

6. HIV ワクチン開発への分析的・統合的視点

山本 浩之

国立感染症研究所エイズ研究センター

予防エイズワクチンは、免疫応答障害・持続感染成立の観点で最適化されたウイルスに対して逆に最適な適応免疫応答を惹起することが求められる。ゆえにその誘導パターンは、免疫系の元来のデザインに忠実なバランスの取れたものと大幅に異なった変則的な応答（群）の方が却って良い可能性もある。本稿では、多くの特徴をもつ感染病態依存性の T 細胞（細胞傷害性 T 細胞 / CD4 陽性 T 細胞）・B 細胞（中和抗体）応答を、ワクチン誘導にどのように反映させることで *in vivo* の HIV 制御が達されうるかを論じてゆく。

[1. 序論]

ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、及びその近縁種であるサル免疫不全ウイルス (SIV) は、それぞれヒト・旧世界サルにおいて侵入受容体 CD4 および CCR5 を発現する メモリー（抗原感作済）CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Th) に主に感染¹⁻²⁾ し、慢性持続感染成立を主因として後天性免疫不全症候群（エイズ）を引き起こすレトロウイルスである。このような *in vivo* 感染指向性を示すウイルスは主なヒト感染では他に例がなく、現況に至ってはもはや経験的事実として、「予防ワクチンの開発が困難な病原体」であることは衆目の一致するところといえる。通常の HIV/SIV 感染経過においては、宿主の適応免疫応答は不完全ながら惹起されるもののウイルス排除には至らない。それに根ざし、他の感染症に奏功した予防ワクチンの手法はよほどの工夫がない限り有効性を示さない。即ち、予防エイズワクチン設計には思考の転換が要求され続けている。

抗 HIV 薬多剤治療の基本型が見出され、エイズ死亡率低下が先進地域における治療奏功の指標として確立された

現在でも、HIV 感染・伝播、エイズ発症阻止に資する予防エイズワクチンの必要性は自明であろう。その社会的位置付けは他稿に譲り、本稿では意義が重要視されながら未完成であるエイズワクチンの設計思想を論ずる。

対象感染症が何であろうが、予防ワクチンは原則論として「何を」(エフェクター)「どのような手法で」(デリバリー)誘導するかが焦点であり、*in vivo* では両者はまた密に関連する。誘導するエフェクターの種類は（抗原デリバリー様式によらず）巨視的には T 細胞・B 細胞性免疫に限られてくるので、ここではエフェクター側から括って個々の誘導にまつわる特性を項目ごとに説明し、一部臨床試験と筆者の視点を概説してゆく。

[2. ワクチン誘導因子ごとの進捗]

A. 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 誘導

HIV/SIV 自然感染経過においては、大半の場合不完全ではあるが CTL 応答が感染初期から慢性期にわたってウイルス排除に中心的な役割を果たす³⁾。宿主 CTL 群によるウイルス複製抑制の水準は MHC クラス I 分子群多型 (アレル及びその組合せのハプロタイプ) 依存性であって実幅が広く [Quasi-equilibrium, 「バラつきをもつ平衡」と表現された (Picker LJ)], 高いウイルス量で比較的早期にエイズ発症に至る群 (Rapid progressor, RP), 通常のウイルス量とエイズ進行を示す群 (Conventional progressor, CP), またヒト HIV-1 感染では全体の 1% 程度であるがウイルス複製を著明に抑制しエイズ発症遅延を認める群 (Elite controller, EC) に大別される。大まかには、EC では誘導される CTL のレパトワが有利で、RP では不利であ

連絡先

〒 208-0011

東京都武蔵村山市学園 4-7-1

国立感染症研究所エイズ研究センター

TEL: 042-848-7154

FAX: 042-848-7155

E-mail: hiyamamoto-tky@umin.ac.jp

ることが認められる⁴⁾。

現在までに経験的に見出された HIV/SIV 複製抑制の原則は、

- ・「構造上変異しにくい、変異すると病原性低下を伴う領域のエピトープに特異的なCTLほど有効」
- ・「有効なエピトープ特異的CTLの総和（量 x 質）が、体内ウイルス量の制御と相関する」

この2点が中心的といえ、前者の代表格が Gag カプシド (CA) 領域エピトープ特異的 CTL である⁵⁻⁶⁾。高病原性 SIV 感染サルエイズモデルを主体に CTL 誘導型ワクチンは試験結果がもっとも蓄積してきており、自然感染における上記傾向を踏まえて誘導形式に区分し概説する。

1. 弱毒生ワクチン

＞病原性蛋白（特に Nef）の削除により、CTL 中心に細胞性免疫を高水準に誘導する

Nef は、感染細胞における CD4・MHC クラス I 発現低下を主とした高度の細胞動態・免疫攪乱を来す病原性蛋白である。Nef 欠失 SIV サル感染の病態はエイズ発症の欠如（「弱毒化」）に代表され、Nef 欠失 HIV ヒト感染と非常によく一致し以下のような知見が認められている⁷⁻⁸⁾。

1. Homologous もしくはそれに準ずるチャレンジ（攻撃感染）株への防御効果は高い⁹⁾。
2. 同様の効果は、感染指向性が異なるキメラ SHIV を予防ワクチンで制御させることで代替できる¹⁰⁾。
3. CTL は高水準でリンパ節主体に全身性に誘導され、弱毒株・チャレンジ株制御に中心的な役割を果たす⁷⁾。弱毒株が残存する感染コンパートメントは、（組織構築上）CTL にとっての免疫疎界である二次リンパ節中の濾胞 CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Follicular helper CD4⁺ T cell, T_{FH}) 存在領域であることも見出されている¹¹⁻¹²⁾。
4. ウイルス特異的 Th の性質も特徴的となり、感染細胞殺傷能を高度に呈する集団が出現する¹³⁾。
5. 誘導される抗 HIV/SIV 抗体には基本的に中和能はなく、一方で結合抗体価は高い¹⁴⁾。Nef 欠失弱毒株の特性として、削除した Nef と Env 蛋白 C 末端翻訳枠が重なることもあるいは関与して、Env gp41 結合非中和抗体が粘膜面に集積する (Haase AT, 12th AIFII 2013)。弱毒生ワクチンは狭義の感染阻止を示すわけではなく、感染成立直後のエフェクターメモリー (EM-) CTL を主体とした急速な感染細胞排除を基調とする防御効果を示す。野生株 SIV 感染早期 (Day 4-7) に腸管リンパ節で最初期の CTL 応答が局所ウイルス複製に量的に凌駕されるという結果¹⁵⁾を対照すると、これらの非中和抗体がチャレンジ株侵入直後の最初期 CTL 応答の直接的促進、あるいは誘導までの律速効果を呈している可能性（他感染症では律速傾向¹⁶⁾が生じうる）も考慮される。ただし CD20 陽性 B 細胞枯渇試験を行った場合にチャレンジ株

制御に影響を示さなかった (Schmitz JE, Keystone Symposia 2009) ことから抗体応答の寄与の解釈には慎重を要することも事実である。

6. 感染株とワクチン株の組換えによる病原性回復、それによる急速な制御破綻が生じうることも知られており、現時点では運用は困難と目されている¹⁷⁾。その一段根源的な理由としては、ワクチン株自体のウイルス量が低値ながら制御しきれない（現時点では事前予想が不能である）ことも挙げられる。ただ解析系は重要な知見をもたらしており、今後とも寄与するところは大きい。次のテーマとしては、防御効果を示す際の CTL 抗原レパトワの特性などが挙げられよう。例えば弱毒 SIV 株の作製には Nef 蛋白の欠失が現状では必須だが、それは Nef 特異的 CTL 以外に CTL 応答を偏移させることも自動的に意味する。転じて、どのウイルス蛋白の削除に関しても病原性の減弱と CTL 誘導の削除はワンセットであり、その *in vivo* 感染防御における全体としての最適な設計は、MHC クラス I 多型を絡めた場合に束一に議論できるのかを含めて興味深い問題である。

2. エフェクターメモリー (EM-) CTL 誘導型（持続感染ベクター）ワクチン

＞抗ベータヘルペスウイルス CTL 応答の図式に持ち込む

1. 組換えサイトメガロウイルス (CMV) を複製型ベクターとして SIV 抗原を搭載する手法で、非定型的 (non-classical) な CD8 陽性・MHC クラス II 拘束性の CTL が高率に誘導され、さらに標的エピトープ増多・広汎化を伴ってウイルス感染成立のほぼ完全な阻止を呈するケースがある¹⁸⁻²⁰⁾。
2. この際、SIV 抗原同様の抗原提示を経るはずの CMV ベクター由来抗原に対する特異的 CTL 応答によって CMV 自体の複製制御ができていないことは重要な事実であり、加えてチャレンジ SIV 感染成立阻止の可否を決定する因子も同定されていないことから、更なる解析が期待される。
3. ベクターの性質上、免疫過剰活性化や CMV ベクター自体の存在による晩発性リンパ腫を来す可能性は想定され、その予後とエイズ発症阻止とのトレードオフについては解析が待たれる。

