

4. エイズワクチン開発の論理

野村 拓志, 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

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症では、自然感染によって誘導される宿主免疫反応によってもウイルスが十分には排除されず、慢性持続感染が成立し、その結果、エイズ発症にいたる。主に自然感染の模倣という概念でワクチン開発が成功してきた急性感染症に対し、このような自然治癒に至らない感染症に対するワクチン開発においては従来の枠を超えた新たな戦略が必要となる。これまでの多大な努力により、技術開発および臨床試験体制構築に進展がみられているものの、感染予防効果を有するエイズワクチン開発には至っていない。結局、どのような免疫反応を誘導すれば HIV 感染・複製阻止に結びつくかということをはっきりとすることが最重要課題となっている。本稿では、適応免疫の代表的エフェクターである抗体と細胞傷害性 T リンパ球の作用に着目し、ワクチンで誘導されるエフェクターとメモリーが、HIV 曝露に対しどのような影響を及ぼすかという視点からワクチン開発の論理を考察する。さらに、国際臨床試験計画が進展している我々のエイズワクチンシステムの位置づけを簡単に解説する。

1. はじめに

1981年に後天性免疫不全症候群（エイズ）の症例が報告され、その後、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）がその病原ウイルスであることが判明してから四半世紀余りが経過しているが、世界の HIV 感染者数の増加は今なお続いている。UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, <http://www.unaids.org/>) の推定では、2007年末の時点で、世界の HIV 感染者数は約 3300 万人、1 年間の新規感染者数は約 250 万人、1 年間のエイズによる死亡者数は約 210 万人であり、わが国でも 2008 年には過去最多の 1100 人あまりの新規 HIV 感染者が報告されている（厚生労働省エイズ動向委員会）。アフリカを中心とした流行地域での HIV 感染拡大は、HIV に増殖・変異の場を与え、宿

主免疫反応による抑制をよりうけにくい HIV の出現に結びつく可能性や、先進国で奏効している抗 HIV 薬に対する耐性変異株出現に結びつく可能性が危惧されている。さらに、免疫能が低下傾向にある HIV 感染者数の増加により新興再興感染症出現を促進する危険性も考えられる。したがって、HIV 感染拡大は、流行地域だけではなくグローバルな視点で取り組み克服すべき国際的重要課題であり、ウイルス増殖の場を減らすという予防戦略が HIV 感染症克服の基本となる。

感染拡大阻止のためには、まず社会的予防活動が基本となるが、HIV 感染症のように無症候期の長い慢性感染症では、感染者の隔離も難しく、社会的予防活動だけによる封じ込めには限界がある。そのため、HIV 感染拡大阻止の切り札として、予防エイズワクチン開発は鍵となる戦略である。予防エイズワクチンにより、ある程度の感染拡大抑制効果が得られれば、社会的予防活動と抗 HIV 薬などによる HIV 感染症のコントロールが期待できる。つまり、この予防エイズワクチン開発は、主対象である HIV 感染流行地域での感染拡大阻止を介して、流行地域以外も含めた世界全体の HIV 感染症克服に結びつくという認識である。

2. HIV 感染症の特徴

HIV 感染症の自然経過では、誘導される適応免疫反応によっても HIV 複製が制御されず持続感染が成立し、最終的

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 : nomutaku@ims.u-tokyo.ac.jp

matano@ims.u-tokyo.ac.jp

にエイズ発症に至る。したがって、エイズワクチン開発においては、従来のワクチンのような自然感染の模倣という考え方だけでは通用せず、新しい概念に基づく戦略が必要となる。まずは HIV 持続感染成立を阻止する防御機序の解明が重要であり、これまで、特に適応免疫の代表的エフェクターである抗体と細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) に焦点をおいた研究が進められてきた。HIV 感染症の自然経過における適応免疫反応の特徴は以下のとおりである。

- (1) 特に HIV 感染急性期において、HIV の細胞侵入を阻害する中和抗体の誘導効率が悪いことが知られている¹⁾。
- (2) サルエイズモデルにおける中和抗体受動免疫実験により^{2,3)}、慢性持続感染成立後に誘導される中和抗体は、個体レベルでは強い体内 HIV 増殖抑制効果を呈さないと考えられている。ただし、中和抗体に対するエスケープ変異が選択されることから、ある程度の抑制圧を有していることが示唆されている^{4,5)}。
- (3) ヒト HIV 感染急性期における解析 (体内ウイルス量と HIV 特異的 CTL レベルとの逆相関)^{6,7)} ならびにサルエイズモデルにおける CD8 陽性細胞枯渇実験により^{8,9)}、CTL は強い体内 HIV 増殖抑制効果を有し、持続感染成立阻止には至らないものの HIV 複製抑制に中心的役割を果たしていることが示されている。特に、Gag 抗原特異的 CTL が強い HIV 複製抑制効果を有することが示唆されている¹⁰⁾。
- (4) CTL は、主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) に結合して HIV 感染細胞表面上に提示される HIV 抗原由来ペプチド (エピトープ) を特異的に認識する。この MHC-I (ヒトでは HLA) 遺伝子型が、HIV 感染者の体内ウイルス量に大きく影響を与えることが知られており、急性発症に結びつく傾向が高い HLA 遺伝子型や、長期未発症に結びつく傾向が高い HLA 遺伝子型が報告されている^{11,12)}。これらの知見は、CTL の強い HIV 複製抑制効果を反映している。

したがって、HIV 自然感染では、CTL 反応による HIV 複製抑制は認められるものの持続感染成立に至るということになる。その主な原因として、「感染急性期の中和抗体誘導が不十分であること」および「誘導される CTL による HIV 複製抑制が不十分であること」の 2 点が考えられ、これらの克服を模索することは、ワクチン開発における重要な戦略である。

これらに関連する HIV の特徴として、その感染の主標的が CCR5 陽性 CD4 陽性 T リンパ球であることが挙げられる。そのため、HIV 感染急性期に、腸管を中心とするメモリー CD4 陽性 T リンパ球の大量破壊に至ることが報告されており、このことがその後の感染慢性期の免疫活性化を経てエイズ発症に結びつく第一歩となっていると考えられている¹³⁻¹⁷⁾。特に、急性期の CD4 陽性ヘルパー T リンパ球機能不全を介して、CTL の機能不全に結びついている可

