

CD317 功能研究进展

章桂忠 李 欣 黄诗然 万晓春

(中国科学院深圳先进技术研究院 生物医药与技术研究所 抗体药物研究中心 深圳 518055)

摘 要 CD317 (Tetherin, BST-2 或 HM1.24) 于 1994 年被发现并命名, 是终末分化 B 细胞的特异性表面标志。2008 年首次被鉴定为干扰素诱导型宿主抗病毒因子, 此后越来越多的科学家加入到该领域的探索中。经过近十年的研究, 目前已经阐述了 CD317 结构、抗病毒及免疫特性等问题, 也陆续发现了一些诸如参与肿瘤进展、束缚外泌体释放等新功能, 研究热度不减当年。因此, 文章对近几年 CD317 功能的研究进展进行一个系统的总结, 以期为病毒感染、肿瘤发病以及治疗等方面的理论进步和技术发展提供新的思路。

关键词 CD317; 病毒感染; 肿瘤; 信号转导

中图分类号 R 392.11 **文献标志码** A

Research Progress on CD317 Function

ZHANG Guizhong LI Xin HUANG Shiran WAN Xiaochun

(Center for Antibody Drug, Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract CD317 (also known as tetherin, BST-2, or HM1.24) was first discovered from a human plasma cell line in 1994 and defined as a novel terminal B-cell-restricted antigen. It was first reported to be a potent interferon-induced host antiviral factor in 2008, and was demonstrated that it inhibited the release of HIV-1 viral particles deficient in the viral membrane protein Vpu. Since that time, numerous reports have been published regarding to the structure, the antiviral activity and immunological properties of this protein. Moreover, some new functions of CD317, such as involvement with tumor development and exosome tetherin, have been found recently. Thus, CD317 function is not just limited to the antiviral field. In this review, the antiviral function, oncobiology and signal transduction of CD317 were summarized, which will enhance the overall knowledge of CD317 function during viral infection and cancer metastasis, possibly leading to unique therapeutic applications for these diseases.

Keywords CD317; virus infection; tumor; signal transduction

收稿日期: 2017-04-14 修回日期: 2017-04-20

基金项目: 中国博士后基金(2016M602541); 广东省省级科技计划项目(2013A022100037); 广东省第四批领军人才(粤人才办【2014】1号); 深圳市海外高层次人才创新创业计划团队(1110140040347260); 深圳市知识创新计划(JCYJ20140417113430654); 深圳市技术创新计划(JSGG20140701164558078、JSGG20160229202150023)

作者简介: 章桂忠, 博士, 研究方向为免疫细胞信号转导、细胞生物学; 李欣, 硕士, 研究方向为免疫细胞信号转导; 黄诗然, 本科生, 研究方向为细胞生物学; 万晓春(通讯作者), 博士, 研究员, 研究方向为抗体药物研发、免疫细胞信号转导、炎症/自身免疫性疾病及癌症的治疗, E-mail: xc.wan@sia.ac.cn.

1 引 言

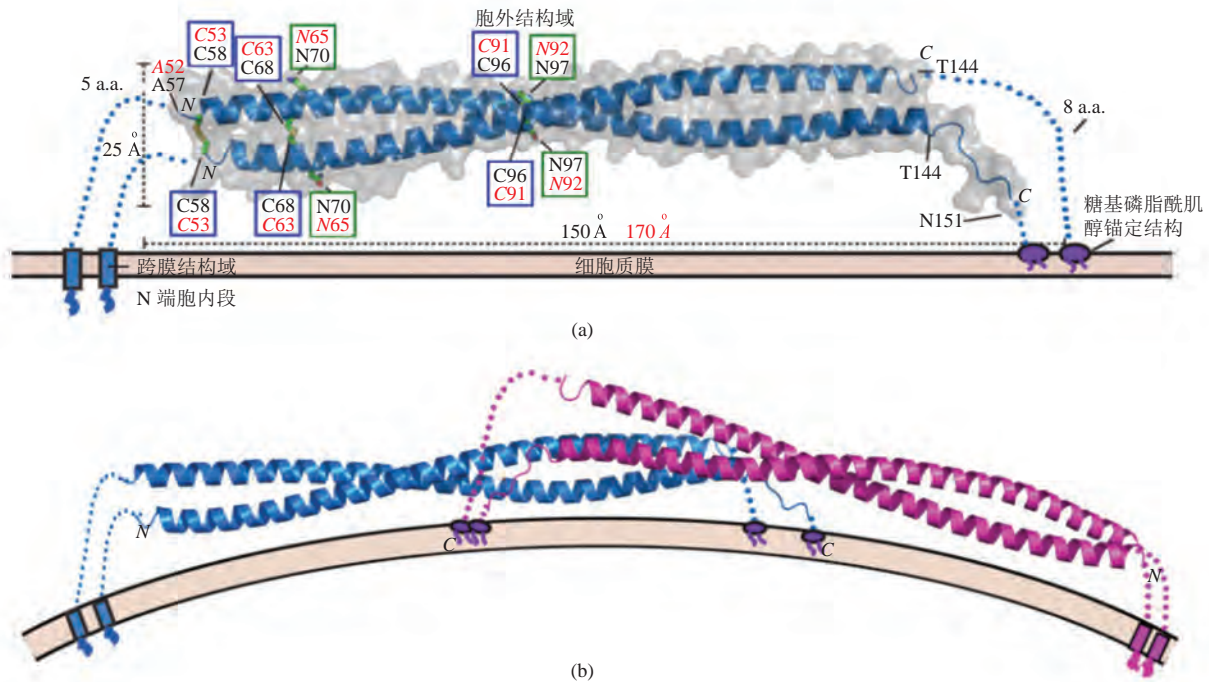
CD317, 即分化抗原簇 317 (Cluster of Differentiation 317), 又叫骨髓基质细胞抗原 2 (Bone Marrow Stromal Cell Antigen 2)、Tetherin 或 HM1.24, 是 1994 年通过单克隆抗体发现的终末分化 B 细胞表面标志蛋白, 可能在 B 细胞的发育过程中发挥重要作用^[1]。因其在多发性骨髓瘤细胞中高表达^[2], 被肿瘤免疫学家当作骨髓瘤免疫疗法的靶向抗原, 随之开展诸多靶向治疗相关的研究。期间发现 CD317 除了表达在骨髓基质细胞、成熟 B 细胞以及骨髓瘤细胞表面之外, 在肺癌、乳腺癌等多种癌细胞中高表达^[3-7], 但 CD317 具体的生物学功能尚不清楚。2008 年, Neil 等^[8]首次报道人类免疫缺陷病毒 1 (Human Immunodeficiency Virus-1, HIV-1) 需要 Vpu 蛋白才能从感染细胞表面脱落, 并通过一系列实验证实束缚 HIV 病毒脱落的蛋白正是 CD317, Vpu 蛋白与 CD317 相互作用导致后者降解, 从而促进 HIV 病毒颗粒脱落。该发现正式将 CD317 界定为天然的宿主抗病毒因子。此后, CD317 被越来越多研究团队所关注, 其抗病毒作用范围被不断扩宽, 与此同时, 一些新的功能包括束缚外泌体释放、参与肿瘤进展等也陆续被揭示。

