

3. APOBEC3 ファミリー蛋白

高折 晃史

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

APOBEC3 ファミリー蛋白は、Cytidine deaminase に保存された配列を有する蛋白質ファミリーである。当初、そのプロトタイプである APOBEC3G と HIV-1 に関する研究により、そのメカニズム等に関する多くの知見が集積された。すなわち、APOBEC3G は、1 本鎖 DNA の C を U に変換することにより、G/A hypermutation をウイルスゲノムに導入し、その複製を阻害する。一方、HIV-1 Vif はユビキチン・プロテアソーム経路を用いてこれを分解し抑制する。その後、他の APOBEC3 ファミリーメンバーによる抗ウイルス活性の発見や標的ウイルスの拡大により、本ファミリー蛋白が広範なウイルスに対する抗ウイルス自然免疫として重要な役割を担っている姿が明らかになりつつある。本稿では、その発見の経緯から、現在のトピックスまでを解説する。

はじめに

ウイルスは、その複製に様々な宿主因子を必要とし、それらを利用することにより複製が可能である一方、宿主は、ウイルスの複製を阻害する様々な宿主因子を有し、その複製を阻害することが、近年明らかになりつつある。その代表的な宿主因子のひとつが、近年同定された APOBEC3 ファミリー蛋白である。本レビューでは、APOBEC3 ファミリー蛋白に関し、その発見の経緯から、現在のトピックスまでを、我々のデータを交えながらレビューしたいと思う。

1. Vif タンパク質と HIV-1 の感染性制御

HIV-1 のアクセサリ蛋白のひとつ Vif (viral infectivity factor) は、種々のレンチウイルスにおいて高度に保存されたアミノ酸配列を有し、レンチウイルスのライフサイクルにおいて必須のタンパク質であると考えられていた。Desrosiers らの行った *in vivo* 実験系において、彼らは各種のアクセサリ遺伝子を欠失した Simian Immunodeficiency

Virus (SIV) 変異株をサルに接種した結果、Vif 欠失変異株は生体内において野生型の 0.005% のウイルス複製しか認めず、また AIDS も発症せず、*in vivo* におけるウイルス複製および AIDS 発症に Vif が極めて重要な役割を果たしていることを示した¹⁾。また、*in vitro* 実験系において、Vif はその機能の発現に細胞種特異性を有すること、具体的には、Vif は HeLa 細胞等においてはウイルス複製に必須ではないが（従ってこれらの細胞を permissive cell と呼ぶ）、HIV-1 の本来の標的細胞である CD4 陽性 T 細胞およびマクロファージ等においては、Vif の非存在下で作製されたウイルスには感染性がなく、感染性ウイルス粒子の生成に必須である（これらの細胞を non-permissive cell と呼ぶ）ことが示されていた。興味深いことに、これらの Vif 欠失ウイルスは、その構成タンパク質およびゲノム RNA に量的な異常は認められなかった。この細胞種特異性に関しては、permissive cell が Vif の機能を代償する細胞性因子を有するのか、或いは non-permissive cell が感染性ウイルス粒子の合成に抑制的に働く因子を有しており、Vif はその抑制を解除する方向で働いているのかという二つの可能性が想定されていたが、これらの細胞を融合させた実験結果が、non-permissive の表現型を示すことより、後者の可能性が強く示唆された²⁾。このように、HIV-1 ウイルス粒子の感染性、および HIV-1 の生体内における増殖に Vif は極めて重要であると考えられていたが、そのメカニズムに関しては長年の間不明であった。

連絡先

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学
 TEL : 075-751-3152
 FAX : 075-751-4963
 E-mail : atakaori@kuhp.kyoto-u.ac.jp

