

ヘルペス脳炎を司る新規内因性免疫回避機構の解明

加藤 哲久, 川口 寧

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ウイルス病態制御分野

ヘルペスウイルスは、宿主と洗練されたバランスを確立しているが、単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) が引き起こすヘルペス脳炎は、例外的に致命的な疾患である。すなわち、HSV-1は中枢神経系組織 (CNS) において宿主免疫応答を効率的に回避していると考えられる。最近、我々は CNS において宿主シチジン脱アミノ化酵素 APOBEC1 が内因性免疫実行因子として HSV-1 増殖を阻害する一方、HSV-1はウイルス特異的なウラシル DNA グリコシダーゼ (vUNG) のリン酸化制御機構を利用し、APOBEC1の抗 HSV-1 活性を打ち消すことを解明した。さらに、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて、この抑制を解除すると、マウスモデルにおけるヘルペス脳炎が著しく阻害された。一連の知見は、CNSにおける宿主免疫応答と HSV-1の回避機構の新規相互作用を明らかにするとともに、ヘルペス脳炎の病態理解と新規治療戦略の開発に新たな道を拓くものである。

はじめに

単純ヘルペスウイルス1型 (Herpes simplex virus type-1; HSV-1) は、最も一般的なヒトウイルスの一つであり、口唇炎などの粘膜・皮膚疾患を引き起こす一方で、散発性ウイルス性脳炎の主要な原因でもある¹⁾。抗ウイルス剤の投与にもかかわらず、ヘルペス脳炎は致死に至る症例や、重い神経学的後遺症を残す症例が少なくない¹⁾。ウイルスと宿主は、長い共進化の過程で、宿主は内因性免疫・自然免疫・獲得免疫を備え、ウイルスはそれらを回避する多様な仕組みを発達させてきた²⁻⁴⁾。とりわけヘルペスウイルスは、数億年規模の時間をかけて宿主との精緻な均衡を築き、生涯にわたり潜伏・再活性化を繰り返しながら、宿主に過度の損傷を与えずに、宿主間を伝播する⁵⁾。しかしながら、HSV-1による脳炎は例外的に急性かつ重篤で

あり、中枢神経系組織 (Central nervous system; CNS) では HSV-1と宿主間の絶妙な均衡が破綻しうることを示唆している⁵⁾。したがって、CNSにおける HSV-1増殖を抑制する宿主側の応答と、それに拮抗するウイルスの回避機構を解き明かすことは、ヘルペス脳炎の理解と治療戦略の立案に直結する重要な研究課題である。

シチジン脱アミノ化酵素群である AID/APOBEC タンパク質は、内因性免疫の実行因子として広く知られる^{6,7)}。ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus; HIV) やエプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr virus; EBV) による APOBEC3 回避機構はよく研究されているものの、その多くは培養細胞に基づく知見であり、ヒト病原ウイルスにおける *in vivo* レベルにおける宿主の内因性免疫実行因子とウイルスによる回避機構の相互作用、とりわけウイルス性脳炎に関する知見は十分とはいえない^{7,8)}。本研究では、AID/APOBEC タンパク質が媒介する宿主内因性免疫から、HSV-1がどのように回避するのかを明らかにするとともに、この回避機構が脳炎の成立に深く関与することを示す。さらに、ウイルスによる回避機構により抑制された内因性免疫を再活性化することで、生体レベルにおけるウイルスの病原性発現を抑制しうる可能性も提示する。

