

3. 弱毒 SIV 生ワクチンモデルから見る HIV/SIV 感染防御に有効な免疫反応

深澤 嘉伯

Oregon National Primate Research Center, Oregon Health & Science University

サル免疫不全ウイルス (SIV) を用いたサルエイズモデルにおいて、弱毒 SIV 生ワクチンは、他のワクチンよりも強毒 SIV 攻撃接種に対し高い防御効果を示すが、その防御機序はいまだ解明されていない。筆者らによる最近の弱毒 SIV 生ワクチン免疫関連研究において、その防御効果は、抹消血、粘膜組織の SIV 特異的 T 細胞免疫反応および血漿中抗体価とは相関しなかったが、リンパ節の SIV 特異的 CD4+ および CD8+ T 細胞免疫反応とは相関が認められた。この防御効果を示したサル個体群では、弱毒生ワクチン株がリンパ節濾胞性 CD4+ T 細胞において持続感染することにより、高頻度のエフェクターメモリー T 細胞免疫反応が誘導・維持されていた。よって、弱毒 SIV 生ワクチンによる防御免疫は、2 次リンパ組織における持続的な抗原産生により誘導されるエフェクターメモリー T 細胞免疫反応によるものと考えられる。本稿では、この最新の知見から弱毒 SIV 生ワクチンによる防御免疫誘導のメカニズムを解説し、有効なエイズワクチンに重要な免疫反応について言及したい。

1. はじめに

ヒト / HIV 感染に非常に類似した病態を示すエイズ動物モデルとして、サル / SIV 感染モデルがある。これまで SIV や、SHIV (SIV のバックボーンに HIV エンベロップ遺伝子を組み込んだキメラウイルス) を用いて病原性の解明やエイズワクチン候補の評価が研究されてきたが、いまだ有効性の確立したエイズワクチンの獲得には至っていない。1992 年、Ronald C. Desrosiers の研究グループにより、HIV/SIV の病原性に関与する *nef* 遺伝子を欠損させた弱毒化 SIV を免疫したサル個体は、強毒 SIV 攻撃接種に対し非常に強力な防御効果を示すことが報告された¹⁾。これまでのサルエイズモデル研究において、この弱毒生ワクチンは、どのワクチンよりも強毒 SIV/SHIV に対して高い

防御効果を示すが、病原性復帰変異や攻撃接種ウイルスとの組換えによるエスケープ変異等の危険性があるため、エイズワクチンとしての臨床応用は現在考えられていない²⁻⁴⁾。しかしながら、この弱毒 SIV/SHIV 生ワクチン免疫による強力なウイルス制御能、頻繁に見られる攻撃接種ウイルス感染防御 (慢性感染成立阻止) 機序を解明することは、有効なエイズワクチン開発に重要な知見をもたらすと考えられる¹⁻⁵⁾。

2. これまでの弱毒 SIV/SHIV 生ワクチン研究から

多様な弱毒 SIV/SHIV を生ワクチン株として用いた研究から以下の点などがわかってきた。

- 1) 防御効果は、静脈、粘膜接種と攻撃接種経路にかかわらず見られる⁶⁾。
- 2) 過度の弱毒化によりサル個体内における生ワクチン株の複製能が低くなると、防御効果も低下する^{7,8)}。
- 3) 弱毒生ワクチン株と攻撃接種ウイルスの遺伝的相関性が高いほど、より高い防御効果を示す^{5,9)}。
- 4) 強力な防御能の誘導には生ワクチン接種後、数週間の時間を要する¹⁰⁾。
- 5) 高い防御効果を示すサル個体内では、中和抗体反応や機能的な T 細胞免疫が高頻度に見られる^{6,11,12)}。
- 6) 弱毒生ワクチン株は、感染慢性期において CD8+ 細胞

連絡先

Oregon National Primate Research Center, Oregon Health & Science University
505 NW 185th Ave. Beaverton, Oregon 97006 USA
TEL: 1-503-418-2725
FAX: 1-503-418-2719
E-mail: fukazawa@ohsu.edu

