

1. HIV-1 ワクチン開発への感染免疫学

山本 浩之, 俣野 哲朗

東京大学医科学研究所感染症国際研究センター

予防 HIV-1 ワクチン開発における最も本質的な問題は、ウイルス抗原の易変異性への対処ではなく、宿主防御免疫系の働きによる自然寛解を許容せず慢性持続感染を成立させるウイルスをそもそもどのように制御するかという点である。この考え方は、自然寛解が得られる急性ウイルス感染症に対する予防ワクチン開発戦略とは本質的に異なるアプローチである。ヒト HIV-1 感染症及びサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルモデルの解析により、宿主適応免疫系はエイズウイルス複製の抑制においても中心的な役割を果たしていることが明らかになってきたが、自然寛解が一般に得られないことからわかるとおり、その機能の発揮は自然感染においては完全でない。したがって、何が障壁となるのかを明らかにしその条件を取り除くアプローチ、あるいはウイルス複製制御に元来寄与しうる条件を強化するアプローチが、HIV-1 ワクチン開発には求められる。それはすなわち、エイズウイルス慢性持続感染が成立する過程が、どの段階で、どのような機序で、どの程度可逆であり、可逆性を得るためにどのような宿主防御免疫を誘導すればよいのかを理解することと一体である。

本稿では、サルエイズモデルについて言及したうえで、宿主レベルでのエイズウイルス感染防御免疫について概説する。特に *in vivo* でのエイズウイルス複製抑制に中心的な役割を果たしていることが知られているウイルス特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL)、および持続感染成立阻止への寄与が明らかになりつつあるウイルス特異的中和抗体について、我々の研究で得られた知見を含め、重点的に解説する。同時にそれらに基づく予防 HIV-1 ワクチン開発の進展を概観し、今後解決すべき課題点を考察する。

序：エイズウイルス自然感染の特徴と感染モデル

ウイルス感染全般において、宿主における標的細胞指向性は最も本質的な問題の一つといえる。慢性持続感染を呈する HIV-1 も例外ではなく、標的細胞の受容体や感染細胞の探索は早くより進んだ。CD4 陽性細胞であるマクロファージやヘルパー T リンパ球が標的となることは 1980 年代に同定され、共受容体であるケモカインレセプター CCR5、CXCR4 が 1990 年代半ばに見出されたが、それらもエイズ

発症機序を説明する感染指向性の決定には直ちには結びつかなかった。一方、HIV-1 感染初期には CCR5 指向性 (従来のマクロファージ[M]指向性) ウイルスが優位であるのに対し、慢性期に CXCR4 指向性 (従来の T リンパ球[T]指向性) ウイルスが徐々に優位となりエイズ発症に至るといふ知見があった。

それらを統一的に説明しうる理由が、マクロファージ指向性と T リンパ球指向性の対置ではなく、末梢 CD4 陽性 T リンパ球各サブセット中の表面抗原発現パターンによる標的指向性の違いであるということが近年明らかになりつつある。抗原未感作のナイーブ CD4 陽性 T リンパ球サブセットが CXCR4 のみを発現しているのに対し、一度抗原に感作されたメモリー CD4 陽性 T リンパ球サブセットの多くは CCR5 も高発現であり、感染初期に、CCR5 指向性 HIV-1/SIV が、特にメモリー CD4 陽性 T リンパ球の豊富な腸管粘膜免疫組織を中心として増殖し、メモリー CD4 陽性 T リンパ球の大量喪失を引き起こすことが明らかとなった¹⁻⁴⁾。この現象は、CXCR4 指向性 HIV-1/SIV キメラウイ

連絡先

〒108-8639 港区白金台 4-6-1
 東京大学医科学研究所感染症国際研究センター
 TEL: 03-6409-2078
 FAX: 03-6409-2076
 E-mail: hiyamamoto-tky@umin.ac.jp
 matano@m.u-tokyo.ac.jp