連絡先

〒 108-8639

東京都港区白金台 4-6-1

東京大学医科学研究所 感染・免疫部門

ウイルス病態制御分野

TEL: 03-6409-2070

FAX: 03-6409-2072

E-mail: ykawagu@ims.u-tokyo.ac.jp

vUNG Ser-302 リン酸化の生物学的意義

我々は、HSV-1がコードするウイルス特異的な酵素群

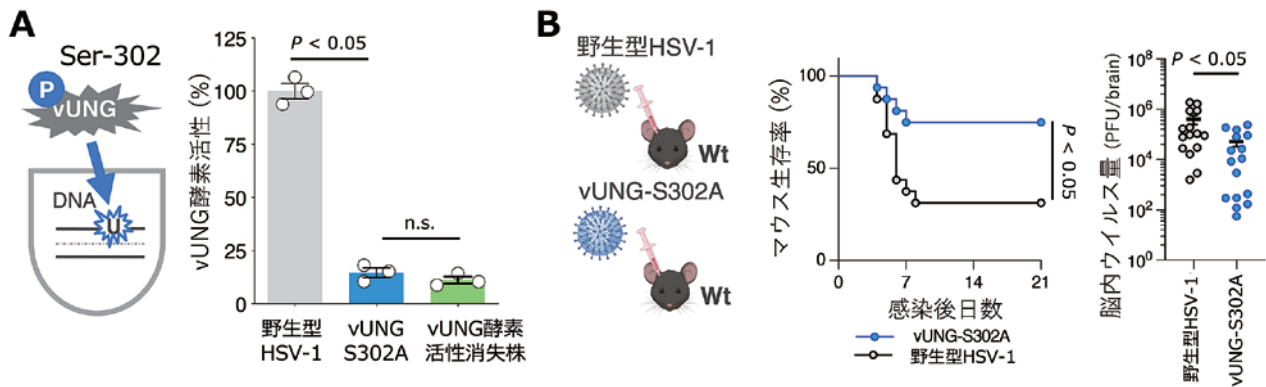


図1 vUNG Ser-302のリン酸化は、vUNG 酵素活性を促進し、マウスモデルにおけるヘルペス脳炎の効率的な発症を司る。(A) リン酸化プロテオーム解析で同定したvUNG Ser-302のリン酸化を部位特異的変異により阻害した組換えウイルス(vUNG-S302Aウイルス)では、vUNG 酵素活性が有意に低下する。(B) vUNG-S302A変異により、HSVを脳内に感染させたマウスの致死性(左図)および脳内における子孫ウイルス産生量(右図)が有意に低下する。文献20を改変。また、一部の図はBioRenderにて作成。

の制御機構に着目し、長年、基礎研究を継続している。本研究ではHSV-1のウラシルDNAグリコシラーゼ(Viral uracil-DNA-glycosylase; vUNG)に関する解析を試みた。vUNGは宿主UNGと同様にDNAからウラシルを除去し、塩基除去修復(base excision repair; BER)を開始することでウラシルDNAにおける障害を抑制すると考えられている^{9,10)}。野生型HSV-1を感染させたHEp-2/ Δ hUNGs細胞ライセートを脱リン酸化酵素で処理すると、ライセート中のvUNG活性がほぼ消失したことから、感染細胞におけるvUNGの酵素活性にはリン酸化が不可欠であることが示唆された。リン酸化部位の同定を目的として、野生型HSV-1を感染させたHEp-2細胞のリン酸化プロテオーム解析を実施したところ、vUNGに11か所のリン酸化部位が同定された。このうちSer-302は、すべてのヒトヘルペスウイルスがコードするvUNGに加え、哺乳類・酵母・細菌など他生物種のUNGにも保存されている唯一の残基であり、100 nsの分子動力学シミュレーションにおいて、Ser-302のリン酸化によりvUNGのDNA介在ループの柔軟性が増すことが示された。UNG反応では、DNA介在ループがDNA二重らせんへ挿入された後、ウラシルをUNGの活性中心へ送り込み、加水分解が実行されるというモデル¹¹⁾が提唱されていたことから、vUNG Ser-302のリン酸化は基質であるウラシルの結合効率の向上により、vUNG酵素活性を促進すると予測された。そこで、vUNG Ser-302をAlaに置換した組換えウイルス株vUNG-S302Aを作成したところ、HEp-2/ Δ hUNGs細胞におけるvUNG活性は野生型と比べ著しく低下し、その低下水準は酵素不活性化変異株(vUNG-Q177L/D178N)感染時のvUNG活性と同程度であった(図1A)。さらに、vUNG-S302Aおよび-Q177L/D178N変異は、いずれもvUNGタンパク質を