2. CEM15/APOBEC3G の同定とその機能

以上のような背景のもと、2002年、Malimらのグループは、non-permissive cellであるCEM細胞とその亜株で permissive cellであるCEM-SS細胞を用いた subtraction cloningによりCEM15/APOBEC3Gを同定した。さらに彼らは、APOBEC3Gをpermissive cellに導入することが、non-permissiveの表現型を得るために十分であることを示した³⁾。本分子は、Apobec-1やactivation-induced cytidine deaminase (AID)に代表されるcytidine deaminaseに保存されたアミノ酸配列を有するタンパク質ファミリー(APOBECファミリー)に属し⁴⁾、その酵素活性により抗ウイルス作用を示すことが考えられた。一方、90年代よりHIV-1ウイルスゲノムにおいては、GからAへの変異が多くみられることが知られていたが、単に逆転写のエラーによるものと片付けられていた。2003年、Hanceらは、これらのG/A hypermutationが、Vif欠失ウイルスに特異的であることを見出し⁵⁾、これらの事実を総合する形で、我々を含む複数のグループにより、APOBEC3Gによる抗HIV-1活性の機序が明らかになった⁶⁻⁹⁾。すなわち、図1aに示すように、APOBEC3Gは、逆転写の際に生成されるマイナス(一本)鎖DNAのdCをdUに変換することにより、結

果的にプラス鎖DNAに多数のGからAへの変異を導入し、アミノ酸の変異や停止コドンの出現により新たなウイルスの複製を抑制するのである⁶⁻⁹⁾。それ以外にも、ウイルスDNAに導入されたdUはDNA修復の機序によりウラシルDNAグリコシラーゼ(UNG)により取り除かれ、その結果DNAは断片化する径路。マイナス鎖DNAへのUの取り込みがプラス鎖DNAの合成そのものを阻害する径路の存在が考えられているが、これらがどのような割合で起こり、それぞれがウイルス複製の抑制にどれだけ寄与しているかに関しては現在もおその詳細は不明である。

本分子は、Cytidine deaminaseという酵素であり、その活性部位を二ヶ所有することより、その酵素学的検討がなされた結果、本分子は主に一本鎖DNAを基質としていること¹⁰⁾、C端の活性部位が酵素活性および抗ウイルス活性に必須であることが示された^{9, 11, 12)}。しかしながら、これらの実験結果は、報告により若干の解離が見られる一方、単に酵素活性のみでは説明不可能な調節因子が抗ウイルス活性には必要であることを示唆している⁹⁾。