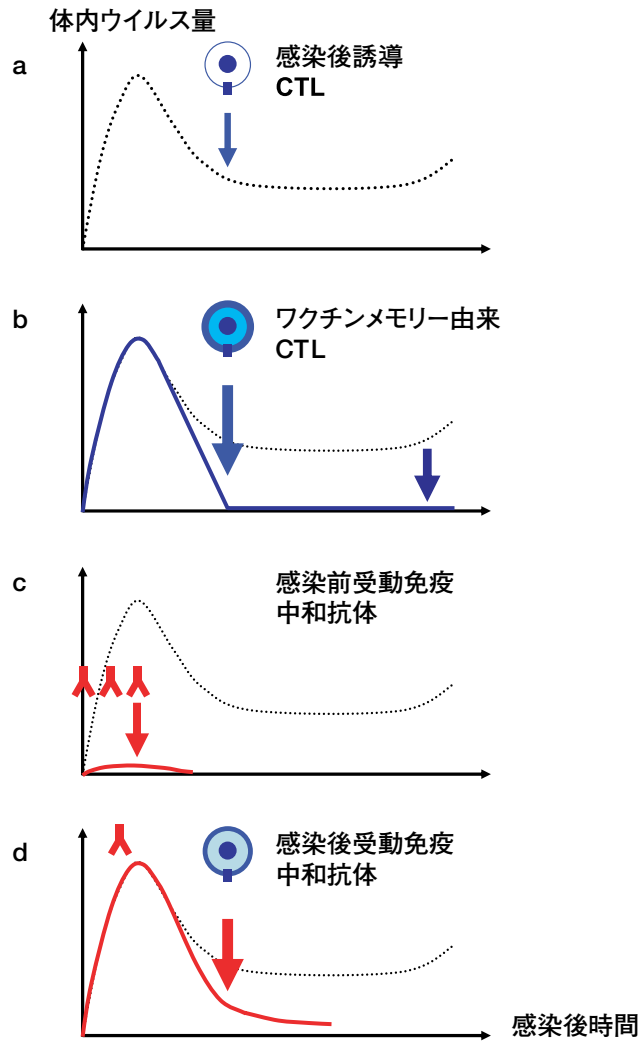


図1 HIV-1/SIV 感染における CTL あるいは中和抗体のウイルス複製抑制効果

縦軸は血中ウイルス量，横軸は感染後時間を示す。

- (a) HIV-1/SIV 自然感染経過。感染後に誘導される CTL を中心とする適応免疫系の働きにより，セットポイント期以降，ウイルス複製は抑制される（ウイルス量低下）が，完全には制御されず，慢性持続感染が成立する（ウイルス血症持続）。
- (b) CTL 誘導ワクチン接種による HIV-1/SIV 複製制御例。有効なワクチン誘導 CTL により，セットポイント期以降，血中ウイルス量を検出限界以下に抑制することが，感染慢性期のエイズ発症阻止に結びつきうる。
- (c) 感染前の中和抗体受動免疫による HIV-1/SIV 複製制御例。HIV-1/SIV 感染成立前に血中に充分量の中和抗体が存在することにより，ウイルス感染成立抑制・阻止に結びつきうる。
- (d) 感染後の中和抗体受動免疫による HIV-1/SIV 複製制御例。HIV-1/SIV 感染成立後に血中に充分量の中和抗体が存在することにより，慢性持続感染成立抑制・阻止に結びつきうる。CTL と中和抗体の相乗的な抑制機序が示唆される。

ルス SHIV が，感染初期からナイーブ CD4 陽性 T リンパ球全般に感染することにより急激な末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数の減少（急性エイズ）を呈することと際立った対照をなす⁵⁾。このように，HIV-1/SIV 感染症は，感染初期のメモリー CD4 陽性 T リンパ球破壊を端緒として宿主適応免疫系の機能不全を生ずることが病態の中心にあるというコンセンサスが確立しつつある⁶⁾。

このようなエイズウイルスに対する予防ワクチンを開発

するにあたり，その感染経過をよく再現する適切な動物モデルの確立が必須であるが，ヒト慢性持続感染モデルの妥当性を検証するという自体，感染症研究において初の試みであった。特に平均寿命 70 年程度のヒトでエイズ発症にいたる約 10 年の経過を，寿命のより短いモデル動物中で適切に設定する困難さは特記に値する。その適切性の評価は，急性ウイルス感染モデル，あるいは LCMV などマウスのみを感染宿主とする持続感染モデルにはない固有の課題

