

## 5. 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による HIV 感染の制御と 逃避変異の選択・蓄積

村越 勇人, 滝口 雅文

熊本大学エイズ学研究センター 滝口プロジェクト研究室

HIV 感染症では, HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が誘導され, 体内での HIV 増殖を抑制する. HIV 特異的 CTL は, 多様性に富む HLA クラス I 分子を介した抗原提示によって誘導されるが, いくつかの HLA クラス I 分子は HIV 増殖抑制効果に密接に関係していることが知られている. HIV 増殖抑制能を有する CTL が誘導されると, HIV は変異することで CTL からの攻撃を逃れる. さらに, 変異したウイルスは, 感染を繰り返すことで集団内に蓄積していく. これは, HIV が HLA クラス I に適合するように進化していくことを意味している. 本稿では, HIV 感染症における CTL の役割, HLA と HIV 感染制御の関係, ならびに CTL によって選択された逃避変異ウイルスの蓄積について紹介する.

### はじめに

HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は, 体内に侵入した HIV の増殖を抑制することが知られている. 以前の報告によると, 長期エイズ未発症者では CTL 活性が高いが, 進行の早い人では CTL 活性が低いとされており<sup>1)</sup>, HIV 特異的 CTL は, HIV 感染を制御する免疫応答において重要な役割を果たしていると考えられる. HIV 特異的 CTL は, 多様性に富んだ HLA クラス I 分子に結合したウイルスのペプチド断片 (エピトープ) を認識することで HIV 感染細胞を攻撃する. したがって, HLA クラス I 分子の種類は, CTL による HIV 増殖抑制効果に大きく関わりがあると考えられる. 強い HIV 増殖抑制能を持つ CTL が体内で誘導されると, HIV はエピトープ内に変異を起こすことで CTL からの攻撃を逃れることがよく知られており, そのような逃避変異の解析は, 体内での CTL の機能

の変化を知る上できわめて重要である. さらに, 変異したウイルスは, CTL が感染細胞を認識できなくなるため, 感染を繰り返すことで集団内に免疫から逃避しやすいものに進化して蓄積していく. 本稿では, HIV 増殖抑制における HIV 特異的 CTL の役割, HLA と HIV コントロールの関係, および CTL の免疫選択圧から逃避変異した HIV の蓄積について, 最近の研究を取り上げながら概説する.

### 1. HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による HIV 増殖抑制

体内に HIV が侵入すると, はじめに樹状細胞やマクロファージのような抗原提示細胞に感染する. これらの細胞は HLA クラス II 分子に HIV 蛋白の断片 (ペプチド) を結合させて抗原提示し, これらを CD4 陽性ヘルパー T 細胞が認識する. 認識したヘルパー T 細胞が B 細胞に情報伝達すると, B 細胞は増殖して HIV と結合できる抗体を分泌する形質細胞へと分化誘導する. さらに, CD4 陽性ヘルパー T 細胞は, CD8 陽性 T 細胞が抗原提示細胞上の抗原を認識する際に, 抗原提示細胞の補助刺激活性を上昇させることで, CD8 陽性 T 細胞を活性化させ, 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) に分化させる. その後, CTL は HIV 感染細胞を見つけ出し, 感染細胞の表面上にある HLA クラス I 分子に結合したウイルスのペプチド断片 (エピトープ) を CTL 表面にある TCR (T 細胞受容体) によって認識する (図 1). 認識後, CTL から感染細胞に向けて, グランザイム, パーフォリン, ならびに IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  など

