIM5 α について最近の知見をまとめてみた。

TRIM5 α の発見の背景

HIV-1 (human immunodeficiency virus type 1, ヒト免疫不全ウイルス1型)はウイルスゲノムの塩基配列解析から、近縁のSIV (simian immunodeficiency virus, サル免疫不全ウイルス)がチンパンジーからヒトに感染したものと考えられている³⁾。HIV-1は宿主域が狭く、ヒト以外に感染する動物はチンパンジーのみであり、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には感染しない⁴⁾。HIV-1とSIVのキメラウイルスであるSHIVを

用いた実験から、GagタンパクがSIV由来でなければ、サルへの感染性が保たないことが知られている⁵⁾。従ってGagを標的とする感染予防のワクチンの有効性を実験的に検定することは困難であり、ワクチン開発の大きな障害となってきた。HIV-1感染阻害はサルは個体レベルではなく、細胞レベルにあると考えられてきた。HIV-1はサル細胞に侵入はするものの、それ以降の過程が効率よく進行しないために、遺伝子発現には至らない^{4,6,7)}。図1に示すように、HIV-1 (NL43株)は、CD4陽性ヒトT細胞株 (MT4)に感染し増殖することができるが、カニクイザルのCD4陽性T細胞株 (HSC-F)には感染できない。水疱性口内炎ウイルスのエンベロープタンパク (VSV-G)を用いると、ヒトCD4陽性MT4細胞への感染効率を上昇させることができるが、カニクイザルのCD4陽性HSC-F細胞には、それでも感染させることができない。また、VSV-Gを用いると、CD4陰性のヒト細胞、たとえば293T細胞やC143細胞にも、HIV-1を感染させることができるが、アカゲザル由来LLC-MK2細胞、アフリカミドリザル由来CV1細胞では感染効率が低い。この場合、大量のウイルスに細胞が暴露された場合に (図1B, 矢印)、急に感染感受性が高まる現象が見られることから、ウイルスタンパクによって飽和される因子の存在が示唆され、我々はこの阻害因子の同定を目指していた。同じ頃、G.Towers, P.Bieniasz, I.Vermaのグループは、過剰量のウイルス様粒子であらかじめ細胞を処理しておく、感染抑制が解除されることから、Gagタン

連絡先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野
TEL : 06-6879-8346
FAX : 06-6879-8347
E-mail : shioda@biken.osaka-u.ac.jp