ともいえる。ヒト HIV-1 感染症を反映する動物モデルに必要な条件としては、ウイルスの遺伝的近縁性、標的細胞指向性の一致 (HIV-1 感染初期の CCR5 指向性)、ウイルス複製およびそれに関与する宿主因子の類似などが挙げられる。他の要素も含めた総和として、急性期から慢性期への移行期 (セットポイント期) の血中ウイルス量がどの程度類似しているかということや、どの程度の時間でどれだけエイズに近い症状を呈するかということが、エイズモデルとして重要な指標となる。少なくとも現時点では、ヒトと同様に HIV-1 に感染しエイズを発症する動物モデルは存在せず、SIV 感染アカゲサルモデルが最適のモデルとして広く用いられている。SIVmac251 および SIVmac239 (クローン) あるいは SIVsmE660 および SIVsmE543-3 (クローン) が代表的な病原性 SIV 株である。

ワクチン誘導 CTL による慢性持続感染阻止の可能性

エイズウイルス自然感染では、感染後に誘導される適応免疫系の働きにより、セットポイント期以降、血中ウイルス量は一定の水準に抑制される (図 1a)。その抑制において CTL が中心的な役割を果たすことは、HIV-1 感染者におけるウイルス特異的 CTL レベルと血中ウイルス量との逆相関⁷⁻⁸⁾ から見出され、サルエイズモデルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験により直接示されている⁹⁻¹⁰⁾。これを立脚点として、ウイルス特異的 CTL を感染前に高レベルに誘導しておくことにより、感染成立は許容するもののセットポイント期以降の体内ウイルス量を極限まで抑制しエイズ発症を阻止する non-sterile な防御の可能性が追求されるようになった。1990 年代後半には、DNA ワクチンや組換えウイルスベクターワクチンなどの CTL 誘導のためのワクチンデリバリーシステムの開発が進展し、特に両者を組み合わせた DNA プライム・ウイルスベクターブースト法による CTL 誘導型予防 HIV-1 ワクチンのサルモデルにおける有効性の検証が主要な関心となった。

その結果、いくつかのワクチンでは急性発症を引き起こす CXCR4 指向性 SHIV89.6P の複製の制御がほぼ確実に認められたのに対し¹¹⁻¹³⁾、慢性持続感染を生じる CCR5 指向性 SIV の複製の制御は非常に困難であった¹⁴⁻¹⁶⁾。予防ワクチン接種により、セットポイント期以降の SIV 血症が検出限界以下に制御され、慢性持続感染成立阻止に至った個体群を得た例は、唯一、我々の DNA プライム・Gag 発現センダイウイルスベクターワクチン接種実験にて得られているのみである¹⁷⁾ (図 1b)。この SIV 複製制御効果に、宿主主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) 遺伝子多型が大きく関与していることが示され、MHC-I 分子が拘束するエピトープ特異的 CTL のウイルス複製抑制能の違いが大きく影響していることが示唆された。つまり、高レベルのワクチン誘導 CTL が存在することと CCR5 指向性 SIV 複製の制御とは必ずしも一対一に対応せず、HIV-1/SIV 慢性

持続感染成立阻止には、ウイルス特異的 CTL のレベルだけでなく CTL の質が極めて重要であると考えられる。

どのようなワクチン誘導 CTL が最もよく HIV-1/SIV 複製制御に寄与しうるかについて答は出ていないが、Tat 等の非構造蛋白に対する CTL より Gag 等の構造蛋白に対する CTL のほうが in vivo で有効なウイルス複製抑制能を呈することが示唆されており、後者の方が CTL エスケープ変異によりウイルス複製能が損なわれ易いことも一因と考えられている¹⁷⁻¹⁹⁾。さらに近年、HIV-1 感染者の解析から、HIV-1 特異的 CTL の中でも Gag 特異的 CTL が体内ウイルス量の低下に最も寄与している可能性を示す報告がなされた²⁰⁾。また、感染細胞において侵入ウイルス蛋白由来のエピトープが直接早期に抗原提示される可能性を in vitro で示した例も報告されている²¹⁾。これらの知見は、Gag 特異的 CTL が他より高い HIV-1/SIV 複製抑制能を有する可能性を示しており、CTL が標的とするエピトープの種類により、個体レベルでの HIV-1/SIV 複製抑制効果に差が生じる可能性を意味している。したがって、CTL 誘導型予防 HIV-1 ワクチン開発の現状においては、デリバリーシステムの検討に加えて、高い HIV-1/SIV 複製抑制能を有するエピトープ特異的 CTL を誘導するための抗原の質を検討することが重要である。個々のエピトープ特異的 CTL の機能は、エピトープ・MHC-I 複合体と T 細胞受容体間の結合の定量・定性的な性質を中心として主に in vitro で解析されてきたが、近年ではこれらに加え、in vitro でのウイルス複製抑制能を評価する functional assay 系も樹立されている²²⁻²⁴⁾。

