

2. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による逃避変異ウイルスの選択と HIV-の進化

滝口 雅文

熊本大学エイズ学研究センター ウイルス制御分野

HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は, HIV の増殖している細胞を殺すことで体内での HIV の増殖を抑制するが, これらの CTL の認識を阻害する変異を持った HIV (逃避変異 HIV) が出現すると, 体内ではこれらの変異体が優位になると推定されていた. 最近の世界 9 か所のコホートでの約 2800 人の HIV-1 感染者を解析した最近の研究で, CTL からの逃避変異 HIV が蓄積してきていることを明らかにした. このことは, HLA クラス I との結合や CTL からの認識を傷害する変異を持った HIV が選択され, HLA クラス I に適合するように HIN は進化していることを意味している. このような免疫から逃避する HIV の進化は, ワクチンの開発に大きな課題を提示した.

1. はじめに

HIV は変異性が最も高いウイルスとして知られている. その理由としては, RNA ウイルスであるために reverse transcriptase による翻訳ミスが起こるためと考えられる. しかしある変異体はその個体や集団の中で増殖して優位を示すにはいくつかの条件が必要となる. 変異により HIV の感染性は高まる場合, すなわち HIV の侵入や複製が亢進するような場合, その個体や集団でそのウイルスが優位を示すことになる. 一方細胞性免疫により HIV の増殖は完全ではないが抑制されることは, HIV 感染者の解析やサル SIV 感染モデルによりよく知られている¹⁻⁷⁾. この免疫系による増殖抑制が働かなくなるような変異 HIV が出現すると, このような変異 HIV は個体のなかで優位を示してくると思える. 免疫系のなかでも細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を介した変異 HIV の選択が起きてくることは, 集団的な解析から議論されているが⁸⁻¹²⁾, 本稿では, HIV の進化に CTL が深くかかわっていること最近の研究からを紹介する.

2. 細胞傷害性 T 細胞による HIV の増殖抑制

体内に HIV が入ってくると, まずは樹状細胞やマクロファージのような抗原提示細胞に感染し, これらの細胞は HLA クラス II 抗原に HIV 蛋白の断片 (ペプチド) を結合させ, 細胞表面に提示させる. これをヘルパー T 細胞が認識し, さらに 2 種類の細胞に情報伝達する. その一つは B 細胞という抗体を作る細胞への情報伝達で, 情報を受けた B 細胞は形質細胞に分化し, HIV と結合できる抗体を産生する (図 1). この抗体のなかで, HIV に結合しその機能を消失させることができる中和抗体により, HIV がさらに他の細胞に感染しないようにし, HIV の一部を体の中から排除する. もう一つのヘルパー T 細胞による情報の伝達は, CD8 T 細胞に対するもので, 樹状細胞上でヘルパー T 細胞から情報を受けた CD8 T 細胞は, 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に分化し, HIV が感染して増殖する場 (細胞) を見つけて攻撃する. CTL は HIV が増える場を叩くことにより, 抗体は血液中の HIV に結合してさらに細胞に感染しないようにし, 全体として HIV の増殖を抑制するという仕組みです.

CTL には, TCR (T 細胞受容体) というアンテナがあり, この TCR によって HIV に感染している細胞かどうかの識別をする. HIV に感染した細胞では, HLA (ヒト白血球抗原) という分子が, HIV 由来のペプチドを結合させて, 細胞表面に出てくる. この HIV 由来のペプチドは, 9 個ぐらゐのアミノ酸から成るペプチドで, このペプチドを結合した HLA クラス I 分子を, HIV 特異的 CTL の TCR が認識