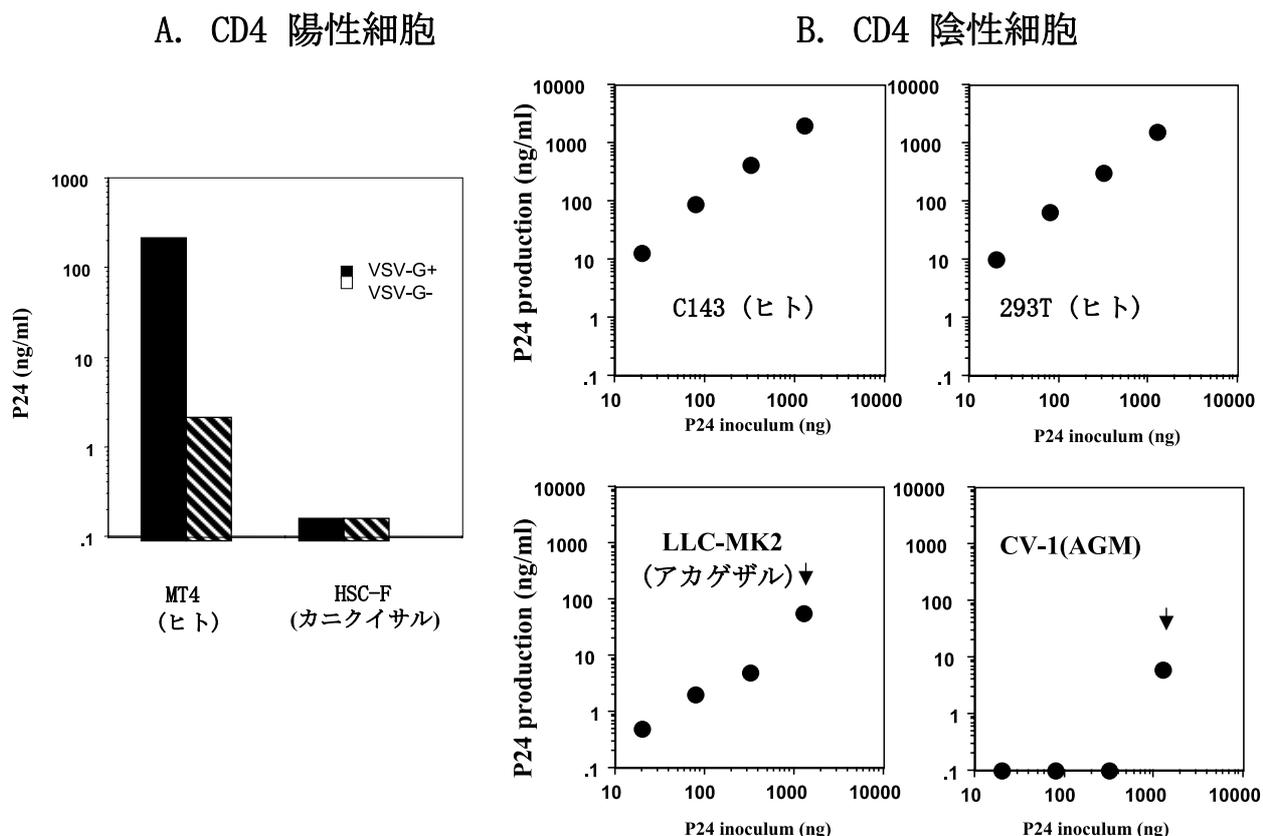


図1 ヒトおよびサル細胞における HIV-1 の増殖

(A) CD4 陽性ヒト T 細胞 (MT4) あるいは、CD4 陽性カニクイサル細胞(HSC-F)に、HIV-1-NL43 株 (黒いバー) あるいは水疱性口内炎ウイルスのエンベロープタンパクでシュードタイプした NL43 株 (斜線のバー) を感染させ、三日後の培養上清中の p24 量を測定した。(B) CD4 陰性のヒト細胞 (C143, 293T) アカゲサル細胞 (LLC-MK2) あるいはアフリカミドリサル細胞(CV1)に、水疱性口内炎ウイルスのエンベロープタンパクでシュードタイプした NL43 株を、横軸に示すように様々な量を感染させ、三日後の培養上清中の p24 量を測定した。矢印は、内因性因子による抑制の解除が観察されたことを示す。

パクによって飽和される何らかの感染抑制因子が細胞内に存在することを推測していた⁸⁻¹¹⁾。N. Landau のグループは、CD4 発現 Hela 細胞と CV1 細胞の融合細胞でも HIV-1 の感染抑制が見られることから、サル細胞での感染抑制は、必須因子の欠如によるものではなく、抑制因子の存在によると報告しており¹²⁾、これらのグループが因子の同定にしのぎを削っていると思われた。ところが、この因子の同定に成功したのは J.Sodroski のグループであった。2004 年 2 月 26 日号の Nature 誌に、アカゲサルの cDNA ライブラリーの中から、HIV-1 の感染を抑制する因子として、TRIM5 α を同定したとの論文が掲載された。彼等は、この論文の中で、ヒトの TRIM5 α は HIV-1 の感染を阻害することができないが SIVmac239 の感染は若干阻害すること、一方でアカゲザルの TRIM5 α は SIVmac239 の感染を全く阻害できないが、HIV-1 の感染を阻害することができ、その効果は、siRNA によって TRIM5 α の発現をノックダウンすると失われることを示した。TRIM5 α は、RING, B-box2, coiled-coil の 3

つのモチーフを持つ Tripartite motif protein 5 の、知られている 3 つの splicing variant の中で最も長い isoform であるが、 α isoform に特徴的な SPRY ドメインを欠く TRIM5 γ は、TRIM5 α の効果を阻害するドミナントネガティブとして働くことも、同じ論文で示された²⁾。

Lv1 と Ref1 は TRIM5 α である

その後の展開は急であった。以前から、ヒト細胞は B-tropic murine leukemia virus (MLV) には感受性であるが、N-tropic MLV には抵抗性であることから、ヒト特有のレトロウイルス感染抑制因子 Ref1 (Restriction factor 1) の存在が示唆されてきた¹³⁾。マウスにおいては、B-tropic-MLV と N-tropic MLV の感染感受性を決定している因子 Fv-1 が知られている^{14, 15)} が、ヒトの Ref1 に対する MLV の側の決定領域は、マウスの Fv-1 と同じく CA (カプシド) タンパクで、110 番目のアミノ酸がアルギニンであれば感染が阻害されるが、グルタミン酸であれば感染阻害が起きな