3. セントラルメモリー (CM-) CTL 誘導型（一過性感染ベクター）ワクチン

＞遺伝多型に基づく CTL 誘導優位性を踏まえ、必要な反応を enrich し、不要な反応を削る

原則的に HIV/SIV 抗原の一部を発現する別の微生物ベクターの一過性複製を宿主に制御させ、HIV/SIV 特異的 セントラルメモリー (CM-) CTL を形成する。本ワクチン様式の場合、CM-CTL の二次応答による制御を見込む

基本設定・条件

ウイルス抗原遺伝子 CTLエピトープ(丸)	G		P		E		N	
	SW9							
ウイルス抑制能(抗原提示量含む相対値)※	100	70	50	40	20	70		
拘束MHCクラスアレル(略号)	X	Y	Y	Z	W	X		
全MHCアレル間の提示比率	20%	10%	10%	10%	60%			

- ・ワクチンによる抑制能向上:1.5倍(一定値)
- ・エピトープ間の同一アレル内競合:等倍(均等に提示)
- ・非ワクチン由来CTL:拘束アレルが異なるもののみ独立して競合、全体の10%(ワクチン:非ワクチン=9:1)として加重平均



急性期防御効果の相対値

自然感染	$(100+70)/2 \times 0.2 + (70+50)/2 \times 0.1 + 40 \times 0.1 + 20 \times 0.6 = 39$
G-Vac	$(100 \times 0.2 + 70 \times 0.1)/0.3 \times 1.5 \times 0.9 + (40 \times 0.1 + 20 \times 0.6)/0.7 \times 0.1 = 123.78$
G+P-Vac	$[100 \times 0.2 + (70+50)/2 \times 0.1 + 40 \times 0.1]/0.4 \times 1.5 \times 0.9 + 20 \times 0.1 = 103.25$
G+P+E+N-Vac	(自然感染時の相対値) $\times 1.5 = 58.5$
SW9単独Vac	$100 \times 1.5 \times 0.9 + [(70+50)/2 \times 0.1 + 40 \times 0.1 + 20 \times 0.6]/0.8 \times 0.1 = 137.75$

防御効果 vs ワクチン抗原数

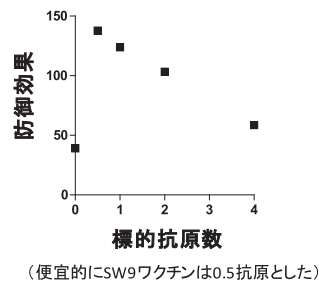


図1 セントラルメモリー CTL 誘導型予防エイズワクチンにおける抗原選択と制御の簡易モデル例

※で示した相対値である HIV (SIV) 複製抑制能は、基本的には項目冒頭で記したとおり、純ウイルス学的因子(変異しにくい=変異がウイルス複製に不利な構造領域か、感染細胞における MHC クラス I 抗原提示量、T 細胞受容体との結合性が高い=殺傷能の高いクロナタイプ選択を促す配列か)で決定される。各個の値が、図示した免疫学的な制約を経て総和としての *in vivo* 複製抑制能としてアウトプットされ、それに最も直接的に逆比例するのが血中ウイルス RNA 量などである。その簡易モデル例を上記に示した。簡便のため、①ワクチン誘導二次応答の効率、②同じ拘束アレルのエピトープ間での競合、③感染急性期のワクチン抗原:非ワクチン抗原特異的 CTL 応答の全体の比率を一定値として換算した。ワクチン抗原の数を増やすにつれて、防御効果の減少に注目されたい。感覚的に(離散的に)カウントする「手数」(この場合、インプット抗原数)の増加が、ワクチン有効性の増加と単比例し得ない可能性を典型的に表す。本稿では言及しないが、エスケープ変異選択の可能性は純ウイルス学的因子(エピトープ付近の構造的制約)に加え、初期ウイルス量削減率、誘導される CTL の総種類などに依存し二次性に変化し、それによる制御の攪乱は非常に動的である。(Yamamoto H, in preparation).

ため、チャレンジ株の感染阻止に至ることはなく初期感染は成立するが、その後体内ウイルス量制御を呈してゆく(non-sterile control)。制御の指標は、ウイルス量を検出下限以下までに抑制し続けることによるエイズ発症阻止である。これまでに最も多量のバクターが試されており、実

現性を含めて現状で最も有望視されている。搭載するウイルス抗原の種類に依存しつつ、基本的には冒頭に述べた、元来の MHC クラス I 多型に依存した複製抑制傾向を強める事が認められている^{6,21-23}。

CM-CTL 誘導型ワクチン手法は、インプットした抗原

中において、宿主元来の immunodominance (誘導優位性: MHC アレル群の発現パターンによる各個の CTL 誘導の優先度, ヒエラルキー) が変化することがないワクチン手法である。当初は多くの報告で多数の HIV/SIV 抗原を同時コードしたのに対し、近年ではインプット抗原選択の方法が成否に影響することが重要視されている²⁴⁾。その骨子は項目冒頭に掲げた通り、「必要な反応を enrich し、不要な反応を削る」という組合せ論的な考え方である (図 1)。必要・不要は、この場合 *in vivo* における複製抑制能の高低と大まかに対応する。この考え方が求められるのは、一度に惹起できる CTL 応答の総種類・レベルに (他サブセットとの相互作用の競合などを含めた) 制限があることに由来する。また、各エピトープ特異応答の存在比率も大動物ほど一般に低く、モデル動物でいえば LCMV (マウス網脈絡膜炎ウイルス) 持続感染マウスより SIV 持続感染サルで本傾向はよりヒト HIV-1 感染に近い形で描出される。筆者の所属研究室では、Gag 特異的 CM-CTL を誘導した場合に高率に SIV 複製制御アカゲサル個体を生ずることを確立したセンダイウイルス (SeV) ベクターワクチンモデル^{6, 25-27)} を用い、ワクチン時の同一ウイルス抗原「内」での CTL エピトープ選択²⁸⁾、ウイルス抗原「間」での CTL エピトープ選択²⁹⁻³⁰⁾ (特に、抑制能の高いサブドミナント CTL の優先誘導)、単独エピトープワクチン手法³¹⁾ による SIV 制御の質的变化をそれぞれ解析している。

B. Th 誘導

自然感染においてウイルス制御に明らかな役割を果たす CTL とは異なり、Th は CCR5 陽性メモリー分画が感染標的ともなりうるため、HIV/SIV 感染における Th の位置付けははまだ確定していない。従って Th 誘導型ワクチン設計を意図する場合、大まかには

- ・誘導による HIV 感染の増悪をいかに惹起しないか
- ・CTL 誘導及び中和抗体誘導とのカップリングの妥当性の検証

この 2 点が重要となる。

Th 誘導：感染抑制性か促進性か

本論点に関する重要な報告としては、中和能のない Env 特異抗体と Env 特異的 Th の組合せをワクチン予防誘導した際に、元来制御される傾向であった SIVsmE660 株アカゲサル感染が高度に増悪したという例示が挙げられる³²⁾。また HIV/SIV 特異的 Th に関しては抗原特異性、サブセット (Th1, Th2, Treg, Th17, Th9 等) の位置付けもきわめて複雑で、それぞれの感染感受性も明らかとなっておらず、CTL に類した明確な傾向がないのが興味深い点となっている。

抗原特異性の相関解析としては、Gag を主とする特異的 Th レベルの維持が血中ウイルス量と逆相関することが年

代にまたがって報告されている³³⁻³⁴⁾。これらの報告では抗原特異的 Th の *ex vivo* 機能解析に増殖能 (BrdU 取込み) や各種炎症性サイトカイン産生などを用いているが、原因・結果の区別を一意に可能とはせず、*in vivo* における寄与の最適な指標はまだ存在しない。これと関わる形で、防御と相関する Th 中の亜集団それぞれの寄与度も明らかとはなっていないが、二つの示唆的な報告がある。

1. HIV 抗原非特異的 Th に関する報告ではあるが、CCR5 (HIV/SIV 侵入受容体) リガンドである β -ケモカイン (CCL4/MIP-1 β) を高発現する CMV 特異的 Th は HIV 感染慢性期に残存率が高い示唆がある³⁵⁾。当該水準が体内ウイルス量と逆相関するかは明らかでなく、EM-CTL 誘導の項で述べた通り抗 CMV 応答固有の性質も反映されている可能性もあり、標的として相対的に防御されるという見かけ上の結果とのあいだに乖離が生じうる。即ち「保護されるが HIV 感染防御に寄与するとは限らない」Th 亜集団 (“protected but not protective correlate”) である可能性がある。この先、防御相関因子として報告されてゆく HIV 特異的 Th についても、解析時に類似する観点を持つことは大切と思われる。
2. もう一つ重要な因子は、先に述べた細胞傷害性 Th (顆粒放出関連因子陽性で感染細胞排除能をもつ killer CD4) である。この存在は、病態依存性ではあるもののセットポイントウイルス量の \log 程度の低下を来すことが報告され³⁶⁾、明らかに HIV 制御の正相関因子となっている。但しこの集団は弱毒生ワクチン制御¹³⁾、あるいは elite controller における CD8 陽性細胞枯渇試験³⁷⁻³⁸⁾ 下などの特殊な制御条件で増多してくる場合も多く、通常の HIV 感染下で誘導された類似エフェクター³⁹⁾ とどのように統一して説明されるかは明らかではない。また CTL 誘導との関連性は不明だが解析対象となりうる。