さらに、感染初期のエイズウイルス複製の制御がどれだけ長期的なエイズ発症阻止に結びつきうるのかは、予防ワクチンの成否の根幹にかかわり極めて重要なポイントである。我々は Gag 特異的 CTL 誘導ワクチンで感染初期の SIV 複製制御に至ったサル長期解析にて、CTL 誘導型予防 HIV-1 ワクチンによる長期間の SIV 複製制御維持ならびにメモリー CD4 陽性 T リンパ球維持に基づくエイズ発症阻止の可能性を明らかにした²⁵⁾。さらに、この SIV 複製の制御に複数のエピトープ特異的 CTL が関与する機序も示され¹⁹⁾、場合によっては、長期間の SIV 複製制御が CTL の再編成により担われる可能性も示唆されている²⁵⁻²⁶⁾。

中和抗体による慢性持続感染成立阻止の可能性

HIV-1 ワクチン開発の初期には、急性感染症に対するワクチンと同様に液性免疫を主体とする防御様式への期待がなされていた。しかし、後に判明したのは、従来奏功した弱毒生ワクチンでは安全性確保が困難であること、および従来の手法で得た不活化ウイルスや蛋白抗原で誘導した HIV-1 特異抗体では感染成立阻止効果がほとんど期待できないことであった。HIV-1 エンベロープ (Env) 蛋白自体の性質としては、有力な中和エピトープが立体構造上の障壁や高度の糖鎖修飾により被覆されていること、および三

量体構造が脆弱であることなどが知られており、そのため高度のウイルス中和能を有する抗体の誘導が難しいことが問題点として認識されている²⁷⁾。これらを踏まえ、HIV-1/SIV 特異的中和抗体に関する基礎研究は、結晶構造解析による抗原デザインに基づく中和抗体誘導の試みと in vivo での作用機序の解析の両面から進められている。前者については、広汎な中和能を呈する幾つかのモノクローナル抗体それぞれのエピトープへの結合様式の結晶構造の解明が進展しており²⁸⁻³⁰⁾、その抗原構造を基に、広汎な中和能を呈する中和抗体を誘導することが一つの戦略となっている。

後者に関しては、in vivo でのウイルス複製抑制効果を評価するアプローチとして、中和抗体受動免疫実験が主に行われてきた。基本的には、従来の急性ウイルス感染症に対する中和抗体受動免疫実験と同様、ウイルス感染前の中和抗体受動免疫による感染成立阻止の有無が検証され、SHIV 感染サルエイズモデルにおいて、感染成立前に高力価の中和抗体が存在していれば感染成立阻止が可能であることが既に示されている³¹⁻³²⁾ (図 1c)。但し、感染成立阻止にはかなり高力価の中和抗体が必要であったことから、ワクチン誘導中和抗体のみで HIV-1 感染成立を阻止することは容易ではないと考えられている。

一方、一旦感染が成立した後の中和抗体の HIV-1/SIV 複製抑制効果は不明であった。サルエイズモデルにおいて、感染成立後 24 時間という早期に中和抗体を受動免疫した実験では持続感染成立阻止効果が認められず³³⁻³⁴⁾、一旦感染が成立してしまえば、中和抗体はエイズウイルス複製に対し抑制的な効果を呈し得ないのではないかという推測もあった。抗レトロウイルス剤により HIV-1 複製制御中の感染者において、モノクローナル中和抗体受動免疫により、抗レトロウイルス剤投与中止後の HIV-1 複製リバンドがやや遅れる例も報告されたが³⁵⁾、総じてその有効性は機序も含め不明であった³⁶⁾。