い¹³⁾. ほとんど間を置かずして, ヒト TRIM5 α が B-tropic MLV の感染は阻害しないが N-tropic MLV の感染を阻害することから Ref1 そのものであることが示された¹⁶⁻¹⁹⁾. 同様に, サル細胞, なかでもアフリカミドリザルの CV1 細胞が N-tropic MLV と HIV-1 のみならず HIV-2, SIVmac や EIAV (equine infectious anemia virus) にも感染抵抗性であることから, Lv1 (lentivirus restriction factor 1) と呼ばれる因子の存在が示唆されてきたが^{8, 11)}, やはり, アフリカミドリザルの TRIM5 α こそが Lv1 であることが, 我々も含む複数のグループから報告された¹⁸⁻²⁰⁾. 一方で, アフリカミドリザルに感染している SIV は SIVagm であるが, アフリカミドリザルの TRIM5 α は, SIVagm に対しての阻害効果を示さない¹⁸⁾.

ところで, アフリカミドリザル細胞 CV1 由来の TRIM5 α の mRNA の塩基配列は, 発表した研究グループ毎に少しずつ異なっている. 筆者らは, CV1 細胞の TRIM5 α 遺伝子には, 少なくとも 2 つの異なる塩基配列が存在することを見出している (GenBank accession No. AB210050, AB210051). これらが遺伝子重複により生じた別個な遺伝子であるか, 二本の染色体上の同一遺伝子の塩基配列の多型であるのか

は, 今のところ不明である. Vero 細胞由来の TRIM5 α 遺伝子には, このような塩基配列の違いは認められない.

TRIM5 α の配列は 種間でバラエティに富んでいる

ヒト, アカゲザル, アフリカミドリザル以外にも, タマリン, クモザル, フクロウザルなど様々なサルの TRIM5 α の配列が決定された²⁰⁻²²⁾. α isoform に特徴的な C 末端側の半分を占める SPRY ドメインが, アミノ酸配列のみならずアミノ酸の長さにおいても, 最もバラエティに富んでいる. 中でも特筆すべきはフクロウサルである. フクロウサルの TRIM5 は, TRIM5 α と呼ばれずに TRIM5-CypA と呼ばれる. これは SPRY ドメインの中に, LINE-1 レトロトランスポゾンによって cyclophilinA (CypA) のオープンリーディングフレーム (ORF) が持ち込まれ, Tripartite motif と cyclophilin A の融合タンパクが発現しているためである^{23, 24)}. 以前から, アカゲザル, カニクイサル, アフリカミドリザルなどの旧世界ザルとは異なり, リスザル, タマリン, クモザルなどの新世界ザルの細胞は, ウイルス侵入の段階で制限があり, エントリーさえバイパスすれば