能性がある。実際、CCR5 陽性 CD4 陽性 T リンパ球を主標的とするサル免疫不全ウイルス (SIV) あるいは SIV-HIV キメラウイルス (SHIV) 感染サルは慢性持続感染を呈するのに対し、CXCR4 陽性 CD4 陽性 T リンパ球を主標的とする SHIV 感染は急性感染を呈し、ワクチンによるコントロールも比較的容易である^{18,19)}。さらに、前者の中和抗体誘導不全の主因としては、HIV エンベロープ (Env) 抗原の構造上の特殊性 (高度に糖鎖修飾されていることやレセプター結合部位に抗体がアクセスしにくいことなど)^{14,20)} が挙げられ、後者の CTL については、HIV の CTL 存在下における複製能力が関与している可能性も考えられる。

3. HIV 感染・複製阻止に結びつく免疫機序

上記の自然感染における知見をもとに、次のステップとして、ワクチンによる免疫誘導が HIV 曝露時あるいは曝露後の HIV 感染・複製にどのような防御効果を発揮するかということを考える必要がある。このステップにおいては、サルエイズモデルにおける解析が重要な役割を担っている。ワクチンは免疫メモリーを誘導するという概念が一般的であるが、最も標準的なワクチンのイメージは、エフェクターとしての抗体誘導によるウイルス感染阻止である。しかし、急性感染症におけるこのような抗体による感染阻止とされる現象も、抗体 (エフェクター) による感染阻止だけではなく、感染後のメモリーリンパ球の 2 次反応によるウイルス増殖抑制も働いて発症阻止に結びついている可能性がある。

これらの点を考慮し、ワクチンにより誘導される適応免疫のエフェクター的要素とメモリー的要素を整理して考えてみると、ワクチンによる HIV 感染・複製阻止に結びつく機序として、以下のようにまとめることができる (図 1)。まず、中和抗体誘導を主眼とするワクチンでは、(A) HIV 曝露時に既に存在する中和抗体 (エフェクター) による HIV 感染防御の可能性と、(B) HIV 曝露後のメモリー B リンパ球の 2 次反応に起因する抗体反応による HIV 複製抑制の可能性が考えられる。一方、CTL 誘導を主眼とするワクチンでは、(C) HIV 曝露時に既に存在する (エフェクターあるいは) エフェクターメモリー (EM) CTL 反応による HIV 複製抑制の可能性と、(D) HIV 曝露後のセントラルメモリー (CM) CTL の 2 次反応による HIV 複製抑制の可能性が考えられる。なお、いずれにおいてもワクチンで誘導されるメモリー CD4 陽性 T リンパ球反応の関与も検討課題となる。

3A. ワクチン誘導中和抗体による HIV 感染防御の可能性

中和抗体による感染防御はワクチンの標準的な概念であり、以前より、この機序に沿った試みが数多くなされてきた。この機序による HIV 感染抑制の可能性については、サルエイズモデルにおける SIV あるいは SHIV チャレンジ前

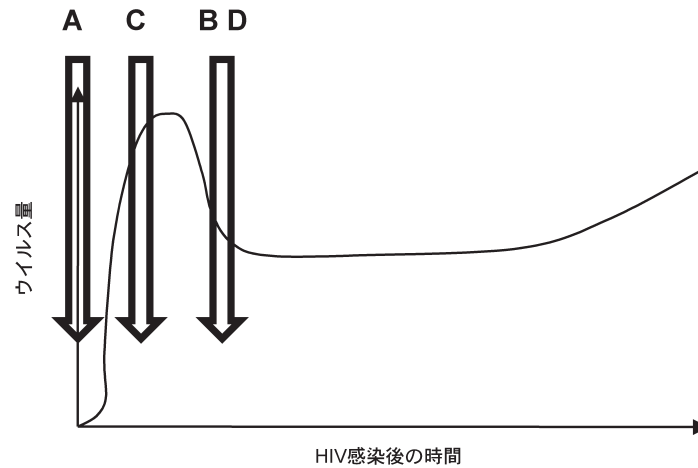


図1 ワクチンによる HIV 感染・複製抑制機序

- (A) HIV 曝露時の中和抗体による HIV 感染防御.
- (B) HIV 曝露後のメモリー B リンパ球反応・中和抗体反応による HIV 複製抑制.
- (C) HIV 曝露時・曝露直後のエフェクターメモリー CTL 反応による HIV 複製抑制.
- (D) HIV 曝露後のセントラルメモリー CTL 反応による HIV 複製抑制.

の中和抗体受動免疫により示されている²¹⁻²⁵⁾。完全な感染阻止の可能性については疑問があるものの、次項(3B)の HIV 曝露後の2次反応との協調により HIV 持続感染成立阻止に結びつく機序が示唆されたこともあり、エイズワクチン開発戦略の一つとして、中和抗体誘導は重要と考えられている。また、中和抗体産生ウイルスベクター導入サルにおける SIV チャレンジ実験も(用いられた SIV 株の問題はあるものの)、中和抗体誘導の有効性を支持している²⁶⁾。

中和抗体誘導のための試みとしてこれまで進められた不活化ウイルスワクチンや Env サブユニットワクチン等の研究は失敗に終わってきた。特に組換え Env 表面蛋白(gp120)サブユニットワクチンは、初めての臨床試験第3相まで行われたが、中和抗体誘導効果もなく有効性を示すことができなかった²⁷⁻³⁰⁾。HIV の中でも培養実験等で用いられている実験室株に対する中和抗体誘導は比較的容易であるが、HIV 感染者から得られる臨床分離株に対する中和抗体誘導は困難とされている。近年の研究進展により、いくつかの臨床分離株に対する中和抗体誘導が可能となってきたものの、HIV の多様性に対応しうるブロード(広範)な中和抗体誘導が難しく、その課題克服が主要なテーマとなっている³¹⁾。現在、大規模に進められている戦略は、HIV 感染者に時折認められるブロード中和抗体の認識部位(エピトープ)を同定し、分子構造解析を基にした抗原デザインを試みるものである¹⁾。これまで、エピトープが同定されたものとしては、gp120 の CD4 結合部位を認識する b12 や高マンノース型オリゴ糖鎖を認識する 2G12 などの HIV Env のレセプター結合を阻害するモノクローナル中