これらの系で検討されていなかった点として、感染初期に中和抗体誘導がみられた場合のそのウイルス複製抑制効果が挙げられる。HIV-1/SIV 感染初期においては中和抗体誘導効率は極めて低いことが知られているが、感染初期に効率よい中和抗体誘導がみられたらどうなるであろうか。逆に、感染初期に中和抗体が誘導されないことがどの程度慢性持続感染の成立に寄与しているのかという極めて本質的な問題が未解決であった。

そこで我々は、SIV 感染成立後の中和抗体受動免疫実験を行った。受動免疫サル群では短期間の中和能検出期間が過ぎた後も持続的なウイルス複製抑制効果が認められ、セットポイント期の血中ウイルス量は対照群と比して有意な低下を示した。すなわち、エイズウイルス慢性持続感染成立に対して中和抗体が non-sterile な抑制効果を呈することが初めて in vivo で証明された³⁷⁾ (図 1d)。中和抗体受動免疫直後には、末梢リンパ節中の樹状細胞分画当たりのウ

イルス量が上昇することが見出され、in vitro での解析では、中和抗体と結合させた SIV でパルスした樹状細胞が Fc 依存的にウイルス特異的 CD4 陽性 T リンパ球を活性化しうることが示された。したがって、中和抗体による樹状細胞へのウイルス粒子取り込みを介したウイルス特異的 T リンパ球のプライミングによるウイルス複製抑制の可能性が初めて見出された。本結果は、HIV-1/SIV 慢性持続感染成立に対する中和抗体の有効性の論理的根拠を提示するものであり、同時に感染成立後の細胞性免疫と中和抗体による相乗的なウイルス複製抑制機序が存在する可能性を示唆している。さらに、自然感染経過において中和抗体が出現しないことがエイズウイルス慢性持続感染成立に直接的及び間接的に関与していることを物語っている。一旦、持続感染が成立してしまった後の中和抗体の有効性については制約がありうると考えられ、糖鎖修飾の蓄積による経時的エスケープがウイルスの中和抵抗性の獲得様式として報告されている³⁸⁻⁴⁰⁾。しかし、感染初期の中和抗体誘導は慢性持続感染成立阻止に十分寄与しうると考えられる。

総括

HIV-1/SIV 感染症においては、CTL の機能が不完全であること、および中和抗体の誘導効率が低いことが慢性持続感染成立に大きく寄与していると考えられ、この状況を克服することが予防 HIV-1 ワクチン開発における重要な戦略である。

ウイルス特異的 CTL の HIV-1/SIV 複製抑制能には幾つかの決定要因がある。一つは、宿主 MHC に拘束される個々の CTL の有効性などの免疫学的因子であり、もう一つは、抗原提示の時間的・量的ヒエラルキー、あるいはエピトープの可塑性とウイルス複製能の許容度との関係などのウイルス学的因子である。後者が前者に包含される形で組み合わせたり、宿主 CTL 反応の有効性が規定されると考えられる。一方、宿主多様性の影響の少ない中和抗体反応については、持続感染成立阻止への寄与が示されたことから、その誘導法の開発があらためて期待されている状況である。CTL と中和抗体を適切に組み合わせることで、新たなエイズウイルス複製制御機序が認められる可能性が推察される。

参考文献

- 1) Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvets DE, Pauley DR, Knight HL, Rosenweig M, Johnson RP, Desrosiers RC, Lackner AA. Gastrointestinal tract as the major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 280, 427-431, 1998.
- 2) Picker LJ, Hagen SI, Lum R, Reed-Inderbitzin EF, Daly LM, Sylwester AW, Walker JM, Siess DC, Piatak M Jr, Wang C, Allison DB, Maino VC, Lifson JD, Kodama T, Axthelm MK. Insufficient production and tissue delivery of CD4+ memory T cells in rapidly pro-