CTL 誘導と Th 誘導のカップリング

通常の抗ウイルス免疫応答において、最適な二次性 CTL 応答 (/メモリー形成) には Th の機能的な補助が必須とされる⁴⁰⁾。しかし冒頭に述べた通り、ウイルス特異的 Th 集団は優先的に感染標的とされることが計画的治療中断 (STI) 施行 HIV 感染者の解析等から示されており⁴¹⁾、このパラドックスをどう克服するかは予防エイズワクチン開発の一つの重要な課題であると考えられる。

単独 CTL エピトープワクチンは、先述した CTL 誘導の immunodominance の活用に加え、CTL 誘導期の不要なウイルス特異的 Th 集団のカップリング除去 (搭載ベクター由来の非ウイルス抗原特異的 Th による代替) も兼ねる手段となる。筆者の所属研究室では、単独エピトープワクチン時に SeV ベクター抗原特異的 Th にワクチン誘導期の CTL 補助を担保させた場合、SIV 初期制御の質が向上する可能性を報告している³¹⁾。一方ワクチン誘導期に全 Th

を枯渇させると、CTL 補助機能自体が損なわれるため SIV チャレンジ後の制御が増悪するという報告も存在し⁴²⁾、特異的 Th 誘導の感染標的としての解釈は CTL の有効性とある程度不可分である可能性も高い。

中和抗体誘導と Th 誘導のカップリング

機能的には (中和) 抗体誘導に直結すると思われる二次リンパ節 T_{FH} 誘導に関しては、その中分化・活性化状態である性質とよく一致して局所急性ウイルス感染や初誘導時に抗体誘導との直接的連関が認められる一方⁴³⁾、高度の持続炎症状態であるエイズウイルス感染において同様かは興味深い点である。HIV/SIV 感染慢性期における T_{FH} の増多は近年報告されており⁴⁴⁻⁴⁵⁾、それらが非感染時と比べて B 細胞補助機能異常を呈している報告⁴⁶⁾ と併せると、HIV/SIV 抗体誘導障害への関与は多くが未解明と言える。B 細胞補助機能に即して評価したものとして、以下の知見がある。

1. IL-21 主体の CSR/SHM 促進作用が B 細胞補助の主であることが IL-2 受容体共通 γ 鎖多型のヒト原発性免疫不全症候群 (PID) の初のコホートで見出されている⁴⁷⁾。
2. IL-21 の作用は B 細胞に対し固有 (intrinsic: Th など他のサブセットが関与せず直接的) である⁴⁸⁾。
3. IL-21 産生 CD3 陽性 T 細胞集団さえ代替・担保されれば CXCR5 ノックアウト骨髄再構成マウスで T_{FH} が必須ではないことが証明されている⁴⁹⁾。
4. IL-21 産生 Th 集団は末梢血でも SIV 感染初期から充分保たれ、抗 SIV 特異抗体産生期に完全な枯渇を示さない⁵⁰⁾ (筆者ら)。
5. 形質細胞 (B 細胞終分化集団) の分化障害は負のフィードバック様に T_{FH} 分化の偏移を来しうる⁵¹⁾。
6. 根源的には、各 HIV 中和抗体の胸腺依存性 (当該 B 細胞クローンが Th 依存的に誘導されるか) が予測不能である。

以上を鑑みると、Th (/T_{FH}) 誘導促進が中和抗体誘導にワクチン設計で直結する可能性については、有力である一方、詳細な解明はまだ先と思われる。大規模コホートにおいて T_{FH} と対応する末梢血 PD-1 陽性 CXCR3 陰性 CXCR5 陽性 Th 集団 (の全 CXCR5 陽性 Th 中の割合) が bNAb 高誘導群・低誘導群の間で若干の有意差を呈する知見が最近得られている⁵²⁾ が、これもその基盤となる病態の解明に基づくものではなく、追加解析が待たれる段階である。また特異的 Th は、MHC クラス II 抗原特異的である定義の通り、可溶性抗原 (蛋白ブースト・組換えベクター感染等) で誘導されるのが判っている一方で抗原ごとの誘導の特徴が (量的な優劣以上には) 明らかではなく、解析時には特異抗体自体の出現による Th 抗原提示亢進に由来したデータ交絡を意識する必要がある。またワクチン誘導を試みる場合にはサブセット系統単位でなかなか制御が困

難であるのが現状で、その基礎解析も含め今後の進展が期待される。

C. 中和抗体誘導

HIV/SIV 感染において、中和抗体誘導は CTL と並び本来ウイルス排除に最も中心的な働きを担うべきエフェクターだが、感染急性期において誘導が欠失している⁵³⁾。感染前に充分量を受動免疫すれば狭義の感染成立阻止を示し⁵⁴⁻⁵⁶⁾、筆者らの研究では感染急性期に受動免疫するとセットポイント期ウイルス量制御を示す⁵⁷⁾ ことから中和抗体の *in vivo* 防御効果は多大であり、いまだ手法が見出されないワクチン誘導を目指した基礎研究が進んでいる段階である。過去 15 年間の基本的な方向性としては、

- ・広汎な中和能をもつ HIV 中和抗体 (bNAb) の単離、および HIV エンベロープと併せた構造学的解析
- ・中和抗体のサル受動免疫試験による *in vivo* 防御効果の解析

が解析の柱となってきた。各々を進展させた向こう 5-10 年の中心テーマとしては、

- ・bNAb の配列の系統的 (遺伝学的) な解析, 中和エpiteープの自己反応性および germline 抗体レパトワの壁の克服に基づく Env 抗原デザイン
- ・各種プロトタイプワクチンによる交差反応性 HIV 中和抗体の誘導の企図, 抗体エフェクター機能 (防御機序) の解析

が重要で、これらに加え各個の context-dependent な中和抗体誘導からいかに規則性を見出すかが課題となってゆくと思われる。

構造

HIV 中和抗体の研究は、他の急性感染症に対し奏功した従来型の蛋白抗原 (サブユニット) ワクチン単独による誘導が困難なことが明らかとなった 1990 年代中盤より基盤的な研究へと一旦シフトし、HIV エンベロープ蛋白自体⁵⁸⁾、および広汎な臨床株中和スペクトルをもつ中和抗体 (broadly neutralizing antibody: bNAb) の単離⁵⁹⁾ とその構造学的解析⁶⁰⁾ を要として進展してきた。2000 年代には、数々の特殊なエpiteープに結合する bNAb が次々と単離され、その集合知として HIV エンベロープの中和抵抗性が逆引き的に判明してきたのが大きな収穫と言える。bNAb の多くは CD4 結合領域^{59, 61)} [b12, VRC01], V1/V2 高次構造⁶²⁾ [PG9, PG16], gp41⁶³⁻⁶⁴⁾ [2F5, 4E10], あるいは糖鎖修飾構造⁶⁵⁾ [2G12] などの Env 蛋白構造に、場合によっては長大な可変領域 (CDR3) を用いて結合する。

これらの知見を踏まえ近年では、これらの bNAb の遺伝学的 (配列的) な成立を時系列に網羅解析することが課題と捉えられている。構造解析と次世代シーケンス解析を組み合せ、代表的な bNAb である VRC01 の出現時系列