連絡先

〒 860-0811

熊本市本荘 2-2-1

熊本大学エイズ学研究センター ウイルス制御分野

TEL : 096-373-6531

FAX : 096-373-6532

E-mail : masafumi@kumamoto-u.ac.jp

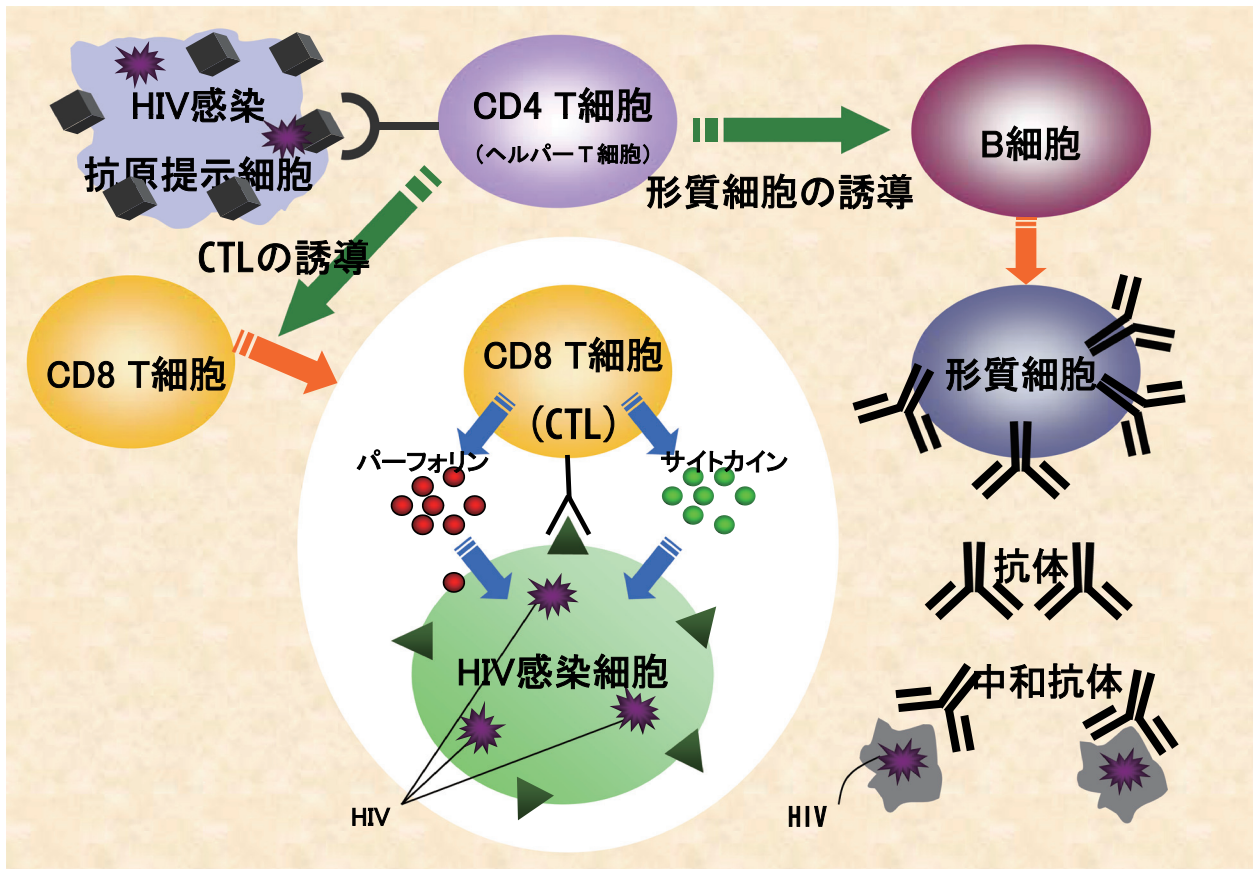


図1 HIV 特異的免疫の誘導と HIV の排除

する。TCR を介して認識した CTL は、感染した細胞を壊すために perforin や granzyme という蛋白を放出し、HIV 感染細胞を殺す。また同時に様々なサイトカインを放出し、HIV の増殖を抑制する。

3. CTL からの逃避する HIV ウイルス

HIV は感染し増殖する過程で、特に RNA から DNA を作る時に翻訳のミスチークが数千個に 1 個の頻度で起き、変異ウイルスを高頻度で作製する。CTL の認識に重要な部位のアミノ酸に変異を起こし、CTL が認識できないような変異が起こることがある。このような変異を持った HIV が感染した細胞を CTL は認識できなくなるので、変異した HIV が感染した細胞は排除されることなく体内で増殖していき、この CTL から逃避した変異ウイルス（逃避変異ウイルス）が体内で優位になっていく¹³⁻¹⁵。逃避変異ウイルスは必ずしも HLA クラス I 分子に結合するペプチド（エピトープ）上に限定されず、エピトープの周辺で起きる場合もある。これは周辺で起きて、細胞内での抗原提示過程（エピトープペプチドの作製の過程）で障害を受けることがあるからである¹¹。一方、逃避変異ウイルスは CTL によって選択されるだけでなく、中和抗体によっても選択され

ることは知られている^{16,17}。Env 領域の蛋白は中和抗体の標的であるので、この領域の変異は中和抗体と CTL の両方により選択されていると考えられ、これが Env 領域の変異性を高めている原因と考えられる。

4. 逃避変異ウイルスの蓄積

ある個体で CTL により選択された逃避変異ウイルスは、感染を通して集団の中で蓄積することが考えられる。たとえば HLA-A*2402 をもった感染者内で選択された逃避変異ウイルスは、HLA-A*2402 を持っていない人に感染した場合、次の 2 つのことが考えられる。この逃避変異ウイルスの体内での増殖力が wild type のウイルスと比べて同じ場合（fitness が同じ場合）は、新たな宿主においても同じようにこの逃避変異ウイルスは増殖し、体内で優位を示しめす。一方この逃避変異ウイルスの増殖力が低下した場合（fitness が低下した場合）は、HLA-A*2402 をもっていない新たな宿主では特異的な CTL は誘導されないで、CTL による排除が起きず、混入しているわずかな数の増殖力が強い wild type のウイルスの方が優位になる。このように一見変異ウイルスがなくなり元の wild type のウイルスに戻るようになることを、reversion と呼んでいる。