### 連絡先

〒 860-0811

熊本県熊本市本荘 2-2-1

熊本大学エイズ学研究センター

滝口プロジェクト研究室

TEL: 096-373-6531

FAX: 096-373-6532

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

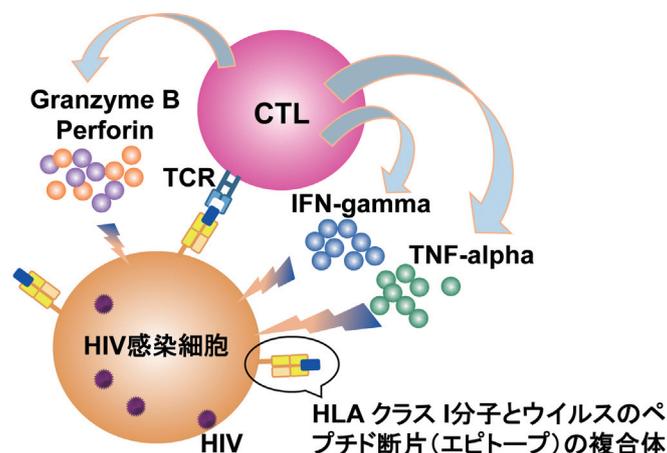


図1 HIV 特異的 CTL による HIV 感染細胞の認識と HIV の排除

表1 エイズ進行と関係のある HLA

エイズ発症遅延と関係する HLA	
HLA	コホート
B*13	南アフリカ (clade C) 欧米 (clade B)
B*27	欧米 (clade B)
B*44	南アフリカ (clade C)
B*51	欧米 (clade B)
B*57	欧米 (clade B) 南アフリカ (clade C)
エイズ発症進行と関係する HLA	
B*07	欧米 (clade B)
B*18	南アフリカ (clade C)
B*35	欧米 (clade B)

のサイトカインが分泌され、感染細胞が殺される (図1)。このように、CTLがHIVの増殖の場である感染細胞を殺すことによって、体内でのHIVの増殖は抑制されている。

HIV増殖抑制におけるCTLの役割は、多くの研究者によって証明されている。AIDS進行が遅い人(低いウイルス量で長い間コントロールされている人)のHIV特異的CTLの機能を解析した結果、AIDS進行が遅い人のCTLは、AIDS進行が早い人と比べ、HIV感染CD4T細胞におけるHIV増殖を効果的に抑制していることが示された<sup>1,2)</sup>。これは、AIDS進行が遅い人では、細胞傷害性の顆粒であるパーフォリンやグランザイムの放出量が、進行が早い人と比較して多いためであると考えられた<sup>3,4,5)</sup>。また、AID進行が遅い人では、CD8陽性ならびにCD4陽性T細胞のIL-2分泌によるHIV特異的CD8T細胞の増殖能が高いことから、CTLの細胞増殖能もHIV増殖抑制の維持に大きく関わっていると推察された<sup>6-8)</sup>。以上の結果から、HIV

特異的CTLは、体内でのHIV増殖抑制において重要な役割を果たしているが明らかとなった。

近年は、強いHIV増殖抑制能を有するCTLを同定するため、HIVの全領域を網羅したHIVオーバーラップペプチドを用い、CTLの大規模なコホート解析が広く行われている<sup>9-20)</sup>。南アフリカのHIV感染者約600人を対象としたCTL解析では、CTLが反応しているGagタンパク領域のペプチド数が増加するにつれて、ウイルス量が有意に減少しているのに対して、他の領域ではCTLが反応するペプチドの数が増えても、ウイルス量が変わらないことが示された<sup>9)</sup>。また、米国のコホートのCTL解析では、エイズ進行が遅い集団におけるGagタンパク特異的なサイトカイン産生CD8T細胞の頻度が、エイズ進行が早い集団よりも有意に高いことが示された<sup>20)</sup>。以上の結果から、Gag特異的CTLによる免疫応答は、アフリカ人ならびに白人の感染者におけるHIVコントロールに対して強く影