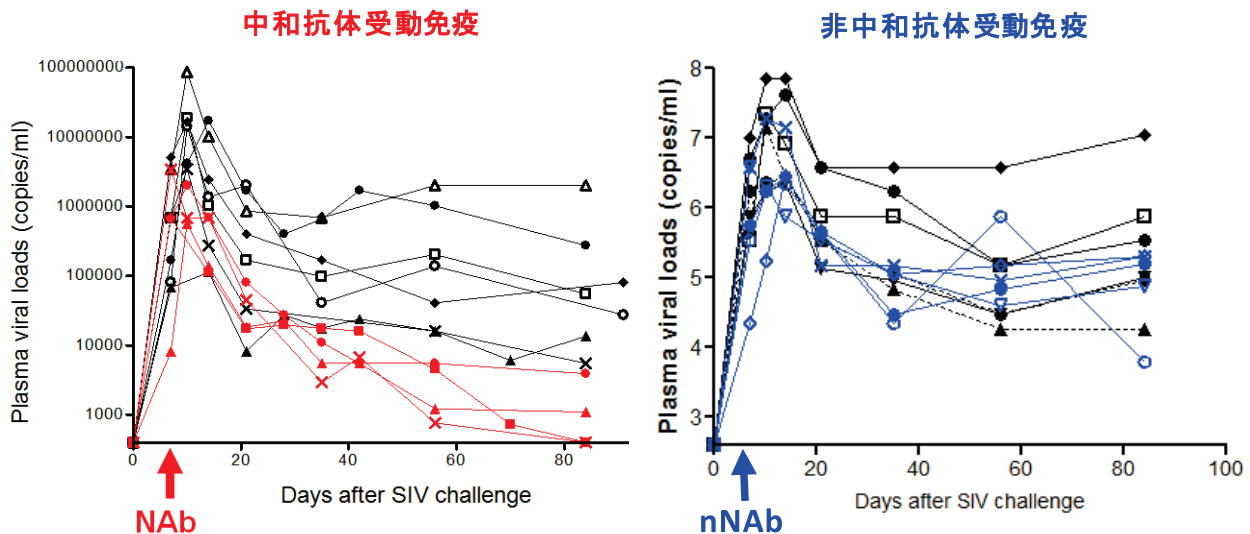


図2 SIV 感染急性期における中和抗体および非中和抗体受動免疫によるウイルス制御経過

SIV 感染後7日目に sub-sterile 量（感染阻止を呈さない体内濃度）の抗 SIV ポリクローナル中和抗体を受動免疫すると、樹状細胞へのウイルス取り込み亢進に引き続く細胞性免疫誘導の促進を呈し、感染後12週程度の平衡期（セットポイント）血中ウイルス量の著明な制御を認める（左、赤線：Yamamoto H et al, 2007 modified）。これに対し、ウイルス粒子結合能を示し、*in vitro* における高度の細胞依存性ウイルス複製抑制（ADCVI）能を有しつつ中和能をもたない抗 SIV 非・中和抗体を受動免疫すると、細胞性免疫との協調作用（synergy）によるセットポイント期制御を認めない（右、青線：Nakane T et al and Yamamoto H, 2013 modified）。即ち、後者では *in vitro* と *in vivo* の感染防御能に著明な乖離を認める。

を描出した報告⁶⁶⁾も出ており、他の bNAb に関しても抗体単位での確率論的な起源（stochastic ontogeny）が描出されてゆくことが今後も見込まれる。並行し最近では b12 や 4E10 などの bNAb の B 細胞受容体（BCR）ノックインマウスの作製が報告され⁶⁷⁾ それらの抗原投与への反応性を評価していくことで germline 抗体への依拠（初期配列への依存）がどの程度期待できるか、また自己反応性（+負の選択・除去）がどの程度か、などが課題となっていまうる。

また HIV 中和抗体全般の情報学的な成果として、大規模パネルアッセイの整備⁶⁸⁾によって患者血中ウイルスの Env 変異のプロファイルと標的エピトープの概ねの対応が把握されるようになり⁶⁹⁾、患者ごとに選択圧を呈した交差反応性の HIV 中和抗体の（個々及び群単位での）存在頻度が包括的に測定できる見込みが立ってきている。感染後期（1-4年）のプロファイルを追うことをどのように予防的な HIV 中和抗体誘導に結び付けてゆくのかは課題であるが、今でも明らかな利点を挙げるとすれば、各々の中和抗体の出現経過が判明することが、誘導の生じやすさの定量化に寄与することである。

以上を基に近年では一種の原点回帰となるような形で、抗原 Env 蛋白自体を bNAb 仕様に適切に設計して反復投与することにより、bNAb の出現過程それ自体を（ワクチン誘導の過程で100回程度の体細胞性突然変異を重ねさせ

る規模で）再現することも提唱されている（Haynes BF, Keystone Symposia 2013）。

機能（防御機序）

一方、中和抗体の *in vivo* における防御機序としては、*in vitro* 単位で検出されるものと *in vivo* で検出される機構の乖離を考慮してゆく必要がある。

感染成立前に存在する中和抗体による狭義の感染成立阻止には、Fc 依存性の細胞依存性ウイルス複製抑制能（ADCVI：NK 細胞集団による MHC クラス I 非依存性の感染細胞排除促進能）が関与する可能性が中和抗体クローン依存性ながら示唆されている^{56,70)}。また筆者らが描出した感染急性期受動免疫による non-sterile な SIV 制御⁵⁷⁾では、樹状細胞への中和抗体-ウイルス複合体 Fc 依存的取込み亢進を介した細胞性免疫誘導の促進⁷¹⁻⁷³⁾が中心的な防御機構である可能性が示唆されている。これらはいずれも中和抗体の狭義のウイルス殺傷能（粒子に結合し不活化する能力）以外の Fc 領域エフェクター機能が中和能と協調的に作用することを示唆したものである。

エフェクター機能の詳細な解析の一例として、HIV 特異抗体 Fc 領域の糖鎖修飾の偏移パターン⁷⁴⁾なども報告されている。なお受動免疫実験を行った場合、中和能を有さないが ADCVI 能などを有する抗 HIV/SIV 抗体の *in vivo* 感染抑制能は非常に限定的であることが感染前受動

免疫⁷⁵⁾、感染後受動免疫⁷⁶⁾(筆者ら)いずれに関しても判明しており(図2)、中和能がHIV/SIV抗体による*in vivo* 防御効果の最大の駆動力であることは比較的確かと思われる。それは「Thを守りながら最適な何らかの細胞性免疫を誘導する」ことがいずれの時期においても防御機序の要であることも意味する。

また中和抗体誘導の試みへのもう一つの伏線として、「エイズウイルス自然感染経過における中和抗体誘導阻害の主要因子が何か」が関わる可能性がある。筆者自身はcognate B細胞に促進性に相互作用するTh等のエフェクターの解析とは視点を換え、「先行する宿主応答ないしその阻害の共通項は何か」という角度から解析を行っている。

[3. ヒト臨床試験の概観]

Step Study (Merck社) :

使用ワクチンはHIV clade B中心のGag・Pol・Nef発現アデノウイルス血清型5(Ad5)であり、実施根拠の一つは2001年のサル急性エイズモデルにおけるワクチン試験である⁷⁷⁾。高い複製抑制能を示すCTLを拘束するMHCアレル(Mamu-A*01)の共有群で、トロピズムの異なる組換えサルエイズウイルス(CXCR4陽性ナイーブCD4陽性T細胞に感染する)SHIV89.6P株を制御した結果の再現に期待した。しかしCTL誘導で有利とは限らない集団への、CCR5陽性メモリーCD4陽性T細胞指向性のHIVに対しては有効性を示さず、逆にAd5抗体陽性者においては接種群でのHIV感染者頻度の向上を呈し中止された⁷⁸⁻⁷⁹⁾。防御失敗(増悪)の説明の試みとして、抗体-抗原複合体の樹状細胞取込みによるアデノウイルス特異的Th増多とその感染標的化が提唱された⁸⁰⁾が、それ単独ではウイルスベクターそのものの特徴に則った説明とはなっておらず、必要に応じた再解析が待たれる。抗ベクター既存免疫の解析の重要性を論点として提示した点で、一定以上の意義を果たしたことも事実と言える。

RV144 (タイ保健省/MHRP/NIH) :

使用ワクチンシステムはHIV Gag (clade B)・Pol・Env (clade B/E)発現・非複製型トリボックス(カナリア痘ALVAC)ウイルスベクターとclade E Env gp120サブユニットワクチンを組み合わせたプライム・ブーストワクチンである。サルエイズモデルにてSIV複製抑制効果が認められなかった系⁸¹⁾ではあるが、タイにおける臨床試験第III相にて、著効ではなく限定的であるものの30%程度の感染率低下の示唆を認めた⁸²⁾。Env V1/V2領域を標的とする低力価の中和抗体が感染率低下の要因と目されている⁸³⁻⁸⁴⁾。地域単位(ウイルス株多様性が限定的)のコホート規模に対し、一定以上の免疫スペクトラム(中和抗体を含む複数のエフェクター)が感染伝播の阻止に寄与し得る可能性が初めて示唆されたということであり、この点が最も教訓的

と言える。類似手法でも本試験程度の奏功が期待される可能性はあり、CTL解析も含めて続報が待たれている段階である。一方、本試験では感染阻止の負の相関因子として粘膜面HIV特異的IgA(Env C1領域結合性)も示唆され、エピトープ構造の競合により有効なHIV特異的IgG(によるFcエフェクター機能)の阻害を呈した可能性が提唱されている⁸⁵⁾。

HVTN 505 study (VRC) :

Merck社とは異なる、Vaccine Research Center発のDNAプライム/Ad5ベクターブーストワクチンシステムである。コード抗原はHIV clade B Gag, Pol, Nef(NefはDNAプライムのみ)およびHIV clade A, B, Cの3種(等量)混合Envであり、そのプロトタイプAd5レジメンによる高病原性SIVmac251株の中程度のCTL依存性複製抑制効果^{22, 23, 86-87)}を根拠として実施された。第II相臨床試験において、感染率・感染後の血中ウイルス量制御いずれについても対照群と比べて有効性を認めなかったことが最近報告された⁸⁸⁾。誘導されたウイルス特異的T細胞は、Thに関してはGag, Env特異的応答が主であり、CTLに関してはEnv特異的応答が主であった。RV144試験で防御相関因子と認められたEnv V1/V2領域特異抗体の誘導は本試験で低率(20%程度)であり、機序を含めた詳細な追加解析が待たれる段階である。HIV自然感染者におけるCTL応答の代表的な大規模コホートで、血中ウイルス量制御と負の相関を示した因子がEnv特異的CTLであった⁸⁹⁾こと等を考慮してゆくことになるとと思われる。

SeV (臨床試験開始中) :