3. APOBEC3G のウイルス粒子中への取り込み機序

図1に示すように、Vifの非存在下において、APOBEC3G

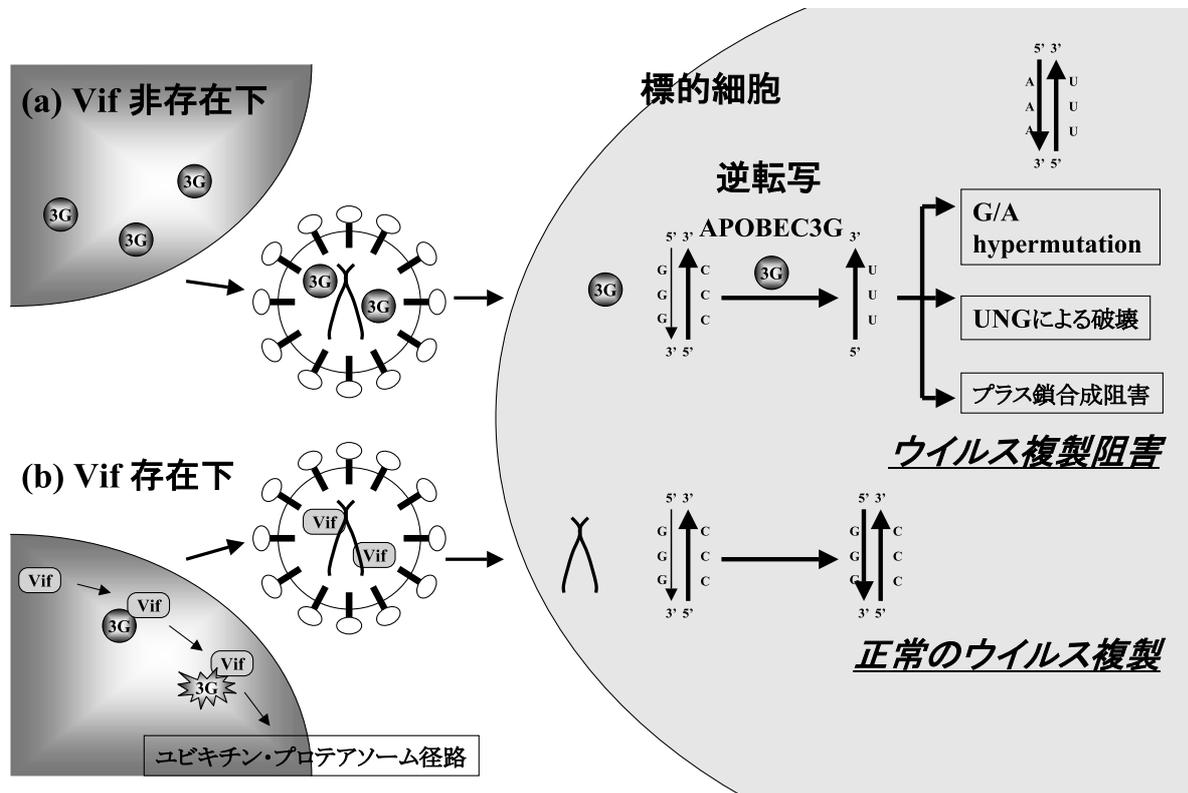


図1 APOBEC3GによるHIV-1複製阻害のメカニズム

が抗ウイルス活性を示す前提として、APOBEC3G は特異的かつ能動的にウイルス粒子中へ取り込まれなければならない。その機序に関しては、複数のグループにより報告がなされているが、報告毎に若干の相違が認められる。共通しているのは、APOBEC3G のウイルス粒子中への取り込みに Gag タンパク質の NC が重要な役割を果たしているという点であるが、それがタンパク間の直接結合であるとの報告^{13, 14)}がある一方、その結合は RNA (ウイルス RNA¹⁵⁾, または非特異的 RNA^{16, 17)} のいずれの報告もある) を介したものであるとの報告もあり一定の見解を得られていない。

4. Vif タンパク質による APOBEC3G の機能調節

APOBEC3G による抗ウイルス活性の機序が明らかになってから間もなく、Vif がいかんして APOBEC3G の抗ウイルス活性を中和するのが、複数のグループにより明らかになった。まず、Vif の存在下においては、Vif が結合することにより、ウイルス粒子中への APOBEC3G の取り込みが特異的に阻害されることが示された (図 1b)¹⁸⁾。さらに、これらのウイルス産生細胞において、APOBEC3G タンパク質の発現量は、Vif タンパク質の共発現により減少しており、mRNA の発現量に変化はないことから、posttranscriptional なメカニズムの存在が示唆された。プロテアソーム阻害薬を用いてウイルス産生細胞を処理したところ、Vif 存在下においても APOBEC3G の発現量が回復したことより、Vif による APOBEC3G タンパク質の発現量調節には、ユビキチン・プロテアソーム系の関与が示された^{19, 20)}。しかしながら、一方で、Vif は APOBEC3G タンパク質の翻訳に影響を与えるという報告²¹⁾、あるいは、Vif はユビキチン・プロテアソーム系とは無関係にこれを阻害するという報告

^{22, 23)} も存在する。

さらに、Vif の C 末端に保存された SLQ (Y/F) LA ΦΦΦΦ というアミノ酸配列は SOCS タンパク質の BC-box モチーフに極めて類似していることから、SOCS タンパク質と同様に E3 ユビキチンリガーゼ複合体の一部として働く可能性が示唆されていた。果たして、Vif に結合するタンパク質のマススペクトロメトリー解析により、Vif がユビキチンリガーゼ複合体である Cullin5, ElonginB/C と結合することが示された²⁴⁾。SLQ (Y/F) LA ΦΦΦΦ 部位の Vif 変異体およびこれらのタンパク質の dominant negative 変異体を用いた実験結果から、Vif は Cullin5, ElonginB/C, Rbx1 と E3 複合体を形成し、その基質認識サブユニットとして標的タンパク質 APOBEC3G と結合してこれをユビキチン化すること示されたが^{25, 26)}、最終的には、我々により本複合体の精製蛋白を用いた *in vitro* ユビキチン化アッセイによりその直接的な証明がなされた²⁷⁾。