- gressive simian immunodeficiency virus infection. *J. Exp. Med.* 200, 1299-1314, 2004.
- 3) Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 434, 1093-1097, 2005.
 - 4) Li Q, Duan L, Estes JD, Ma ZM, Rourke T, Wang Y, Reilly C, Carlis J, Miller CJ, Haase AT. Peak SIV replication in resting memory CD4⁺ T cells depletes gut lamina propria CD4⁺ T cells. *Nature* 434, 1148-1152, 2005.
 - 5) Nishimura Y, Igarashi T, Donau OK, Buckler-White A, Buckler C, Lafont A, Goeken RM, Goldstein S, Hirsch VM, Martin MA. Highly pathogenic SHIVs and SIVs target different CD4⁺ T cell subsets in rhesus monkeys, explaining their divergent clinical courses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 12324-12329, 2004.
 - 6) Picker LJ, Watkins DI. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nat. Immunol.* 6, 430-432, 2005.
 - 7) Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus syndrome. *J. Virol.* 68, 4650-4655, 1994.
 - 8) Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 68, 6103-6110, 1994.
 - 9) Matano T, Shibata R, Siemon C, Connors M, Lane HC, Martin MA. Administration of an anti-CD8 monoclonal antibody interferes with the clearance of chimeric simian/human immunodeficiency virus during primary infections of rhesus macaques. *J. Virol.* 72, 164-169, 1998.
 - 10) Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, Irwin CE, Safrit JT, Mittler J, Weinberger L, Kostrikis JG, Zhang L, Perelson AS, Ho DD. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J. Exp. Med.* 189, 991-998, 1999.
 - 11) Amara RR, Villinger F, Altman JD, Lydy SL, O'Neil SP, Staprans SI, Montefiori DC, et al. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multi-protein DNA/MVA vaccine. *Science* 292, 69-74, 2001.
 - 12) Matano T, Kano M, Nakamura H, Takeda A, Nagai Y. Rapid appearance of secondary immune responses and protection from acute CD4 depletion after a highly pathogenic immunodeficiency virus challenge in macaques vaccinated with a DNA prime / Sendai virus vector boost regimen. *J. Virol.* 75, 11891-11896, 2001.
 - 13) Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK, Zhang ZQ, Simon AJ, Trigona WL, Dubey SA, Huang L, Harris VA, Long RS, Liang X, Handt L, Schleif WA, Zhu L, Freed DC, Persaud NV, Guan L, Punt KS, Tang A, Chen M, Wilson KA, Collins KB, Heidecker GJ, Fernandez VR, Perry HC, Joyce JG, Grimm KM, Cook JC, Keller PM, Kresock DS, Mach H, Troutman RD, Isopi LA, Williams DM, Xu Z, Bohannon KE, Volkin DB, Montefiori DC, Miura A, Krivulka GR, Lifton MA, Kuroda MJ, Schmitz JE, Letvin NL, Caulfield MJ, Bett AJ, Youil R, Kaslow DC, Emini EA. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 415, 331-335, 2002.
 - 14) Casimiro DR, Wang F, Schleif A, Liang X, Zhang O, Tobery TW, Davies ME, McDermott AB, O'Connor DH, Fridman A, Bagchi A, Tussey LG, Bett AJ, Finnefrock AC, Fu TM, Tang A, Wilson KA, Chen M, Perry HC, Heidecker GJ, Freed DC, Carella A, Punt KS, Sykes KJ, Huang L, Ausensi VI, Bachinsky M, Sadasivan-Nair U, Watkins DI, Emini EA, Shiver JW. Attenuation of simian immunodeficiency virus SIV-mac239 infection by prophylactic immunization with DNA and recombinant adenoviral vaccine vectors expressing Gag. *J. Virol.* 79, 15547-15555, 2005.
 - 15) Mattapallil JJ, Douek DC, Buckler-White A, Montefiori D, Letvin NL, Nabel GJ, Roederer M. Vaccination preserves CD4 memory T cells during acute simian immunodeficiency virus challenge. *J. Exp. Med.* 203, 1533-1541, 2006.
 - 16) Letvin NL, Mascola JR, Sun Y, Gorgone DA, Buzby AP, Xu L, Yang ZY, Chakrabarti B, Rao SS, Schmitz JE, Montefiori DC, Barker BR, Bookstein FL, Nabel GJ. Preserved CD4⁺ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. *Science* 312, 1530-1533, 2006.
 - 17) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, Nagai Y. Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a pre-clinical AIDS vaccine trial. *J. Exp. Med.* 199, 1709-1718, 2004.
 - 18) Goulder PJ, Watkins DI. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat. Rev. Immunol.* 4, 630-640, 2004.
 - 19) Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Tsukamoto T, Yamamoto H, Dohki S, Takiguchi M, Matano T. Involvement of multiple epitope-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vaccine-based control of simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J. Virol.* 80, 1949-1958, 2006.
 - 20) Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, Ramduth D, Honeyborne I, Moodley E, Reddy S, de Pierres C, Mncube Z, Mkhwanazi H, Bishop K, van der Stok M, Nair K, Khan N, Crawford H, Payne R, Leslie A, Prado J, Prendergast A, Frater J, McCarthy N, Brander C, Learn GH, Nickle D, Rousseau C, Coovadia H, Mullins JI, Heckerman D, Walker BD, Goulder P. CD8⁺ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat. Med.* 13, 46-53, 2007.
 - 21) Sacha JB, Chung C, Rakasz EG, Spencer SP, Jonas AK, Bean AT, Lee W, Burwitz BJ, Stephany JJ, Loffredo JT, Allison DB, Adman S, Hoji A, Wilson NA, Friedrich TC, Lifson JD, Yang OO, Watkins DI. Gag-