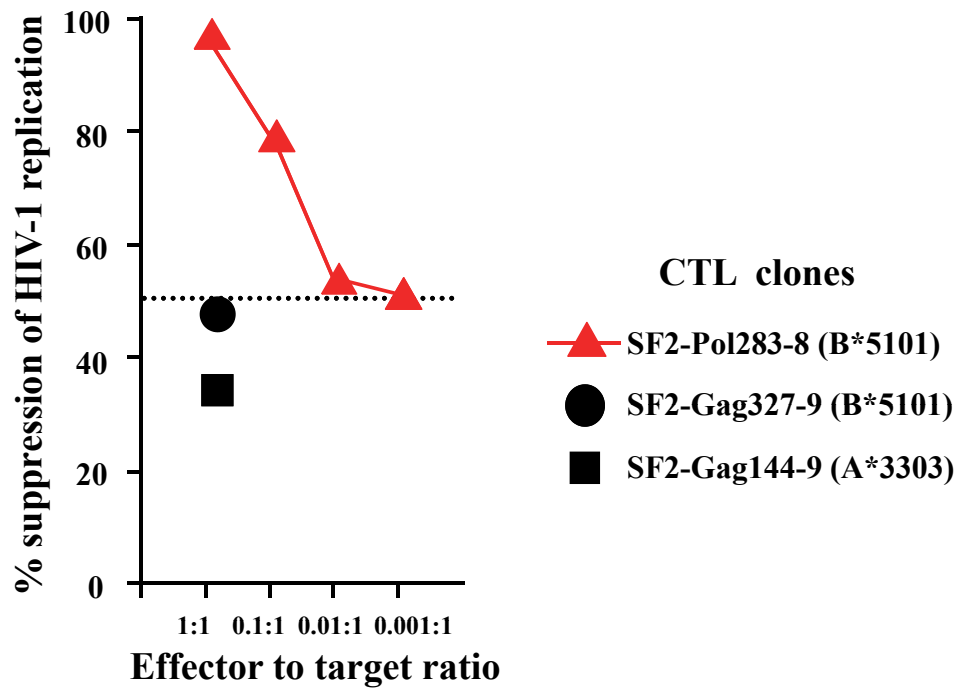


図2 HIV-1 特異的 CTL による HIV-1 増殖抑制能

Pol283 特異的 CTL, Gag327 特異的 CTL, Gag144 特異的 CTL の HIV-1 増殖抑制能の比較. Pol283 特異的 CTL は, CTL の数を 10 倍希釈してその HIV 増殖抑制能を測定, 他の CTL は CTL ・ 標的細胞比を 1 : 1 のみで測定した. 増殖抑制率は, CTL を入れなかったときを 0 % とし, p24 が測定感度以下の場合を 100 % として計算した.

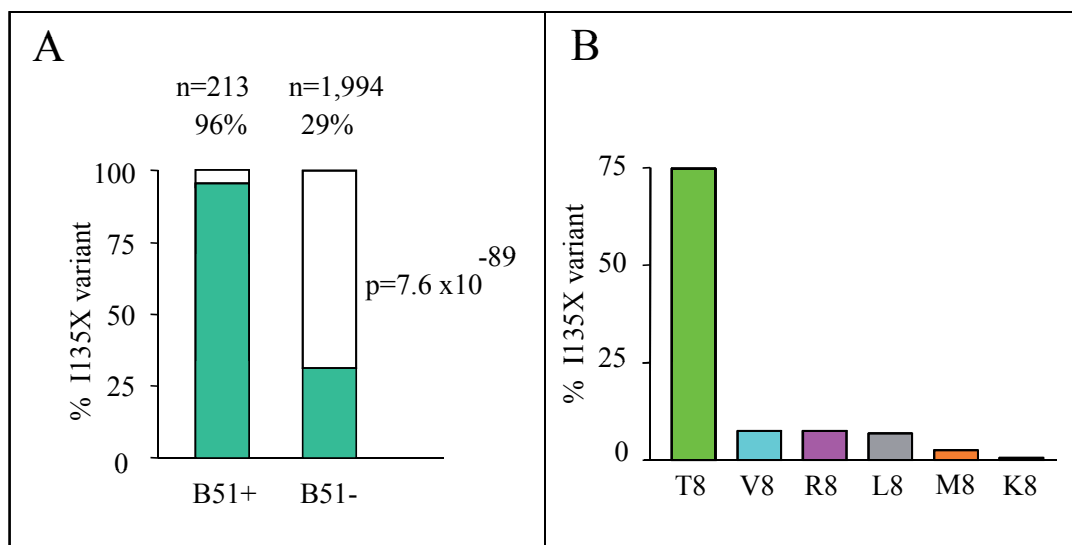


図3 HLA-B*51 陽性患者と HLA-B*51 陰性患者での Pol283 の 8 番目の変異の出現頻度とその種類の解析

A. 世界 9 か所のコホートの 2,207 人における HIV-1Pol283 エピトープの 8 番目の変異解析

B. 213 人の HLA-B*51 陽性感染者に見られた Pol283 エピトープの 8 番目の変異の種類

Reversion の例は数多く知られている¹⁸⁻²⁰. 例えば, HLA-B57 の Gag epitope である TW10 という 10-mer のエピトープのなかの T242N という変異は, HLA-B57 拘束性の

TW10 特異的な CTL により選択される. この変異を HIV が獲得すると, fitness が低下し増殖能が低下するため, むしろ感染者ではウイルス量が低下することが知られている.