Hsc70陽性のHSV-1感染特異的な核内ドメイン(Virus-Induced Chaperone-Enriched Domains; VICEドメイン)¹²⁾へ局在させた。一連の結果から、HSV-1感染細胞におけるvUNGの酵素活性にはSer-302リン酸化が必須であることが示された。また、経時的リン酸化プロテオーム解析では、Ser-302リン酸化は感染後期に顕著となり、試験管内リン酸化反応では宿主キナーゼCDK5とウイルスキナーゼUL13が当該部位をリン酸化し得ることも明らかとなった。

過去のvUNG欠損変異ウイルスの報告と同様に、HEp-2およびHEp-2/ Δ hUNGs細胞におけるvUNG-S302Aおよび-Q177L/D178N変異株の増殖は野生型HSV-1株と同程度であった。一方、角膜感染マウスモデルにおいては、vUNG-S302A株が感染したマウス群の生存率はコントロールウイルス株(S302A変異を野生型に復帰させたvUNG-SA-repair)感染群より有意に高く、感染7日目の脳内における子孫ウイルス産生量もvUNG-S302A株感染群で有意に低下した(図1B)。vUNGQ177L/D178N株とその復帰株vUNG-QL/DN-repairでも同様の結果を得た。一連の結果より、vUNG Ser-302リン酸化およびvUNG酵素活性が、HSV-1のCNSにおける病原性およびウイルス増殖に重要であることが明らかとなった。

vUNGはAPOBEC1依存的な抗HSV-1活性に拮抗する

シトシン脱アミノ化は代表的な内因性抗ウイルス応答であり、AID/APOBECファミリーが触媒してウイルスゲノムにウラシルを生じさせる^{6,7)}。一方、DNA中のウラシルはUNGが駆動するDNA修復経路であるBERにより除去されることが古くから知られている¹³⁾。HSV-1を角膜感染させたマウスの脳では、APOBEC1とAPOBEC3

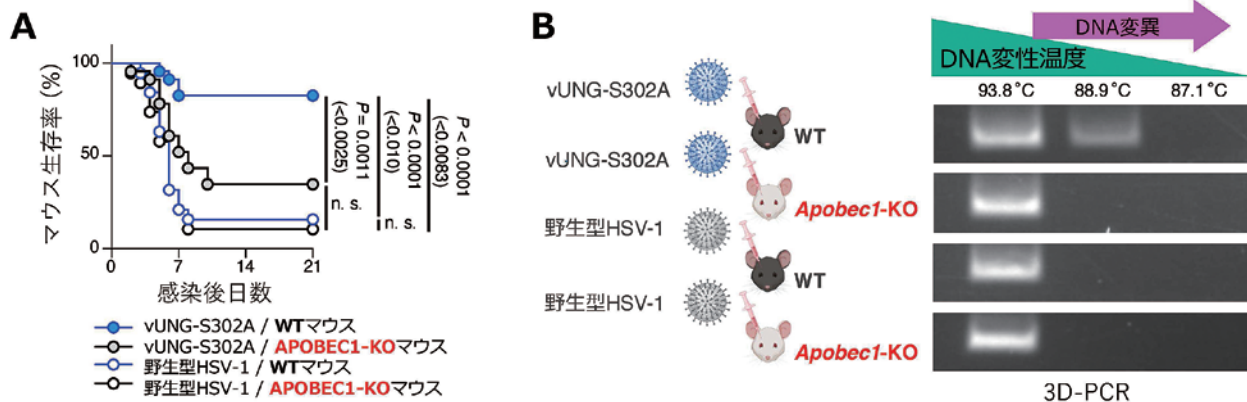


図2 マウス脳における APOBEC1 依存的な DNA 変異による抗ウイルス活性は、リン酸化 vUNG によって相殺される。

(A) vUNG-S302A 変異によるマウス致死性の低下は、APOBEC1 欠損により消失した。(B) HSV 感染マウスの脳から採取した DNA を、DNA 変性温度依存的に HSV ゲノムの DNA 変異を検出できる 3D-PCR で調べると、vUNG-S302A ウイルスが感染した APOBEC1 をもつ野生型マウスでのみ、DNA 変異が検出された。この DNA 変異は、APOBEC1 欠損やリン酸化 vUNG の存在下では検出されなかった。文献 20 を改変。また、一部の図は BioRender にて作成。