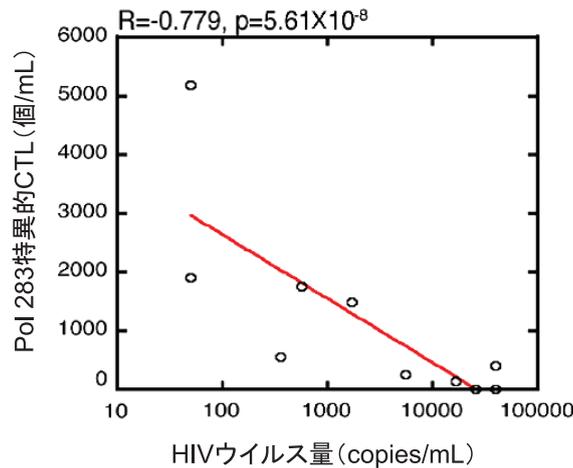


図2 HLA-B\*51 拘束性 Pol 283 特異的 CTL の頻度と HIV ウイルス量の関係

響していることが判明した。

## 2. HLA と HIV コントロールの関係

HLA クラス I 分子は HLA-A, HLA-B, HLA-C の 3 種類があり、非常に多様性に富んでいる。その中でも HLA-B は最も多様性に富んでいて、現在のところ同定されている 4,269 種類の HLA-A, HLA-B, HLA-C うち、1,898 種類は HLA-B である<sup>21)</sup>。HLA-B には、エイズ進行と関わっている HLA が多く、そのような HLA は多くの研究者の研究対象となっている。HLA-B\*13, HLA-B\*27, HLA-B\*44, HLA-B\*51, および HLA-B\*57 はエイズ発症遅延と関係していることが知られており、一方、HLA-B\*07, HLA-B\*18, および HLA-B\*35 はエイズ発症進行と関係していると言われている<sup>21)</sup> (表 1)。エイズ発症遅延と関連している HLA-B の中でも、HLA-B\*57, HLA-B\*27, および HLA-B\*51 は、これらの HLA 拘束性の免疫反応が HIV の感染制御に重要な役割を果たしていることがよく知られている<sup>4,9,22-27)</sup>。HLA-B\*57 拘束性 CTL エピトープである Gag TW10 (TSTLQEQIAW) に特異的な CTL 反応を示す人は、Gag TW10 特異的 CTL 反応を示さない人と比べて、有意にウイルス量が低いことが示された<sup>9)</sup>。また、HLA-B\*27 拘束性のエピトープである Gag KK10 (KRWIILGLNK) に特異的な CTL 反応は、HLA-B\*27 陽性患者において、低いウイルス量と強く相関していることが示された<sup>22-24)</sup>。さらに、我々が HLA-B\*51 を持つ血友病患者の CTL を解析したところ、HLA-B\*51 拘束性の Pol 283 (TAFTIPSI) エピトープ特異的 CTL の頻度は、ウイルス量と有意な負の相関を示すことが判明した (図 2)<sup>25)</sup>。Gag TW10, Gag KK10, および Pol 283 特異的 CTL について、*in vitro* での HIV 増殖抑制試験を行った結果、これらの CTL は強力な HIV 増殖抑制能を有していることが判明した<sup>4,26,27)</sup>。以上の結果から、HLA-B\*57 拘束性 Gag TW10 特異的 CTL,

HLA-B\*27 拘束性 Gag KK10 特異的 CTL, および HLA-B\*51 拘束性 Pol 283 特異的 CTL は、体内での効果的な HIV 増殖抑制に重要な役割を果たしており、そのため、これらの HLA を持つ感染者はエイズ進行が遅延していると考えられた。

最近、我々は HLA-B\*57 および HLA-B\*27 を持つ人がほとんど見られない日本人 HIV 感染者 (約 500 人) において、HLA とエイズ進行の関係について調査した。その結果、日本人に比較的多く認められる HLA である HLA-B\*6701 ならびに HLA-B\*5201-Cw\*12:02 ハプロタイプが、低いウイルス量ならびに高い CD4T 細胞数と有意に相関することを見つけ出し、これらの HLA は日本人 HIV 感染者のエイズ進行遅延と強く関係していることを明らかにした (図 3)<sup>28)</sup>。したがって、日本人感染者に見られる HIV 増殖抑制能を持つ CTL は、欧米人やアフリカ人に見られるものとは大きく異なると考えられ、今後日本人感染者において HIV 増殖抑制能を有する CTL を解析することは、日本人向けのエイズワクチンの開発にきわめて重要である。