筆者の所属研究室(国立感染研ARC・東大医科研)が開発研究を進める予防ワクチンである。国際エイズワクチン推進構想(IAVI)主導で2013年4月より第I相臨床試験に入り、SeVベクター自体の安全性とHIV Gag抗原発現による特異的T細胞誘導能を解析中である。単独接種、およびGag-RT-Integrase-Nef発現組換えアデノウイルス血清型35(Ad35-GRIN:安全性等確認済み)との併用接種が試みられる。これまでにSIVmac239感染アカゲサルエイズモデル⁹⁰⁾において、ベクター経鼻接種によるnon-sterileなSIV複製制御が一部動物群で達されることは証明されており⁶⁾、本試験ではその制御を一部担う粘膜免疫応答の描出が期待される。本試験はルワンダで始まり、続いてロンドン・東アフリカ地域で開始予定となっている(<http://www.iavi.org>)。

[4. 今後の展望]

HIV特集でありながら誤解を恐れず記せば、過去50年でウイルス感染免疫学の知見を最ももたらしたのはLCMVである。これらの内、持続感染を惹起する代表株である

WE株及びClone 13株では、それぞれ中和抗体誘導障害⁹¹⁻⁹²⁾、及びCTL誘導時の経時的な分子発現プロファイル⁹³⁾、制御に伴う分化様式⁹⁴⁾とそれに対置される消耗・機能不全⁹⁵⁾が高度に描出されている。抗エイズ感染免疫で類似する現象を解析する際には、ディテールこそ違え、それらの成果からの視点の恩恵も受けてきた⁹⁶⁻⁹⁷⁾。

その一方で、LCMV感染とエイズウイルス感染にも際立った相違点がある。一例を挙げれば、LCMV感染(Clone13/Armstrong株)では、SIV感染ではウイルス制御に至らない各種のワクチン設計(例:プロテオリポソーム)で比較的容易にウイルス制御が達される⁹⁸⁾。このことは、最も基本的なはずの、「免疫応答障害を伴うウイルス持続感染成立」と「ワクチン誘導免疫によるその阻止」にすら、HIV/SIV感染では表裏の対応関係があるわけではないことを雄弁に示している。これこそが他にないエイズワクチン開発の特筆すべき難しさであって、その基盤となるHIV感染免疫学的研究の重要性を如実に示すものである。

この難しさの根幹はおそらくシンプルで、レトロウイルスでありながら逆転写の生活環それだけが病態の本質ではなく、他になかなか類を見ないウイルスのメモリーCD4陽性Tリンパ球感染指向性に依存している。このことは一見感覚的に受け容れにくい(ワクチン誘導メモリーThが感染標的にならない)CXCR4発現ナイーブTh指向性キメラウイルスSHIVが、同じ遺伝的背景をもちSIV制御を示さないようなサル群で容易かつ安定にワクチン制御された⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ことから証明されている。このようなエイズウイルス感染症に直面し初めて、今までに考慮を求められなかった形も含め、感染免疫学的知見の大幅な増補をしている状況である。病態と制御に上記の高度のねじれがあることを鑑み、エイズワクチン開発研究が“reverse immunology”的な固有分野の様相を呈していることは従ってある種の必然とも思われる。ワクチン開発の駆動力となっている霊長類エイズモデルにおいては、現状でノックアウト・トランスジェニック個体が作製困難であるのは解析上の弱点ではある。一方で予防ワクチンの観点からみると、完成品は(原則的には)宿主の遺伝的改変を伴わず接種されるので、最初からその条件の中で免疫系を適切に動かすという思考課題だと捉えることも可能といえる。

筆者がこの10年来最も強く銘じていることは、「分析的・統合的な視点を兼ね備える」ことである。転じて、この病原体に対しどのように感染防御が達されるかの巨視的なイメージ(予想)を持つことも大切と思われる。例えば、個々の反応性が劣っても、至適なコンビネーションでエフェクター誘導することで防御効果が最大化するように設計を行うのが実は良いのかもしれない。これらはfeasibleだが盲点となりうる基軸の積み重ねで、工夫し抜いた挙句にempiricalに近い、茫漠とした感覚も促す最適化である可

能性もある。

[5. 総括]

エイズワクチン開発では、T細胞性免疫・B細胞性免疫いずれに関しても、分析的な内因系描出(自然感染解析)の年代をこの先も経たうえて、中長期的にはそれらの統合的な外因系での再構成を求められてゆく。筆者自身は、「エイズ」「中和抗体」「in vivo」をキーワードに引き続き掲げ、現存しない機序を介してHIV制御を示す中和抗体誘導型予防エイズワクチンを新規開発することを目標としてゆく所存である。

[謝辞]

忌憚なき議論を交わす感染症・免疫学研究の同世代である阿部淳、有井潤、大西なおみ、橋口隆生、山岸誠の各氏(五十音順・敬称略)、および各地で本分野にご興味を示され、お声掛け下さる諸先生方にこの場をお借りして感謝申し上げます。

[参考文献]

- 1) Nishimura Y, Igarashi T, Donau OK, Buckler-White A, Buckler C, Lafont BA, 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, 12324-9, 2004.
- 2) 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, 1093-7, 2005.
- 3) 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, 164-9, 1998.
- 4) Goulder PJ, Watkins DI. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol*. 8, 619-30, 2008.
- 5) Peyerl FW, Barouch DH, Yeh WW, Bazick HS, Kunstman J, Kunstman KJ, Wolinsky SM, Letvin NL. Simian-human immunodeficiency virus escape from cytotoxic T-lymphocyte recognition at a structurally constrained epitope. *J Virol*. 77, 12572-8, 2003.
- 6) 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, 1709-18, 2004.
- 7) Johnson RP, Glickman RL, Yang JQ, Kaur A, Dion JT, Mulligan MJ, Desrosiers RC. Induction of vigorous