の mRNA レベルが有意に上昇し、AID と APOBEC2 では明確な上昇は認められなかった。したがって、CNS において APOBEC1 and/or APOBEC3 タンパク質が HSV-1 ゲノム編集を通じて、HSV-1 増殖を制限し得る一方、vUNG は BER を起動することでこの抗ウイルス活性に拮抗することが考えられた。

APOBEC1 欠損マウスに vUNG-S302A 変異株を頭蓋内感染させると、生存率は野生型マウスと比べ有意に低下し、脳内における子孫ウイルス産生量は有意に上昇した。一方、復帰株である vUNG-SA-repair を頭蓋内感染させた APOBEC1 欠損マウスの生存率および脳内における子孫ウイルス産生量は野生型マウスと同程度であった。なお、vUNG-S302A 変異株を頭蓋内感染させた APOBEC3 欠損マウスの生存率は、野生型マウスと同程度であり、vUNG-S302A 変異による弱毒化が APOBEC1 に依存することが明らかとなった (図 2A)。また、死亡率の高いマウス群 (すなわち、vUNG-SA-repair を頭蓋内感染させた野生型マウス、または vUNG-S302A あるいは vUNG-SA-repair を頭蓋内感染させた APOBEC1 欠損マウス) の脳では、死亡率の低いマウス群 (vUNG-S302A を感染させた野生型マウス) と比較して、HSV-1 抗原が容易に検出され、ウイルス性脳炎との関連が報告されている Ccl3, Ccl4, Ccl5, Il1b, Osm, Tnf など 6 種の炎症性サイトカインを含む炎症反応に関与する 42 遺伝子の有意な発現上昇も確認された。これらの解析より、vUNG-S302A 変異または vUNG 酵素不活性化変異によって、マウス CNS で観察される HSV-1 病原性および子孫ウイルス産生能の低下は、内因性免疫実行因子である APOBEC1 依存的であり、Ser-302 のリン酸化による vUNG 活性化が APOBEC1 依存性の宿

主応答を抑制することでヘルペス脳炎が促進されていることが明らかとなった。なお、角膜感染と同様に、頭蓋内感染時も、vUNG-SA-repair および EGFP レポーター HSV-1 (HSV-1/EGFP) 感染により、マウスの脳内では、神経細胞における APOBEC1 の mRNA レベルが、感染細胞における APOBEC1 タンパク質発現レベルが有意に上昇した。さらに、マウスのみならず、ヒト神経芽腫瘍細胞 CHP-134 およびヒト iPS 細胞由来神経細胞においても野生型 HSV-1 感染により、ヒト APOBEC1 (hAPOBEC1) の mRNA レベル and/or タンパク質発現レベルが上昇することも確認された。

vUNG は APOBEC1 依存的な HSV-1 ゲノム編集に拮抗する

如何なる分子メカニズムで、APOBEC1 が HSV-1 増殖を制限するのかを検証するため、HEp-2/ Δ hUNGs 細胞に vUNG-S302A または vUNG-SA-repair の感染性ゲノムクローンと、hAPOBEC1 発現プラスミド (EGFP-P2A-hAPOBEC1) または陰性対照 (EGFP-P2A-stop) を共導入し、子孫ウイルス産生量と hAPOBEC1 依存的ゲノム編集を 3D-PCR¹⁴⁾ で評価した。3D-PCR は DNA の変性温度依存性を利用して C(G) \rightarrow T(A) 変異の蓄積を可視化する系である¹⁴⁾。EGFP-P2A-stop と vUNG-S302A、あるいは hAPOBEC1 と野生型 vUNG (vUNG-SA-repair) を組み合わせた条件では、HSV-1 DNA は 93.8°C の変性温度でのみ増幅された。これに対し、hAPOBEC1 と vUNG-S302A の共発現条件では 93.8°C に加え 88.9°C でも増幅が得られ、ウイルスゲノムにおける過剰変異 (ハイパーミューテーション) の誘導が示唆された。実際に、88.9°C で増幅した断片