興味深いことに、HIV-1 Vif タンパク質は他の種の APOBEC3G を中和することができないことが当初より示されていた。具体的には、HIV-1 Vif はアフリカミドリザル (African green monkey (AGM)) の APOBEC3G と結合せず、これを抑制できない。逆に SIV_{AGM} Vif はヒトの APOBEC3G を中和できない。これらの APOBEC3G は相同性が高く、わずかなアミノ酸の相違しかなく、これら種間のキメラを用いた実験から、128 番目のアミノ酸残基 (ヒトではアスパラギン酸、AGM ではリシン) が、その種特異性を決定していることが判明した。すなわち、本アミノ酸残基を入れ換えるのみで、その種特異性をスイッチできることが示された^{28, 29)}。これは、APOBEC3G が宿主特異的なバリアとなりレンチウイルスの種族間における拡散を

表 1 種々の APOBEC3 蛋白による抗ウイルス作用の一覧

	抗ウイルス活性				HIV-1Vif 感受性
	HIV-1	SIV	MLV	HBV	
ヒト					
APOBEC1	—	ND	—	ND	ND
APOBEC2	—	—	ND	ND	ND
AID	—	—	—	ND	ND
APOBEC3A	—	ND	—	ND	ND
APOBEC3B	+	+	+	ND	—
APOBEC3C	—	+	—	ND	—
APOBEC3F	+	+	—	+	+
APOBEC3G	+	+	+	+	+
マウス					
APOBEC3	+	+	—	ND	—
ラット					
APOBEC1	+	ND	ND	ND	—

未然に防いでいることを示している。一方、Vif タンパク質がこれに拮抗することによりウイルスの進化を助けるさまが想像され、興味深い。

5. APOBEC3 ファミリー蛋白による 抗ウイルス活性

当初、APOBEC3G 以外の APOBEC3 蛋白には、抗ウイルス活性がないと報告されていたが、その後の研究により、以下の事実が判明している (表 1 参照)。APOBEC3F と APOBEC3B は、ともに抗 HIV-1 活性を有するが、前者は Vif により中和される^{30,31)} のに対し、後者は Vif に抵抗性である³²⁾。また、APOBEC3C は、抗 HIV-1 活性を有しないが、抗 SIV 活性を有する³³⁾。興味深いことに、本ファミリーのプロトタイプである APOBEC1 に関して、ヒト APOBEC1 は抗ウイルス活性をもたないが、ラット APOBEC1 は抗 HIV-1 活性を示し、しかも、G/A 変異ではなく、C/T 変異を多く導入することから、RNA をターゲットとしている可能性が示唆されている³⁴⁾。また、マウスはヒトと異なり 1 種類の APOBEC3 蛋白しか有しないが、マウス APOBEC3 も、抗 HIV-1 活性を有するが、Vif による阻害を受けないことが明らかになっている³⁵⁾。

6. APOBEC3G による広範な抗ウイルス活性

APOBEC3G は、抗 HIV-1 宿主因子として同定されたが、その後、他のレンチウイルスやマウスレトロウイルス (MLV) に対しても抗ウイルス作用を示すことが判明した^{6, 8, 35)}。さらに、最近の研究により、HTLV-1^{36, 37)} や foamy virus^{38, 39)} といった他のレトロウイルスのみならず、レトロトランスポゾン^{40, 41)} や B 型肝炎ウイルス (HBV)⁴²⁾ に対する抗ウイルス作用が報告され、その標的ウイルスは、さらに広がりを見せている。このことは、APOBEC3G が一本鎖 DNA を基質とする事実から想像可能な現象ではあるが、一方で、HTLV-1 や HBV においては、G/A hypermutation を認めないこと、酵素活性を消失した変異体も抗ウイルス活性を示すことより^{36, 42)}、前述した酵素活性以外の抗ウイルスメカニズムの存在が示唆され興味深い。

さらに、最近の研究は、HIV-1 以外のウイルスがいかにして、本分子による自然免疫を逃れるのかをすこしずつ明らかにしつつある。まず、foamy virus の Bet 蛋白は、Vif となら homology を持たない蛋白ではあるが、やはり、APOBEC3 と結合し、ウイルス粒子中からこれを排除する役割を示す。しかしながら、その機序はプロテアソームによる分解ではなく、未知のものである^{38, 39)}。また、Vif タンパク質を持たない単純レトロウイルスである MLV が如何にして APOBEC3G を回避しているのかを示唆するデータとして、我々は、ヒト APOBEC3G がマウスレトロウイルスを含む広範な抗レトロウイルス活性を示すのに対して、