2012 年, Cocka 和 Bates^[9]发现 CD317 存在长短两种异构体, 由同一编码 RNA 通过选择性翻译起始产生, 短异构体比正常 CD317 少了 N 端 12 个氨基酸, 功能上有所差别。但由于目前多数研究都是针对 CD317 长异构体, 因此本文主要关注近几年长异构体的功能研究进展, 作一系统概括, 以期后续研究及靶向 CD317 的疾病治疗策略开发提供理论基础和新的思路。

2 CD317 结构与抗病毒功能

CD317 是一种脂筏相关的具有独特拓扑结构

的 II 型跨膜蛋白, 定位于细胞膜及其他细胞内膜上^[10,11]。结构上, 从 N 端到 C 端依次为胞质尾区 (Cytoplasmic Tail)、单跨膜区 (Transmembrane Region, TM)、胞外结构域 (Ectodomain) 及糖基磷脂酰肌醇 (Glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定序列 (GPI anchor), 在细胞膜上呈现独特的“桥式”结构, 即 N 端和 C 端各有一个膜结合位点, 中间是一个比较大的胞外结构域 (图 1(a))^[10-12]。成熟的 CD317 通过胞外段 C53、C63 和 C91 三个位点上的二硫键形成二聚体, 呈卷曲螺旋环, 其上 N65、N92 位点被糖基化修饰 (图 1(a)), 因此仅 180 个氨基酸的 CD317 单体分子量可达 30~36 kD^[13]。两个 CD317 二聚体可以通过 N 端约 1/3 长度的螺旋环形成一个反向平行的四螺旋束, 以四聚体形式展示在细胞膜表面 (图 1(b))^[11]。得益于这种“特立独行”的结构, CD317 可以将一端锚定在病毒包膜上, 另一端插入细胞膜, 通过直接桥接宿主细胞和病毒包膜来限制人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV)、猴免疫缺陷病毒 (Simian Immune Virus, SIV)、卡波氏肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus, KSHV) 等包膜病毒释放 (图 2(a))^[13]。通过基因工程手段切除或者突变任何一个膜结合位点 (如 TM 或 GPI) 均会导致 CD317 丧失抗病毒功能^[8,14-16]。此外, CD317 胞外卷曲螺旋环结构对其束缚病毒功能也至关重要, 突变形成二聚体的半胱氨酸会严重削弱 CD317 的抗病毒功能^[17]。因此, 科学家提出另一种病毒束缚模型, 即单个 CD317 分子将两端都嵌入细胞膜或病毒包膜中, 这些 CD317 分子以二聚体甚至多聚体形式相互作用, 阻止病毒颗粒与宿主细胞的分离 (图 2(b))^[13,17]。另外, 四聚体 CD317 胞外段形成一个 BAR (Bin-Amphiphysin-Rvs) 结构域^[18], 后者通过结合并稳定细胞膜弯曲结构参与细胞转运。多数病毒在细胞膜上的装配、释放往往伴随着

图 1 CD317 结构图^[13]Fig. 1 Structure of CD317^[13]

细胞膜的变形和弯曲。因此, Swiecki 等^[13]认为 CD317 束缚病毒应该还存在 BAR 依赖的模型, 即 CD317 通过阻止膜弯曲使病毒无法与宿主细胞膜分离(图 2(c)), 这一模型存在的力证之一是免疫胶体金低温电子显微成像(Immunogold cryo-EM)观察到 CD317 在 HIV-1 出芽的地方成簇存在。另外, L70D (第 70 位亮氨酸突变为天冬氨酸)突变的 CD317 无法形成四聚体, 其束缚病毒能力只有野生型 CD317 的一半左右^[11], 也间接证明了 BAR 结构域对 CD317 抗病毒功能的重要性。

糖基化影响 CD317 转运, 但对抗病毒功能的影响尚存在争议。Perez-Caballero 等^[15]发现 N65A 突变的 CD317 对抗病毒功能的影响微乎其微, 但是 N92A 突变则明显抑制 CD317 抗病毒功能; N65/92A 双突变后, CD317 几乎全部丧失功能, 且不能有效地在细胞膜上表达, 因此作者认为糖基化会影响 CD317 往细胞膜上的转运过程, 进而影响其抗病毒功能。与此相反, 另外一

些研究团队^[17,19-21]则发现, 突变 CD317 的糖基化位点并不影响其抗病毒功能。

有研究证明 CD317 可以抑制细胞内部组装病毒如丙型肝炎病毒^[22,23]特别是乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)^[24-27]的释放。此发现将 CD317 的抗病毒功能范围从宿主细胞表面组装病毒扩大到胞内组装病毒。HBV 首先在内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)中产生子代病毒颗粒, 然后形成病毒颗粒包裹囊泡并在宿主细胞的多囊泡体(Multivesicular Body, MVB)中成熟, 最后经 MVB 循环途径释放到胞外^[28]。CD317 束缚 HBV 主要发生在 MVB 中, 束缚模型与其他病毒类似, 即通过物理牵拉作用将病毒颗粒束缚在 MVB 表面。束缚过程中, CD317 需要形成二聚体, 但是不需要糖基化修饰(图 3)。CD317 束缚胞内病毒的功能在之前的报道^[28,29]中也可见端倪: 在巨噬细胞中, HIV-1 主要在 MVB 中组装, 而 CD317 能抑制 HIV-1 病毒在巨噬细胞中的释放, 暗示 CD317 对细胞内膜系统中组装的