## 3. HIV 特異的 CTL からの逃避変異

HIV は体内で感染して増殖する過程において、RNA から DNA を作る際に翻訳のミスチークが数千個に一個の頻度で起き、変異ウイルスが高頻度で出現する。変異ウイルスが CTL の認識するエピトープ部分にアミノ酸変異を持つ場合、変異ウイルスが感染した細胞を CTL は認識できなくなることがある。そのため、変異 HIV 感染細胞は排除されることがなく体内で増殖し、この CTL から逃避した変異 HIV が体内で優位になっていく<sup>24,29,30)</sup>。

実際、HLA-B\*27 拘束性エピトープ Gag KK10 (KRWIILGLNK) では、Gag KK10 特異的 CTL の強力な HIV 増殖抑制によって、wild type のウイルスがなくなり、CTL の認識できない R264K 変異ウイルス (エピトープ内の 2 番目

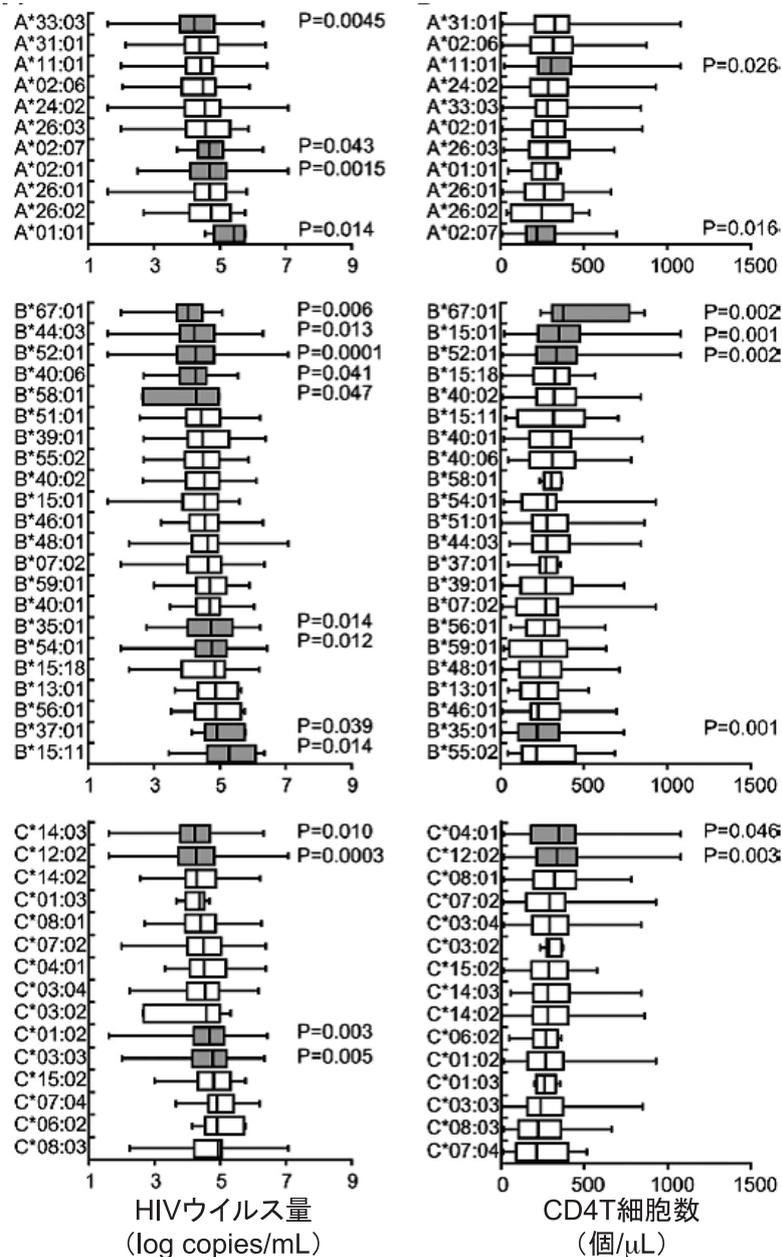


図3 慢性日本人 HIV 感染者における HLA とウイルス量または CD4T 細胞数の関係

の Arginine が Lysine に変異したウイルス) が選択されて増えていく<sup>23,24,30</sup>。HLA-B\*27 を持つ感染者において、R264K 変異ウイルスが選択された人は、wild type に感染している人に比べて、Gag KK10 の wild type に対する CTL 反応が弱くなっており、明らかにウイルス量が高くなっているが示され、この変異によってエイズ進行が早まることが明らかとなった<sup>23,24,30</sup>。また、HLA-B\*57 拘束性エピトープ Gag TW10 (TSTLQEQIAW) では、3 番目の Threonine が Asparagine に変異したウイルス (T242N) が Gag TW10 特異的 CTL によって選択される<sup>31</sup>。T242N 変異ウイルスの増殖能を解析したところ、T242N 変異ウ

イルスは wild type よりも増殖能が低下していることが判明した<sup>31</sup>。そのため、HLA-B\*57 を持つ感染者では、T242N 変異ウイルスが出現しているにもかかわらず、ウイルス量が低いまま維持されていた<sup>31</sup>。しかしながら、T242N 変異ウイルスの低下した増殖能を元に戻すため、Gag 領域の H219, I223, および M228 で再び変異が出現し、ウイルス増殖能が回復して体内のウイルス量は上昇してしまうことが報告されている<sup>32</sup>。