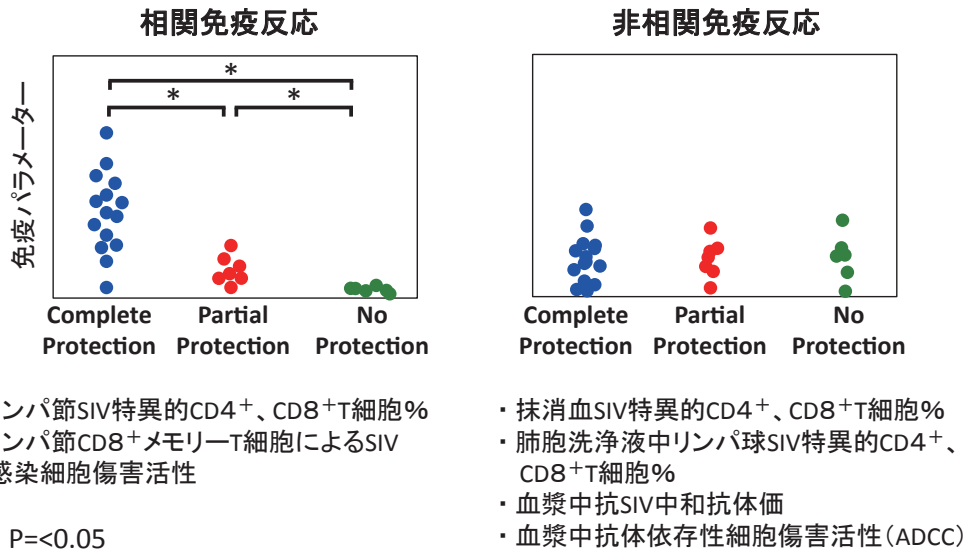


図1 弱毒 SIV 生ワクチン防御効果と免疫反応の相関関係
 攻撃接種直前における免疫反応と3段階の防御レベルにおける相関解析結果の概略図

傷害性T細胞 (CTL) により増殖制御されている¹³⁾。

これらの知見から、その防御効果は、生ワクチン株のサル個体内における持続感染力と関連し、獲得免疫によると考えられているが^{14,15)}、防御機序の解明には至っておらず、防御効果と相関する免疫反応を明らかにすることが緒になると思われる。しかし、生ワクチン免疫ザル群には、末梢血中における SIV 特異的細胞性免疫や中和抗体価が検出限界以下でも高い防御効果を見せる個体があり、これまで防御効果と相関を示す免疫反応は明らかになっていなかった^{5,16)}。

3. 弱毒 SIV 生ワクチンによる免疫反応と防御効果の相関

これまでの弱毒 SIV/SHIV 生ワクチン研究の多くは、高い防御効果を見せる弱毒生ワクチン免疫ザルと非免疫ザルを比較する小規模なものであり、防御効果と相関する免疫反応を精確に解析するには難しいものであった。そこで筆者らのグループは、強毒 SIVmac239 攻撃接種に対し防御効果・抗原性に違いのある5種の弱毒 SIV/SHIV 生ワクチン株をアカゲザル(各群6~8頭)に接種し、その50週後に強毒 SIVmac239 を経静脈攻撃接種することで、段階的な防御効果をつくり出した¹⁷⁾。その結果、非免疫コントロール群(6頭)と比較し Complete Protection (CP), Partial Protection (PP), No Protection (NP) の3段階の防御レベルが見られた (CP:19頭, PP:7頭, NP:6頭)。

これまでの弱毒 SIV/SHIV 生ワクチン研究においても、CP群のように攻撃接種ウイルス複製が検出されず完全な感染防御を示す個体が見られていた^{5,18)}。このCP群では、ウイルス標的細胞であるCD4⁺T細胞の減少が粘膜組織を

含む各組織において見られず、2次免疫応答も検出されなかった。PP群では、非免疫コントロール群と比較して、血漿ウイルスRNA量の顕著な減少が攻撃接種後早期から見られ、粘膜組織中におけるCD4⁺T細胞の減少が緩和されていた。そしてNP群では、非免疫コントロール群と同程度の攻撃接種ウイルス増殖とCD4⁺T細胞の減少が見られた。これら3段階の防御効果と攻撃接種直前における種々の免疫パラメーターを相関解析した結果(図1)、これまでの研究と同様に末梢血や粘膜組織中のSIV特異的T細胞免疫反応および抗体反応は防御効果と相関することはなかった。

しかし、本実験において、初めて弱毒生ワクチンによる防御効果と有意な相関を示す免疫反応が得られた。それは、リンパ節中におけるSIV特異的CD4⁺およびCD8⁺T細胞反応である(図1)。強力な防御効果を示したサル個体群では、リンパ節において高頻度のSIV特異的CD4⁺およびCD8⁺T細胞が攻撃接種直前まで誘導・維持されていた。また、感染防御を示したサル個体群のリンパ節SIV特異的CD8⁺T細胞を解析した結果、活性化マーカー(PD-1 & HLA-DR)を発現したエフェクターメモリーT細胞(CCR5⁺, CD95⁺)であるとともに、*in vitro*においてSIV感染CD4⁺T細胞の傷害活性・増殖抑制能を有していることが明らかとなった。さらに、マイクロアレイによる遺伝子発現解析の結果、感染防御を示したCP群のメモリーT細胞では攻撃接種後4日目までにT細胞レセプター関連遺伝子やGranzyme遺伝子の発現が上がっていたが、防御効果を示さなかったNP群においては認められなかった。免疫相関実験は直接的実証ではないが、これらの結果