マウス APOBEC3 は、マウスレトロウイルスに対しては抗ウイルス活性を示さないことを報告した。そして、その原因としてマウス APOBEC3 が特異的にマウスレトロウイルス粒子中に取り込まれないことが原因であることをつきとめた³⁵⁾。すなわち、マウスレトロウイルスは Vif タンパク質を持たないが、何らかの機序でこれをウイルス粒子中より排除することにより、マウス体内で増殖が可能であると考えられる。これは、MLV による APOBEC3 回避機構が、Vif 様の蛋白質によるものでない可能性を示しており、現在その詳細を検討中である。我々の報告は APOBEC3G の標的ウイルス特異性を示す初めての報告であったが、前項で述べた他の APOBEC3 蛋白の抗ウイルス活性とも併せて、APOBEC3 ファミリーはそれぞれ異なる標的ウイルスのスペクトラムを有しており、それらが互いに相補し合って抗ウイルス自然免疫を形作っていると考えられる (表 1)。

おわりに

Vif タンパク質による HIV-1 の感染性制御メカニズムに端を発した研究は、APOBEC3G という抗ウイルス宿主因子の同定へとつながり、それは、さらに APOBEC3 ファミリーによる広範なウイルスに対する抗ウイルス自然免疫へと広がりをみせつつある。また逆に、ウイルスは本宿主因子を逃れるべく、それぞれ個々のウイルスに見合った回避機構を備えている様子は、宿主における対ウイルス自然免疫とウイルス間の長年にわたる戦いを物語っており、お互いの進化の様子を垣間見るようで興味がつきない。

本自然免疫システムとウイルスによる回避に関する詳細な解析とその分子レベルでの理解は、それらを応用した新規の抗 HIV-1 薬の開発へとつながるのみならず、宿主因子とウイルスの進化に関する新たな知見を与えてくれるのではと期待しつつ本レビューを締めくくりたいと思います。

文 献

- 1) Desrosiers RC, Lifson JD, Gibbs JS, Czajak SC, Howe AY, Arthur LO, Johnson RP: Identification of highly attenuated mutants of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 72: 1431, 1998.
- 2) Simon JH, Gaddis NC, Fouchier RA, Malim MH: Evidence for a newly discovered cellular anti-HIV-1 phenotype. *Nat Med* 412: 1397, 1998.
- 3) 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, 2002.
- 4) Jarmuz A, Chester A, Bayliss J, Gisbourne J, Dunham I, Scott J, Navaratnam N: An anthropoid-specific locus of orphan C to U RNA-editing enzymes on chromosome 22. *Genomics* 79: 285, 2002.
- 5) Lecossier D, Bouchonnet F, Clavel F, Hance AJ: Hypermutation of HIV-1 DNA in the absence of the