- cytotoxic T-lymphocyte responses by live attenuated simian immunodeficiency virus. *J Virol.* 71, 7711-8, 1997.
- 8) Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 332, 228-32, 1995.
 - 9) Wyand MS, Manson K, Montefiori DC, Lifson JD, Johnson RP, Desrosiers RC. Protection by live, attenuated simian immunodeficiency virus against heterologous challenge. *J Virol.* 73, 8356-63, 1999.
 - 10) 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 SIVmac239 replication by controlled infection of CXCR4-tropic simian-human immunodeficiency virus in vaccinated rhesus macaques. *J Virol.* 81, 11640-9, 2007.
 - 11) Hufert FT, van Lunzen J, Janossy G, Bertram S, Schmitz J, Haller O, Racz P, von Laer D. Germinal centre CD4+ T cells are an important site of HIV replication in vivo. *AIDS* 11, 849-57, 1997.
 - 12) Fukazawa Y, Park H, Cameron MJ, Lefebvre F, Lum R, Coombes N, Mahyari E, Hagen SI, Bae JY, Reyes MD 3rd, Swanson T, Legasse AW, Sylwester A, Hansen SG, Smith AT, Stafova P, Shoemaker R, Li Y, Oswald K, Axthelm MK, McDermott A, Ferrari G, Montefiori DC, Edlefsen PT, Piatak M Jr, Lifson JD, Sékaly RP, Picker LJ. Lymph node T cell responses predict the efficacy of live attenuated SIV vaccines. *Nat Med.* 18, 1673-81, 2012
 - 13) Gauduin MC, Yu Y, Barabasz A, Carville A, Piatak M, Lifson JD, Desrosiers RC, Johnson RP. Induction of a virus-specific effector-memory CD4+ T cell response by attenuated SIV infection. *J Exp Med.* 203, 2661-72, 2006.
 - 14) Xu W, Santini PA, Sullivan JS, He B, Shan M, Ball SC, Dyer WB, Ketas TJ, Chadburn A, Cohen-Gould L, Knowles DM, Chiu A, Sanders RW, Chen K, Cerutti A. HIV-1 evades virus-specific IgG2 and IgA responses by targeting systemic and intestinal B cells via long-range intercellular conduits. *Nat Immunol.* 10, 1008-17, 2009.
 - 15) Li Q, Skinner PJ, Ha SJ, Duan L, Mattila TL, Hage A, White C, Barber DL, O'Mara L, Southern PJ, Reilly CS, Carlis JV, Miller CJ, Ahmed R, Haase AT. Visualizing antigen-specific and infected cells in situ predicts outcomes in early viral infection. *Science* 323, 1726-9, 2009.
 - 16) Bergthaler A, Flatz L, Verschoor A, Hegazy AN, Holdener M, Fink K, Eschli B, Merkler D, Sommerstein R, Horvath E, Fernandez M, Fitsche A, Senn BM, Verbeek JS, Odermatt B, Siegrist CA, Pinschewer DD. Impaired antibody response causes persistence of prototypic T cell-contained virus. *PLoS Biol.* 7, e1000080, 2009.
 - 17) Reynolds MR, Weiler AM, Weisgrau KL, Piaskowski SM, Furlott JR, Weinfurter JT, Kaizu M, Soma T, León EJ, MacNair C, Leaman DP, Zwick MB, Gostick E, Musani SK, Price DA, Friedrich TC, Rakasz EG, Wilson NA, McDermott AB, Boyle R, Allison DB, Burton DR, Koff WC, Watkins DI. Macaques vaccinated with live-attenuated SIV control replication of heterologous virus. *J Exp Med.* 205, 2537-50, 2008.
 - 18) Hansen SG, Vieville C, Whizin N, Coyne-Johnson L, Siess DC, Drummond DD, Legasse AW, Axthelm MK, Oswald K, Trubey CM, Piatak M Jr, Lifson JD, Nelson JA, Jarvis MA, Picker LJ. Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge. *Nat Med.* 15, 293-9, 2009.
 - 19) Hansen SG, Ford JC, Lewis MS, Ventura AB, Hughes CM, Coyne-Johnson L, Whizin N, Oswald K, Shoemaker R, Swanson T, Legasse AW, Chiuchiolo MJ, Parks CL, Axthelm MK, Nelson JA, Jarvis MA, Piatak M Jr, Lifson JD, Picker LJ. Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine. *Nature* 473, 523-7, 2011.
 - 20) Hansen SG, Sacha JB, Hughes CM, Ford JC, Burwitz BJ, Scholz I, Gilbride RM, Lewis MS, Gilliam AN, Ventura AB, Malouli D, Xu G, Richards R, Whizin N, Reed JS, Hammond KB, Fischer M, Turner JM, Legasse AW, Axthelm MK, Edlefsen PT, Nelson JA, Lifson JD, Früh K, Picker LJ. Cytomegalovirus vectors violate CD8+ T cell epitope recognition paradigms. *Science* 340, 1237874, 2013.
 - 21) Wilson NA, Reed J, Napoe GS, Piaskowski S, Szymaniowski A, Furlott J, Gonzalez EJ, Yant LJ, Maness NJ, May GE, Soma T, Reynolds MR, Rakasz E, Rudersdorf R, McDermott AB, O'Connor DH, Friedrich TC, Allison DB, Patki A, Picker LJ, Burton DR, Lin J, Huang L, Patel D, Heindecker G, Fan J, Citron M, Horton M, Wang F, Liang X, Shiver JW, Casimiro DR, Watkins DI. Vaccine-induced cellular immune responses reduce plasma viral concentrations after repeated low-dose challenge with pathogenic simian immunodeficiency virus SIVmac239. *J Virol.* 80, 5875-85, 2006.
 - 22) 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, 1533-41, 2006.
 - 23) 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, 1530-3, 2006.
 - 24) Mudd PA, Martins MA, Ericson AJ, Tully DC, Power KA, Bean AT, Piaskowski SM, Duan L, Seese A, Gladten AD, Weisgrau KL, Furlott JR, Kim YI, Veloso de Santana MG, Rakasz E, Capuano S 3rd, Wilson NA, Bonaldo MC, Galler R, Allison DB, Piatak M Jr, Haase AT, Lifson JD, Allen TM, Watkins DI. Vaccine-induced CD8+ T cells control AIDS virus replication. *Nature* 491, 129-33, 2012.
 - 25) 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, 1949-58, 2006.
- 26) 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, 5202-11, 2007.
 - 27) Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Iwamoto N, Kurihara K, Takeda A, Moriya C, Takeuchi H, Akari H, Matano T. Gag-specific cytotoxic T-lymphocyte-based control of primary simian immunodeficiency virus replication in a vaccine trial. *J Virol.* 82, 10199-206, 2008.
 - 28) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T. Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol.* 86, 738-45, 2012.
 - 29) Takahashi N, Nomura T, Takahara Y, Yamamoto H, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Sakawaki H, Miura T, Igarashi T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T. A novel protective MHC-I haplotype not associated with dominant Gag-specific CD8⁺ T-cell responses in SIV-mac239 infection of Burmese rhesus macaques. *PLoS One* 8, e54300, 2013.
 - 30) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8⁺ T cells. *J Virol.*, in press.
 - 31) Tsukamoto T, Takeda A, Yamamoto T, Yamamoto H, Kawada M, Matano T. Impact of cytotoxic-T-lymphocyte memory induction without virus-specific CD4⁺ T-Cell help on control of a simian immunodeficiency virus challenge in rhesus macaques. *J Virol.* 83, 9339-46, 2009.
 - 32) Staprans SI, Barry AP, Silvestri G, Safrit JT, Kozyr N, Sumpter B, Nguyen H, McClure H, Montefiori D, Cohen JI, Feinberg MB. Enhanced SIV replication and accelerated progression to AIDS in macaques primed to mount a CD4 T cell response to the SIV envelope protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101, 13026-31, 2004.
 - 33) Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 278, 1447-50, 1997.
 - 34) Ransinghe S, Cutler S, Davis I, Lu R, Soghoian DZ, Qi Y, Sidney J, Kranias G, Flanders MD, Lindqvist M, Kuhl B, Alter G, Deeks SG, Walker BD, Gao X, Sette A, Carrington M, Streeck H. Association of HLA-DRB1-restricted CD4⁺ T cell responses with HIV immune control. *Nat Med.* 19, 930-3, 2013.
 - 35) Casazza JP, Brenchley JM, Hill BJ, Ayana R, Ambrozak D, Roederer M, Douek DC, Betts MR, Koup RA. Autocrine production of beta-chemokines protects CMV-Specific CD4 T cells from HIV infection. *PLoS Pathog.* 5, e1000646, 2009.
 - 36) Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, Sierra-Davidson K, Cutler S, Pertel T, Ransinghe S, Lindqvist M, Davis I, Lane K, Rychert J, Rosenberg ES, Piechocka-Trocha A, Brass AL, Brenchley JM, Walker BD, Streeck H. HIV-specific cytolytic CD4 T cell responses during acute HIV infection predict disease outcome. *Sci Transl Med.* 4, 123ra25, 2012.
 - 37) Friedrich TC, Valentine LE, Yant LJ, Rakasz EG, Piaskowski SM, Furlott JR, Weisgrau KL, Burwitz B, May GE, León 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, 3465-76, 2007.
 - 38) Sacha JB, Giraldo-Vela JP, Buechler MB, Martins MA, Maness NJ, Chung C, Wallace LT, León EJ, Friedrich TC, Wilson NA, Hiraoka A, Watkins DI. Gag- and Nef-specific CD4⁺ T cells recognize and inhibit SIV replication in infected macrophages early after infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106, 9791-6, 2009.
 - 39) Zheng N, Fujiwara M, Ueno T, Oka S, Takiguchi M. Strong ability of Nef-specific CD4⁺ cytotoxic T cells to suppress human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication in HIV-1-infected CD4⁺ T cells and macrophages. *J Virol.* 83, 7668-77, 2009.
 - 40) Matloubian M, Concepcion RJ, Ahmed R. CD4⁺ T cells are required to sustain CD8⁺ cytotoxic T-cell responses during chronic viral infection. *J Virol.* 68, 8056-63, 1994.
 - 41) Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 417, 95-8, 2002.
 - 42) Vaccari M, Mattapallil J, Song K, Tsai WP, Hryniewicz A, Venzon D, Zanetti M, Reimann KA, Roederer M, Franchini G. Reduced protection from simian immunodeficiency virus SIVmac251 infection afforded by memory CD8⁺ T cells induced by vaccination during CD4⁺ T-cell deficiency. *J Virol.* 82, 9629-38, 2008.
 - 43) Lühje K, Kallies A, Shimohakamada Y, Belz GT, Light A, Tarlinton DM, Nutt SL. The development and fate of follicular helper T cells defined by an IL-21 reporter mouse. *Nat Immunol.* 13, 491-8, 2012.
 - 44) Lindqvist M, van Lunzen J, Soghoian DZ, Kuhl BD, Ransinghe S, Kranias G, Flanders MD, Cutler S, Yudanin N, Muller MI, Davis I, Farber D, Hartjen P, Haag F, Alter G, Schulze zur Wiesch J, Streeck H. Expansion of HIV-specific T follicular helper cells in chronic HIV infection. *J Clin Invest.* 122, 3271-80, 2012.
 - 45) Petrovas C, Yamamoto T, Gerner MY, Boswell KL, Wloka K, Smith EC, Ambrozak DR, Sandler NG, Timmer KJ, Sun X, Pan L, Poholek A, Rao SS, Brenchley JM, Alam SM, Tomaras GD, Roederer M, Douek DC, Seder RA, Germain RN, Haddad EK, Koup RA. CD4 T follicular helper cell dynamics during SIV infection. *J Clin Invest.* 122, 3281-94, 2012.