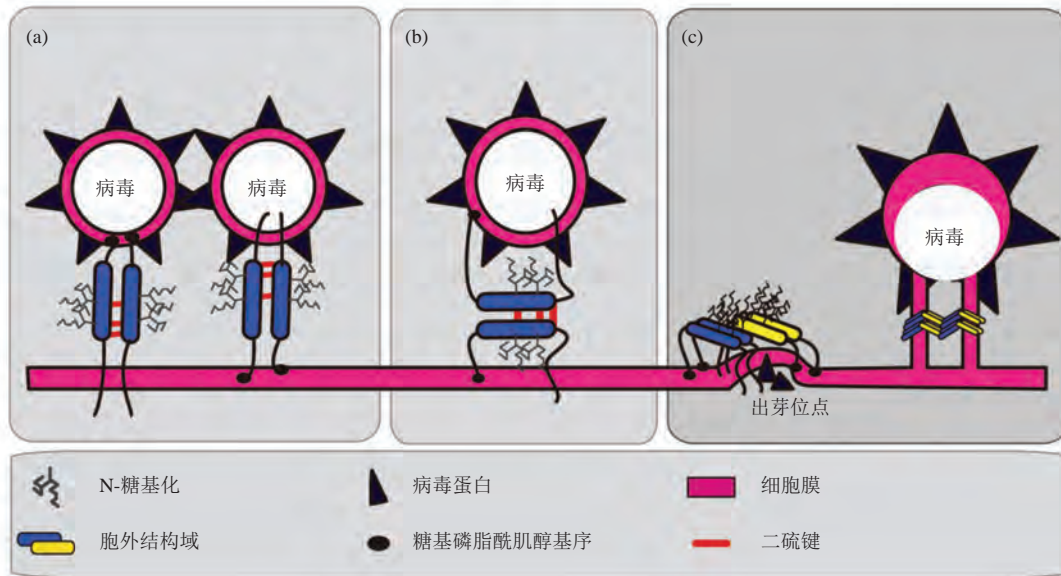


图2 细胞膜表面 CD317 束缚病毒模型示意图

Fig. 2 Models of CD317 antiviral action in cell membrane

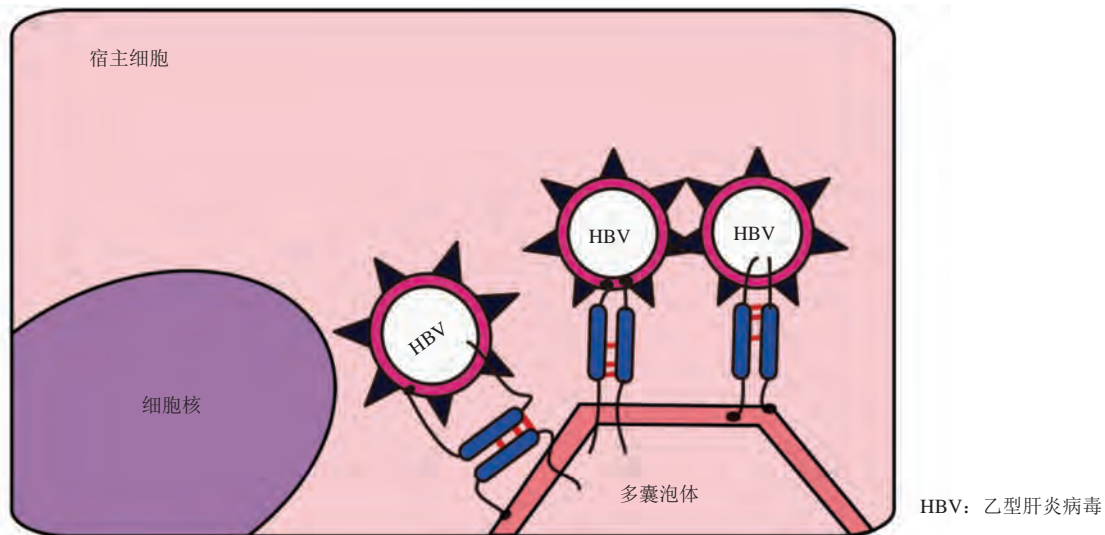


图3 细胞内 CD317 束缚病毒模型示意图

Fig. 3 Models of CD317 antiviral action in multivesicular body

病毒也具有抑制作用。

尽管 CD317 能抑制病毒出膜，但许多病毒已经产生了一套针对 CD317 的拮抗机制。SIV 的 Env、Nef 蛋白^[30-32]及 HIV-2 的 Env 蛋白^[33]可将 CD317 从细胞膜上去除，促进病毒释放；HIV-1 的 Vpu 则与 CD317 胞内段结合并招募 E3 连接酶，促进 CD317 的降解^[8,34]，而 Arias 等^[35]研究发现，HIV-1 的 Env 蛋白同样具有从细胞膜上移除

CD317 的作用。此外，埃博拉病毒 (Ebola Virus) 的糖蛋白^[36]、KSHV 的 K5 蛋白^[37]、基孔肯雅病毒 (Chikungunya Virus, CHIKV) 的非结构蛋白 1 (Non-structural Protein 1, nsP1)^[38]等也具有拮抗、下调 CD317 的作用。总结目前的发现，病毒主要通过自身蛋白与 CD317 相互作用，或将其从病毒包装部位移除，或介导泛素化降解。

HBV 拮抗 CD317 束缚作用的机制与 HIV 等

病毒不同,并不会导致 CD317 蛋白降解,也不影响 CD317 的膜定位。但目前还有争议,一种观点认为,HBV 主要通过 HBx 劫持 CD317,使后者远离 HBV 组装部位,从而拮抗 CD317 对 HBV 的束缚作用^[24]。这种拮抗作用仅发生于肝细胞而不发生在 HEK293T 或 HELA 等非肝细胞,提示肝细胞内有该拮抗机制所需的辅助蛋白^[24,28]。另一种观点认为,包膜蛋白 HBs 是 HBV 拮抗 CD317 功能的主要蛋白^[25,26],HBs 通过第四个跨膜区与 CD317 的跨膜区结合,抑制后者形成二聚体,在不降解 CD317 的情况下抑制其对 HBV 的束缚作用。

除了通过特殊结构阻止病毒释放,CD317 也可通过调控免疫应答发挥抗病毒作用,但这一观点目前尚有争议。CD317 胞内段 YxY 基序具有激活 NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) 信号通路的作用^[39],在病毒感染过程中可能通过调控炎症反应抵抗病毒感染。病毒感染的 CD4⁺ T 细胞表面 CD317 可以增强自然杀伤细胞 (Natural Killer Cell, NK) 介导 ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) 作用,从而发挥抗 HIV 的功能^[40]。在小鼠逆转录病毒感染模型中,CD317 内吞功能缺失后降低 NK、T 细胞的抗病毒免疫应答,提示 CD317 可能作为内源性免疫调控蛋白,通过增强免疫功能参与抗病毒反应^[41]。与此相反,Cao 等^[42,43]发现 CD317 是 ILT7 (Immunoglobulin-Like Transcript 7) 的配体,两者相互作用可以抑制类浆树突状细胞 (Plasmacytoid Dendritic Cells, pDCs) 分泌 I 型干扰素及其他炎症细胞因子,提示 CD317 对干扰素依赖的抗病毒反应是不利的。但 Tavano 等^[44]并不支持这一观点,他们认为 CD317 与 ILT7 的作用可能对不成熟的循环 pDCs 维持稳态至关重要,但在抗病毒方面的作用微乎其微。病毒感染后,pDCs 细胞虽然上调 CD317,但并不足以使 ILT7 交联,也无法抑制干扰素的产生。因此,

CD317 通过 ILT7 影响 pDCs 活化发挥抗病毒功能的作用还需要进一步的验证。此外,Herbert 等^[45]研究结果显示,CD317 胞外段蛋白在小鼠哮喘模型中具有抑制淋巴细胞、巨噬细胞分泌炎症细胞因子的功能,从而发挥抗炎、缓解哮喘的作用,提示 CD317 是一个外源性免疫抑制蛋白。在水疱型口炎病毒感染的小鼠模型中,CD317 基因敲除显著降低了 pDCs 的 I 型干扰素分泌,但增强了 CD8⁺ T 细胞介导的抗病毒反应^[46],说明 CD317 的免疫调节功能比较复杂,存在“因细胞而异”的作用模式。此外,CD317 可以介导单核细胞与内皮细胞的粘附^[47],可能通过招募淋巴细胞到病毒感染部位发挥抗病毒作用。尽管这些结果还有争议,却从侧面反映了 CD317 的免疫调节功能。后续研究应该加强 CD317 在特定免疫细胞 (T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞及 pDCs 等) 甚至是不同细胞位置 (细胞膜或胞内细胞器) 上的功能研究。

CD317 对多数病毒具有抑制作用,但病毒也进化出一系列机制拮抗 CD317 的作用。因此,目前尚没有针对 CD317 设计的抗病毒策略面世。或许反其道而行,利用生物信息学和计算机模拟设计靶向抑制 CD317 拮抗物 (如 Vpu) 的小分子药物,通过抑制 CD317 降解恢复其病毒束缚功能,更容易有所突破。另外,虽然 CD317 已被证实是一个抗病毒的天然免疫因子,但在人巨细胞病毒 (Human Cytomegalovirus, HCMV) 感染过程中,CD317 似乎倒戈相向,帮助病毒侵入细胞^[48]。目前对 CD317 促进 HCMV 感染的机制尚不清楚,但这可能是 HCMV 感染的一个新途径,加强这方面的后续研究有可能为 HCMV 感染的防治提供一个新思路^[49]。