のシーケンス解析では広範な C → T 置換が検出され、標的 Us3 遺伝子の 2 箇所 CAG から TAG への終止コード化も確認された。一方、93.8°C で増幅した断片には変異がほとんど認められなかった。さらに、3D-PCR 標的領域および別領域を対象としたディープシーケンスでも、vUNG-S302A ゲノムにおける hAPOBEC1 依存性の C → T および G → A 変異の顕著な増加が認められた。なお、HSV-1 ゲノムのハイパーミューテーションと関連し、hAPOBEC1 と vUNG-S302A を共発現した細胞では、子孫ウイルス産生量および vUNG、糖タンパク質 gB の発現量が、対照条件 (vUNG-S302A 単独、または hAPOBEC1 と野生型 vUNG) に比べ有意に低下していた。加えて、ヒトおよびマウス APOBEC1 は HSV-1 DNA 複製の場である核に局在したが、vUNG と APOBEC1 の直接結合は検出されなかった。

培養細胞で得られた結果と一致して、3D-PCR の結果、vUNG-SA-repair が感染した野生型マウスの脳および vUNG-S302A または vUNG-SA-repair が感染した APOBEC1 欠損マウスの脳からは、93.8°C の変性温度でのみ HSV-1 DNA が検出された (図 2B)。一方、vUNG-S302A が感染した野生型マウス脳からは、93.8°C に加えて、より低い変性温度である 88.9°C でも HSV-1 DNA が回収され、88.9°C で増幅された PCR 断片には多数の C → T への置換変異が蓄積していることが確認された (図 2B)。本結果を野生型マウスおよび APOBEC1 欠損マウスの脳における vUNG-S302A および vUNG-SA-repair の表現型と統合すると、vUNG-S302A の脳における子孫ウイルス産生量および CNS での病原性の低下は、ウイルスゲノムのハイパーミューテーションと関連することが示唆される。したがって、APOBEC1 は、vUNG の酵素活性が欠損している条件下でウイルスゲノムにハイパーミューテーションを誘導することにより、ゲノム完全性 (インテグリティ) を損なわせ、ヒト培養細胞およびマウス CNS において vUNG-S302A の増殖を抑制することが明らかとなった。一連の結果は、Ser-302 リン酸化によって活性化された vUNG が、APOBEC1 により誘導されるウイルスゲノムの不安定化およびウイルス増殖の低下に拮抗することを示唆している。

本研究の新規性は、過剰発現系でのみ抗ウイルス活性が報告されていた APOBEC1 の DNA 編集活性が生体内で実際に抗ウイルス効果を有することを初めて実証した点にある^{15,16)}。さらに、vUNG は従来、ウイルスゲノム複製時に生じる偶発的な化学反応やポリメラーゼによる dUTP 誤混入に由来するウラシルの除去に関与すると考えられており、AID/APOBEC ファミリーとの関係は不明であった。本研究は、vUNG を APOBEC1 による抗 HSV-1 活性に対する内因性免疫回避因子として再定義し、CNS 感染モデルを通じて vUNG と APOBEC1 の相互作用が HSV-1 脳炎