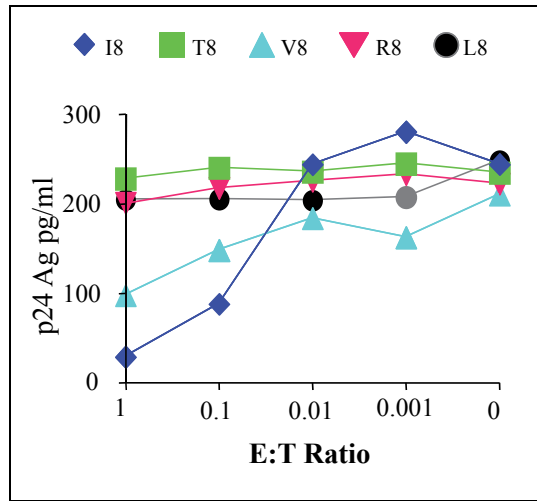


図4 Pol283 変異ウイルスにたいする Pol283 特異的 CTL の HIV 増殖抑制能
 Pol283 特異的 CTL の HIV 増殖抑制能を、4 つの変異 HIV 体 (T8: Pol283-8T, L8: Pol283-8L, R8: Pol283-8R, V8: Pol283-8V) と wild type (I8: Pol283-8I) に対して測定した。

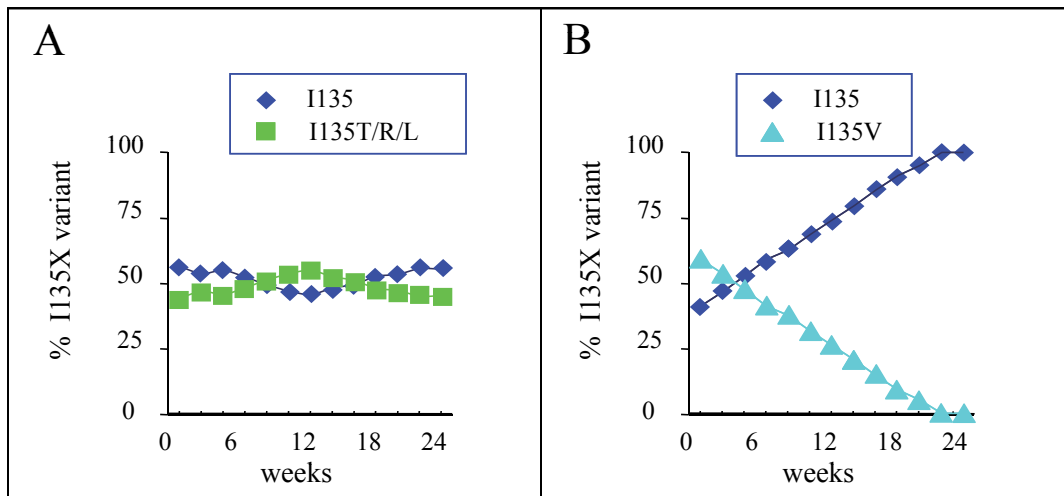


図5 Pol283 変異ウイルスの fitness 解析
 A. I135T/L/R(Pol283-8T, Pol283-8L, Pol283-8R)のいずれかの HIV 変異体と wild type(I135)との競合感染による増殖能の解析
 B. I135V(Pol283-8V,)の HIV 変異体と wild type(I135)との競合感染による増殖能の解析

この T242N という変異を持った HIV は、HLA-B57 を持っていない人に感染すると reversion を起こし、wild type のウイルスが再び増殖してくる。

この reversion は逃避変異中では限られた変異体に見られるもので、逃避変異ウイルスの多くは fitness が変わらないため、逃避変異体は集団に蓄積されると考えられます。その fitness は変わらないため集団に蓄積される例を紹介する。HLA-B*5101 により提示されるエピトープの一つである Pol283 (TAFPIPSI) を認識する CTL は、in vitro では

強い HIV 増殖抑制能をもっている (図2)²¹⁾。このため Pol283 エピトープ部位が wild type である HIV は体内で特異的 CTL のより効率的に排除され、この部位の逃避変異を持った HIV が選択されてくることが想定される。そこで世界9か所のコホートで HIV 感染者のこの部位の変異の出現を解析してみたところ²²⁾、これらのコホートの213人の HLA-B*5101 陽性者の96%に、Pol283 のエピトープの8番目に変異が見られた。一方、1994人の HLA-B*5101 陰性者の29%でも変異が見られたが、統計学的解析では $P=7.6 \times 10^{-89}$