和抗体³²⁻³⁴⁾、および Env 膜貫通蛋白(gp41)の膜貫通ドメイン近傍領域を認識する 2F5, 4E10 などの HIV 細胞侵入時の膜融合過程を阻害するモノクローナル中和抗体がある³⁵⁾。さらに、三量体 gp120 の V ループを認識するブロードなモノクローナル中和抗体 PG9, PG16 が報告され注目されている³⁶⁾。

3B. ワクチン誘導メモリー B リンパ球反応による HIV 複製抑制の可能性

ここでは、HIV 感染成立後の中和抗体反応が HIV 複製に与える影響を中心に述べることにする。前述のように、サルエイズモデルにおけるウイルス感染後の中和抗体受動免疫実験から、慢性持続感染が成立してしまうと、その後に中和抗体が誘導(あるいは投与)されても、HIV 複製制御には至るような効果を示さないと考えられている^{2,3)}。しかし、我々の SIV 感染急性期(SIV mac239 感染7日目)の中和抗体受動免疫実験では、感染後約1カ月以降の体内ウイルス量の低下が認められ、HIV 感染急性期の中和抗体反応が HIV 持続感染成立阻止に結びつく可能性が示された³⁷⁾。この系では、抗体を介する樹状細胞へのウイルス粒子取込み亢進による機能的 SIV 特異的 CD4 陽性 T リンパ球反応の促進(ならびに中和抗体による保護)という機序が考えられ、液性免疫と細胞性免疫との協調作用による HIV 複製抑制という新しい概念が示唆された^{38,39)}。したがって、中和抗体誘導ワクチンでは、高力価の中和抗体の誘導・維持ができず⁴⁰⁾ HIV 曝露時の中和抗体による感染防御が不完全であっても、曝露後の抗体反応を介した機能的細胞性

免疫反応により、持続感染成立阻止に結びつく可能性が期待される。なお、HIV曝露後のBリンパ球反応などの影響について、サルエイズモデルにおけるBリンパ球枯渇実験の報告^{41,42)}や、抗体依存性細胞傷害反応(ADCC)に関する報告⁴³⁾などがあるが、未だコンセンサスは得られておらず議論が分かれている状況である。

3C. ワクチン誘導エフェクターメモリー CTL 反応による HIV 複製抑制の可能性

CTL誘導ワクチンは、抗体誘導ワクチンと同様エフェクターを誘導すると誤解されている場合もあるが、基本的にはメモリーTリンパ球(CTL)を誘導するワクチンである。しかし、メモリーTリンパ球について、エフェクターメモリー(EM)とセントラルメモリー(CM)に大別することができ、HIV曝露後の両者の影響には大きな違いがある。最近の複製型サイトメガロウイルス(CMV)ベクターを用いたワクチンのサルエイズモデルにおける解析結果⁴⁴⁾は、EM-CTL誘導型ワクチンの可能性を示すとともに、EM誘導型とCM誘導型の違いを示唆したもので興味深い。ヒトCMV感染においては、CMV特異的EM-Tリンパ球が誘導・維持されることが知られていたが、HIV抗原発現CMVベクター接種サルでは、効率よくHIV抗原特異的EM-Tリンパ球が誘導・維持され、数頭のサルにおいてSIV複製防御効果が認められた。この防御効果は、感染急性期ピークウイルス量の低下(あるいは検出可能レベルの感染の阻止)が基本で、急性期に有効性が認められなかったものは、セットポイント期のウイルス量の低下もみられないという結果であった。これが、HIV曝露時あるいは曝露直後の迅速なEM-CTL反応によるHIV複製抑制効果の特徴と考えられる。このようにEM-CTLを維持することについては、HIV感染慢性期の過剰な免疫活性化と同様、免疫系の破綻に結びつく可能性も含め、安全性の面ではまだまだ検討すべきことがあるが、ワクチンによるHIV感染・複製阻止に向けた新たな機序の一つとして、今後の研究進展が期待される。

なお、この系と関連して、弱毒化生ワクチンについて述べておく必要がある。サルエイズモデルにおいて、nef遺伝子を欠損したSIVを弱毒化ウイルスとして用い、その有効性を示したものが代表的な報告である^{45,46)}。これらの研究より、弱毒化生ワクチンの有効性はコンセンサスとなっているものの、慢性持続感染を呈するHIVの弱毒化により発症しない安全な生ワクチンを獲得する原理は確立されておらず⁴⁷⁾、現時点では弱毒化生ワクチンの臨床応用は考えられていない。しかし、弱毒化生ワクチンの野生型SIV持続感染成立阻止の機序を明らかにすることは、重要な課題の一つとされている。中和抗体の関与は無くとも有効性を示すことは報告されている⁴⁸⁾一方、CTLの関与は指摘されているが⁴⁹⁾、それ以外の機序の可能性も検討されている。

我々は、上記CMVベクターワクチンと同様、EM CTL誘導が中心的役割を果たしているのではないかと考えている。

3D. ワクチン誘導セントラルメモリー CTL 反応による HIV 複製抑制の可能性

我々は、CM-CTL誘導は、CTL誘導ワクチンの基本となる概念と考えている。この系は、HIV曝露後のCM-Tリンパ球由来のCTL反応のHIV複製抑制効果により、セットポイント期の体内ウイルス量低下・持続感染成立阻止を期待するものであり、実際、サルエイズモデルで部分的ながらもワクチン効果が認められた最初の系である(後述のアデノウイルス[AdV]ベクターワクチン⁵⁰⁾およびセンダイウイルス[SeV]ベクターワクチン⁵¹⁾)。CM-CTL誘導を誘導しておくことのメリットは、より迅速かつ高レベルのCTL反応の誘導が期待されることだけでなく、より機能的なCTL反応の誘導効果や、誘導されるCTLの優位性(ドミナンスパターン)の変化などが考えられる⁵²⁾。