の成立に果たす役割を明らかにした点も重要と考えられる。

vUNG と ICP6 のヒト脱アミノ化酵素に対する効果の比較説明

APOBEC ファミリータンパク質は、マウスとヒトで数や構造が異なる¹⁷⁾。DNA 編集活性を有し、かつ、HSV-1 ゲノムの複製の場である核に局在する APOBEC は、マウスでは APOBEC1 のみであるが、HSV-1 の自然宿主であるヒトでは、APOBEC1 に加えて、APOBEC3A (hAPOBEC3A) および APOBEC3B (hAPOBEC3B) 等が知られている¹⁷⁾。注目すべきことに、HSV-1 がコードするもう一つの核酸代謝酵素である ICP6 は hAPOBEC3A および hAPOBEC3B と結合し、それらを核から細胞質へ局在変化させることが報告されている¹⁸⁾。この報告と一致して、ICP6 欠損株では、hAPOBEC3A または hAPOBEC3B を発現する細胞において、HSV-1 ゲノムのインテグリティおよび子孫ウイルス産生量が低下したが、hAPOBEC1 発現細胞では影響が認められなかった。一方、vUNG-S302A 変異は、hAPOBEC3A あるいは hAPOBEC3B 発現細胞における HSV-1 ゲノムのインテグリティおよび子孫ウイルス産生量にほとんど影響を及ぼさなかった。これらの結果から、HSV-1 が複数の DNA シチジン脱アミノ化酵素に対抗するために、少なくとも 2 つの独立した機構 (vUNG と ICP6) を備えていることが示唆された。しかしながら、APOBEC3A および 3B に関する知見は細胞系における過剰発現実験のみに基づくものであり、*in vivo* での検証は今後の課題である。ヒトが 7 種類の APOBEC3 遺伝子を有する一方で、マウスは 1 種類しか持たないことから、APOBEC3 をヒト化したマウスモデルなどを用いた解析が待たれる。

アデノ随伴ウイルスベクターによる致死性なヘルペス脳炎の阻害

上述の解析より、APOBEC1 による C → U 置換変異は vUNG に除去された後、DNA 修復されると考えられる。vUNG を含む複数の UNG を阻害するバクテリオファージ由来の小型タンパク質 UGI¹⁹⁾により、本 DNA 修復経路は阻害される (図 3A, B)。一連の知見を総合すると、UGI による vUNG 阻害が、ヘルペス脳炎の発症を抑制する可能性が考えられる。そこで、HSV-1 脳炎に対する vUNG の治療標的としての可能性を検討するため、ウイルス感染 14 日前に、UGI¹⁹⁾ を発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV-UGI) または対照ベクター (AAV-ZsGreen) をマウス脳内に投与し、その後、野生型 HSV-1 として vUNG-SA-repair を感染させた。AAV-UGI を投与した野生型マウスでは、AAV-ZsGreen 投与群に比べて生存率が有意に改善し、脳における子孫ウイルス産生量も減少した (図

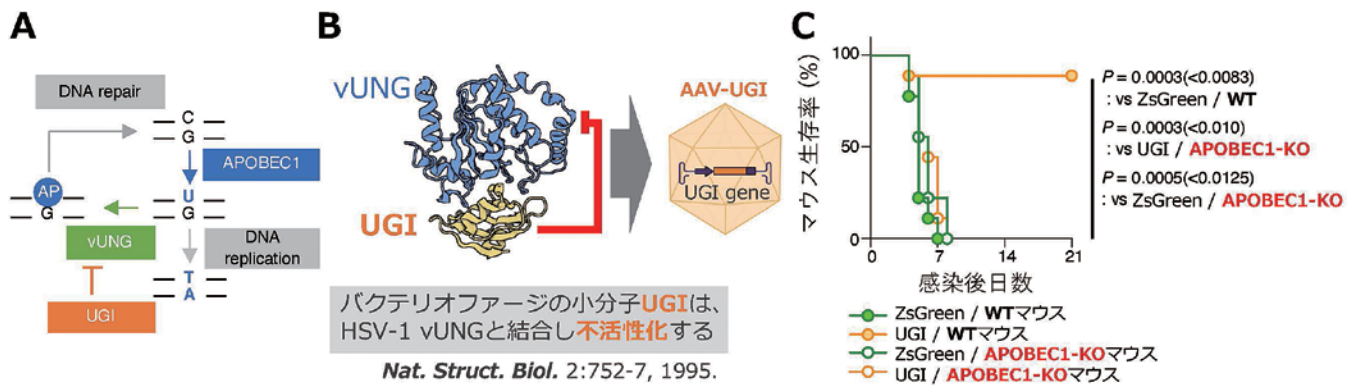


図3 vUNGを阻害するウイルスベクター (AAV-UGI) は、APOBEC1 依存的にマウスモデルにおけるヘルペス脳炎を抑制する。

(A) APOBEC1 による C to U 変異は vUNG に除去された後、DNA 修復されるが、UGI はこの経路を阻害する (B) vUNG 阻害活性を有する UGI を発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV-UGI) を作出した。(C) AAV-UGI 投与により、野生型マウスではヘルペス脳炎による致死性が有意に阻害された。一方、APOBEC1 欠損マウスでは、AAV-UGI によるヘルペス脳炎抑制効果が消失した。文献 20 を改変。また、一部の図は BioRender にて作成。