3 CD317 与肿瘤发病、治疗

有研究^[13,50-52]表明,CD317 是一个肿瘤相关抗原,在多发性骨髓瘤、B 淋巴瘤、肺癌、

头颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、脑癌、骨转移的乳腺癌以及慢性 B 淋巴细胞白血病等均有表达上调的现象(见表 1), 可能参与肿瘤的发生发展过程。肿瘤细胞中 CD317 高表达可能与 DNA 去甲基化、STAT3(Signal Transducer and Activator of Transcription 3)信号活化有关。据 Mahauad-Fernandez 等^[53]报道, 在乳腺癌组织及癌细胞中 CD317 的 DNA 甲基化水平比正常组织要低。CD317 的启动子区域包含多个连续重复的 STAT3 结合位点^[6], 而癌细胞中往往存在 STAT3 异常活化的现象^[54], 极可能因此上调 CD317 的表达。这一点在高分化乳腺癌细胞中已经得到验证: CD317 的表达水平、启动子活性均受 STAT3 的调控^[55]。CD317 在肿瘤中高表达, 但其功能目前尚不完全清楚。已有研究表明, 口腔癌、食管癌、胃癌以及结直肠癌患者的不良预后与 CD317 的过表达高度相关^[51,56,57], 在高分化乳腺癌细胞系中过表达 CD317 显著促进细胞增殖和迁移^[55,58]。此外, Mahauad-Fernandez 和 Okeoma^[59]研究表明, CD317 促进 BIM(Bcl-2 Interacting Mediator of Cell Death)蛋白降解, 帮助乳腺癌细胞抵抗失巢

凋亡。我们之前的研究^[60]也发现, CD317 可以抑制 AIF(Apoptosis Inducing Factor)释放、核转位, 帮助肿瘤细胞在营养匮乏环境下生存。这些结果提示 CD317 可以通过改变癌细胞的生物学特性, 促进肿瘤发生发展。有意思的是, 在人骨肉瘤细胞 HT1080 等细胞中, CD317 过表达却通过与 MT1-MMP(Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase)相互作用抑制 MMP-2(Matrix Metalloproteinases-2)活性, 从而抑制癌细胞增殖、迁移^[61]。因此, 目前尚不能简单地将 CD317 界定为促癌基因。

肿瘤发生、发展除了与细胞自身生物学特性改变有关, 还涉及其与免疫系统的作用模式改变。CD317 是一个膜蛋白, 癌细胞上调 CD317 表达, 除了调整自身生物学特性以更好地增殖、抵抗凋亡之外, 极可能把它当作一种对外的防御机制。文献报道, CD317 是 ILT7 的配体, 通过与 pDCs 上的 ILT7 受体相互作用 I 型干扰素的产生^[42,43]; CD317 胞外段蛋白可以抑制炎症、抵抗实验性哮喘^[45]。因此, 在肿瘤进展过程中, CD317 可能通过抑制微环境里的免疫细胞活化, 促进肿瘤免疫逃逸。

表 1 CD317 在癌症发病或治疗中的作用

Table 1 Role of CD317 in cancer development and therapy

癌症类型	功能或用途	参考文献
乳腺癌	分子标记; 促进细胞增殖、迁移; 抵抗失巢凋亡	[55,59,62,63]
头颈癌	细胞分子标志蛋白	[7]
脑癌	癌症治疗有效靶点	[64]
直肠结肠癌	与患者不良生存率正相关	[56]
食管癌	与患者不良生存率正相关	[56]
子宫内膜癌	癌症治疗有效靶点	[65]
骨髓瘤	分子标记, 免疫治疗靶点	[2-4,66-72]
宫颈癌	表达上调, 体外抵抗血清剥夺诱导的细胞凋亡	[60,73]
卵巢癌	体外抵抗血清剥夺诱导的细胞凋亡	[60]
B 细胞淋巴瘤	分子标记、抗体治疗靶点	[52,74]
胃癌	与患者不良生存率正相关	[56]
肾癌	抗体治疗靶点	[6]
肺癌	抗体治疗靶点	[75,76]

尽管 CD317 在肿瘤生物学领域的作用机制尚不明确, 但已有不少该领域的专家开展了靶向 CD317 的抗肿瘤治疗研究, 在细胞水平、小鼠模型上均取得了不错的成果。研究^[66,75-79]表明, CD317 特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞对骨髓瘤具有明显的抑制作用, 而 CD317 单克隆抗体也可以通过 ADCC 效应抑制多发性骨髓瘤、肾细胞肾癌、子宫内膜癌以及肺癌等的发展。尽管如此, 直接利用抗体靶向 CD317 治疗肿瘤的难度较大, 因为 CD317 在肝细胞、肺泡壁细胞、小肠潘氏细胞、睾丸间质细胞、上皮细胞、骨髓基质细胞、血管内皮细胞、浆细胞、B 细胞、T 细胞、pDCs 以及单核细胞等均有不同程度的表达^[13,80,81]。Staudinger 等^[67]和 Klausz 等^[82]研究发现, 靶向 CD317 输送绿脓杆菌外毒素 A 的免疫毒素能够显著抑制浆细胞白血病、多发性骨髓瘤以及黑色素瘤细胞的增殖, 并且对 CD317 阳性的正常细胞(骨髓基质细胞、单核细胞及人脐静脉内皮细胞)并没有明显的毒性。尽管如此, 目前该策略仅在细胞水平和小鼠模型上验证了有效性和安全性, 能否真正用于临床治疗还有待临床试验的考验。因此, 需要进一步开展 CD317 的功能, 分析其在不同细胞(如正常免疫细胞和癌细胞)中的功能差异, 才能有针对性地设计相应的靶向治疗策略。

此外, CD317 还可以用于肿瘤内超声分子成像^[83,84]。CD317 在人和小鼠类浆树突状细胞中均有表达, 并能被 I 型干扰素及其他炎症细胞因子诱导上调。利用抗体靶向 CD317 递送抗原可以引起更强的特异性体液、细胞免疫应答^[85,86], 因此可能是一个极具潜力的肿瘤疫苗开发靶点。