このCTL誘導ワクチン開発においては、デリバリーシステムと発現抗原の選択が重要となる。デリバリーシステムとしては、HIV抗原発現ウイルスベクターの有用性が示されており、現時点では、DNAワクチンを組み合わせたDNAプライム・ウイルスベクターブースト法が、最も効率よいCTL誘導法と考えられている。ボックス系ウイルスベクター、AdVベクター、SeVベクターなど各種ウイルスベクターの開発が進められきたが、特にAdVベクターあるいはSeVベクターを用いたプライム・ブーストワクチンについては、部分的ながらもサルエイズモデルにおける有効性(ウイルス量低下ならびに感染急性期のメモリーCD4陽性Tリンパ球の維持)を初めて示した有数のワクチンシステムとして期待されている^{12,50,51,53-55)}。これらのシステムで誘導される抗原特異的Tリンパ球について、CMVベクター以外は大部分、CM-Tリンパ球誘導・維持を主とするが、さらにその中のサブセットについても検討が進められている。また、複製型あるいは非複製型の選択、接種経路の選択、粘膜免疫誘導の可能性、抗ベクター既存免疫の影響などの検討すべき課題が残っている状況である⁵⁶⁾。

発現抗原の選択は、さらに重要な課題である。この際、どのような抗原エピトープ特異的CTLが強いHIV複製抑制能を有するかという点を明らかにすることが重要である。培養細胞レベルでのCTLのHIV複製抑制能の解析^{52,57,58)}や、個体レベルでのCTLエスケープ変異の解析、さらにはその変異を有するHIVの複製能の解析^{51,53,59-64)}は、有効なCTLの選択に有用と考えられる。この点については、サイトカイン産生能などのCTLの機能だけではなく、抗原提示側(標的感染細胞)の抗原提示効率の影響も大きいことに留意する必要がある。さらにHIV多様性への対応も含め、いかに数多くのエピトープ特異的CTLを誘導するかという点も重要な検討課題ではあるが、ウイルス側の多様性

だけでなく宿主側 (MHC-I) の多様性の影響をうけることや、ドミナンスパターンの問題などをふまえ、総合的に考えることが重要である。

なお、機能的 HIV 特異的 CTL 誘導に必要とされる HIV 特異的 CD4 陽性ヘルパー T リンパ球については、ワクチンによる誘導が、HIV 感染標的の増幅を介して HIV 複製を促進する可能性を考慮する必要がある⁶⁵⁾。例えば、SIV Env 特異的メモリー CD4 陽性 T リンパ球誘導が、SIV 曝露後の SIV 増殖促進に結びつくことを示唆した報告もある⁶⁶⁾。この問題点を克服する一つの戦略として、我々は非 HIV 抗原特異的 CD4 陽性ヘルパー T リンパ球と HIV 特異的 CTL を誘導するワクチンシステムの有効性を提唱している⁵²⁾。サルエイズモデルにおける解析では、SIV 特異的 CD4 陽性 T リンパ球のヘルパー反応を誘導しないワクチンによっても、非 SIV 抗原特異的 CD4 陽性 T リンパ球とともに SIV 特異的メモリー CTL を誘導することで、SIV 曝露後に有効な CTL 反応が生じることが示されている。

4. エイズワクチン臨床試験について

予防エイズワクチンの臨床試験のためには、流行地域での大規模な有効性の検証 (プラセボとの感染者頻度の比較) が必要となる。その困難さを克服する目的で 1990 年代後半に設立された国際エイズ推進構想 (International AIDS Vaccine Initiative [IAVI]; <http://www.iavi.org>) は、現在、エイズワクチン臨床試験推進において中心的役割を果たしている。中和抗体誘導ワクチンおよび T リンパ球誘導 (ウイルスベクター) ワクチン双方の推進を進めているが、我々がディナベック社と共同で開発を進めてきた SeV ベクターエイズワクチンも、IAVI との国際共同臨床試験計画 (米国での第 1 相) が進展している。サルエイズモデルにおける有効性は部分的ではあるが、ワクチン接種者で HIV 曝露後に感染が成立してしまっても体内ウイルス量に低下がみられれば、さらなる伝播の確率を下げることを期待される。実際、体内ウイルス量が 1.7×10^3 コピー/ml 以下であれば感染伝播の確率は大きく減少することが報告されており⁶⁷⁾、我々は第一世代エイズワクチンとして、集団としての感染拡大抑制に結びつく可能性を期待している。

なお、近年の代表的な臨床試験として、メルク社の HIV Gag · Pol · Nef 発現 AdV 血清型 5 (Ad5) ベクターの有効性試験では、有効性が認められなかっただけでなく、Ad5 抗体陽性者の場合、ワクチン接種群の方が HIV 感染者の頻度が高くなるという結果が報告された^{68,69)}。その機序は未だ不明であるが、そのため、サルエイズモデルで部分的ながらも有効性を示した DNA プライム · AdV ブーストワクチンの有効性試験も延期される結果となった。近年、ヒトで抗体陽性者の少ない別の血清亜型の AdV ベクターワクチン開発が進展している⁷⁰⁾。

一方、タイで行われていた HIV Gag · Pol · Env 発現

トリボックス (カナリア痘 ALVAC) ウイルスベクターと gp120 サブユニットワクチンを組み合わせたプライム · ブーストワクチン臨床試験第 3 相にて、HIV 感染者頻度に若干 (約 30%) の有効性が認められたとの報告が 2009 年 9 月になされた⁷¹⁾。サルエイズモデルにおいて SIV 複製抑制効果が認められなかった系であり⁷²⁾、今回の臨床試験でも、プロトコール通りワクチン接種を受けた者同士のプラセボとの比較では有意差が無く、またハイリスク群でも効果が認められない微妙なものであるが、今後の免疫学的解析結果の発表が待たれるところである。