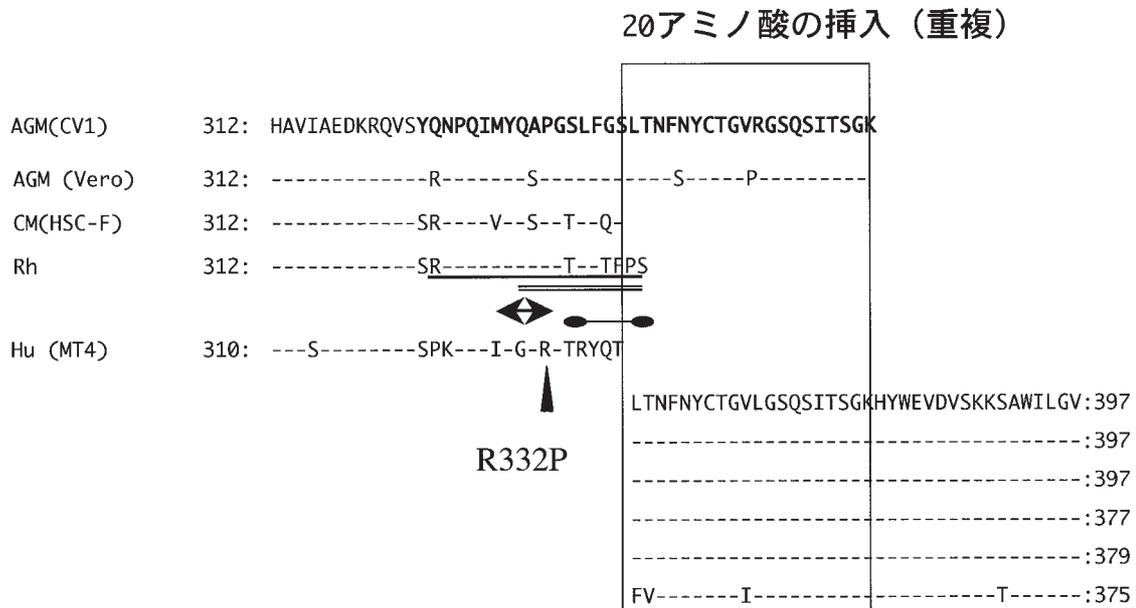


図 2 TRIM5 α のアミノ酸配列の比較

著者らが決定したアフリカミドリサル (AGM: African green monkey) 細胞 CV1 と Vero 由来, カニクイサル (CM: cynomolgus monkey) 細胞 HSC-F, ヒト (Hu) 細胞 MT4 由来の TRIM5 α のアミノ酸配列²⁰⁾ を, Stremlau ら²⁾ の発表したアカゲザル由来の配列と比較した. SPRY ドメイン中のウイルス特異性を決定している領域のみを示す. 四角はアフリカミドリサル特有の 20 アミノ酸の挿入が重複配列であることを示す. 太字はわれわれが決定した SIVmac 感染阻害に重要なアフリカミドリサル TRIM5 α のアミノ酸配列を示す²⁰⁾. 実線 (325-244), 二重線 (patch: 330-340), 両矢印線 (328-332), 円形矢印線は, それぞれ, Perez-Caballero ら²⁹⁾, Sawyer ら²⁶⁾, Stremlau ら²⁸⁾, Yap ら²⁷⁾ が, HIV-1 感染阻害に重要だと指摘している配列を示す. 矢印は Stremlau ら²⁸⁾, Yap ら²⁷⁾ が指摘した, 1 アミノ酸変異でヒト TRIM5 α が HIV-1 感染を阻害するようになったアミノ酸を示す.

後の過程は進行するのだが、新世界ザルの中でもフクロウサル以外の細胞だけはポストエントリーにも感染阻害のステップがあることが知られていた⁷⁾。その阻害効果は、サイクロスポリン A 処理により解除されることから²⁵⁾、cyclophilin A が関与していることはわかっていたが、cyclophilin A の ORF そのものが TRIM5 α の中にすっぽり埋め込まれているとは驚きであった。cyclophilin A は CA との結合力が強い。この知見からも、TRIM5 α の N 末端が機能ドメイン、C 末端部分は CA との結合ドメインであることが推測された。

TRIM5 α のウイルス特異性を決めている領域は SPRY ドメインである

TRIM5 α の配列に動物種間にバリエーションがあり²⁰⁻²²⁾、阻害できるウイルス種も異なることから、多くのグループが一斉に種特異性を担う領域の決定に走った。われわれは、アフリカミドリサル (CV1 細胞) 由来の TRIM5 α が SIVmac239 感染阻害を担う領域を、カニクイサル (HSC-F 細胞) 由来の TRIM5 α とのキメラ TRIM5 α を作成することで決定した。それは、アフリカミドリサルに特徴的な 20 アミノ酸の挿入 (重複) と、その N 末端 17 アミノ酸の計 37 アミノ酸領域 (カニクイサルの場合は 17 アミノ酸) で、SPRY ドメインの N 末端部分に相当した²⁰⁾。他にも、アカゲザルとヒトの TRIM5 α のキメラを作成したグループは複数あり、**図 2** に示すように、いくつかのアミノ酸の重要性を指摘している²⁶⁻²⁹⁾。アカゲザルにはアフリカミドリサルのような 20 アミノ酸の挿入はないが、われわれが決定した SIVmac 感染阻害に必要な領域と、ほぼ一致する。興味深いのは 332 番目のアミノ酸で、ヒト TRIM5 α はアルギニン、アカゲザルはプロリンであるが、このアミノ酸 1 つをプロリンに換えた変異ヒト TRIM5 α 332P は、アカゲザルほどではないが HIV-1 の感染を阻害するのみならず、アカゲザル TRIM5 α は阻害できない SIVmac239 の感染も阻害するようになったと、Sodroski らは報告している²⁸⁾。R332P の一塩基多型が万が一ヒトに存在するのならば、病態進行や感染感受性に影響を及ぼす可能性が考えられ、われわれは多型の検索を 21 人 (染色体 42 本) について行ったが、種特異性を決定している領域には多型は残念ながら全く見つからなかった。