4 CD317 调控细胞间和细胞内信号转导的功能

尽管 CD317 相关的研究主要聚焦在抗病毒

方面, 但一些零星的报道已经证实 CD317 具有调控细胞内、细胞间信号转导的功能(见图 4)。CD317 胞内段较短(N 端 20 个氨基酸), 但其上的 YxY 基序能激活 NF- κ B 信号通路。CD317 激活 NF- κ B 依赖于其高级结构及糖基化修饰, N2Q(第 65、92 位天冬酰胺突变成谷氨酰胺)、C3A(第 53、63 及 91 位半胱氨酸突变成丙氨酸)、L70D(第 70 位亮氨酸突变成天冬氨酸)等突变体与野生型 CD317 相比, 其激活 NF- κ B 的能力都有不同程度的降低^[39]。短型异构体由于缺少 YxY 基序无法激活 NF- κ B, 但可以通过与长型异构体形成异源多聚体, 从而影响长型 CD317 的信号转导功能, 间接证明高级结构是 CD317 激活 NF- κ B 信号通路所必需的^[9]。尽管在多数肿瘤细胞中发现 CD317 具有促进增殖、迁移等功能, 但其中的分子机制尚不清楚, CD317 具体影响了哪些信号通路也没有得到鉴定。目前在癌细胞中被证实能与 CD317 相互作用的蛋白仅有两个: MT1-MMP 和 GRB2(Growth Factor Receptor-Bound Protein 2)。CD317 通过与 MT1-MMP 相互作用抑制 MMP2 活性, 最终抑制癌细胞增殖、迁移^[61]。而在乳腺癌中, CD317 二聚体则介导了细胞与细胞或胞外基质之间的通讯, 通过自身胞内段 YxY 基序募集接头蛋白 GRB2, 促进 ERK(Extracellular Regulated Protein Kinases)介导的 BIM 蛋白降解, 从而帮助癌细胞抵抗凋亡^[59]。我们之前的研究^[60]发现, CD317 通过抑制 AIF 释放, 帮助癌细胞抵抗血清剥夺诱导的细胞死亡, 但具体的分子机制还有待进一步探索。此外, CD317 可以上调 BMP2(Bone Morphogenetic Protein 2)表达, 通过增强 BMP2 信号通路促进骨髓基质细胞向成骨细胞的分化过程^[87], 但 CD317 上调 BMP2 的分子机制尚不清楚。在免疫细胞活化相关信号中, CD317 的调控功能尤为复杂。据报道, 通过单克隆抗体使小鼠 pDCs 细胞上的 CD317 交联会降低 I 型干扰素产

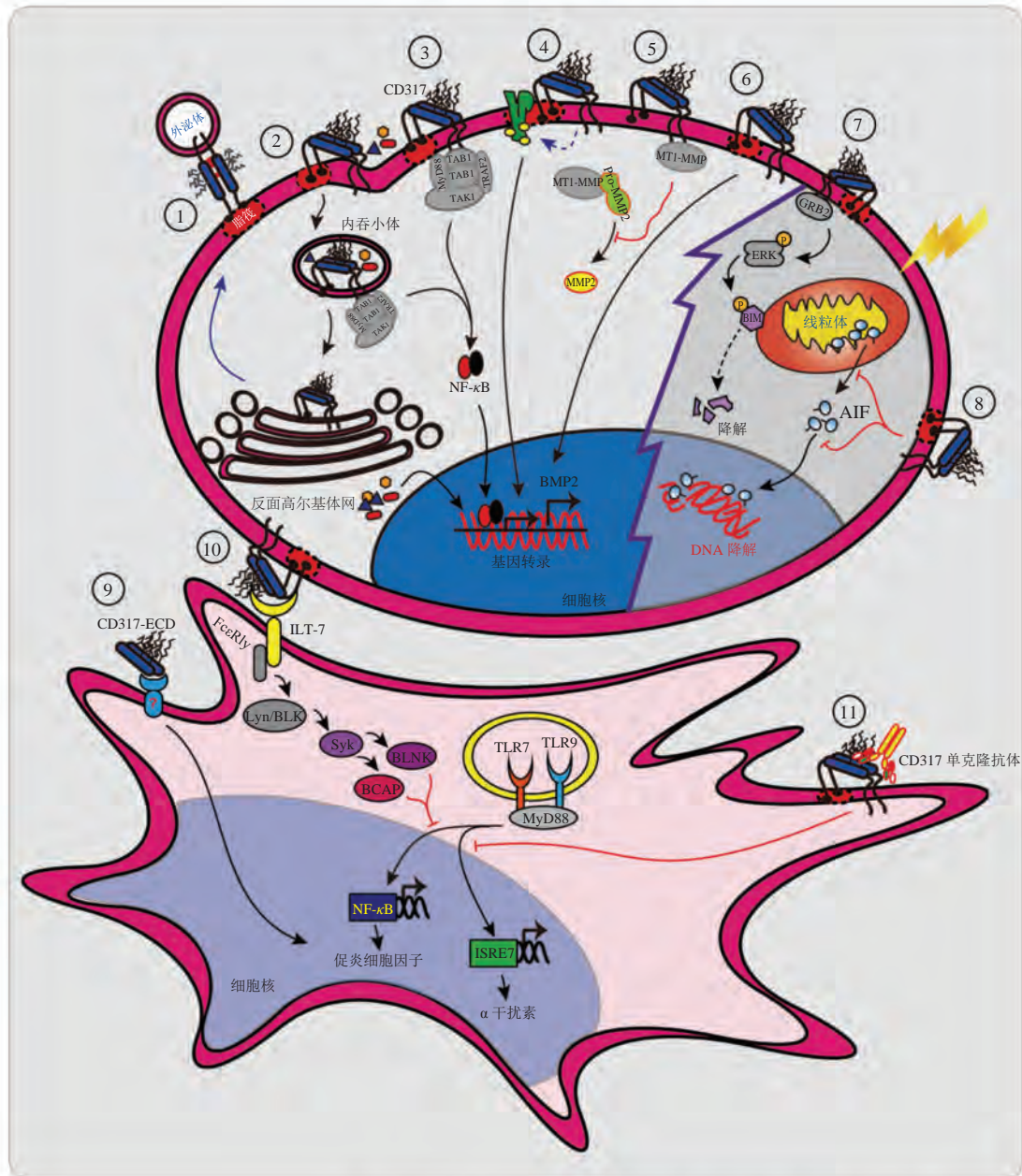


图4 CD317影响细胞间、细胞内信号转导

Fig. 4 Role of CD317 in intercellular and intracellular signal transduction

①CD317 抑制外泌体释放，可能藉此影响细胞与胞外环境的信号传递；②CD317 以网格蛋白依赖的方式内吞并在反面高尔基网及再循环小体上重新定位，这一过程可能对细胞获取胞外信号具有重要意义；③CD317 胞内的 YxY 基序通过招募 TAB、MyD88 以及 TRAF2 等接头蛋白激活 NF- κ B；④CD317 是脂筏调控蛋白，可能藉此影响脂筏锚定受体介导的信号转导；⑤在 HT1080 等肿瘤细胞中，CD317 与 MT1-MMP 结合并抑制其酶活性，导致 MMP2 活化受阻、细胞增殖及迁移被抑制；⑥在骨髓基质细胞中，CD317 通过上调 BMP2 表达，增强 BMP-2 介导的信号转导，从而促进细胞向成骨细胞分化；⑦在乳腺癌中，CD317 与胞外基质或其他细胞接触导致 YxY 基序磷酸化而激活，通过接头蛋白 GRB2 促进 ERK 活化及 BIM 蛋白降解，帮助细胞抵抗失巢凋亡；⑧在 HELA 等肿瘤细胞中，CD317 抑制 AIF 释放、核转位，促进癌细胞在血清剥夺状态下的生存；⑨在小鼠哮喘模型中，CD317 胞外段蛋白能够抑制淋巴细胞、巨噬细胞活化及相关炎症因子产生的作用，说明 CD317 胞外段蛋白具有调节免疫细胞活化信号转导的功能，但其中的分子机制尚不明确。⑩细胞表面 CD317 与 pDCs 细胞上的 ILT-7 受体相互作用，通过 Lyn/BLK-Syk-BLNK/BCAP 信号轴抑制 pDCs 活化、I 型干扰素产生；⑪CD317 单克隆抗体处理 pDCs 细胞，抑制 I 型干扰素产生，但机制尚不清楚