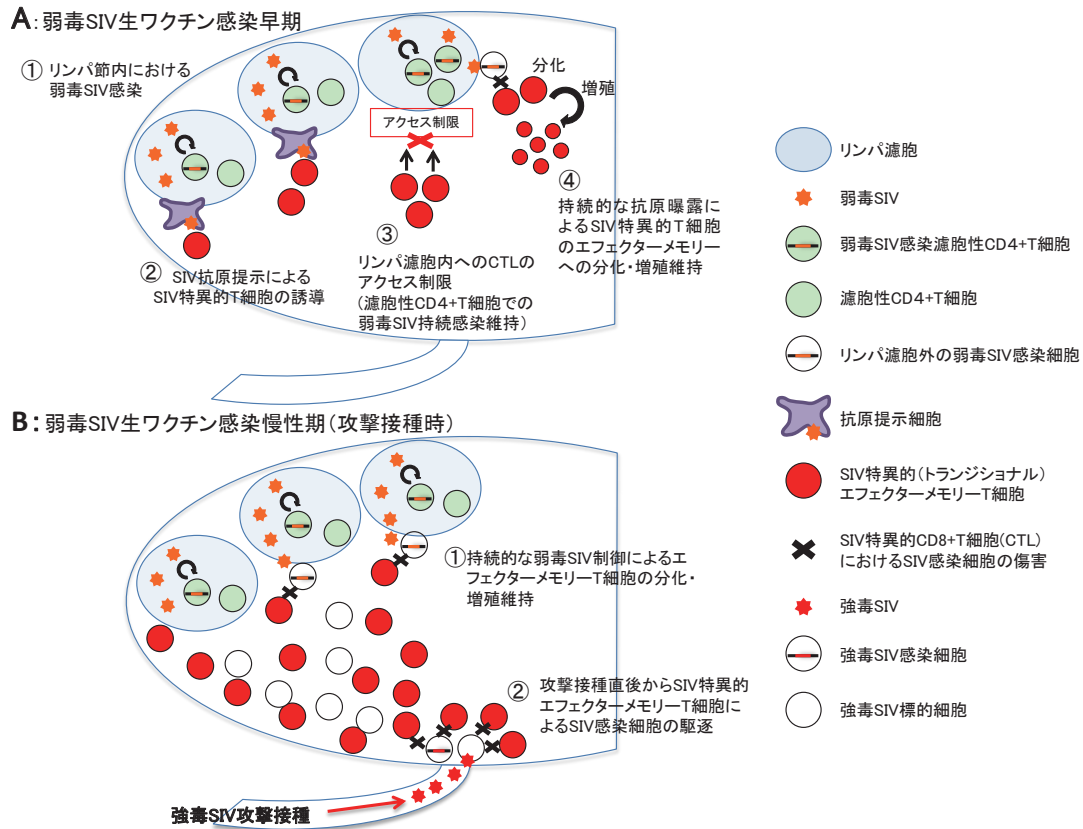


図2 2次リンパ組織(全身リンパ節, 脾臓など)における弱毒SIV生ワクチン株持続感染とエフェクターメモリーT細胞の誘導・維持 (A) 生ワクチン株感染早期におけるSIV特異的T細胞の誘導および持続感染の確立 (B) 生ワクチン株感染慢性期におけるSIV特異的エフェクターメモリーT細胞の誘導・維持と攻撃接種直後に起きるウイルス制御の機序

から, 弱毒生ワクチンによる防御効果は, 2次リンパ組織において高頻度に誘導・維持されている機能的なSIV特異的エフェクターメモリーT細胞が攻撃接種直後から活性化し, 感染防御に働いていると示唆された。

4. 持続感染によるエフェクターメモリーT細胞の誘導・維持

防御効果と相関を示したリンパ節のSIV特異的エフェクターメモリーT細胞反応は, どのように誘導・維持されていたのだろうか. 上述のように, これまでの研究から, 生ワクチン株の感染・増殖力と防御効果は正相関の傾向を示していたことから, 攻撃接種直前における末梢血, リンパ節, 粘膜組織における生ワクチン株RNA量を検出した. その結果, リンパ節において他臓器よりも高値の弱毒生ワクチン株RNA量が検出された. そして, 攻撃接種時まで維持されるリンパ節内生ワクチン株RNA量は, リンパ節中SIV特異的CD4+およびCD8+T細胞反応と有意に正の相関を示した. よって, リンパ節内におけるSIV特異的T細胞は, 弱毒SIV持続感染量依存的に誘導・維持されていると考えられる。

生ワクチン防御機序を理解するためにも, なぜ弱毒化

SIVが2次リンパ組織特異的に持続感染しているのか, 明らかにする必要がある. このことは, 弱毒化SIVでさえも免疫システムにより個体内から駆逐できない理由, 言いかえればHIV/SIV病原性を理解する上でも重要である. *nef* 遺伝子を欠損させた弱毒SIV感染では, 強毒SIV感染と違い, 感染初期にリンパ節の濾胞での局在的なウイルス増殖が検出されることがわかっていた¹⁹⁾. また, 生ワクチン株接種50週後(攻撃接種直前)においてもリンパ節で高値のウイルスRNA量が検出されたことから, 2次リンパ組織特有のCD4+T細胞(ウイルス標的細胞)である濾胞性CD4+T細胞(TFH)に着目し, TFHの特異的マーカーであるPD-1高発現CD4+T細胞を解析した²⁰⁻²²⁾. その結果, 生ワクチン株はリンパ節TFHにおいて局在的に持続感染していることがわかった(図2A). リンパ濾胞内TFHは, CD8+細胞傷害性T細胞(CTL)がリンパ濾胞内で顕著に少ないため, SIV特異的CTLが高頻度に誘導されていても, 弱毒SIVにとって免疫回避し, 持続感染可能な場になっていると考えられる²²⁻²⁵⁾.