5. まとめ

予防エイズワクチン研究においては、ワクチンにより誘導すべき免疫機序を明らかにすることが肝要である。近年の研究により、中和抗体誘導ワクチンについては、HIV 曝露時の抗体による HIV 感染防御と HIV 曝露後の液性免疫と細胞性免疫の協調反応によって持続感染成立阻止に至る機序が示された。CTL 誘導ワクチンについては、HIV 曝露後の CM-CTL 反応による HIV 複製抑制に加えて、EM-CTL 反応による HIV 複製抑制の可能性も指摘されている。このような機序のさらなる解明が、持続感染成立阻止効果を有する第二世代エイズワクチン開発に結びつくことを期待している。

参考文献

- 1) Burton, D. R., R. C. Desrosiers, R. W. Doms, W. C. Koff, P. D. Kwong, J. P. Moore, G. J. Nabel, J. Sodroski, I. A. Wilson, and R. T. Wyatt. HIV vaccine design and the neutralizing antibody problem. *Nat Immunol* 5:233-6. 2004.
- 2) Poignard, P., R. Sabbe, G. R. Picchio, M. Wang, R. J. Gulizia, H. Katinger, P. W. Parren, D. E. Mosier, and D. R. Burton. Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo. *Immunity* 10:431-8. 1999.
- 3) Nishimura, Y., T. Igarashi, N. L. Haigwood, R. Sadjadpour, O. K. Donau, C. Buckler, R. J. Plishka, A. Buckler-White, and M. A. Martin. 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* 100:15131-6. 2003.
- 4) Wei, X., J. M. Decker, S. Wang, H. Hui, J. C. Kappes, X. Wu, J. F. Salazar-Gonzalez, M. G. Salazar, J. M. Kilby, M. S. Saag, N. L. Komarova, M. A. Nowak, B. H. Hahn, P. D. Kwong, and G. M. Shaw. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 422:307-12. 2003.
- 5) Trkola, A., H. Kuster, P. Rusert, B. Joos, M. Fischer, C. Leemann, A. Manrique, M. Huber, M. Rehr, A. Oxenius, R. Weber, G. Stiegler, B. Vcelar, H. Katinger, L. Aceto, and H. F. Gunthard. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat*

- Med 11:615-22. 2005.
- 6) Koup, R. A., J. T. Safrit, Y. Cao, C. A. Andrews, G. McLeod, W. Borkowsky, C. Farthing, and D. D. Ho. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 68:4650-5. 1994.
 - 7) Borrow, P., H. Lewicki, B. H. Hahn, G. M. Shaw, and M. B. Oldstone. Virus-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 68:6103-10. 1994.
 - 8) Matano, T., R. Shibata, C. Siemon, M. Connors, H. C. Lane, and M. A. Martin. 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.
 - 9) Jin, X., D. E. Bauer, S. E. Tuttleton, S. Lewin, A. Gettie, J. Blanchard, C. E. Irwin, J. T. Safrit, J. Mittler, L. Weinberger, L. G. Kostrikis, L. Zhang, A. S. Perelson, and D. D. Ho. Dramatic rise in plasma viremia after CD8⁺ T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 189:991-8. 1999.
 - 10) Kiepiela, P., K. Ngumbela, C. Thobakgale, D. Ramduth, I. Honeyborne, E. Moodley, S. Reddy, C. de Pierres, Z. Mncube, N. Mkhwanazi, K. Bishop, M. van der Stok, K. Nair, N. Khan, H. Crawford, R. Payne, A. Leslie, J. Prado, A. Prendergast, J. Frater, N. McCarthy, C. Brander, G. H. Learn, D. Nickle, C. Rousseau, H. Coovadia, J. I. Mullins, D. Heckerman, B. D. Walker, and P. Goulder. CD8⁺ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* 13:46-53. 2007.
 - 11) Carrington, M., and S. J. O'Brien. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med* 54:535-51. 2003.
 - 12) Goulder, P. J. R., and D. I. Watkins. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol* 8:619-30. 2008.
 - 13) Veazey, R. S., M. DeMaria, L. V. Chalifoux, D. E. Shvetz, D. R. Pauley, H. L. Knight, M. Rosenzweig, R. P. Johnson, R. C. Desrosiers, and A. A. Lackner. Gastrointestinal tract as a major site of CD4⁺ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 280:427-31. 1998.
 - 14) Picker, L. J., S. I. Hagen, R. Lum, E. F. Reed-Inderbitzin, L. M. Daly, A. W. Sylwester, J. M. Walker, D. C. Siess, M. Piatak, Jr., C. Wang, D. B. Allison, V. C. Maino, J. D. Lifson, T. Kodama, and M. K. Axthelm. Insufficient production and tissue delivery of CD4⁺ memory T cells in rapidly progressive simian immunodeficiency virus infection. *J Exp Med* 200:1299-314. 2004.
 - 15) Mattapallil, J. J., D. C. Douek, B. Hill, Y. Nishimura, M. Martin, and M. Roederer. Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 434:1093-7. 2005.
 - 16) Li, Q., L. Duan, J. D. Estes, Z. M. Ma, T. Rourke, Y. Wang, C. Reilly, J. Carlis, C. J. Miller, and A. T. Haase. Peak SIV replication in resting memory CD4⁺ T cells depletes gut lamina propria CD4⁺ T cells. *Nature* 434:1148-52. 2005.
 - 17) Picker, L. J., and D. I. Watkins. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nat Immunol* 6:430-2. 2005.
 - 18) Feinberg, M. B., and J. P. Moore. AIDS vaccine models: challenging challenge viruses. *Nat Med* 8:207-10. 2002.
 - 19) Nishimura, Y., T. Igarashi, O. K. Donau, A. Buckler-White, C. Buckler, B. A. Lafont, R. M. Goeken, S. Goldstein, V. M. Hirsch, and M. A. Martin. 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.
 - 20) Kwong, P. D., M. L. Doyle, D. J. Casper, C. Cicala, S. A. Leavitt, S. Majeed, T. D. Steenbeke, M. Venturi, I. Chaiken, M. Fung, H. Katinger, P. W. Parren, J. Robinson, D. Van Ryk, L. Wang, D. R. Burton, E. Freire, R. Wyatt, J. Sodroski, W. A. Hendrickson, and J. Arthos. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* 420:678-82. 2002.
 - 21) Lewis, M. G., W. R. Elkins, F. E. McCutchan, R. E. Benveniste, C. Y. Lai, D. C. Montefiori, D. S. Burke, G. A. Eddy, and A. Shafferman. Passively transferred antibodies directed against conserved regions of SIV envelope protect macaques from SIV infection. *Vaccine* 11:1347-55. 1993.
 - 22) Shibata, R., T. Igarashi, N. Haigwood, A. Buckler-White, R. Ogert, W. Ross, R. Willey, M. W. Cho, and M. A. Martin. 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.
 - 23) Mascola, J. R., G. Stiegler, T. C. VanCott, H. Katinger, C. B. Carpenter, C. E. Hanson, H. Beary, D. Hayes, S. S. Frankel, D. L. Birx, and M. G. Lewis. Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies. *Nat Med* 6:207-10. 2000.
 - 24) Nishimura, Y., T. Igarashi, N. Haigwood, R. Sadjadpour, R. J. Plishka, A. Buckler-White, R. Shibata, and M. A. Martin. Determination of a statistically valid neutralization titer in plasma that confers protection against simian-human immunodeficiency virus challenge following passive transfer of high-titered neutralizing antibodies. *J Virol* 76:2123-30. 2002.
 - 25) Hessel, A. J., P. Poignard, M. Hunter, L. Hangartner, D. M. Tehrani, W. K. Bleeker, P. W. Parren, P. A. Marx, and D. R. Burton. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques. *Nat Med* 15:951-4. 2009.
 - 26) Johnson, P. R., B. C. Schnepf, J. Zhang, M. J. Connell, S. M. Greene, E. Yuste, R. C. Desrosiers, and K. Reed Clark. Vector-mediated gene transfer engenders long-lived neutralizing activity and protection against SIV