- Vif protein. *Science* 300: 1112, 2003.
- 6) Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, Trono D: Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature* 424: 99, 2003.
 - 7) Zhang H, Yang B, Pomerantz RJ, Zhang C, Arunachalam SC, Gao L: The cytidine deaminase CEM15 induces hypermutation in newly synthesized HIV-1 DNA. *Nature* 424: 94, 2003.
 - 8) Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, Craig HM, Petersen-Mahrt SK, Watt IN, Neuberger MS, Malim MH: DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell* 113: 803, 2003.
 - 9) Shindo K, Takaori-Kondo A, Kobayashi M, Abudu A, Fukunaga K, Uchiyama T: The enzymatic activity of CEM15/Apobec-3G is essential for the regulation of the infectivity of HIV-1 virion but not a sole determinant of its antiviral activity. *J Biol Chem* 278: 44412, 2003.
 - 10) Yu Q, Konig R, Pillai S, Chiles K, Kearney M, Palmer S, Richman D, Coffin JM, Landau NR: Single-strand specificity of APOBEC3G accounts for minus-strand deamination of the HIV genome. *Nat Struct Mol Biol* 11: 435, 2004.
 - 11) Hache G, Liddament MT, Harris RS: The Retroviral Hypermutation Specificity of APOBEC3F and APOBEC3G Is Governed by the C-terminal DNA Cytosine Deaminase Domain. *J. Biol. Chem.* 280: 10920, 2005.
 - 12) Newman ENC, Holmes RK, Craig HM, Klein KC, Lingappa JR, Malim MH, Sheehy AM: Antiviral Function of APOBEC3G Can Be Dissociated from Cytidine Deaminase Activity. *Current Biology* 15: 166, 2005.
 - 13) Alce TM, Popik W: APOBEC3G Is Incorporated into Virus-like Particles by a Direct Interaction with HIV-1 Gag Nucleocapsid Protein. *J. Biol. Chem.* 279: 34083, 2004.
 - 14) Cen S, Guo F, Niu M, Saadatmand J, Deflassieux J, Kleiman L: The Interaction between HIV-1 Gag and APOBEC3G. *J. Biol. Chem.* 279: 33177, 2004.
 - 15) Khan MA, Kao S, Miyagi E, Takeuchi H, Goila-Gaur R, Opi S, Gipson CL, Parslow TG, Ly H, Strebel K: Viral RNA Is Required for the Association of APOBEC3G with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nucleoprotein Complexes. *J. Virol.* 79: 5870, 2005.
 - 16) Svarovskaia ES, Xu H, Mbisa JL, Barr R, Gorelick RJ, Ono A, Freed EO, Hu W-S, Pathak VK: Human Apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme-catalytic Polypeptide-like 3G (APOBEC3G) Is Incorporated into HIV-1 Virions through Interactions with Viral and Nonviral RNAs. *J. Biol. Chem.* 279: 35822, 2004.
 - 17) Zennou V, Perez-Caballero D, Gottlinger H, Bieniasz PD: APOBEC3G Incorporation into Human Immunodeficiency Virus Type 1 Particles. *J. Virol.* 78: 12058, 2004.
 - 18) Mariani R, Chen D, Schrofelbauer B, Navarro F, Konig R, Bollman B, Munk C, Nymark-McMahon H, Landau NR: Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell* 114: 21, 2003.
 - 19) Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D: HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* 9: 1398, 2003.
 - 20) Sheehy AM, Gaddis NC, Malim MH: The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. *Nat Med* 9: 1404, 2003.
 - 21) Stopak K, de Noronha C, Yonemoto W, Greene WC: HIV-1 Vif blocks the antiviral activity of APOBEC3G by impairing both its translation and intracellular stability. *Mol Cell* 12: 591, 2003.
 - 22) Santa-Marta M, da Silva FA, Fonseca AM, Goncalves J: HIV-1 Vif Can Directly Inhibit Apolipoprotein B mRNA-editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like 3G-mediated Cytidine Deamination by Using a Single Amino Acid Interaction and Without Protein Degradation. *J. Biol. Chem.* 280: 8765, 2005.
 - 23) Kao S, Miyagi E, Khan M, Takeuchi H, Opi S, Goila-Gaur R, Strebel K: Production of infectious human immunodeficiency virus type 1 does not require depletion of APOBEC3G from virus-producing cells. *Retrovirology* 1: 27, 2004.
 - 24) Yu X, Yu Y, Liu B, Luo K, Kong W, Mao P, Yu XF: Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science* 302: 1056, 2003.
 - 25) Mehle A, Goncalves J, Santa-Marta M, McPike M, Gabuzda D: Phosphorylation of a novel SOCS-box regulates assembly of the HIV-1 Vif-Cul5 complex that promotes APOBEC3G degradation. *Genes Dev.* 18: 2861, 2004.
 - 26) Yu Y, Xiao Z, Ehrlich ES, Yu X, Yu X-F: Selective assembly of HIV-1 Vif-Cul5-ElonginB-ElonginC E3 ubiquitin ligase complex through a novel SOCS box and upstream cysteines. *Genes Dev.* 18: 2867, 2004.
 - 27) 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, 2005.
 - 28) Bogerd HP, Doehle BP, Wiegand HL, Cullen BR: From The Cover: A single amino acid difference in the host APOBEC3G protein controls the primate species specificity of HIV type 1 virion infectivity factor. *PNAS* 101: 3770, 2004.
 - 29) Schrofelbauer B, Chen D, Landau NR: From The Cover: A single amino acid of APOBEC3G controls its species-specific interaction with virion infectivity factor (Vif). *PNAS* 101: 3927, 2004.
 - 30) Zheng Y-H, Irwin D, Kurosu T, Tokunaga K, Sata T, Peterlin BM: Human APOBEC3F Is Another Host Factor That Blocks Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication. *J. Virol.* 78: 6073, 2004.
 - 31) Wiegand HL, Doehle BP, Bogerd HP, Cullen BR: A second human antiretroviral factor, APOBEC3F, is suppressed by the HIV-1 and HIV-2 Vif proteins. *Embo J* 23: 2451, 2004.
 - 32) Doehle BP, Schafer A, Cullen BR: Human APOBEC3B is a potent inhibitor of HIV-1 infectivity and is resistant to HIV-1 Vif. *Virology* 339: 281, 2005.
 - 33) Yu Q, Chen D, Konig R, Mariani R, Unutmaz D, Lan-