- specific CD8⁺ T lymphocytes recognize infected cells before AIDS-virus integration and viral protein expression. *J. Immunol.* 178, 2746-2754, 2007.
- 22) Yang OO, Kalams SA, Trocha A, Cao H, Luster A, Johnson RP, Walker BD. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8⁺ T cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J. Virol.* 71, 3120-3128, 1997.
 - 23) Loffredo JT, Rakasz EG, Giraldo JP, Spencer SP, Grafton KK, Martin SR, Napoe G, Yant LJ, Wilson NA, Watkins DI. Tat₂₈₋₃₅SL8-specific CD8⁺ T lymphocytes are more effective than Gag₁₈₁₋₁₈₉CM9-specific CD8⁺ T lymphocytes at suppressing simian immunodeficiency virus replication in a functional in vitro assay. *J. Virol.* 79, 14986-14991, 2005.
 - 24) Tsukamoto T, Yuasa M, Yamamoto H, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Matano T. Induction of CD8⁺ cells able to suppress CCR5-tropic simian immunodeficiency virus replication by controlled infection of CXCR4-tropic simian-human immunodeficiency virus in vaccinated rhesus macaques. *J. Virol.* 81, 11640-11649, 2007.
 - 25) Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Takeda A, Igarashi H, Watkins DI, Matano T. Long-term control of simian immunodeficiency virus replication with central memory CD4⁺ T-cell preservation after non-sterile protection by a cytotoxic T-lymphocyte-based vaccine. *J. Virol.* 81, 5202-5211, 2007.
 - 26) Friedrich TC, Valentine LE, Yant LJ, Rakasz EG, Piaskowski SM, Furlott JR, Weisgraw KL, Burwitz B, May GE, Leon EJ, Soma T, Napoe G, Capuano SV 3rd, Wilson NA, Watkins DI. Subdominant CD8⁺ T-cell responses are involved in durable control of AIDS virus replication. *J. Virol.* 81, 3465-3476, 2007.
 - 27) Burton DR, Desrosiers RC, Doms RW, Koff WC, Kwong PD, Moore JP, Nabel GJ, Sodroski J, Wilson IA, Wyatt RT. HIV vaccine design and the neutralizing antibody problem. *Nat. Immunol.* 5, 233-236, 2004.
 - 28) Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 393, 648-659, 1998.
 - 29) Wyatt R, Kwong PD, Desjardins E, Sweet RW, Robinson J, Hendrickson WA, Sodroski JG. The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein. *Nature* 393, 705-711, 1998.
 - 30) Calarese DA, Scanlan CN, Zwick MB, Deechongkit S, Mimura Y, Kunert R, Zhu P, Wormald MR, Stanfield RL, Roux KH, Kelly JW, Rudd PM, Dwek RA, Katinger H, Burton DR, Wilson IA. Antibody domain exchange is an immunological solution to carbohydrate cluster recognition. *Science* 300, 2065-2071, 2003.
 - 31) Mascola JR, Lewis MG, Stiegler G, Harris D, VanCott TC, Hayes D, Louder MK, Brown CR, Sapan CV, Frankel SS, Lu Y, Robb ML, Katinger H, Birx DL. Protection of macaques against pathogenic simian/human immunodeficiency virus 89.6PD by passive transfer of neutralizing antibodies. *J. Virol.* 73, 4009-4018, 1999.
 - 32) Shibata R, Igarashi T, Haigwood N, Buckler-White A, Ogert R, Ross W, Willey R, Cho MW, Martin MA. Neutralizing antibody directed against the HIV-1 envelope glycoprotein can completely block HIV-1/SIV chimeric virus infections of macaque monkeys. *Nat. Med.* 5, 204-210, 1999.
 - 33) Nishimura Y, Igarashi T, Haigwood NL, Sadjadpour R, Donau OK, Buckler C, Plishka RJ, Buckler-White A, Martin MA. Transfer of neutralizing IgG to macaques 6 h but not 24 h after SHIV infection confers sterilizing protection: implications for HIV-1 vaccine development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 15131-15136, 2003.
 - 34) Haigwood NL, Watson A, Sutton WF, McClure J, Lewis A, Ranchalis J, Travis B, Voss G, Letvin NL, Hu SL, Hirsch VM, Johnson PR. Passive immune globulin therapy in the SIV/macaque model: early intervention can alter disease profile. *Immunol. Lett.* 51, 107-114, 1996.
 - 35) Trkola A, Kuster H, Rusert P, Joos B, Fischer M, Lee-Ann C, Manrique A, Huber M, Rehr M, Oxenius A, Weber H, Stiegler G, Vcelar B, Katinger H, Aceto L, Gunthard HF. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat. Med.* 11, 615-622, 2005.
 - 36) Poignard P, Sabbe R, Picchio GR, Wang M, Gulizia RJ, Katinger H, Parren PW, Mosier DE, Burton DR. Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo. *Immunity* 10, 431-438, 1999.
 - 37) Yamamoto H, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Matano T. Post-infection immunodeficiency virus control by neutralizing antibodies. *PLoS ONE* 2, e540, 2007.
 - 38) Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, Cicala C, Leavitt SA, Majeed S, Steenbeke TD, Venturi M, Chaiken I, Fung M, Katinger H, Parren PW, Robinson J, Van Ryk D, Wang L, Burton DR, Freire E, Wyatt R, Sodroski J, Hendrickson WA, Arthos J. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* 420, 678-682, 2002.
 - 39) Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Kilby JM, Saag MS, Komarova NL, Nowak MA, Hahn BH, Kwong PD, Shaw GM. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 422, 307-312, 2003.
 - 40) Richman DD, Wrinn T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 4144-4149, 2003.