そして, 持続的な弱毒SIVとの攻防(持続的抗原曝露)によりリンパ節内T細胞は, SIV感染細胞傷害・増殖抑制能を有する機能的なエフェクターメモリータイプで分

HIV/SIV 感染の成立過程

免疫反応による防御

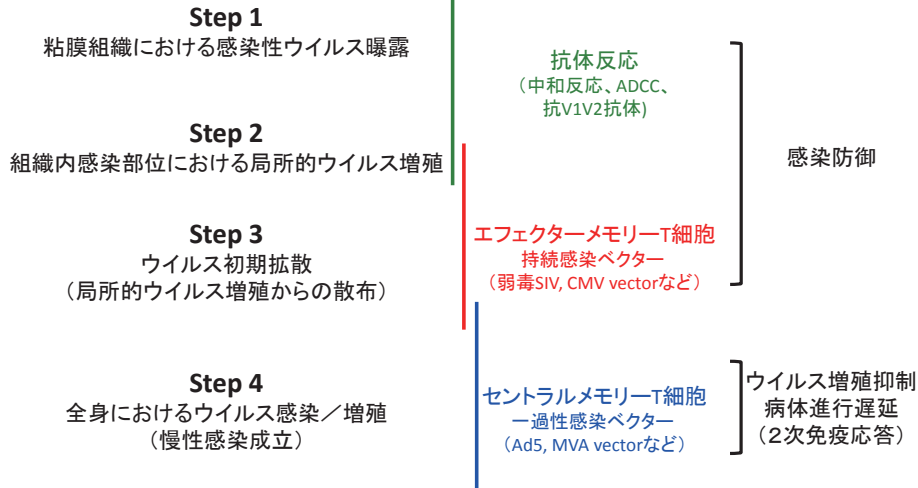


図3 HIV/SIV 粘膜感染成立過程および感染防御を成立させる免疫反応

化・維持される。その SIV 特異的エフェクターメモリー T 細胞がウイルス標的組織であるリンパ系臓器において十分量ある場合は、CP 群のように強毒 SIV 攻撃接種直後に感染細胞を駆逐し、感染防御が成立すると考えられる (図 2B)。よって、本研究においてエフェクターメモリー T 細胞によっても、抗体による防御効果と同様に、HIV/SIV 慢性感染を阻止できる可能性が示唆された。

5. 有効なエイズワクチンで重要な免疫反応

5A. 粘膜組織における抗体反応

今回の我々の研究では抗体反応と防御効果に相関は認められなかったが、それは攻撃接種に使用された強毒 SIVmac239 が中和抗体に対して非常に強い抵抗性を持つことに起因している可能性がある²⁶⁾。HIV は中和抗体に感受性を持つため、そのワクチン開発では、抗体誘導を目的としたエイズワクチンの有効性を除外することはできない。

2009 年に発表された、タイでのエイズワクチン第三相臨床試験 (RV144) では、これまでのエイズワクチンで初めての成果が得られた。この HIV gp120・pol・nef を発現するカナリアボックスウイルスベクターワクチンと gp120 サブユニットワクチンを組み合わせたプライム・ブーストワクチンの試験では、31% の HIV 感染リスク低下 (プラセボ群: 約 8200 人中 74 人の感染, ワクチン接種群: 約 8200 人中 51 人) が見られた²⁷⁾。また、ワクチン接種群の感染者と非感染者間を解析した結果、HIV エンベロープ V1V2 領域に対する IgG 抗体価と感染リスクは逆相関し、エンベロープ結合 IgA 抗体価と感染リスクには相関が見られた²⁸⁾。言い換えれば、ワクチン接種群の非感染者では統計的に抗 V1V2IgG 抗体価が高く誘導されていた。こ

の抗 V1V2 抗体には HIV の多様性に対応する広範な中和活性は見られなかったが、HIV 感染も他の感染症における基本戦略と同様に、ある種の抗体反応が HIV 感染防御に有効であることを示唆している²⁹⁾。

この RV144 でのワクチン効果は、異性間性交が HIV 感染経路と考えられる低リスク群でのみ見られ、静脈薬物接種を行うハイリスク群では見られなかった。これは、静脈を介した HIV 感染と比較し、粘膜感染では粘膜防御壁による物理的なウイルス伝播遮断があるためワクチン免疫によって中和抗体反応や抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) などの効果が出やすく、感染防御が成立しやすいという可能性がある (図 3)。今後、RV144 の結果をもとに、V1V2 ループ領域に対する抗体反応が防御免疫誘導の間接的指標なのか、直接的防御因子なのかを検証するため、サル /SHIV 感染モデルにおいて抗 V1V2IgG 抗体投与による直接的な防御効果の検証などが行われ、抗体による HIV 感染防御免疫の理解が進むことと思われる²⁹⁾。