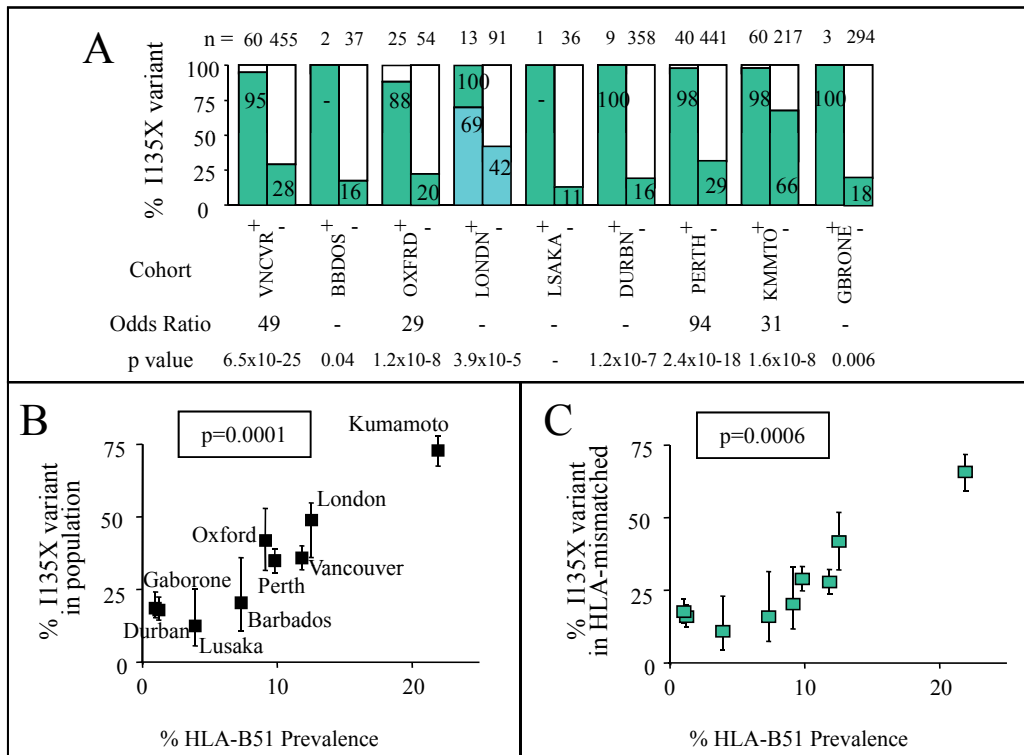


図 6 世界 9 か所のコホートにおける Pol283 の 8 番目の変異の解析

- A. 世界 9 か所のコホートでの Pol283 の 8 番目の変異出現
- B. 各コホートにおける Pol283 の 8 番目の変異出現率と HLA-B51 頻度との相関
- C. 各コホートの HLA-B51 陰性集団での Pol283 の 8 番目の変異出現率と HLA-B51 頻度との相関

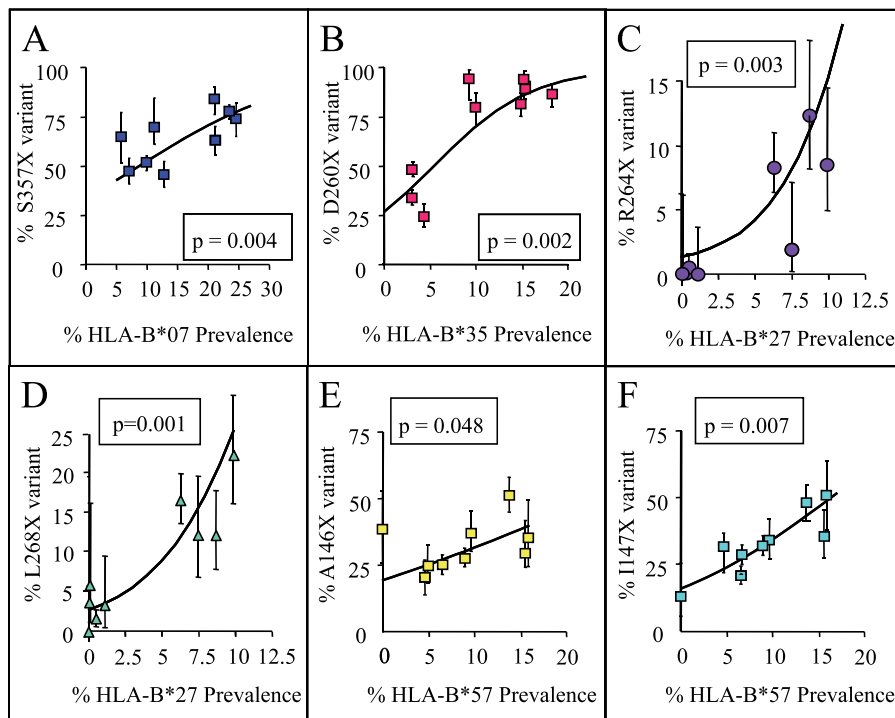


図 7 世界 9 か所のコホートにおける他の 6 つの CTL エピトープに見られる逃避変異の出現頻度と拘束 HLA 分子の頻度との相関解析

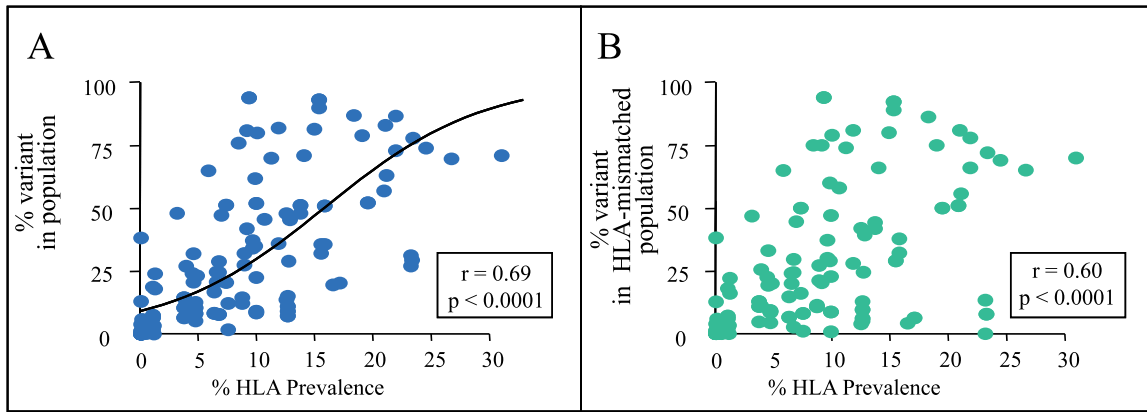


図8 世界9か所のコホートにおける14の逃避変異における変異出現率と各拘束HLAの頻度との相関
 A. コホート全体の変異出現率と拘束HLAの頻度との相関
 B. 拘束HLAを持っていない集団での変異出現率と拘束HLAの頻度との相関