#### 4. 逃避変異 HIV の蓄積

体内で CTL によって選択された逃避変異ウイルスは、

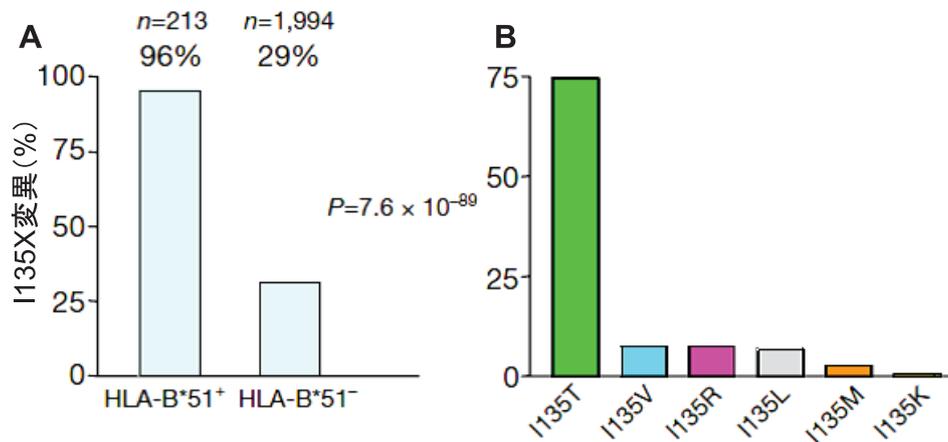


図4 HLA-B\*51 陽性および陰性感染者における Pol 283 エピトープの 8 番目の変異の出現頻度とその種類

A. 世界 9 か所のコホート 2,207 人の Pol 283 エピトープの 8 番目の変異と HLA-B\*51 の関係

B. 213 人の HLA-B\*51 陽性感染者に見られた Pol 283 エピトープの 8 番目の変異の種類

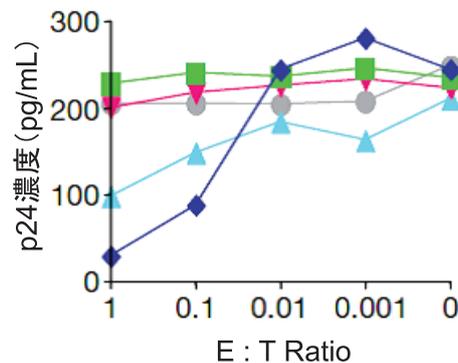


図5 Pol 283 特異的 CTL による Pol 283 変異ウイルスの増殖抑制能

感染を繰り返すことで集団内に蓄積していくことが考えられる。たとえば、HLA-A\*24:02 を持った感染者において選択された逃避変異ウイルスは、HLA-A\*24:02 を持っていない人に感染した場合、次の 2 つの過程でウイルスは蓄積すると考えられる。この逃避変異ウイルスの増殖能が wild type と比較して同等の場合、新たな宿主においても同様にこの逃避変異ウイルスは増殖し、体内で優位を示す。一方、この逃避変異ウイルスの増殖能が wild type と比べて低い場合は、HLA-A\*24:02 を持たない新たな宿主では特異的 CTL が誘導されないため、わずかに混入している wild type ウイルスを CTL によって排除出来ない。そのため、増殖能が高い wild type が体内で優位となる。このように、変異ウイルスがなくなり wild type のウイルスに戻ることを reversion と呼んでいる。先に示したように、HLA-B\*57 拘束性 Gag TW10 エピトープ特異的 CTL によって選択される逃避変異ウイルス T242N は、増殖能が低下するため、HLA-B\*57 を持たない人にこの逃避変異ウイル