3C). 一方、APOBEC1 欠損マウスでは、AAV-UGI 投与によるマウスの保護効果は認められなかった。したがって、UGI は APOBEC1 依存的に致死性のヘルペス脳炎からマウスを保護することが明らかとなった。また、vUNG による APOBEC1 拮抗には、Ser-302 リン酸化が必須であることを鑑みると、vUNG あるいはそのリン酸化を担うキナーゼを標的とする阻害剤の開発が、ヘルペス脳炎の新たな治療法となり得ることも期待される。

おわりに

ヘルペスウイルスと AID/APOBEC タンパク質の相互作用に関しては、溶解感染時に限れば、先行研究による ICP6 と APOBEC3 タンパク質および本研究による vUNG と APOBEC1 タンパク質の相互作用といった複数の知見が蓄積してきた^{18,20)}。一方で、ヘルペスウイルス生活環に特徴的な潜伏感染や再活性化の過程における意義は、なお未解明の課題が多く、さらなる研究が必要である。また、ウイルス学における重要な進化仮説として、宿主はウイルスに対抗するため APOBEC3 を獲得し、さらにウイルスは APOBEC3 を阻害するウイルス因子を獲得してきたという進化的軍拡競争が知られている。レトロウイルスや B 型感染ウイルスの研究では、宿主 UNG が APOBEC3 の抗ウイルス効果を減弱しうることが示されている。これらの知見と、本研究で示した vUNG と APOBEC1 の相互作用を併せて考えると、APOBEC による DNA 編集をウイルスに対する「毒」、UNG をこの DNA 編集を修復する「解毒剤」という構図が自ずと浮かび上がる。すなわち、HSV-1 は APOBEC1 という「毒」に対し、宿主由来の「解

毒剤」を借用 (あるいは強奪) することで対処してきたのではないかと想像される。APOBEC とウイルスの攻防の概念は、いまや DNA ウイルスにも射程が広がりつつあり、その進化的含意の精緻化には引き続き検証が求められるのかもしれない。

謝辞

本稿の執筆の機会をお与えくださいました渡辺登喜子編集委員長に、厚く御礼申し上げます。まだ雪の残る 2017 年 2 月末に、当時金沢大学医学部に在籍されていた村松正道先生 (現・公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 感染症制御研究部)、若江亨祥先生および喜多村晃一先生 (現・国立健康危機管理研究機構ウイルス第 2 部) にご相談を差し上げたことが、本研究の大きな転機となりました。寒さの残る季節に温かいご助言を賜りましたことに、心より感謝申し上げます。また、本研究の遂行にあたりご支援を賜りました東京農工大学の播磨勇人先生、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所の五十嵐学先生、富山大学学術研究部理学系の西山智明先生、慶應義塾大学再生リサーチセンターの岡野栄之先生および森本悟先生、ならびに東京大学医科学研究所 RNA 制御学分野の稲田利文先生および鈴木亨先生、分子遺伝医学分野の岡田尚巳先生および恒川雄二先生、疾患プロテオミクスラボラトリーの尾山大明先生および秦裕子先生にも、心より感謝申し上げます。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