TRIM5 α の機能

TRIM5 は RING (really interesting new gene または A-box) ドメインと B-box2 ドメインの 2 つの zinc finger ドメインと、coiled-coil 領域を持っている。RING ドメインは E3 ユビキチン連結酵素によく見られる配列である。SPRY ドメインを欠く splicing variant である TRIM5 δ が、*in vitro* で E2 ユビキチン結合酵素 H5B の存在下で自身自身をユビキチン化する活性があることは示されている³⁰⁾。

TRIM5 α も δ と同じドメイン構造を持つので、おそらくユビキチンリガーゼ活性を持つのではないかと推測されるが、まだ、TRIM5 α が CA をユビキチン化している証拠はない。

coiled-coil 領域を持つこと、coiled-coil 領域を持つが SPRY ドメインを持たない TRIM5 γ が TRIM5 α に対してドミナントネガティブ的に働くこと²⁾ から、TRIM5 α は多量体を形成することが考えられた。確かに、異なるタグを持つ TRIM5 α 同士が多量体を形成することが、複数のグループの免疫共沈実験から示されている^{29,31)}。

C 末端側を占める SPRY ドメインは、 α isoform 特異的な領域で、これまで述べて来たように、ウイルス側の宿主域決定基である CA^{5,32-34)} との結合領域であると考えられる。ヒト TRIM5 α と N-tropic MLV の CA が結合するが B-tropic MLV の CA は結合しないこと、その結合は SPRY ドメインを欠く変異体では見られないことが、J.Luban のグループによって示された³⁵⁾。フクロウサルの TRIM5-CypA は、*in vitro* で単量体の CA と結合することが示されてきたが²³⁾、ヒト TRIM5 α と N-MLV の CA の場合は、CA の単量体では結合を示すことができず、彼等はウイルスエンベロープを界面活性剤で処理して得られたコアと TRIM5 α の結合を示している³⁵⁾。また、HIV-1 や SIVmac は界面活性剤処理によりコアが単量体にほどけやすく、まだ、サル TRIM5 α とレンチウイルスの CA の結合の証明はなされていない。最近、C. Aiken のグループは、フクロウサル細胞 OMK にさまざまな変異ウイルスを感染させて、感染阻害の程度を見ることにより、TRIM5-cypA はプロテアーゼによって正確に切断され、多量体を形成した正常のコアのみを認識しているのではないかと、この知見を報告している³⁶⁾。また同様に、MLV のさまざまな変異ウイルス様粒子が、ヒト細胞の感染阻害を解除する能力を比較検討することにより、J.Stoye のグループは MLV の Gag タンパクのプロテアーゼによるプロセシングが Ref1 (ヒト TRIM5 α) による認識に重要であると指摘している³⁷⁾。これらのことから、TRIM5 α は、同じく抗レトロウイルス活性を持つ細胞内因子 APOBEC3G とは異なり、産生されつつあるウイルスには影響せず、侵入してくるウイルスのみを標的とし、ウイルス増殖環の前期過程に作用すると考えられる。

Cytoplasmic body の意義は現在のところ不明である

TRIM5 α の認識する部位が多量体を形成している CA でなければ形成されていないとすれば、侵入してくるウイルス粒子中の CA と TRIM5 α の結合のタイミングは、細胞侵入の直後であろうと思われる。しかし、TRIM5 α は細胞膜貫通タンパクではないし、細胞膜近辺に集積していることもなく、その局在は cytoplasmic body にあるとされている。このことは、GFP との融合タンパクとして発現させた