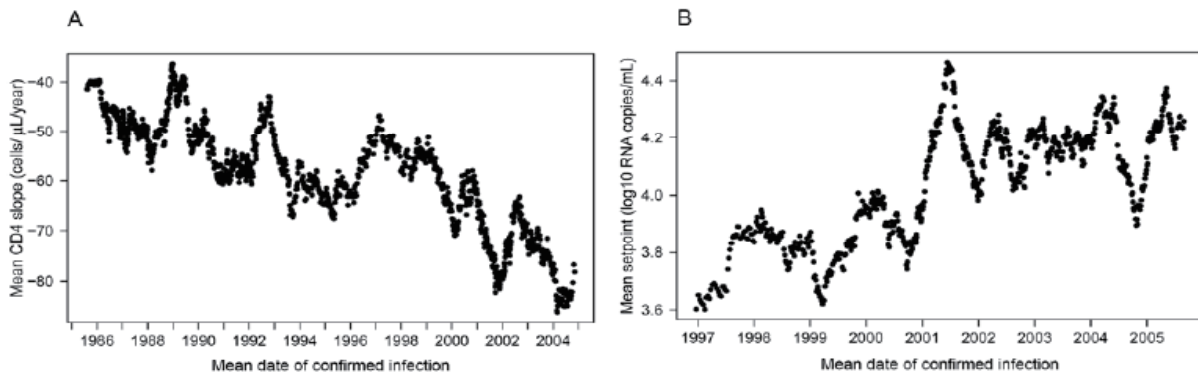


図9 イタリアのコホートにおける新規感染者のCD4およびHIVウイルス量の年次経過

と HLA-B*5101 陽性者と陰性者の間で強い有意差がみられ、HLA-B*5101 に相関した変異の選択がおきていること確認できた (図 3A)。日本の慢性 HIV 感染者でこの部位の変異の出現を解析したところ、60 人の HLA-B*5101 陽性者うちの 98 % でこのエピートプの 8 番目のアミノ酸に変異が見られた。一方、217 人の HLA-B*5101 陰性者 66 % でも変異が見られたが、統計学的解析で $P=1.6 \times 10^{-8}$ と強い有意差がみられ、HLA-B*5101 を持っている感染者ではこの変異が体内で選択されていると考えられた。このエピートプの 8 番目はワイルドタイプでは Ile ですが、変異の 8 割ほどは Thr になっており、他に Leu, Arg, Val などが少数であるが見られた (図 3B)。これらの 4 つの変異ウイルスのうち Val を除いた変異ウイルスに対して特異的 CTL はその増殖を抑制することができず (図 4)、この 3 つの変異は CTL からの逃避変異であることがわかった。この 3 つの逃避変異の fitness は低下していず (図 5)、reversion がおこらず集団に蓄積されると考えられた。実際世界中の 1994 人の HLA-B*5101 陰性者の 29 % でも変異が見られており、9 か所の

コホートで、各コホートの HLA-B51 の頻度と HLA-B51 を持っていない感染者のこのエピートプの変異の頻度との相関を解析したところ、強い相関がみられた (図 6)。このことから、この逃避変異は HLA-B*5101 の患者で選択され世界中で蓄積されていることが明らかになった。

同様の解析を reversion が起こらない他の逃避変異に関して解析した。HLA-B*07 拘束性エピートプ Gag 355-363(GPSHKARVL)の変異 S357X、HLA-B*35 拘束性エピートプ Gag 254-262 (PIIPVGDIIY)の変異 D260X、HLA-B27 拘束性エピートプ Gag 263-272 (KRWIILGLNK)の変異 R264X と L268X は、reversion が起こらない逃避変異として知られている。それぞれのコホートでの拘束 HLA 抗原の頻度とこれらの変異の出現頻度に強い相関がみられた (図 7)。一方、reversion が起こることが知られている 3 つの変異 (HLA-B*57 拘束性エピートプ Gag 147-155 : ISPTLNLAW の変異 I147X と A146X) に関して解析したところ、同様にそれぞれのコホートでの拘束 HLA 抗原の頻度と変異の出現頻度に強い相関がみられた (図 7)。これら

の変異を含めて、14の逃避変異をまとめて拘束HLA抗原の頻度と変異の出現頻度の解析を行ったところ、同様に強い相関がみられた(図8)。さらに5つのreversionが起こらないことが知られている変異と9つのreversionが起こらないことが知られている変異について、それぞれのコホートでの拘束HLA抗原の頻度と変異頻度を解析したところ、拘束HLA抗原の頻度と変異頻度に強い相関がみられた。reversionが起こる変異においてもこの相関性が見られるのは、reversionが起こるまでの時間がかかることがその主な理由と考えられる。このように拘束HLA抗原の頻度と変異頻度の集団解析から、逃避変異は世界中すべての地域で蓄積されてきていることが明らかになった。

5. 免疫系から逃避するように進化する HIV と ワクチン開発での問題点

このようにCTLや中和抗体により変異が選択されてくるため、たとえreversionを起こす変異があるとしても、感染が広がるにつれ、集団として免疫から逃避しやすいウイルスに進化したものが蓄積されてくることとなります。このため、以前と比べて最近HIVに感染した患者では、自らの免疫によるHIVの増殖の抑制がされにくく、臨床的にはエイズへの進行が進みやすいと考えられる。実際、最近報告された米国とイタリアのコホートでの研究では²³⁾、最近のHIV感染患者のウイルス量やCD4数は、以前と比べて悪くなってきていることが報告されている(図9)。このことから、免疫逃避するようなHIVに進化していることが明らかである。