5B. HIV/SIV 特異的 T 細胞免疫反応

上述のように、弱毒生ワクチンによる防御効果は、全身の 2 次リンパ臓器において誘導されているエフェクターメモリー T 細胞反応によるものと考えられ、特に SIV 感染細胞傷害活性を見せた SIV 特異的 CD8+T 細胞が感染防御成立に貢献していると考えられる。これらのことから、図 3 に示したように、抗体による感染防御と同様に、T 細胞によっても HIV/SIV 感染防御成立の可能性が示唆された。この抗体反応とエフェクターメモリー T 細胞反応による二重の防御壁を誘導できるエイズワクチンが理想的と考えられる。また、弱毒 SIV はリンパ濾胞内で持続感染

し効果的な免疫反応を誘導していたことから、リンパ濾胞は機能的な T 細胞を誘導する抗原産生場所として適している、または CTL による制御を受けづらく持続的な抗原産生ができるワクチンベクター標的部位として優れている可能性も考えられる。

この弱毒生ワクチンと同様に、サイトメガロウイルス (CMV) ベクターワクチンは、持続的な抗原産生により粘膜組織に高頻度の SIV 特異的エフェクターメモリー T 細胞を誘導する。近年、この CMV ベクターワクチンにより、強毒 SIV 粘膜接種に対して 50% 以上の慢性感染阻止が報告されている^{30,31)}。しかしながら、この CMV ベクターの安全性についてはいまだ不明点があり、ベクター内にある種々の免疫抑制遺伝子を欠損させた、弱毒化 CMV ベクターの開発が進められている。また、それぞれの遺伝子欠損 CMV ベクターにより誘導される免疫反応を解析するという、CMV ベクターワクチンによる防御効果維持に必要な免疫機能の研究が現在進められている。

エイズワクチン接種により HIV/SIV 特異的 CD4+T 細胞を誘導することは、活性化したウイルス標的細胞を増幅させることとなり、感染率の増加や病態進行を促進させる可能性がある。しかし、防御効果の高い弱毒 SIV 生ワクチン免疫では、機能的な SIV 特異的エフェクターメモリー CD4+T 細胞が高頻度に誘導されており³²⁾、リンパ節 SIV 特異的 CD4+T 細胞反応も防御効果と有意な相関を示したことから、高頻度の機能的 CD4+T 細胞の誘導は HIV/SIV 制御に対して重要だと考えられる。

CD4+T 細胞の CTL や抗体誘導などのヘルパー細胞としての役割とは別に、CD4+T 細胞自身による HIV 感染防御、増殖抑制能についてはいまだ詳細がわかっていない。最近の報告によると、HIV 感染において、慢性期の病態進行に差がある感染者二群（平均血漿 HIV RNA 量 11,234 copies/ml 対 134,020 copies/ml）における免疫反応を比較解析した結果、血漿ウイルス RNA 量や CD4+T 細胞数に差があらわれる以前の感染初期に、ウイルス制御群では高頻度の HIV 特異的 CD4+T 細胞、Granzyme A+ 細胞傷害性 CD4+T 細胞が有意に高く誘導されていた³³⁾。対して、HIV 特異的 CD8+T 細胞には差が見られなかった。これらのことから、HIV 曝露時や感染早期から直接的なウイルス制御に機能する、HIV 特異的細胞傷害性 CD4+T 細胞の誘導が有効なエイズワクチンには必要なかもしれない。

6. おわりに

HIV の発見からこれまで 30 年、我々は宿主因子探求、新規薬剤開発、動物モデル、ワクチン評価と複雑多岐にわたり研究してきた。殊、エイズワクチンに関しては、近年やっとヒト臨床試験、サル・SIV/SHIV 実験において成果が芽吹いてきたところである。本研究からもわかるように、有効なエイズワクチン効果の指標となる免疫反応を見るた

めには、抹消血の解析だけでは不十分な可能性があり、ヒトと酷似した免疫システムを持つサルモデルを用いて全身臓器を解析する必要がある。今後サルエイズモデルにおいて、より正確にワクチン・新規治療薬を評価するために、遺伝的多様性を持つ HIV を模倣する攻撃接種ウイルス (SIV/SHIV)³⁴⁾ や、サル個体において増殖・病態促進できるサル指向性 HIV の開発^{35,36)} が必要である。それらを用いて研究し得られた免疫学・ウイルス学的知見は、エイズワクチン開発だけでなく今後の新規感染症出現に対して非常に有用である。今後のウイルス・感染症研究は「彼 (ウイルス) を知り、己 (ヒト免疫機能) を知ることで、百戦しても殆くならず」を実現するために、ヒトの感染症を最も近い形で模倣するサル類を用いたモデル構築の充実が必要不可欠であり、その研究環境を整えることが新規感染症に迅速に対応する一つの重要な課題であると考えられる。