引用

- 1) Howley PM, Knipe DM. 2022. Herpes Simplex Viruses: Mechanisms of Lytic and Latent infection, vol. 2, chap. 9, pp. 235-296. In Knipe DM, Heldwein EE, Mohr IJ, Sodroski CN. *Fields virology* 7th ed. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, PA., p 1823-1897.
- 2) Alcami A, Koszinowski UH. 2000. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiol* **8**:410-8.
- 3) Serrero MC, Paludan SR. 2024. Restriction factors regulating human herpesvirus infections. *Trends Immunol* **45**:662-677.
- 4) Finlay BB, McFadden G. 2006. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* **124**:767-82.
- 5) Adler B, Sattler C, Adler H. 2017. Herpesviruses and Their Host Cells: A Successful Liaison. *Trends Microbiol* **25**:229-241.
- 6) Harris RS, Dudley JP. 2015. APOBECs and virus restriction. *Virology* **479-480**:131-45.
- 7) Pecori R, Di Giorgio S, Paulo Lorenzo J, Nina Papavasiliou F. 2022. Functions and consequences of AID/APOBEC-mediated DNA and RNA deamination. *Nat Rev Genet* **23**:505-518.
- 8) Cheng AZ, Yockteng-Melgar J, Jarvis MC, Malik-Soni N, Borozan I, Carpenter MA, McCann JL, Ebrahimi D, Shaban NM, Marcon E, Greenblatt J, Brown WL, Frappier L, Harris RS. 2019. Epstein-Barr virus BORF2 inhibits cellular APOBEC3B to preserve viral genome integrity. *Nat Microbiol* **4**:78-88.
- 9) Pyles RB, Thompson RL. 1994. Evidence that the herpes simplex virus type 1 uracil DNA glycosylase is required for efficient viral replication and latency in the murine nervous system. *J Virol* **68**:4963-72.
- 10) Bogani F, Chua CN, Boehmer PE. 2009. Reconstitution of uracil DNA glycosylase-initiated base excision repair in herpes simplex virus-1. *J Biol Chem* **284**:16784-16790.
- 11) Schormann N, Ricciardi R, Chattopadhyay D. 2014. Uracil-DNA glycosylases-structural and functional perspectives on an essential family of DNA repair enzymes. *Protein Sci* **23**:1667-85.
- 12) Burch AD, Weller SK. 2004. Nuclear sequestration of cellular chaperone and proteasomal machinery during herpes simplex virus type 1 infection. *J Virol* **78**:7175-85.
- 13) Bekesi A, Holub E, Palinkas HL, Vertessy BG. 2021. Detection of Genomic Uracil Patterns. *Int J Mol Sci* **22**.
- 14) Suspene R, Henry M, Guillot S, Wain-Hobson S, Vartanian JP. 2005. Recovery of APOBEC3-edited human immunodeficiency virus G->A hypermutants by differential DNA denaturation PCR. *J Gen Virol* **86**:125-129.
- 15) Barrett BS, Guo K, Harper MS, Li SX, Heilman KJ, Davidson NO, Santiago ML. 2014. Reassessment of murine APOBEC1 as a retrovirus restriction factor *in vivo*. *Virology* **468-470**:601-608.
- 16) Petit V, Guetard D, Renard M, Keriell A, Sitbon M, Wain-Hobson S, Vartanian JP. 2009. Murine APOBEC1 is a powerful mutator of retroviral and cellular RNA *in vitro* and *in vivo*. *J Mol Biol* **385**:65-78.
- 17) Cheng AZ, Moraes SN, Shaban NM, Fanunza E, Bierle CJ, Southern PJ, Bresnahan WA, Rice SA, Harris RS. 2021. APOBECs and Herpesviruses. *Viruses* **13**.
- 18) Cheng AZ, Moraes SN, Attarian C, Yockteng-Melgar J, Jarvis MC, Biolatti M, Galitska G, Dell'Oste V, Frappier L, Bierle CJ, Rice SA, Harris RS. 2019. A Conserved Mechanism of APOBEC3 Relocalization by Herpesviral Ribonucleotide Reductase Large Subunits. *J Virol* **93**.
- 19) Savva R, Pearl LH. 1995. Nucleotide mimicry in the crystal structure of the uracil-DNA glycosylase-uracil glycosylase inhibitor protein complex. *Nat Struct Biol* **2**:752-7.
- 20) Kato A, Harima H, Tsunekawa Y, Igarashi M, Kitamura K, Wakae K, Nishiyama T, Morimoto S, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Oyama M, Motooka D, Watanabe M, Takeshima K, Maruzuru Y, Koyanagi N, Okano H, Inada T, Okada T, Muramatsu M, Kawaguchi Y. 2025. Herpes simplex virus 1 evades APOBEC1-mediated immunity via its uracil-DNA glycosylase in mice. *Nat Microbiol* **10**:1758-1774.