これらのことはまた、HIVに対する免疫を誘導することによりHIVの感染を防ぐワクチン開発には大きな課題が提示されたことを意味している。すなわち今流行しているHIVは逃避変異を多く含んでいるため、逃避変異を含まない以前に流行していたHIV抗原をもとにした作製されたワクチンでは、これらの逃避変異を多く含んだHIVに対して有効な免疫が誘導できず、逃避変異HIVの感染を防ぐことができないと考えられるからです。このため変異性が少ないところを狙ったワクチン開発も現在進められており、これらのワクチン開発の効果がいかなるものか、興味を持たれるところです。

文 献

- 1) Koup, R. A., Safrit, J. T., Cao, Y., Andrews, C. A., McLeod, G., Borkowsky, W., Farthing, C., and Ho, D. D. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J. Virol.* 68: 4650-4655, 1994.
- 2) Borrow, P., Lewicki, H., Hahn, B., Shaw, G., and Oldstone, M. 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.
- 3) Schmitz, J. E., Kuroda, M. J., Santra, S., Sasseville, V. G., Simon, M. A., Lifton, M. A., Racz, P., Tenner-Racz, K., Dalesandro, M., Scallon, B. J., Ghayeb, J., Forman, M. A., Montefiori, D. C., Rieber, E. P., Letvin, N. L., and Reimann, K. A. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 283: 857-860, 1999.
- 4) Jin, X., Bauer, D. E., Tuttleton, S. E., Lewin, S., Gettie, A., Blanchard, J., Irwin, C. E., Safrit, J. T., Mittler, J., Weinberger, L., Kostrikis, L. G., Zhang, L., Perelson, A. S., and Ho, D. D. Dramatic rise in plasma viremia after CD8+ T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J. Exp. Med.* 189: 991-998 (1999).
- 5) Matano, T., Shibata, R., Siemon, C., Connors, M., Lane, H. C., and Martin M. A. 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.
- 6) Tsukamoto, T., Yuasa, M., Yamamoto, H., Kawada, M., Takeda, A., Igarashi, H., and Matano, T. Induction of CD8+ cells able to suppress CCR5-tropic simian immunodeficiency virus SIVmac239 replication by controlled infection of CXCR4-tropic simian-human immunodeficiency virus in vaccinated rhesus macaques. *J. Virol.* 81, 11640-11649, 2007.
- 7) Friedrich, T. C., Valentine, L. E., Yant, L. J., Rakasz, E. G., Piaskowski, S. M., Furlott, J. R., Weisgrau, K. L., Burwitz, B., May, G. E., León, E. J., Soma, T., Napoe, G., Capuano III, S. V., Wilson, N. A., and Watkins, D. I. Subdominant CD8+ T-cell responses are involved in durable control of AIDS virus replication. *J. Virol.* 81: 3465-3476, 2007.
- 8) Goulder, P. J. R., Brander, C., Tang, Y., Tremblay, C., Colbert R. A., Addo, M. M., Rosenberg, E. S., Nguyen, T., Allen, R., Trocha, A., Altfeld, M., He, S., Bunce, M., Funkhouser, R., Pelton, S. I., Burchett, S. K., McIntosh, K., Korber, B. T. M., and Walker, B. D. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature* 412: 334-338, 2001.
- 9) Moore, C. B., John, M., James, I. R., Christiansen, F. T., Witt, C. S., and Mallal, S. A. Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* 296: 1439-43, 2002.
- 10) Draenert, R., Gall, S. L., Pfafferott, K. J., Leslie, A. J., Chetty, P., Brander, C., Holmes, E. C., Chang, S. C., Feeney, M. E., Addo, M. M., Ruiz, L., Ramduth, D., Jeena, P., Altfeld, M., Thomas, S., Tang, Y., Verrill, C. L., Dixon, C., Prado, J. G., Kiepiela, P., Martinez-Picado, J., Walker, B. D., and Goulder, P. J. R. Immune selection for altered antigen processing leads to cytotoxic T lymphocyte escape in chronic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 199: 905-915, 2004.
- 11) Leslie, A. J., Kavanagh, D., Honeyborne, I., Pfafferott, K., Edwards, C., Pillay, T., Hilton, L., Thobakgale, C., Ramduth, D., Draenert, R., Gall, S. L., Luzzi, G., Edwards, A., Brander, C., Sewell, A. K., Moore, S.,