TRIM5 α を最初に観察したグループが、細胞質の中に点状に光って見えることから述べられたことであり³⁸⁾、われわれも含め多くのグループも観察しているが(図3)、もっと過剰量を発現させると細胞質全体にシグナルが見えてくる。また、RINGドメインあるいはB-box2ドメインの変異体をトランスフェクトした実験において、RINGドメインを欠失させると cytoplasmic body を形成しなくなるが部分的な抗ウイルス活性は残る、一方で、B-box2ドメインを欠失させると cytoplasmic body を形成するが抗ウイルス活性を失うという報告³⁹⁾もあり、cytoplasmic body を形成することと抗ウイルス活性そのものとの関係はよくわかっていない。しかし、これらは、E3としての活性中心に変異を入れた実験で、純粋に局在だけの問題を論じることはできない。TRIM5 α は多量体を形成して作用するとすれば、cytoplasmic body を形成しているほうが多量体を形成しやすいし、多くのCA分子と結合できるとも考えられる。今は、強制発現させたタンパクではないTRIM5 α の細胞内局在を観察できる抗体の確立が望まれる。

最後に

コア(CA)とTRIM5 α の結合の後に何が起きるのかは、今のところ定かではない。サル細胞では逆転写が効率よく進行しないことが知られてきたし、最初のNature誌の論

文でも、TRIM5 α の発現により、逆転写産物は初期産物の量が減少することが示されている²⁾。コアの形状やウイルス粒子の産生には何の影響もないが逆転写の進行には影響のあるCA変異ウイルスは多数知られていることから、CAが逆転写に影響を及ぼしてしていることは確かであるが、TRIM5 α によってCAタンパクの分解促進の結果、逆転写が阻害されるのか、それとも、逆にTRIM5 α の結合がCAの変形・変位を妨げるために阻害されるのか、その詳細を明らかにしていく必要がある。また、cyclophilin AとTRIM5 α 、共にCAと結合するタンパクの相互作用も興味深い。また、E2ユビキチン結合酵素以外に、TRIM5 α と直接または間接に作用するタンパクはないか、探索も必要である。

ウイルス形成および産生、ウイルスの吸着侵入の過程は比較的よく研究されてきたが、侵入以後インテグレーションまでの過程については、まだ解明すべき点が多い。TRIM5 α という宿主側の因子が同定されたことにより、今まで見えなかったウイルス増殖の過程の解明が進むとともに、新たなカテゴリーの抗HIV薬の開発が進む可能性、HIVそのものの実験モデルとして使えなかったサルがモデル動物となり得る可能性など、今後のTRIM5 α 研究の発展が期待される。

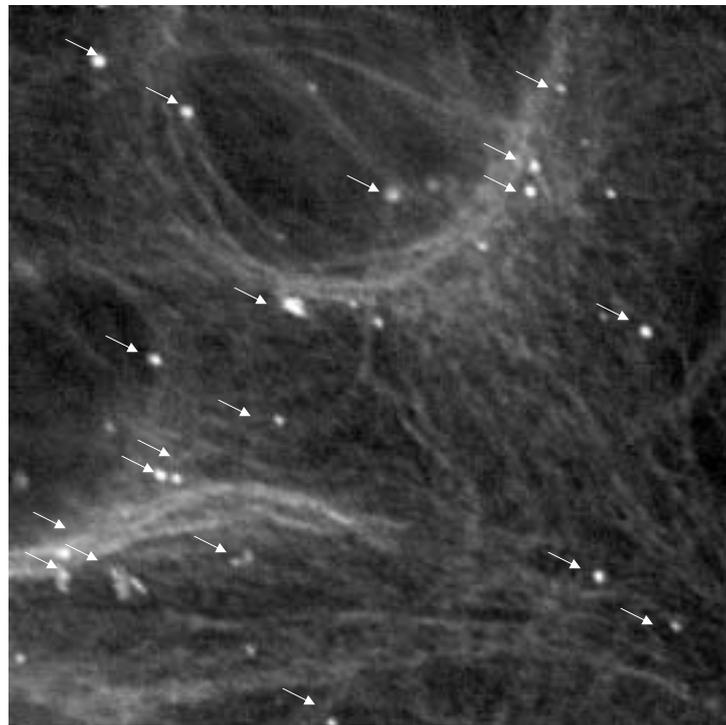


図3 Cytoplasmic body を形成している TRIM5 α

CV1細胞にヘマグルチニン(HA)タグのついたTRIM5 α を強制発現させ、蛍光抗体法で β -チューブリンとHAタグを染色後、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。矢印は点状に集積したTRIM5 α のシグナルを表す。