- dau NR: APOBEC3B and APOBEC3C Are Potent Inhibitors of Simian Immunodeficiency Virus Replication. *J. Biol. Chem.* 279: 53379, 2004.
- 34) Bishop KN, Holmes RK, Sheehy AM, Malim MH: APOBEC-mediated editing of viral RNA. *Science* 305: 645, 2004.
- 35) Kobayashi M, Takaori-Kondo A, Shindo K, Abudu A, Fukunaga K, Uchiyama T: APOBEC3G Targets Specific Virus Species. *J. Virol.* 78: 8238, 2004.
- 36) Sasada A, Takaori-Kondo A, Shirakawa K, Kobayashi M, Abudu A, Hishizawa M, Imada K, Tanaka Y, Uchiyama T: APOBEC3G targets human T-cell leukemia virus type 1. *Retrovirology* 2: 32, 2005.
- 37) Navarro F, Bollman B, Chen H, Konig R, Yu Q, Chiles K, Landau NR: Complementary function of the two catalytic domains of APOBEC3G. *Virology* 333: 374, 2005.
- 38) Russell RA, Wiegand HL, Moore MD, Schafer A, McClure MO, Cullen BR: Foamy Virus Bet Proteins Function as Novel Inhibitors of the APOBEC3 Family of Innate Antiretroviral Defense Factors. *J. Virol.* 79: 8724, 2005.
- 39) Lochelt M, Romen F, Bastone P, Muckenfuss H, Kirchner N, Kim YB, Truyen U, Rosler U, Battenberg M, Saib A, Flory E, Cichutek K, Munk C: The anti-retroviral activity of APOBEC3 is inhibited by the foamy virus accessory Bet protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 7982, 2005.
- 40) Esnault C, Heidmann O, Delebecque F, Dewannieux M, Ribet D, Hance AJ, Heidmann T, Schwartz O: APOBEC3G cytidine deaminase inhibits retrotransposition of endogenous retroviruses. 433: 430, 2005.
- 41) Schumacher AJ, Nissley DV, Harris RS: APOBEC3G hypermutates genomic DNA and inhibits Ty1 retrotransposition in yeast. *PNAS* 102: 9854, 2005.
- 42) Turelli P, Mangeat B, Jost S, Vianin S, Trono D: Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by APOBEC3G. *Science* 303: 1829, 2004.

Antiviral defense by APOBEC3 Family Proteins

Akifumi TAKAORI

Department of Hematology and Oncology
Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Shogoin-Kawaracho 54, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
E-mail: atakaori@kuhp.kyoto-u.ac.jp

APOBEC3G is a potent antiretroviral factor, which belongs to the APOBEC superfamily of cytidine deaminases. It deaminates cytidine to uridine in nascent minus-strand viral DNA, inducing G-to-A hypermutation in the plus-strand viral DNA. HIV-1 Vif protein overcomes the antiviral activity of APOBEC3G by targeting it for ubiquitin-dependent degradation. Recent accumulating evidences that other members of APOBEC proteins also show antiviral activity on a wide variety of viruses suggest that APOBEC family proteins play a crucial role in an antiviral defense as an innate immunity. Here, we review recent progress in research on APOBEC3 proteins.