- infection in monkeys. *Nat Med* 15:901-6. 2009.
- 27) Hengge, U. R., K. Stocks, H. Wiehler, S. Faulkner, S. Esser, C. Lorenz, W. Jentzen, D. Hengge, M. Goos, R. E. Dudley, and G. Ringham. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial of oxymetholone for the treatment of HIV wasting. *AIDS* 17:699-710. 2003.
 - 28) Flynn, N. M., D. N. Forthal, C. D. Harro, F. N. Judson, K. H. Mayer, and M. F. Para. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 191:654-65. 2005.
 - 29) Gilbert, P. B., M. L. Peterson, D. Follmann, M. G. Hudgens, D. P. Francis, M. Gurwith, W. L. Heyward, D. V. Jobes, V. Popovic, S. G. Self, F. Sinangil, D. Burke, and P. W. Berman. Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial. *J Infect Dis* 191:666-77. 2005.
 - 30) Graham, B. S., and J. R. Mascola. Lessons from failure—preparing for future HIV-1 vaccine efficacy trials. *J Infect Dis* 191:647-9. 2005.
 - 31) Li, M., F. Gao, J. R. Mascola, L. Stamatatos, V. R. Polonis, M. Koutsoukos, G. Voss, P. Goepfert, P. Gilbert, K. M. Greene, M. Bilska, D. L. Kothe, J. F. Salazar-Gonzalez, X. Wei, J. M. Decker, B. H. Hahn, and D. C. Montefiori. Human immunodeficiency virus type 1 env clones from acute and early subtype B infections for standardized assessments of vaccine-elicited neutralizing antibodies. *J Virol* 79:10108-25. 2005.
 - 32) Trkola, A., M. Purtscher, T. Muster, C. Ballaun, A. Buchacher, N. Sullivan, K. Srinivasan, J. Sodroski, J. P. Moore, and H. Katinger. Human monoclonal antibody 2G12 defines a distinctive neutralization epitope on the gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 70:1100-8. 1996.
 - 33) Saphire, E. O., P. W. Parren, R. Pantophlet, M. B. Zwick, G. M. Morris, P. M. Rudd, R. A. Dwek, R. L. Stanfield, D. R. Burton, and I. A. Wilson. Crystal structure of a neutralizing human IGG against HIV-1: a template for vaccine design. *Science* 293:1155-9. 2001.
 - 34) Wang, L. X., J. Ni, S. Singh, and H. Li. Binding of high-mannose-type oligosaccharides and synthetic oligomannose clusters to human antibody 2G12: implications for HIV-1 vaccine design. *Chem Biol* 11:127-34. 2004.
 - 35) Muster, T., F. Steindl, M. Purtscher, A. Trkola, A. Klima, G. Himmler, F. Ruker, and H. Katinger. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 67:6642-7. 1993.
 - 36) Walker, L. M., S. K. Phogat, P. Y. Chan-Hui, D. Wagner, P. Phung, J. L. Goss, T. Wrin, M. D. Simek, S. Fling, J. L. Mitcham, J. K. Lehrman, F. H. Priddy, O. A. Olsen, S. M. Frey, P. W. Hammond, G. Miuro, J. Serwanga, A. Pozniak, D. McPhee, O. Manigart, L. Mwananyanda, E. Karita, A. Inwoley, W. Jaoko, J. Dehovitz, L. G. Bekker, P. Pitisuttithum, R. Paris, S. Allen, S. Kaminsky, T. Zamb, M. Moyle, W. C. Koff, P. Pognard, and D. R. Burton. Broad and Potent Neutralizing Antibodies from an African Donor Reveal a New HIV-1 Vaccine Target. *Science*. 2009.
 - 37) Yamamoto, H., M. Kawada, A. Takeda, H. Igarashi, and T. Matano. Post-infection immunodeficiency virus control by neutralizing antibodies. *PLoS One* 2:e540. 2007.
 - 38) Yamamoto, H., and Matano, T. Anti-HIV adaptive immunity: determinants for viral persistence. *Rev Med Virol* 18:293-303, 2008.
 - 39) Yamamoto, T., N. Iwamoto, H. Yamamoto, T. Tsukamoto, T. Kuwano, A. Takeda, M. Kawada, Y. Tsunetsugu-Yokota, and T. Matano. Polyfunctional CD4+ T-cell induction in neutralizing antibody-triggered control of simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 83:5514-24. 2009.
 - 40) Joos, B., A. Trkola, H. Kuster, L. Aceto, M. Fischer, G. Stiegler, C. Armbruster, B. Vcelar, H. Katinger, and H. F. Gunthard. Long-term multiple-dose pharmacokinetics of human monoclonal antibodies (MAbs) against human immunodeficiency virus type 1 envelope gp120 (MAb 2G12) and gp41 (MAbs 4E10 and 2F5). *Antimicrob Agents Chemother* 50:1773-9. 2006.
 - 41) Johnson, W. E., J. D. Liffson, S. M. Lang, R. P. Johnson, and R. C. Desrosiers. Importance of B-cell responses for immunological control of variant strains of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 77: 375-81. 2003.
 - 42) Schmitz, J. E., M. J. Kuroda, S. Santra, M. A. Simon, M. A. Lifton, W. Lin, R. Khunkhun, M. Piatak, J. D. Lifson, G. Grosschupff, R. S. Gelman, P. Racz, K. Tenner-Racz, K. A. Mansfield, N. L. Letvin, D. C. Montefiori, and K. A. Reimann. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 77: 2165-73. 2003.
 - 43) Hessel, A. J., L. Hangartner, M. Hunter, C. E. Havenith, F. J. Beurskens, J. M. Bakker, C. M. Lanigan, G. Landucci, D. N. Forthal, P. W. Parren, P. A. Marx, and D. R. Burton. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 449:101-4. 2007.
 - 44) Hansen, S. G., C. Vieville, N. Whizin, L. Coyne-Johnson, D. C. Siess, D. D. Drummond, A. W. Legasse, M. K. Axthelm, K. Oswald, C. M. Trubey, M. Piatak Jr., J. D. Lifson, J. A. Nelson, M. A. Jarvis, and L. J. Picker. Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge. *Nat Med* 15:293-9. 2009.
 - 45) Norley, S., B. Beer, D. Binninger-Schinzler, C. Cosma, and R. Kurth. Protection from pathogenic SIVmac challenge following short-term infection with a nef-deficient attenuated virus. *Virology* 219:195-205. 1996.
 - 46) Wyand, M. S., K. H. Manson, M. Garcia-Moll, D. Montefiori, and R. C. Desrosiers. Vaccine protection by a triple deletion mutant of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 70:3724-33. 1996.
 - 47) Hofmann-Lehmann, R., J. Vlasak, A. L. Williams, A. L. Chenine, H. M. McClure, D. C. Anderson, S. O'Neil, and R. M. Ruprecht. Live attenuated, nef-deleted SIV is pathogenic in most adult macaques after prolonged