生^[88], CD317 敲除的 pDCs 细胞产生 I 型干扰素的功能也明显受损^[46]。这些结果提示 CD317 可能是一个内源性免疫促进蛋白, 在 pDCs 细胞中通过增强活化相关的信号转导, 促进 I 型干扰素的产生。与此相反, Cao 等^[42,43]发现 CD317 通过与 pDCs 上的 ILT7 受体相互作用, 激活 Lyn/BLK-Syk-BLNK/BCAP 信号轴, 从而抑制 I 型干扰素等炎症细胞因子产生。在小鼠哮喘模型中, CD317 胞外段蛋白具有抑制淋巴细胞、巨噬细胞产生炎症细胞因子的作用, 但其中的分子机制尚不明确^[45]。从这个角度看, CD317 似乎是一个外源性免疫抑制蛋白。

CD317 是一个脂筏动态的调控蛋白, 敲减 CD317 会导致细胞表面脂质重排以及脂筏锚定蛋白的重新定位^[89]。脂筏是很多信号转导复合体临时组装的平台^[90], 因此, CD317 极可能通过脂筏调控细胞信号转导, 这一点从 CD317 单克隆抗体抑制干扰素产生中可见一斑。CD317 可以将外泌体束缚在细胞表面, 从而影响细胞间的信号传递^[91]。此外, 膜表面的 CD317 以网格蛋白依赖的方式内吞并在反面高尔基网及再循环小体上重新定位^[92], 这可能是细胞获取外部环境信号的一种机制。

5 讨论与展望

许多基于细胞水平的研究证实 CD317 是一个天然的抗病毒因子, 但在基因敲除小鼠模型中的抗病毒功能似乎十分有限。CD317 在 pDCs 和 T 细胞活化中似乎发挥了截然相反的功能, 这可能是 CD317 体内抗病毒功能有限的一个原因。另外一个可能的主要原因是病毒已经进化出多种拮抗 CD317 功能的机制, 限制了 CD317 的功能。因此, 进一步研究 CD317 的免疫调节功能, 明确其对不同免疫细胞群体的调控作用差异, 然后结合生物信息学、生物物理学手段开发

小分子药物以恢复或增强 CD317 抗病毒作用, 可能是靶向 CD317 的抗病毒治疗策略开发的一个新方向。

CD317 在正常细胞中有较广泛的表达, 说明除了抗病毒、参与肿瘤发展之外, 它可能还有其他重要的生理功能, 但目前对此几乎一无所知。因此, 未来除了进一步探索 CD317 在病毒感染、肿瘤发生发展过程中的作用机制之外, 尚需深入研究 CD317 的其他生理功能, 明确改变 CD317 表达水平对机体正常功能的影响, 才能保证靶向 CD317 治疗策略的安全性。CD317 独特的结构预示其不凡的功能, 相信随着研究的不断深入, 必定会成为相关疾病诊疗策略开发的重要靶点。

参 考 文 献

- [1] Goto T, Kennel SJ, Abe M, et al. A novel membrane antigen selectively expressed on terminally differentiated human B-cells [J]. *Blood*, 1994, 84(6): 1922-1930.
- [2] Ohtomo T, Sugamata Y, Ozaki Y, et al. Molecular cloning and characterization of a surface antigen preferentially overexpressed on multiple myeloma cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1999, 258(3): 583-591.
- [3] Ozaki S, Tomura T, Sekimoto E, et al. Anti-myeloma activity of the maytansinoid immunoconjugate of internalizing human monoclonal antibody specific for HM1.24/BST2 (CD317) [J]. *Blood*, 2005, 106(11): 947A.
- [4] Hundemer M, Schmidt S, Condomines M, et al. Identification of a new HLA-A2-restricted T-cell epitope within HM1.24 as immunotherapy target for multiple myeloma [J]. *Experimental Hematology*, 2006, 34(4): 486-496.
- [5] Wong YF, Cheung TH, Yim SF, et al. Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling [J].

- Oncogene, 2007, 26(13): 1971-1982.
- [6] Kawai S, Azuma Y, Fujii E, et al. Interferon-alpha enhances CD317 expression and the antitumor activity of anti-CD317 monoclonal antibody in renal cell carcinoma xenograft models [J]. *Cancer Science*, 2008, 99(12): 2461-2466.
- [7] Silveira NJ, Varuzza L, Machado-Lima A, et al. Searching for molecular markers in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) by statistical and bioinformatic analysis of larynx-derived SAGE libraries [J]. *BMC Medical Genomics*, 2008, 1(1): 56.
- [8] Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu [J]. *Nature*, 2008, 451(7177): 425-430.
- [9] Cocka LJ, Bates P. Identification of alternatively translated tetherin isoforms with differing antiviral and signaling activities [J]. *PloS Pathog*, 2012, 8(9): e1002931.
- [10] Kupzig S, Korolchuk V, Rollason R, et al. BST-2/HM1.24 is a raft-associated apical membrane protein with an unusual topology [J]. *Traffic*, 2003, 4(10): 694-709.
- [11] Schubert HL, Zhai Q, Sandrin V, et al. Structural and functional studies on the extracellular domain of BST2/tetherin in reduced and oxidized conformations [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(42): 17951-17956.
- [12] Billcliff PG, Gorleku OA, Chamberlain LH, et al. The cytosolic N-terminus of CD317/tetherin is a membrane microdomain exclusion motif [J]. *Biology Open*, 2013, 2(11): 1253-1263.
- [13] Swiecki M, Omattage NS, Brett TJ. BST-2/tetherin: structural biology, viral antagonism, and immunobiology of a potent host antiviral factor [J]. *Molecular Immunology*, 2013, 54(2): 132-139.
- [14] Iwabu Y, Fujita H, Kaneko K, et al. HIV-1 accessory protein Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin through transmembrane interactions leading to lysosomes [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(50): 35060-35072.
- [15] Perez-Caballero D, Zang T, Ebrahimi A, et al. Tetherin inhibits HIV-1 release by directly tethering virions to cells [J]. *Cell*, 2009, 139(3): 499-511.
- [16] Hammonds J, Spearman P. Tetherin is as tetherin does [J]. *Cell*, 2009, 139(3): 456-457.
- [17] Andrew AJ, Miyagi E, Kao S, et al. The formation of cysteine-linked dimers of BST-2/tetherin is important for inhibition of HIV-1 virus release but not for sensitivity to Vpu [J]. *Retrovirology*, 2009, 6(1): 80.
- [18] Swiecki M, Scheaffer SM, Allaire M, et al. Structural and biophysical analysis of BST-2/tetherin ectodomains reveals an evolutionary conserved design to inhibit virus release [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(4): 2987-2997.
- [19] Wang W, Wang J, Qu M, et al. Viral restriction activity of feline BST2 is independent of its N-glycosylation and induction of NF- κ B activation [J]. *PloS One*, 2015, 10(9): e0138190.
- [20] Xu FW, Tan J, Liu RK, et al. Tetherin inhibits prototypic foamy virus release [J]. *Virology Journal*, 2011, 8(1): 1-10.
- [21] Sakuma T, Noda TS, Kawaoka Y, et al. Inhibition of Lassa and Marburg virus production by tetherin [J]. *Journal of Virology*, 2009, 83(5): 2382-2385.
- [22] Pan XB, Qu XW, Jiang D, et al. BST2/Tetherin inhibits hepatitis C virus production in human hepatoma cells [J]. *Antiviral Research*, 2013, 98(1): 54-60.
- [23] Amet T, Byrd D, Hu N, et al. BST-2 expression in human hepatocytes is inducible by all three types of interferons and restricts production of hepatitis C virus [J]. *Current Molecular Medicine*, 2014, 14(3): 349-360.
- [24] Lv M, Zhang B, Shi Y, et al. Identification of BST-2/tetherin-induced hepatitis B virus restriction and hepatocyte-specific BST-2 inactivation [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 11736.
- [25] Yan R, Zhao X, Cai D, et al. The Interferon-Inducible protein tetherin inhibits hepatitis B virus virion secretion [J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(18): 9200-9212.
- [26] Miyakawa K, Matsunaga S, Watashi K, et al. Molecular dissection of HBV evasion from