Virological and immunological bases for HIV-1 vaccine design

Hiroyuki YAMAMOTO and Tetsuro MATANO

International Research Center for Infectious Diseases,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan
E-mail: hiyamamoto-ky@umin.ac.jp, matano@m.u-tokyo.ac.jp

A logical approach for prophylactic HIV-1 vaccine development begins by recognition that the regimen needs to contain viruses which are not cleared by primary host immune responses and develop persistent infection. Hence the required strategy is different from the one against self-remitting acute infections which aims at eliciting robust host immune responses in advance by infection mimicry.

Host adaptive immune responses do play a central role in primary resolution from acute HIV-1 and simian immunodeficiency virus (SIV) infection, but as observed in the non-remitting disease course, their function is not fully exerted, leading to failure in viral containment. Either overcoming the limitations of antiviral immunity in natural infection or augmenting the effectors potentially capable of controlling virus replication would be essential for development of an effective HIV-1 vaccine. This approach is hand-in-hand with understanding of the reversibility of various steps leading to establishment of persistent HIV-1 infection.

This article reviews the interplay between HIV-1/SIV and the infected host, mainly focusing on macaque models of SIV infection and characterization of the two major wings of adaptive immunity, cytotoxic T lymphocytes (CTLs) and neutralizing antibodies. Discussed in parallel are the up-to-date topics of HIV-1 vaccine development including our recent progress.