- observation. *AIDS* 17:157-66. 2003.
- 48) Shibata, R., C. Siemon, S. C. Czajak, R. C. Desrosiers, and M. A. Martin. Live, attenuated simian immunodeficiency virus vaccines elicit potent resistance against a challenge with a human immunodeficiency virus type 1 chimeric virus. *J Virol* 71:8141-8. 1997.
 - 49) Tsukamoto, T., M. Yuasa, H. Yamamoto, M. Kawada, A. Takeda, H. Igarashi, and T. Matano. 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.
 - 50) Wilson, N. A., J. Reed, G. S. Napoe, S. Piaskowski, A. Szymanski, J. Furlott, E. J. Gonzalez, L. J. Yant, N. J. Maness, G. E. May, T. Soma, M. R. Reynolds, E. Rakasz, R. Rudersdorf, A. B. McDermott, D. H. O'connor, T. C. Friedrich, D. B. Allison, A. Patki, L. J. Picker, D. R. Burton, J. Lin, L. Huang, D. Patel, G. Heindecker, J. Fan, M. Citron, M. Horton, F. Wang, X. Liang, J. W. Shiver, D. R. Casimiro, and D. I. Watkins. 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.
 - 51) Matano, T., M. Kobayashi, H. Igarashi, A. Takeda, H. Nakamura, M. Kano, C. Sugimoto, K. Mori, A. Iida, T. Hirata, M. Hasegawa, T. Yuasa, M. Miyazawa, Y. Takahashi, M. Yasunami, A. Kimura, D. H. O'Connor, D. I. Watkins, and Y. Nagai. Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199:1709-18. 2004.
 - 52) Tsukamoto, T., A. Takeda, T. Yamamoto, H. Yamamoto, M. Kawada, and T. Matano. 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.
 - 53) Goulder, P. J., and D. I. Watkins. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4:630-40. 2004.
 - 54) Letvin, N. L., J. R. Mascola, Y. Sun, D. A. Gorgone, A. P. Buzby, L. Xu, Z. Y. Yang, B. Chakrabarti, S. S. Rao, J. E. Schmitz, D. C. Montefiori, B. R. Barker, F. L. Bookstein, and G. J. Nabel. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. *Science* 312:1530-1533. 2006.
 - 55) Kawada, M., T. Tsukamoto, H. Yamamoto, A. Takeda, H. Igarashi, D. I. Watkins, and T. Matano. Long-term control of simian immunodeficiency virus replication with central memory CD4+ T-cell preservation after nonsterile protection by a cytotoxic T-lymphocyte-based vaccine. *J Virol* 81:5202-11. 2007.
 - 56) Takeda, A., H. Igarashi, M. Kawada, T. Tsukamoto, H. Yamamoto, M. Inoue, A. Iida, T. Shu, M. Hasegawa, and T. Matano. Evaluation of the immunogenicity of replication-competent V-knocked-out and replication-defective F-deleted Sendai virus vector-based vaccines in macaques. *Vaccine* 26:6839-43. 2008.
 - 57) Yang, O. O., S. A. Kalams, A. Trocha, H. Cao, A. Luster, R. P. Johnson, and B. D. Walker. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J Virol* 71:3120-8. 1997.
 - 58) Loffredo, J. T., E. G. Rakasz, J. P. Giraldo, S. P. Spencer, K. K. Grafton, S. R. Martin, G. Napoe, L. J. Yant, N. A. Wilson, and D. I. Watkins. Tat(28-35)SL8-specific CD8+ T lymphocytes are more effective than Gag(181-189)CM9-specific CD8+ T lymphocytes at suppressing simian immunodeficiency virus replication in a functional in vitro assay. *J Virol* 79:14986-91. 2005.
 - 59) Goulder, P. J., R. E. Phillips, R. A. Colbert, S. McAdam, G. Ogg, M. A. Nowak, P. Giangrande, G. Luzzi, B. Morgana, A. Edwards, A. J. McMichael, and S. Rowland-Jones. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 3:212-7. 1997.
 - 60) Friedrich, T. C., E. J. Dodds, L. J. Yant, L. Vojnov, R. Rudersdorf, C. Cullen, D. T. Evans, R. C. Desrosiers, B. R. Mothe, J. Sidney, A. Sette, K. Kunstman, S. Wolinsky, M. Piatak, J. Lifson, A. L. Hughes, N. Wilson, D. H. O'Connor, and D. I. Watkins. Reversion of CTL escape-variant immunodeficiency viruses in vivo. *Nat Med* 10:275-81. 2004.
 - 61) Leslie, A. J., K. J. Pfafferott, P. Chetty, R. Draenert, M. M. Addo, M. Feeney, Y. Tang, E. C. Holmes, T. Allen, J. G. Prado, M. Altfeld, C. Brander, C. Dixon, D. Ramduth, P. Jeena, S. A. Thomas, A. St. John, T. A. Roach, B. Kupfer, G. Luzzi, A. Edwards, G. Taylor, H. Lyall, G. Tudor-Williams, V. Novelli, J. Martinez-Picado, P. Kiepiela, B. D. Walker, and P. J. Goulder. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 10:282-9. 2004.
 - 62) Kobayashi, M., H. Igarashi, A. Takeda, M. Kato, and T. Matano. Reversion in vivo after inoculation of a molecular proviral DNA clone of simian immunodeficiency virus with a cytotoxic-T-lymphocyte escape mutation. *J Virol* 79:11529-32. 2005.
 - 63) Kawada, M., H. Igarashi, A. Takeda, T. Tsukamoto, H. Yamamoto, S. Dohki, M. Takiguchi, and T. Matano. 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.
 - 64) Kawada, M., T. Tsukamoto, H. Yamamoto, N. Iwamoto, K. Kurihara, A. Takeda, C. Moriya, H. Takeuchi, H. Akari, and T. Matano. Gag-specific cytotoxic T-lymphocyte-based control of primary simian immunodeficiency virus replication in a vaccine trial. *J Virol* 82:10199-206. 2008.
 - 65) Douek, D. C., J. M. Brenchley, M. R. Betts, D. R. Ambrozak, B. J. Hill, Y. Okamoto, J. P. Casazza, J. Kuruppu, K. Kunstman, S. Wolinsky, Z. Grossman, M. Dybul, A. Oxenius, D. A. Price, M. Connors, and R. A. Koup. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T