謝 辞

Louis Picker 教授 (Oregon Health & Science Univ.) と Picker ラボメンバー、および本誌説執筆の機会を与えてくださった侯野哲朗センター長 (国立感染症研究所 エイズ研究センター) に深謝いたします。また、有益な助言をくださった松田健太博士 (アメリカ国立衛生研究所) にこの場をお借りして感謝いたします。

参考文献

- 1) Daniel, M. D., Kirchhoff, F., Czajak, S. C., Sehgal, P. K., Desrosiers, R. C.: Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene. *Science* 258: 1938-41, 1992.
- 2) Whitney, J. B., Ruprecht, R. M.: Live attenuated HIV vaccines: pitfalls and prospects. *Curr Opin Infect Dis* 17:17-26, 2004.
- 3) Reynolds, M. R., Weiler, A. M., Weisgrau, K. L., Piaskowski, S. M., Furlott, J. R., Weinfurter, J. T., Kaizu, M., Soma, T., Leon, E. J., MacNair, C., Leaman, D. P., Zwick, M. B., Gostick, E., Musani, S. K., Price, D. A., Friedrich, T. C., Rakasz, E. G., Wilson, N. A., McDermott, A. B., Boyle, R., Allison, D. B., Burton, D. R., Koff, W. C., Watkins, D. I.: Macaques vaccinated with live-attenuated SIV control replication of heterologous virus. *J Exp Med* 11:2537-50, 2008.
- 4) Sugimoto, C., Watanabe, S., Naruse, T., Kajiwara, E., Shiino, T., Umano, N., Ueda, K., Sato, H., Ohgimoto, S., Hirsch, V., Villinger, F., Ansari, A. A., Kimura, A., Miyazawa, M., Suzuki, Y., Yamamoto, N., Nagai, Y., Mori, K.: Protection of macaques with diverse MHC genotypes against a heterologous SIV by vaccination with a deglycosylated live-attenuated SIV. *PLoS one* 5:e11678, 2010.
- 5) Koff, W. C., Johnson, P. R., Watkins, D. I., Burton, D. R., Lifson, J. D., Hasenkrug, K. J., McDermott, A. B., Schultz, A., Zamb, T. J., Boyle, R., Desrosiers, R. C.: HIV vaccine design: insights from live attenuated SIV