- 46) Cubas RA, Mudd JC, Savoye AL, Perreau M, van Grevenynghe J, Metcalf T, Connick E, Meditz A, Freeman GJ, Abesada-Terk G Jr, Jacobson JM, Brooks AD, Crotty S, Estes JD, Pantaleo G, Lederman MM, Haddad EK. Inadequate T follicular cell help impairs B cell immunity during HIV infection. *Nat Med.* 19, 494-9, 2013.
- 47) Recher M, Berglund LJ, Avery DT, Cowan MJ, Gennery AR, Smart J, Peake J, Wong M, Pai SY, Baxi S, Walter JE, Palendira U, Tangye GA, Rice M, Brotherters S, Al-Herz W, Oettgen H, Eibel H, Puck JM, Cattaneo F, Ziegler JB, Giliani S, Tangye SG, Notarangelo LD. IL-21 is the primary common γ chain-binding cytokine required for human B-cell differentiation in vivo. *Blood* 118, 6824-35, 2011.
- 48) Linterman MA, Beaton L, Yu D, Ramiscal RR, Srivastava M, Hogan JJ, Verma NK, Smyth MJ, Rigby RJ, Vinuesa CG. IL-21 acts directly on B cells to regulate Bcl-6 expression and germinal center responses. *J Exp Med.* 207, 353-63, 2010.
- 49) Zotos D, Coquet JM, Zhang Y, Light A, D'Costa K, Kallies A, Corcoran LM, Godfrey DI, Toellner KM, Smyth MJ, Nutt SL, Tarlinton DM. IL-21 regulates germinal center B cell differentiation and proliferation through a B cell-intrinsic mechanism. *J Exp Med.* 207, 365-78, 2010.
- 50) Shi S, Seki S, Matano T, Yamamoto H. IL-21-producer CD4+ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect.* 15, 697-707, 2013.
- 51) Pelletier N, McHeyzer-Williams LJ, Wong KA, Urich E, Fazilleau N, McHeyzer-Williams MG. Plasma cells negatively regulate the follicular helper T cell program. *Nat Immunol.* 11, 1110-8, 2010.
- 52) Locci M, Havenar-Daughton C, Landais E, Wu J, Kroenke MA, Arlehamn CL, Su LF, Cubas R, Davis MM, Sette A, Haddad EK; International AIDS Vaccine Initiative Protocol C Principal Investigators, Poignard P, Crotty S. Human Circulating PD-1(+)/CXCR3(-)/CXCR5(+) Memory Tfh Cells Are Highly Functional and Correlate with Broadly Neutralizing HIV Antibody Responses. *Immunity* 39, 758-69, 2013.
- 53) Tomaras GD, Yates NL, Liu P, Qin L, Fouda GG, Chavez LL, Decamp AC, Parks RJ, Ashley VC, Lucas JT, Cohen M, Eron J, Hicks CB, Liao HX, Self SG, Landucci G, Forthal DN, Weinhold KJ, Keele BF, Hahn BH, Greenberg ML, Morris L, Karim SS, Blattner WA, Montefiori DC, Shaw GM, Perelson AS, Haynes BF. Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. *J Virol.* 82, 12449-63, 2008.
- 54) 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, 4009-18, 1999.
- 55) 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, 204-10, 1999.
- 56) Hessel AJ, Hangartner L, Hunter M, Havenith CE, Beurskens FJ, Bakker JM, Lanigan CM, Landucci G, Forthal DN, Parren PW, Marx PA, Burton DR. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 449, 101-4, 2007.
- 57) Yamamoto H, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Matano T. Post-infection immunodeficiency virus control by neutralizing antibodies. *PLoS One* 2, e540, 2007.
- 58) 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, 705-11, 1998.
- 59) Burton DR, Pyati J, Koduri R, Sharp SJ, Thornton GB, Parren PW, Sawyer LS, Hendry RM, Dunlop N, Nara PL, et al. Efficient neutralization of primary isolates of HIV-1 by a recombinant human monoclonal antibody. *Science* 266, 1024-7, 1994.
- 60) 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, 648-59, 1998.
- 61) Wu X, Yang ZY, Li Y, Hogerkerp CM, Schief WR, Seaman MS, Zhou T, Schmidt SD, Wu L, Xu L, Longo NS, McKee K, O'Dell S, Louder MK, Wycuff DL, Feng Y, Nason M, Doria-Rose N, Connors M, Kwong PD, Roederer M, Wyatt RT, Nabel GJ, Mascola JR. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science* 329, 856-61, 2010.
- 62) Walker LM, Phogat SK, Chan-Hui PY, Wagner D, Phung P, Goss JL, Wrin T, Simek MD, Fling S, Mitcham JL, Lehrman JK, Priddy FH, Olsen OA, Frey SM, Hammond PW; Protocol G Principal Investigators, Kaminsky S, Zamb T, Moyle M, Koff WC, Poignard P, Burton DR. Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target. *Science* 326, 285-9, 2009.
- 63) Conley AJ, Kessler JA 2nd, Boots LJ, Tung JS, Arnold BA, Keller PM, Shaw AR, Emini EA. Neutralization of divergent human immunodeficiency virus type 1 variants and primary isolates by IAM-41-2F5, an anti-gp41 human monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91, 3348-52, 1994.
- 64) Finton KA, Larimore K, Larman HB, Friend D, Correnti C, Rupert PB, Elledge SJ, Greenberg PD, Strong RK. Autoreactivity and Exceptional CDR Plasticity (but Not Unusual Polyspecificity) Hinder Elicitation of the Anti-HIV Antibody 4E10. *PLoS Pathog.* 9, e1003639, 2013.
- 65) 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, 2065-71, 2003.
- 66) Zhou T, Zhu J, Wu X, Moquin S, Zhang B, Acharya P, Georgiev IS, Altae-Tran HR, Chuang GY, Joyce MG, Do Kwon Y, Longo NS, Louder MK, Luongo T, McKee K, Schramm CA, Skinner J, Yang Y, Yang Z, Zhang Z, Zheng A, Bonsignori M, Haynes BF, Scheid JF, Nussenzweig MC, Simek M, Burton DR, Koff WC; NISC Comparative Sequencing Program, Mullikin JC, Connors M, Shapiro L, Nabel GJ, Mascola JR, Kwong PD. Multidonor analysis reveals structural elements, genetic determinants, and maturation pathway for HIV-1 neutralization by VRC01-class antibodies. *Immunity* 39, 245-58, 2013.
- 67) Ota T, Doyle-Cooper C, Cooper AB, Doores KJ, Aoki-Ota M, Le K, Schief WR, Wyatt RT, Burton DR, Nemazee D. B cells from knock-in mice expressing broadly neutralizing HIV antibody b12 carry an innocuous B cell receptor responsive to HIV vaccine candidates. *J Immunol.* 191, 3179-85, 2013.
- 68) Fenyö EM, Heath A, Dispinseri S, Holmes H, Lusso P, Zolla-Pazner S, Donners H, Heyndrickx L, Alcamì J, Bongertz V, Jassoy C, Malnati M, Montefiori D, Moog C, Morris L, Osmanov S, Polonis V, Sattentau Q, Schutemaker H, Sutthent R, Wrin T, Scarlatti G. International network for comparison of HIV neutralization assays: the NeutNet report. *PLoS One* 4, e4505, 2009.
- 69) Georgiev IS, Doria-Rose NA, Zhou T, Kwon YD, Staupe RP, Moquin S, Chuang GY, Louder MK, Schmidt SD, Altae-Tran HR, Bailer RT, McKee K, Nason M, O'Dell S, Ofek G, Pancera M, Srivatsan S, Shapiro L, Connors M, Migueles SA, Morris L, Nishimura Y, Martin MA, Mascola JR, Kwong PD. Delineating antibody recognition in polyclonal sera from patterns of HIV-1 isolate neutralization. *Science* 340, 751-6, 2013.
- 70) Hessel AJ, Pognard P, Hunter M, Hangartner L, Tehrani DM, Bleker WK, Parren PW, Marx PA, Burton DR. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques. *Nat Med.* 15, 951-4, 2009.
- 71) Yamamoto H, Matano T. Anti-HIV adaptive immunity: determinants for viral persistence. *Rev Med Virol.* 18, 293-303, 2008.
- 72) Yamamoto T, Iwamoto N, Yamamoto H, Tsukamoto T, Kuwano T, Takeda A, Kawada M, Tsunetsugu-Yokota Y, Matano T. Polyfunctional CD4+ T-cell induction in neutralizing antibody-triggered control of simian immunodeficiency virus infection. *J Virol.* 83, 5514-24, 2009.
- 73) Yamamoto H, Matano T. Neutralizing antibodies in SIV control: co-impact with T cells. *Vaccine* 28, S2:B13-7, 2010.
- 74) Ackerman ME, Crispin M, Yu X, Baruah K, Boesch AW, Harvey DJ, Dugast AS, Heizen EL, Ercan A, Choi I, Streeck H, Nigrovic PA, Bailey-Kellogg C, Scanlan C, Alter G. Natural variation in Fc glycosylation of HIV-specific antibodies impacts antiviral activity. *J Clin Invest.* 123, 2183-92, 2013.
- 75) Burton DR, Hessel AJ, Keele BF, Klasse PJ, Ketas TA, Moldt B, Dunlop DC, Pognard P, Doyle LA, Cavacini L, Veazey RS, Moore JP. Limited or no protection by weakly or nonneutralizing antibodies against vaginal SHIV challenge of macaques compared with a strongly neutralizing antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108, 11181-6, 2011.
- 76) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Limited Impact of Passive Non-Neutralizing Antibody Immunization in Acute SIV Infection on Viremia Control in Rhesus Macaques. *PLoS One* 8, e73453, 2013.
- 77) 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, 331-5, 2002.
- 78) Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, Gilbert PB, Lama JR, Marmor M, Del Rio C, McElrath MJ, Casimiro DR, Gottesdiener KM, Chodakewitz JA, Corey L, Robertson MN; Step Study Protocol Team. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 372, 1881-93, 2008.
- 79) McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z, Dubey S, Kierstead L, Janes H, Defawe OD, Carter DK, Hural J, Akondy R, Buchbinder SP, Robertson MN, Mehrotra DV, Self SG, Corey L, Shiver JW, Casimiro DR; Step Study Protocol Team. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis. *Lancet* 372, 1894-905, 2008.
- 80) Perreau M, Pantaleo G, Kremer EJ. Activation of a dendritic cell-T cell axis by Ad5 immune complexes creates an improved environment for replication of HIV in T cells. *J Exp Med.* 205, 2717-25, 2008.
- 81) Russell ND, Graham BS, Keefer MC, McElrath MJ, Self SG, Weinhold KJ, Montefiori DC, Ferrari G, Horton H, Tomaras GD, Gurunathan S, Baglyos L, Frey SE, Mulligan MJ, Harro CD, Buchbinder SP, Baden LR, Blattner WA, Koblin BA, Corey L; National Institute of Allergy and Infectious Diseases HIV Vaccine Trials Network. Phase 2 study of an HIV-1 canarypox vaccine (vCP1452) alone and in combination with rgp120: negative results fail to trigger a phase 3 correlates trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 44, 203-12, 2007.
- 82) Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S,

- Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premsri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med.* 361, 2209-20, 2009.
- 83) Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, Evans DT, Montefiori DC, Karnasuta C, Sutthent R, Liao HX, DeVico AL, Lewis GK, Williams C, Pinter A, Fong Y, Janes H, DeCamp A, Huang Y, Rao M, Billings E, Karasavvas N, Robb ML, Ngauy V, de Souza MS, Paris R, Ferrari G, Bailer RT, Soderberg KA, Andrews C, Berman PW, Frahm N, De Rosa SC, Alpert MD, Yates NL, Shen X, Koup RA, Pitisuttithum P, Kaewkungwal J, Nitayaphan S, Rerks-Ngarm S, Michael NL, Kim JH. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med.* 366, 1275-86, 2012.
- 84) Liao HX, Bonsignori M, Alam SM, McLellan JS, Tomaras GD, Moody MA, Kozink DM, Hwang KK, Chen X, Tsao CY, Liu P, Lu X, Parks RJ, Montefiori DC, Ferrari G, Pollara J, Rao M, Peachman KK, Santra S, Letvin NL, Karasavvas N, Yang ZY, Dai K, Pancera M, Gorman J, Wiehe K, Nicely NI, Rerks-Ngarm S, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Pitisuttithum P, Tartaglia J, Sinangil F, Kim JH, Michael NL, Kepler TB, Kwong PD, Mascola JR, Nabel GJ, Pinter A, Zolla-Pazner S, Haynes BF. Vaccine induction of antibodies against a structurally heterogeneous site of immune pressure within HIV-1 envelope protein variable regions 1 and 2. *Immunity* 38, 176-86, 2013.
- 85) Tomaras GD, Ferrari G, Shen X, Alam SM, Liao HX, Pollara J, Bonsignori M, Moody MA, Fong Y, Chen X, Poling B, Nicholson CO, Zhang R, Lu X, Parks R, Kaewkungwal J, Nitayaphan S, Pitisuttithum P, Rerks-Ngarm S, Gilbert PB, Kim JH, Michael NL, Montefiori DC, Haynes BF. Vaccine-induced plasma IgA specific for the C1 region of the HIV-1 envelope blocks binding and effector function of IgG. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110, 9019-24, 2013.
- 86) O'Brien KL, Liu J, King SL, Sun YH, Schmitz JE, Lifton MA, Hutnick NA, Betts MR, Dubey SA, Goudsmit J, Shiver JW, Robertson MN, Casimiro DR, Barouch DH. Adenovirus-specific immunity after immunization with an Ad5 HIV-1 vaccine candidate in humans. *Nat Med.* 15, 873-5, 2009.
- 87) Letvin NL, Rao SS, Montefiori DC, Seaman MS, Sun Y, Lim SY, Yeh WW, Asmal M, Gelman RS, Shen L, Whitney JB, Seoighe C, Lacerda M, Keating S, Norris PJ, Hudgens MG, Gilbert PB, Buzby AP, Mach LV, Zhang J, Balachandran H, Shaw GM, Schmidt SD, Todd JP, Dodson A, Mascola JR, Nabel GJ. Immune and Genetic Correlates of Vaccine Protection Against Mucosal Infection by SIV in Monkeys. *Sci Transl Med.* 3, 81ra36, 2011.
- 88) Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D, Koblin BA, Buchbinder SP, Keefer MC, Tomaras GD, Frahm N, Hural J, Anude C, Graham BS, Enama ME, Adams E, DeJesus E, Novak RM, Frank I, Bentley C, Ramirez S, Fu R, Koup RA, Mascola JR, Nabel GJ, Montefiori DC, Kublin J, McElrath MJ, Corey L, Gilbert PB; the HVTN 505 Study Team. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine. *N Engl J Med.*, in press.
- 89) Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, Ramduth D, Honeyborne I, Moodley E, Reddy S, de Pierres C, Mncube Z, Mkhwanazi N, 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.
- 90) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in burmese rhesus macaques. *J Virol.* 86, 6481-90, 2012.
- 91) Hunziker L, Recher M, Macpherson AJ, Ciurea A, Freigang S, Hengartner H, Zinkernagel RM. Hypergammaglobulinemia and autoantibody induction mechanisms in viral infections. *Nat Immunol.* 4, 343-9, 2003.
- 92) Recher M, Lang KS, Hunziker L, Freigang S, Eschli B, Harris NL, Navarini A, Senn BM, Fink K, Löttscher M, Hangartner L, Zellweger R, Hersberger M, Theodorides A, Hengartner H, Zinkernagel RM. Deliberate removal of T cell help improves virus-neutralizing antibody production. *Nat Immunol.* 5, 934-42, 2004.
- 93) Kaech SM, Hemby S, Kersh E, Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. *Cell* 111, 837-51, 2002.
- 94) Wherry EJ, Teichgräber V, Becker TC, Masopust D, Kaech SM, Antia R, von Andrian UH, Ahmed R. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. *Nat Immunol.* 4, 225-34, 2003.
- 95) Norris BA, Uebelhoer LS, Nakaya HI, Price AA, Grakoui A, Pulendran B. Chronic but not acute virus infection induces sustained expansion of myeloid suppressor cell numbers that inhibit viral-specific T cell immunity. *Immunity* 38, 309-21, 2013.
- 96) Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, Mackey EW, Miller JD, Leslie AJ, DePierres C, Mncube Z, Duraiswamy J, Zhu B, Eichbaum Q, Altfeld M, Wherry EJ, Coovadia HM, Goulder PJ, Klenerman P, Ahmed R, Freeman GJ, Walker BD. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 443, 350-4, 2006.
- 97) Betts MR, Nason MC, West SM, De Rosa SC, Migueles SA, Abraham J, Lederman MM, Benito JM, Goepfert PA, Connors M, Roederer M, Koup RA. HIV nonpro-

- gressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 107, 4781-9, 2006.
- 98) Takagi A, Matsui M, Ohno S, Duan H, Moriya O, Kobayashi N, Oda H, Mori M, Kobayashi A, Taneichi M, Uchida T, Akatsuka T. Highly efficient antiviral CD8+ T-cell induction by peptides coupled to the surfaces of liposomes. *Clin Vaccine Immunol.* 16, 1383-92, 2009.
- 99) Barouch DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, Bilska M, Craiu A, Zheng XX, Krivulka GR, Beaudry K, Lifton MA, Nickerson CE, Trigona WL, Punt K, Freed DC, Guan L, Dubey S, Casimiro D, Simon A, Davies ME, Chastain M, Strom TB, Gelman RS, Montefiori DC, Lewis MG, Emini EA, Shiver JW, Letvin NL. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science* 290, 486-92, 2000.
- 100) 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, 11891-6, 2001.
- 101) Takeda A, Igarashi H, Nakamura H, Kano M, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Nagai Y, Matano T. Protective efficacy of an AIDS vaccine, a single DNA priming followed by a single booster with a recombinant replication-defective Sendai virus vector, in a macaque AIDS model. *J Virol.* 77, 9710-5, 2003.

Analytic and integrative perspectives for HIV vaccine design

Hiroyuki YAMAMOTO

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases
4-7-1 Gakuen, Musashi-Murayama City, Tokyo, 208-0011, Japan
E-mail: hiyamamoto-ky@umin.ac.jp

Prophylactic AIDS vaccines are required to optimally load adaptive immune responses against a virus optimally designed to impair those responses and induce persistent infection. This inevitably may necessitate atypical induction patterns that are distinct from well-balanced responses deriving from the inherent immunological framework. This review discusses how the diverse features of pathologic context-dependent T-cell (CTL/Th) and B-cell (neutralizing antibody) responses may be incorporated into vaccine-induced immunity to achieve HIV control *in vivo*.