文 献

- 1) 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.
- 2) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427: 848-853, 2004.
- 3) Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397: 436-441, 1999.
- 4) Shibata R, Sakai H, Kawamura M, Tokunaga K, Adachi A. Early replication block of human immunodeficiency virus type 1 in monkey cells. *J Gen Virol* 76 (Pt 11): 2723-2730, 1995.
- 5) 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.
- 6) Himathongkham S, Luciw PA. Restriction of HIV-1 (subtype B) replication at the entry step in rhesus macaque cells. *Virology* 219: 485-488, 1996.
- 7) Hofmann W, Schubert D, LaBonte J, et al. Species-specific, postentry barriers to primate immunodeficiency virus infection. *J Virol* 1999, 73: 10020-10028.
- 8) Besnier C, Takeuchi Y, Towers G. Restriction of lentivirus in monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 11920-11925, 2002.
- 9) Hatzioannou T, Cowan S, Goff SP, Bieniasz PD, Towers GJ. Restriction of multiple divergent retroviruses by Lv1 and Ref1. *Embo J* 22: 385-394, 2003.
- 10) Kootstra NA, Munk C, Tonnu N, Landau NR, Verma IM. Abrogation of postentry restriction of HIV-1-based lentiviral vector transduction in simian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 1298-1303, 2003.
- 11) Cowan S, Hatzioannou T, Cunningham T, Muesing MA, Gottlinger HG, Bieniasz PD. Cellular inhibitors with Fv1-like activity restrict human and simian immunodeficiency virus tropism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 11914-11919, 2002.
- 12) Munk C, Brandt SM, Lucero G, Landau NR. A dominant block to HIV-1 replication at reverse transcription in simian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 13843-13848, 2002.
- 13) Towers G, Bock M, Martin S, Takeuchi Y, Stoye JP, Danos O. A conserved mechanism of retrovirus restriction in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 12295-12299, 2000.
- 14) Best S, Le Tissier P, Towers G, Stoye JP. Positional cloning of the mouse retrovirus restriction gene Fv1. *Nature* 382: 826-829, 1996.
- 15) Kozak CA, Chakraborti A. Single amino acid changes in the murine leukemia virus capsid protein gene define the target of Fv1 resistance. *Virology* 225: 300-305, 1996.
- 16) Perron MJ, Stremlau M, Song B, Ulm W, Mulligan RC, Sodroski J. TRIM5alpha mediates the postentry block to N-tropic murine leukemia viruses in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 11827-11832, 2004.
- 17) Yap MW, Nisole S, Lynch C, Stoye JP. Trim5alpha protein restricts both HIV-1 and murine leukemia virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 10786-10791, 2004.
- 18) Hatzioannou T, Perez-Caballero D, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD. Retrovirus resistance factors Ref1 and Lv1 are species-specific variants of TRIM5alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 10774-10779, 2004.
- 19) Keckesova Z, Ylinen LM, Towers GJ. The human and African green monkey TRIM5alpha genes encode Ref1 and Lv1 retroviral restriction factor activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 10780-10785, 2004.
- 20) 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 TRIM5alpha determines species-specific restriction of simian immunodeficiency virus SIVmac infection. *J Virol* 79: 8870-8877, 2005.
- 21) Song B, Gold B, O'Huigin C, et al. The B30.2 (SPRY) domain of the retroviral restriction factor TRIM5alpha exhibits lineage-specific length and sequence variation in primates. *J Virol* 79: 6111-6121, 2005.
- 22) Song B, Javanbakht H, Perron M, Park DH, Stremlau M, Sodroski J. Retrovirus restriction by TRIM5alpha variants from Old World and New World primates. *J Virol* 79: 3930-3937, 2005.
- 23) 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 U S A* 101: 13324-13328, 2004.
- 24) Sayah DM, Sokolskaja E, Berthouix L, Luban J. Cyclophilin A retrotransposition into TRIM5 explains owl monkey resistance to HIV-1. *Nature* 430: 569-573, 2004.
- 25) Towers GJ, Hatzioannou T, Cowan S, Goff SP, Luban J, Bieniasz PD. Cyclophilin A modulates the sensitivity of HIV-1 to host restriction factors. *Nat Med* 9: 1138-1143, 2003.
- 26) Sawyer SL, Wu LI, Emerman M, Malik HS. Positive selection of primate TRIM5alpha identifies a critical species-specific retroviral restriction domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 2832-2837, 2005.
- 27) Yap MW, Nisole S, Stoye JP. A single amino acid change in the SPRY domain of human Trim5alpha leads to HIV-1 restriction. *Curr Biol* 15: 73-78, 2005.
- 28) Stremlau M, Perron M, Welikala S, Sodroski J. Species-specific variation in the B30.2 (SPRY) domain of TRIM5alpha determines the potency of human immunodeficiency virus restriction. *J Virol* 79: 3139-3145, 2005.
- 29) Perez-Caballero D, Hatzioannou T, Yang A, Cowan S, Bieniasz PD. Human tripartite motif 5alpha domains responsible for retrovirus restriction activity and specificity. *J Virol* 79: 8969-8978, 2005.
- 30) Xu L, Yang L, Moitra PK, et al. BTBD1 and BTBD2