- restriction factor tetherin: a new perspective for antiviral cell therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 21840-21852.
- [27] Han Z, Lv M, Shi Y, et al. Mutation of glycosylation sites in BST-2 leads to its accumulation at intracellular CD63-Positive vesicles without affecting its antiviral activity against multivesicular body-targeted HIV-1 and hepatitis B virus [J]. *Viruses*, 2016, 8(3): 62.
- [28] 韩珠, 于晓方, 张文艳. 宿主抗病毒因子 BST-2 抑制 HBV 释放的研究进展 [J]. *病毒学报*, 2016, 32(2): 215-221.
- [29] Chu H, Wang JJ, Qi M, et al. Tetherin/BST-2 is essential for the formation of the intracellular virus-containing compartment in HIV-infected macrophages [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(3): 360-372.
- [30] Jia B, Serra-Moreno R, Neidermyer W, et al. Species-specific activity of SIV Nef and HIV-1 Vpu in overcoming restriction by tetherin/BST2 [J]. *PloS Pathogens*, 2009, 5(5): e1000429.
- [31] Zhang F, Landford WN, Ng M, et al. SIV Nef proteins recruit the AP-2 complex to antagonize Tetherin and facilitate virion release [J]. *PloS Pathogens*, 2011, 7(5): e1002039.
- [32] Zhang F, Wilson SJ, Landford WC, et al. Nef proteins from simian immunodeficiency viruses are tetherin antagonists [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 6(1): 54-67.
- [33] Northwood SJ. Antagonism to and intracellular sequestration of human tetherin by the human immunodeficiency virus type 2 envelope glycoprotein [J]. *Journal of Virology*, 2009, 83(22): 11966-11978.
- [34] Van Damme N, Goff D, Katsura C, et al. The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein [J]. *Cell Host & Microbe*, 2008, 3(4): 245-252.
- [35] Arias JF, Colomer-Lluch M, Greene JM, et al. Tetherin antagonism by HIV-1 group M Nef proteins [J]. *Journal of Virology*, 2016, 90(23): JVI.01465-16.
- [36] Kaletsky RL, Francica JR, Agrawal Gamse C, et al. Tetherin-mediated restriction of filovirus budding is antagonized by the Ebola glycoprotein [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(8): 2886-2891.
- [37] Mansouri M, Viswanathan K, Douglas JL, et al. Molecular mechanism of BST2/tetherin downregulation by K5/MIR2 of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus [J]. *Journal of Virology*, 2009, 83(19): 9672-9681.
- [38] Jones PH, Maric M, Madison MN, et al. BST-2/tetherin-mediated restriction of chikungunya (CHIKV) VLP budding is counteracted by CHIKV non-structural protein 1 (nsP1) [J]. *Virology*, 2013, 438(1): 37-49.
- [39] Tokarev A, Suarez M, Kwan W, et al. Stimulation of NF- κ B activity by the HIV restriction factor BST2 [J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(4): 2046-2057.
- [40] Alvarez RA, Hamlin RE, Monroe A, et al. HIV-1 Vpu antagonism of tetherin inhibits antibody-dependent cellular cytotoxic responses by natural killer cells [J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(11): 6031-6046.
- [41] Li SX, Barrett BS, Heilman KJ, et al. Tetherin promotes the innate and adaptive cell-mediated immune response against retrovirus infection in vivo [J]. *Journal of Immunology*, 2014, 193(1): 306-316.
- [42] Cao W, Bover L, Cho M, et al. Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206(7): 1603-1614.
- [43] Cao W, Bover L. Signaling and ligand interaction of ILT7: receptor-mediated regulatory mechanisms for plasmacytoid dendritic cells [J]. *Immunological Reviews*, 2010, 234(1): 163-176.
- [44] Tavano B, Galao RP, Graham DR, et al. Ig-like transcript 7, but not bone marrow stromal cell antigen 2 (also known as HM1.24, tetherin, or CD317), modulates plasmacytoid dendritic cell

- function in primary human blood leukocytes [J]. *Journal of Immunology*, 2013, 190(6): 2622-2630.
- [45] Herbert C, Shadie AM, Bunting MM, et al. Anti-inflammatory and anti-remodelling effects of ISU201, a modified form of the extracellular domain of human BST2, in experimental models of asthma: association with inhibition of histone acetylation [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e90436.
- [46] Swiecki M, Wang Y, Gilfillan S, et al. Cutting edge: paradoxical roles of BST2/tetherin in promoting type I IFN response and viral infection [J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188(6): 2488-2492.
- [47] Yoo H, Park SH, Ye SK, et al. IFN-gamma-induced BST2 mediates monocyte adhesion to human endothelial cells [J]. *Cellular Immunology*, 2011, 267(1): 23-29.
- [48] Viswanathan K, Smith MS, Malouli D, et al. BST2/Tetherin enhances entry of human cytomegalovirus [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(11): e1002332.
- [49] 王瑞红, 史国利, 程浩, 等. 新型功能蛋白 BST2 研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2014, 35(2): 81-84.
- [50] Sayeed A, Luciani-Torres G, Meng Z, et al. Aberrant regulation of the BST2 (Tetherin) promoter enhances cell proliferation and apoptosis evasion in high grade breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): 440-441.
- [51] Fang KH, Kao HK, Chi LM, et al. Overexpression of BST2 is associated with nodal metastasis and poorer prognosis in oral cavity cancer [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(9): 354-360.
- [52] Gong S, Osei ES, Kaplan D, et al. CD317 is over-expressed in B-cell chronic lymphocytic leukemia, but not B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 2015, 8(2): 1613-1621.
- [53] Mahauad-Fernandez WD, Borcharding NC, Zhang W, et al. Bone marrow stromal antigen 2 (BST-2) DNA is demethylated in breast tumors and breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123931.
- [54] Yu H, Lee H, Herrmann A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14(11): 736-746.
- [55] Yi EH, Yoo H, Noh KH, et al. BST-2 is a potential activator of invasion and migration in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 435(4): 685-690.
- [56] Mukai S, Oue N, Oshima T, et al. Overexpression of transmembrane protein BST2 is associated with poor survival of patients with esophageal, gastric, or colorectal cancer [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2017, 24(2): 594-602.
- [57] Chiang SF, Kan CY, Hsiao YC, et al. Bone marrow stromal antigen 2 is a novel plasma biomarker and prognosticator for colorectal carcinoma: a secretome-based verification study [J]. *Disease Markers*, 2015 (6): 1-10.
- [58] Cai D, Cao J, Li Z, et al. Up-regulation of bone marrow stromal protein 2 (BST2) in breast cancer with bone metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1): 1-10.
- [59] Mahauad-Fernandez WD, Okeoma CM. Cysteine-linked dimerization of BST-2 confers anoikis resistance to breast cancer cells by negating proapoptotic activities to promote tumor cell survival and growth [J]. *Cell Death & Disease*, 2017, 8(3): e2687.
- [60] Li X, Zhang GZ, Chen Q, et al. CD317 promotes the survival of cancer cells through apoptosis-inducing factor [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2016, 35(1): 117.
- [61] Gu G, Zhao D, Yin Z, et al. BST-2 binding with cellular MT1-MMP blocks cell growth and migration via decreasing MMP2 activity [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2012, 113(3): 1013-1021.
- [62] Mahauad-Fernandez WD, DeMali KA, Olivier AK, et al. Bone marrow stromal antigen 2 expressed in cancer cells promotes mammary tumor growth and metastasis [J]. *Breast Cancer Research*, 2014, 16(6): 493.
- [63] Woodman N, Pinder SE, Tajadura V, et al. Two E-selectin ligands, BST-2 and LGALS3BP, predict metastasis and poor survival of ER-negative breast cancer [J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 49(1): 265-275.