- cells. *Nature* 417:95-8. 2002.
- 66) Staprans, S. I., A. P. Barry, G. Silvestri, J. T. Safrit, N. Kozyr, B. Sumpster, H. Nguyen, H. McClure, D. Montefiori, J. I. Cohen, and M. B. Feinberg. 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.
- 67) Gray, R. H., M. J. Wawer, R. Brookmeyer, N. K. Sewankambo, D. Serwadda, F. Wabwire-Mangen, T. Lutalo, X. Li, T. vanCott, and T. C. Quinn. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 357:1149-53. 2001.
- 68) Buchbinder, S. P., D. V. Mehrotra, A. Duerr, D. W. Fitzgerald, R. Mogg, D. Li, P. B. Gilbert, J. R. Lama, M. Marmor, C. Del Rio, M. J. McElrath, D. R. Casimiro, K. M. Gottesdiener, J. A. Chodakewitz, L. Corey, and M. N. Robertson. 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.
- 69) McElrath, M. J., S. C. De Rosa, Z. Moodie, S. Dubey, L. Kierstead, H. Janes, O. D. Defawe, D. K. Carter, J. Hural, R. Akondy, S. P. Buchbinder, M. N. Robertson, D. V. Mehrotra, S. G. Self, L. Corey, J. W. Shiver, and D. R. Casimiro. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis. *Lancet* 372:1894-905. 2008.
- 70) O'Brien, K. L., J. Liu, S. L. King, Y. H. Sun, J. E. Schmitz, M. A. Lifton, N. A. Hutnick, M. R. Betts, S. A. Dubey, J. Goudsmit, J. W. Shiver, M. N. Robertson, D. R. Casimiro, and D. H. Barouch. Adenovirus-specific immunity after immunization with an Ad5 HIV-1 vaccine candidate in humans. *Nat Med* 15:873-5. 2009.
- 71) Rerks-Ngarm, S. et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *N Engl J Med*, Epub Nov 9, 2009.
- 72) Russell, N. D., B. S. Graham, M. C. Keefer, M. J. McElrath, S. G. Self, K. J. Weinhold, D. C. Montefiori, G. Ferrari, H. Horton, G. D. Tomaras, S. Gurunathan, L. Baglyos, S. E. Frey, M. J. Mulligan, C. D. Harro, S. P. Buchbinder, L. R. Baden, W. A. Blattner, B. A. Koblin, and L. Corey. 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.

Theory for prophylactic AIDS vaccine development

Takushi NOMURA 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: nomutaku@ims.u-tokyo.ac.jp; matano@ims.u-tokyo.ac.jp

In the natural courses of human immunodeficiency virus (HIV) infections, host immune responses fail to contain the virus and allow persistent HIV replication, leading to AIDS progression. For development of an effective vaccine against those viral infections which do not show spontaneous remission, it is important to elucidate which immune responses to be induced for viral control. This review focuses on antibodies and cytotoxic T lymphocytes, key adaptive immune effectors, and discusses possible mechanisms for HIV control by vaccine-induced antibody, memory B lymphocyte, and (effector and central) memory T lymphocyte responses. Finally, we mention the ongoing international project for a clinical trial of our Sendai virus vector-based AIDS vaccine.