- vaccines. *Nat Immunol* 7:19-23, 2006.
- 6) Abel, K., Compton, L., Rourke, T., Montefiori, D., Lu, D., Rothausler, K., Fritts, L., Bost, K., Miller, C. J.: Simian-human immunodeficiency virus SHIV89.6-induced protection against intravaginal challenge with pathogenic SIVmac239 is independent of the route of immunization and is associated with a combination of cytotoxic T-lymphocyte and alpha interferon responses. *J Virol* 77:3099-118, 2003.
 - 7) Johnson, R. P., Lifson, J. D., Czajak, S. C., Cole, K. S., Manson, K. H., Glickman, R., Yang, J., Montefiori, D. C., Montelaro, R., Wyand, M. S., Desrosiers, R. C.: Highly attenuated vaccine strains of simian immunodeficiency virus protect against vaginal challenge: inverse relationship of degree of protection with level of attenuation. *J Virol* 73:4952-61, 1999
 - 8) Ui, M., Kuwata, T., Igarashi, T., Miyazaki, Y., Tamaru, K., Shimada, T., Nakamura, M., Uesaka, H., Yamamoto, H., Hayami, M.: Protective immunity of gene-deleted SHIVs having an HIV-1 Env against challenge infection with a gene-intact SHIV. *J. Med Primatol* 28:242-8, 1999
 - 9) Wyand, M. S., Manson, K., Montefiori, D. C., Lifson, J. D., Johnson, R. P., Desrosiers, R. C.: Protection by live, attenuated simian immunodeficiency virus against heterologous challenge. *J Virol* 73:8356-63, 1999.
 - 10) Connor, R. I., Montefiori, D. C., Binley, J. M., Moore, J. P., Bonhoeffer, S., Gettie, A., Fenamore, E. A., Sheridan, K. E., Ho, D. D., Dailey, P. J., Marx, P. A.: Temporal analyses of virus replication, immune responses, and efficacy in rhesus macaques immunized with a live, attenuated simian immunodeficiency virus vaccine. *J Virol* 72:7501-9, 1998.
 - 11) Johnson, R. P., Glickman, R. L., Yang, J. Q., Kaur, A., Dion, J. T., Mulligan, M. J., Desrosiers, R. C.: Induction of vigorous cytotoxic T-lymphocyte responses by live attenuated simian immunodeficiency virus. *J Virol* 71:7711-8, 1997.
 - 12) Alpert, M. D., Harvey, J. D., Lauer, W. A., Reeves, R. K., Piatak, M., Jr., Carville, A., Mansfield, K. G., Lifson, J. D., Li, W., Desrosiers, R. C., Johnson, R. P., Evans, D. T.: ADCC develops over time during persistent infection with live-attenuated SIV and is associated with complete protection against SIV(mac)251 challenge. *PLoS Pathog* 8:e1002890, 2012.
 - 13) Metzner, K. J., Jin, X., Lee, F. V., Gettie, A., Bauer, D. E., Di Mascio, M., Perelson, A. S., Marx, P. A., Ho, D. D., Kostrikis, L. G., Connor, R. I.: Effects of in vivo CD8(+) T cell depletion on virus replication in rhesus macaques immunized with a live, attenuated simian immunodeficiency virus vaccine. *J Exp Med* 191:1921-31, 2000.
 - 14) Schmitz, J. E., Johnson, R. P., McClure, H. M., Manson, K. H., Wyand, M. S., Kuroda, M. J., Lifton, M. A., Khunkhun, R. S., McEvers, K. J., Gillis, J., Piatak, M., Lifson, J. D., Grosschupff, G., Racz, P., Tenner-Racz, K., Rieber, E. P., Kuus-Reichel, K., Gelman, R. S., Letvin, N. L., Montefiori, D. C., Ruprecht, R. M., Desrosiers, R. C., Reimann, K. A.: Effect of CD8+ lymphocyte depletion on virus containment after simian immunodeficiency virus SIVmac251 challenge of live attenuated SIVmac239delta3-vaccinated rhesus macaques. *J Virol* 79:8131-41, 2005.
 - 15) 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
 - 16) Mansfield, K., Lang, S. M., Gauduin, M. C., Sanford, H. B., Lifson, J. D., Johnson, R. P., Desrosiers, R. C.: Vaccine protection by live, attenuated simian immunodeficiency virus in the absence of high-titer antibody responses and high-frequency cellular immune responses measurable in the periphery. *J. Virol* 82:4135-48, 2008
 - 17) Fukazawa, Y., Park, H., Cameron, M. J., Lefebvre, F., Lum, R., Coombes, N., Mahyari, E., Hagen, S. I., Bae, J. Y., Iii, M. D., Swanson, T., Legasse, A. W., Sylwester, A., Hansen, S. G., Smith, A. T., Stafova, P., Shoemaker, R., Li, Y., Oswald, K., Axthelm, M. K., McDermott, A., Ferrari, G., Montefiori, D. C., Edlefsen, P. T., Piatak, M., Jr., Lifson, J. D., Sekaly, R. P., Picker, L. J.: Lymph node T cell responses predict the efficacy of live attenuated SIV vaccines. *Nat Med* 18:1673-81, 2012.
 - 18) Shibata, R., Siemon, C., Czajak, S. C., Desrosiers, R. C., Martin, M. A.: 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
 - 19) Sugimoto, C., Tadakuma, K., Otani, I., Moritoyo, T., Akari, H., Ono, F., Yoshikawa, Y., Sata, T., Izumo, S., Mori, K.: nef gene is required for robust productive infection by simian immunodeficiency virus of T-cell-rich paracortex in lymph nodes. *J Virol* 77:4169-80, 2003.
 - 20) Ma, C. S., Suryani, S., Avery, D. T., Chan, A., Nanan, R., Santner-Nanan, B., Deenick, E. K., Tangye, S. G.: Early commitment of naive human CD4(+) T cells to the T follicular helper (TFH) cell lineage is induced by IL-12. *Immunol Cell Biol* 87:590-600, 2009.
 - 21) Crotty, S.: Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol* 29:621-63, 2011.
 - 22) Hong, J. J., Amancha, P. K., Rogers, K., Ansari, A. A., Villinger, F.: Spatial alterations between CD4(+) T follicular helper, B, and CD8(+) T cells during simian immunodeficiency virus infection: T/B cell homeostasis, activation, and potential mechanism for viral escape. *J. Immunol* 188:3247-56, 2012.
 - 23) Tjernlund, A., Zhu, J., Laing, K., Diem, K., McDonald, D., Vazquez, J., Cao, J., Ohlen, C., McElrath, M. J., Picker, L. J., Corey, L.: In situ detection of Gag-specific CD8+ cells in the GI tract of SIV infected Rhesus macaques. *Retrovirology* 7:12, 2010.
 - 24) Vinuesa, C. G.: HIV and T follicular helper cells: a dangerous relationship. *J Clin Invest* 122: 3059-62, 2012.
 - 25) Connick, E., Mattila, T., Folkvord, J. M., Schlich-