- [64] Wainwright DA, Balyasnikova IV, Han Y, et al. The expression of BST2 in human and experimental mouse brain tumors [J]. *Experimental & Molecular Pathology*, 2011, 91(1): 440-446.
- [65] Hiramatsu K, Serada S, Kobiyama K, et al. CpG oligodeoxynucleotides potentiate the antitumor activity of anti-BST2 antibody [J]. *Cancer Science*, 2015, 106(10): 1474-1478.
- [66] Tai YT, Horton HM, Kong SY, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered humanized anti-HM1.24 antibody against multiple myeloma via augmented effector function [J]. *Blood*, 2012, 119(9): 2074-2082.
- [67] Staudinger M, Glorius P, Burger R, et al. The novel immunotoxin HM1.24-ETA' induces apoptosis in multiple myeloma cells [J]. *Blood Cancer Journal*, 2014, 4(6): e219.
- [68] Jalili A, Ozaki S, Hara T, et al. Induction of HM1.24 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes by using peripheral-blood stem-cell harvests in patients with multiple myeloma [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3538-3545.
- [69] Rew SB, Peggs K, Sanjuan I, et al. Generation of potent antitumor CTL from patients with multiple myeloma directed against HM1.24 [J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(9): 3377-3384.
- [70] Kawai S, Koishihara Y, Iida S, et al. Construction of a conventional non-radioisotope method to quantify HM1.24 antigens: correlation of HM1.24 levels and ADCC activity of the humanized antibody against HM1.24 [J]. *Leukemia Research*, 2006, 30(8): 949-956.
- [71] Hauschulz K, Hummel H, Diekmann J, et al. Evaluation of a multiple myeloma marker BST-2/HM1.24 antigen in different human cell types as a safe CTL target for cellular immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation [C] // *The 32nd Annual Meeting of Bone Marrow Transplantation*, 2006(37): S7-S7.
- [72] Kawai S, Yoshimura Y, Iida S, et al. Antitumor activity of humanized monoclonal antibody against HM1.24 antigen in human myeloma xenograft models [J]. *Oncology Reports*, 2006, 15(2): 361-367.
- [73] Milutin GN, Farkas SA, Nilsson TK, et al. Epigenetic activation of immune genes in cervical cancer [J]. *Immunology Letters*, 2014, 162(2): 256-257.
- [74] Schliemann C, Roesli C, Kamada H, et al. In vivo biotinylation of the vasculature in B-cell lymphoma identifies BST-2 as a target for antibody-based therapy [J]. *Blood*, 2010, 115(3): 736-744.
- [75] Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, et al. HM1.24 (CD317) is a novel target against lung cancer for immunotherapy using anti-HM1.24 antibody [J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2009, 58(6): 967-976.
- [76] Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, et al. Chimeric and humanized anti-HM1.24 antibodies mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity against lung cancer cells [J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 23-31.
- [77] Yokoyama T, Enomoto T, Serada S, et al. Plasma membrane proteomics identifies bone marrow stromal antigen 2 as a potential therapeutic target in endometrial cancer [J]. *International Journal of Cancer*, 2013, 132(2): 472-484.
- [78] Harada T, Ozaki S, Oda A, et al. Combination with a defucosylated anti-HM1.24 monoclonal antibody plus lenalidomide induces marked ADCC against myeloma cells and their progenitors [J]. *PloS One*, 2013, 8(12): e83905.
- [79] Ishiguro T, Kawai S, Habu K, et al. A defucosylated anti-CD317 antibody exhibited enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity against primary myeloma cells in the presence of effectors from patients [J]. *Cancer Science*, 2010, 101(10): 2227-2233.
- [80] Erikson E, Adam T, Schmidt S, et al. In vivo expression profile of the antiviral restriction factor and tumor-targeting antigen CD317/BST-2/HM1.24/tetherin in humans [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(33): 13688-13693.
- [81] Vidal-Laliena M, Romero X, March S, et al. Characterization of antibodies submitted to

- the B cell section of the 8th human leukocyte differentiation antigens workshop by flow cytometry and immunohistochemistry [J]. *Cellular Immunology*, 2005, 236(2): 6-16.
- [82] Klausz K, Kellner C, Derer S, et al. The novel multispecies Fc-specific pseudomonas exotoxin a fusion protein α -Fc-ETA' enables screening of antibodies for immunotoxin development [J]. *Journal of Immunological Methods*, 2015, 418: 75-83.
- [83] 陈娟娟, 严飞, 靳巧锋, 等. 靶向 BST2 微泡用于前列腺癌的超声分子成像研究 [C] // 中国声学学会第九届青年学术会议, 2011: 2.
- [84] 陈娟娟. 靶向 BST2 微泡造影剂用于肿瘤血管生成的超声分子成像研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [85] Moffat JM, Segura E, Khoury G, et al. Targeting antigen to bone marrow stromal cell-2 expressed by conventional and plasmacytoid dendritic cells elicits efficient antigen presentation [J]. *European Journal of Immunology*, 2013, 43(3): 595-605.
- [86] Loschko J, Schlitzer A, Dudziak D, et al. Antigen delivery to plasmacytoid dendritic cells via BST2 induces protective T cell-mediated immunity [J]. *Journal of Immunology*, 2011, 186(12): 6718-6725.
- [87] Yoo SH, Kim JG, Kim BS, et al. BST2 mediates osteoblast differentiation via the BMP2 signaling pathway in human alveolar-derived bone marrow stromal cells [J]. *PloS One*, 2016, 11(6): e0158481.
- [88] Blasius AL, Giurisato E, Cella M, et al. Bone marrow stromal cell antigen 2 is a specific marker of type I IFN-producing cells in the naive mouse, but a promiscuous cell surface antigen following IFN stimulation [J]. *Journal of Immunology*, 2006, 177(5): 3260-3265.
- [89] Billcliff PG, Rollason R, Prior I, et al. CD317/tetherin is an organiser of membrane microdomains [J]. *Journal of Cell Science*, 2013, 126(7): 1553-1564.
- [90] Varshney P, Yadav V, Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective [J]. *Immunology*, 2016, 149(1): 13-24.
- [91] Edgar JR, Manna PT, Nishimura S, et al. Tetherin is an exosomal tether [J]. *Elife*, 2016, 5: e17180.
- [92] Masuyama N, Kuronita T, Tanaka R, et al. HM1.24 is internalized from lipid rafts by clathrin-mediated endocytosis through interaction with alpha-adaptin [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(23): 15927-15941.