- colocalize to cytoplasmic bodies with the RBCC/tripartite motif protein, TRIM5delta. *Exp Cell Res* 288: 84-93, 2003.
- 31) Berthoux L, Sebastian S, Sayah DM, Luban J. Disruption of human TRIM5alpha antiviral activity by non-human primate orthologues. *J Virol* 79: 7883-7888, 2005.
 - 32) Hatzioannou T, Cowan S, Von Schwedler UK, Sundquist WI, Bieniasz PD. Species-specific tropism determinants in the human immunodeficiency virus type 1 capsid. *J Virol* 78: 6005-6012, 2004.
 - 33) Owens CM, Yang PC, Gottlinger H, Sodroski J. Human and simian immunodeficiency virus capsid proteins are major viral determinants of early, postentry replication blocks in simian cells. *J Virol* 77: 726-731, 2003.
 - 34) Owens CM, Song B, Perron MJ, Yang PC, Stremlau M, Sodroski J. Binding and susceptibility to postentry restriction factors in monkey cells are specified by distinct regions of the human immunodeficiency virus type 1 capsid. *J Virol* 78: 5423-5437, 2004.
 - 35) Sebastian S, Luban J. TRIM5alpha selectively binds a restriction-sensitive retroviral capsid. *Retrovirology* 2: 40, 2005.
 - 36) Forshey BM, Shi J, Aiken C. Structural requirements for recognition of the human immunodeficiency virus type 1 core during host restriction in owl monkey cells. *J Virol* 79: 869-875, 2005.
 - 37) Dodding MP, Bock M, Yap MW, Stoye JP. Capsid processing requirements for abrogation of Fv1 and Ref1 restriction. *J Virol* 79: 10571-10577, 2005.
 - 38) Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *Embo J* 20: 2140-2151, 2001.
 - 39) Javanbakht H, Diaz-Griffero F, Stremlau M, Si Z, Sodroski J. The contribution of RING and B-box 2 domains to retroviral restriction mediated by monkey TRIM5alpha. *J Biol Chem* 280: 26933-26940, 2005.

TRIM5 α

Emi E. NAKAYAMA and Tatsuo SHIODA

Department of Viral Infections, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University,
3-1, Yamada-oka, Suita-shi, Osaka 565-0871, JAPAN

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) shows a very narrow host range limited only to humans and chimpanzees. HIV-1 does not experimentally infect Old World monkeys, such as rhesus and cynomolgus monkeys, and fails to replicate in activated CD4 positive T lymphocytes obtained from those monkeys. Several lines of evidence have suggested that the block of HIV-1 replication in Old World monkey cells occurred at a post-entry step and appeared to result from a failure to initiate reverse transcription.

Recently, the screening of a rhesus monkey cDNA library identified tripartite motif 5 (TRIM5) α , a component of cytoplasmic bodies, as a factor that confers resistance to HIV-1 infection. Shortly after, TRIM5 α of African green monkey, another Old World monkey, was also shown to restrict HIV-1 infection, while human TRIM5 α was reported to restrict N-tropic murine leukemia virus. Small amino acid differences in the SPRY domain among human and monkey TRIM5 α s were reported to determine species-specific restriction. This review discusses about anti-viral activity of TRIM5 α .