- temeier, R., Meditz, A. L., Ray, M. G., McCarter, M. D., Mawhinney, S., Hage, A., White, C., Skinner, P. J.: CTL fail to accumulate at sites of HIV-1 replication in lymphoid tissue. *J Immunol* 178:6975-83, 2007.
- 26) Means, R. E., Greenough, T., Desrosiers, R. C.: Neutralization sensitivity of cell culture-passaged simian immunodeficiency virus. *J Virol* 71:7895-902, 1997.
- 27) 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, J. G., Francis, D. P., Stablein, D., Birx, D. L., Chunsuttiwat, S., Khamboonruang, C., Thongcharoen, P., Robb, M. L., Michael, N. L., Kunasol, P., Kim, J. H.: Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*:361:2209-20, 2009.
- 28) Haynes, B. F., Gilbert, P. B., McElrath, M. J., Zolla-Pazner, S., Tomaras, G. D., Alam, S. M., Evans, D. T., Montefiori, D. C., Karnasuta, C., Sutthent, R., Liao, H. X., DeVico, A. L., Lewis, G. K., Williams, C., Pinter, A., Fong, Y., Janes, H., DeCamp, A., Huang, Y., Rao, M., Billings, E., Karasavvas, N., Robb, M. L., Ngauy, V., de Souza, M. S., Paris, R., Ferrari, G., Bailer, R. T., Soderberg, K. A., Andrews, C., Berman, P. W., Frahm, N., De Rosa, S. C., Alpert, M. D., Yates, N. L., Shen, X., Koup, R. A., Pitisuttithum, P., Kaewkungwal, J., Nitayaphan, S., Rerks-Ngarm, S., Michael, N. L., Kim, J. H.: Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med* 366:1275-86, 2012.
- 29) McMichael, A. J., Haynes, B. F.: Lessons learned from HIV-1 vaccine trials: new priorities and directions. *Nat Immunol* 13:423-7, 2012.
- 30) Hansen, S. G., Vieville, C., Whizin, N., Coyne-Johnson, L., Siess, D. C., Drummond, D. D., Legasse, A. W., Axthelm, M. K., Oswald, K., Trubey, C. M., Piatak, M., Jr., Lifson, J. D., Nelson, J. A., Jarvis, M. A., Picker, L. J.: Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge. *Nat Med* 15:293-9, 2009.
- 31) Hansen, S. G., Ford, J. C., Lewis, M. S., Ventura, A. B., Hughes, C. M., Coyne-Johnson, L., Whizin, N., Oswald, K., Shoemaker, R., Swanson, T., Legasse, A. W., Chiu-chiolo, M. J., Parks, C. L., Axthelm, M. K., Nelson, J. A., Jarvis, M. A., Piatak, M., Jr., Lifson, J. D., Picker, L. J.: Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine. *Nature* 473:523-7, 2011.
- 32) Gauduin, M. C., Yu, Y., Barabasz, A., Carville, A., Piatak, M., Lifson, J. D., Desrosiers, R. C., Johnson, R. P.: Induction of a virus-specific effector-memory CD4+ T cell response by attenuated SIV infection. *J Exp Med* 203:2661-72, 2006.
- 33) Soghoian, D. Z., Jessen, H., Flanders, M., Sierra-Davidson, K., Cutler, S., Pertel, T., Ranasinghe, S., Lindqvist, M., Davis, I., Lane, K., Rychert, J., Rosenberg, E. S., Piechocka-Trocha, A., Brass, A. L., Brenchley, J. M., Walker, B. D., Streeck, H.: HIV-specific cytolytic CD4 T cell responses during acute HIV infection predict disease outcome. *Sci Transl Med* 4:123ra25, 2012.
- 34) Matsuda, K., Inaba, K., Fukazawa, Y., Matsuyama, M., Ibuki, K., Horiike, M., Saito, N., Hayami, M., Igarashi, T., Miura, T.: In vivo analysis of a new R5 tropic SHIV generated from the highly pathogenic SHIV-KS661, a derivative of SHIV-89.6. *Virology* 399:134-43, 2010.
- 35) Kamada, K., Igarashi, T., Martin, M. A., Khamsri, B., Hatcho, K., Yamashita, T., Fujita, M., Uchiyama, T., Adachi, A.: Generation of HIV-1 derivatives that productively infect macaque monkey lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:16959-64, 2006.
- 36) Saito, A., Nomaguchi, M., Iijima, S., Kuroishi, A., Yoshida, T., Lee, Y. J., Hayakawa, T., Kono, K., Nakayama, E. E., Shioda, T., Yasutomi, Y., Adachi, A., Matano, T., Akari, H.: Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes Infect* 13:58-64, 2011.

Protective immune responses against HIV/SIV by live attenuated vaccine in non-human primate models

Yoshinori FUKAZAWA

Oregon National Primate Research Center, Oregon Health & Science University

Live attenuated simian immunodeficiency virus (SIV) vaccines (LAVs) are currently the most effective vaccines in nonhuman primate models for AIDS, yet the basis of their robust protection remains poorly understood. Our recent immune correlate study revealed that degree of protection against pathogenic SIV challenge strongly correlated with the SIV-specific CD4+ and CD8+ T cell responses in the lymph node but neither with the responses of such T cells in the peripheral blood and mucosal tissues nor with humoral immune responses. Interestingly, the maintenance of protective T cell responses in the lymph node was associated with the amount of persistent LAV replication in the lymph node, which localized almost exclusively in follicular helper T cells. The protected monkeys manifested greater magnitude of functional effector CD8+ T cells in the lymph node, suggesting that the induction and maintenance of antiviral effector memory T cells derived by persistent antigen production have a vital role in establishment of protection. This article reviews the mechanisms of the protection in monkeys vaccinated with LAV and their implication for development of successful AIDS vaccine.