- Mullins, J., Moore, C., Mallal, S., Bhardwaj, N., Yusim, K., Phillips, R., Klenerman, P., Korber, B., Kiepiela, P., Walker, B., and Goulder, P. Transmission and accumulation of CTL escape variants drive negative associations between HIV polymorphisms and HLA. *J. Exp. Med.* 201, 891-902, 2005.
- 12) Bhattacharya, T., Daniels, M., Heckerman, D., Foley, B., Frahm, N., Kadie, C., Carlson, J., Yusim, K., McMahon, B., Gaschen, B., Mallal, S., Mullins, J. I., Nickle, D. C., Herbeck, J., Rousseau, C., Learn, G. H., Miura, T., Brander, C., Walker, B., and Korber, B. Founder effects in the assessment of HIV polymorphisms and HLA allele associations. *Science* 315:1583-6, 2007.
 - 13) Borrow, P., H. Lewicki, X. Wei, M. S. Horwitz, N. Pfeffer, H. Meyers, J. A. Nelson, J. E. Gairin, B. H. Hahn, M. B. Oldstone, and G. M. Shaw. Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nat. Med.* 3: 205-211, 1997.
 - 14) Goulder, P. J. R., Phillips R., E., Colbert, R. A., McAdam, S., Ogg, G., Nowak, M. A., Giangrande, P., Luzzi, G., Morgana, B., Edwards, A., McMichael, A. J., and Rowland-Jones, S. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nature Med.* 3: 212-217, 1997.
 - 15) Ammaranond, P., Zaunders, J., Satchell, C., Van Bockel, D., Cooper, D. A., Kelleher, A. D. A new variant cytotoxic T lymphocyte escape mutation in HLA.B27-positive individuals infected with HIV type 1. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 21: 395-397, 2005.
 - 16) Parren, P. W. H. I., Moore, J. P., Burton, D. R. & Sattentau, Q. J. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity. *AIDS* 13 (Suppl. A): S137-S162, 1999.
 - 17) Wei, X., Decker, J. M., Wang, S., Hui, H., Kappes, J. C., Wu, X., Salazar-Gonzalez, J. F., Salazar, M. G., Kilby, J. M., Saag, M. S., Komarova, N. L., Nowak, M. A., Hahn, B. H., Kwong, P. D., and Shaw, G. M. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 422: 307-312, 2003.
 - 18) Leslie, A. J., Pfafferott, K. J., Chetty, P., Draenert, R., Addo, M. M., Feeney, M., Tang, Y., Holmes, E. C., Allen, T., Prado, J. G., Altfeld, M., Brander, C., Dixon, C., Ramduth, D., Jeena, P., Thomas, S. A., St John, A., Roach, T. A., Kupfer, B., Luzzi, G., Edwards, A., Taylor, G., Lyall, H., Tudor-Williams, G., Novelli, V., Martinez-Picado, J., Kiepiela, P., Walker, B. D., and Goulder, P. J. R. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nature Med.* 10: 282-289, 2004.
 - 19) Martinez-Picado, J., Prado, J. G., Fry, E. E., Pfafferott, K., Leslie, A., Chetty, S., Thobakgale, C., Honeyborne, I., Crawford, H., Matthews, P., Pillay, T., Rousseau, C., Mullins, J. I., Brander, C., Walker, B. D., Stuart, D. I., Kiepiela, P., and Goulder, P. Fitness cost of escape mutations in p24 Gag in association with control of human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 80: 3617-3623, 2006.
 - 20) Crawford, H., Lumm, W., Leslie, A., Schaefer, M., Boeras, D., Prado, J. G., Tang, J., Farmer, P., Ndung'u, T., Lakhi, S., Gilmour, J., Goepfert, P., Walker, B. D., Kaslow, R., Mulenga, J., Allen, S., Goulder, P. J. R., and Hunter, E. Evolution of HLA-B 5703 hiv-1 escape mutations in HLA-B 5703-positive individuals and their transmission recipients. *J. Exp. Med.* 206:909-921, 2009.
 - 21) Tomiyama, H., Fujiwara, M., Oka, S., and Takiguchi, M. Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. *J. Immunol.* 174: 36-40, 2005.
 - 22) Kawashima, Y., Pfafferott, K., Frater, J., Matthews, P., Payne, R., Addo, M., Gatanaga, H., Fujiwara, M., Hachiya, A., Koizumi, H., Kuse, N., Oka, S., Duda, A., Prendergast, A., Crawford, H., Leslie, A., Brumme, Z., Brumme, C., Allen, T., Brander, C., Kaslow, R., Tang, J., Hunter, E., Allen, S., Mulenga, J., Branch, S., Roach, T., John, M., Mallal, S., Ogbu, A., Shapiro, R., Prado, J. G., Fidler, S., Weber, J., Pybus, O. G., Klenerman, P., Ndung'u, T., Phillips, R., Heckerman, D., Harrigan, P. R., Walker, B. D., Takiguchi, M., and Goulder, P. Adaptation of HIV-1 to Human Leukocyte Antigen class I. *Nature* 458: 641-645, 2009.
 - 23) Muller, V., Maggiolo, F., Suter, F., Ladisa, N., De Luca, A., Antinori, A., Sighinolfi, L., Quiros-Roldan, E., Carosi, G., and Torti, C. Increasing clinical virulence in two decades of the Italian HIV epidemic. *PLoS Pathogen* 5: e1000454, 2009.

Selection of HIV escape mutants by CTL and adaptation of HIV to HLA class I

Masafumi TAKIGUCHI

Division of Viral Immunology
Center for AIDS Research, Kumamoto University,
2-2-1 Honjo, Kumamoto

HIV-1-specific CTLs, which can kill HIV-1-infected cells, play an important role in control HIV-1 replication. There are growing evidences that they select HIV-1 escape mutations so that escape HIV-1 mutants become dominant in the donors. A recent study analyzing approximately 2800 HIV-1 infected individuals in 9 different cohorts demonstrated that HIV escape mutants accumulated in the cohorts, demonstrating strong evidence of HIV adaptation to HLA at a population level. This process of viral adaptation may dismantle the well-established HLA associations with control of HIV infection that are linked to the availability of key epitopes, and highlights the challenge for a vaccine to keep pace with the changing immunological landscape presented by HIV