スが感染すると reversion を起こし、wild type のウイルスが再び増加してくる<sup>31,32)</sup>。

HLA-B\*51 拘束性 Pol 283 (TAFTIPSI) 特異的 CTL は、強い HIV 増殖抑制能を持つことから、CTL によって wild type ウイルスが排除され、逃避変異ウイルスが出現してくることが想定される。そこで世界 9 か所のコホート (約 2,200 人) の HIV 感染者で解析したところ<sup>33)</sup>、これらのコホートの HLA-B\*51 陽性感染者の 96% から変異ウイルス I135X (エピトープの 8 番目に変異) が認められた (図 4A)。さらに、この変異は HLA-B\*51 陽性感染者と陰性感染者の間で強い相関 ( $p=7.6 \times 10^{-89}$ ) が認められ、この変異ウイルスは HLA-B\*51 に関連した選択によって出現していることが確認された。このエピトープの 8 割程度は wild type の Ile から Thr に変異しており、他に少数ではあるが Leu, Arg, Val への変異が認められた (図 4B)。Pol 283 特異的 CTL による I135X 変異ウイルスの増殖抑制能を調べた結果、この CTL は I135V を除いた 3 つの変異

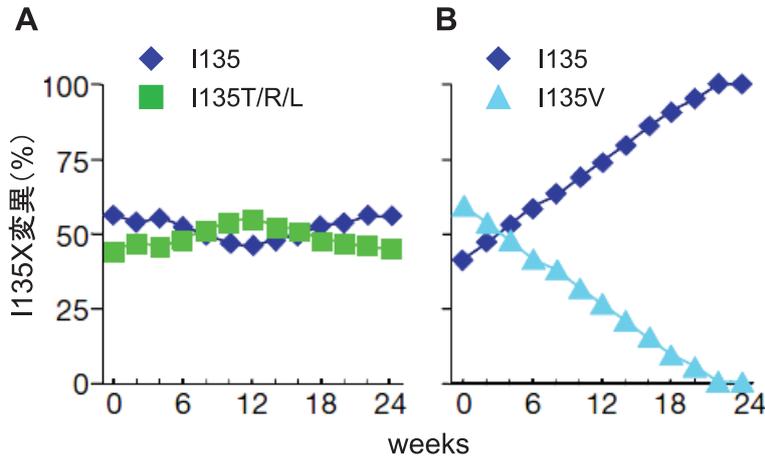


図6 Pol 283 変異ウイルスの fitness

- A. I135T/L/R のいずれかの変異体と wild type (I135) との競合感染による増殖能の解析
- B. I135V 変異体と wild type (I135) との競合感染による増殖能の解析

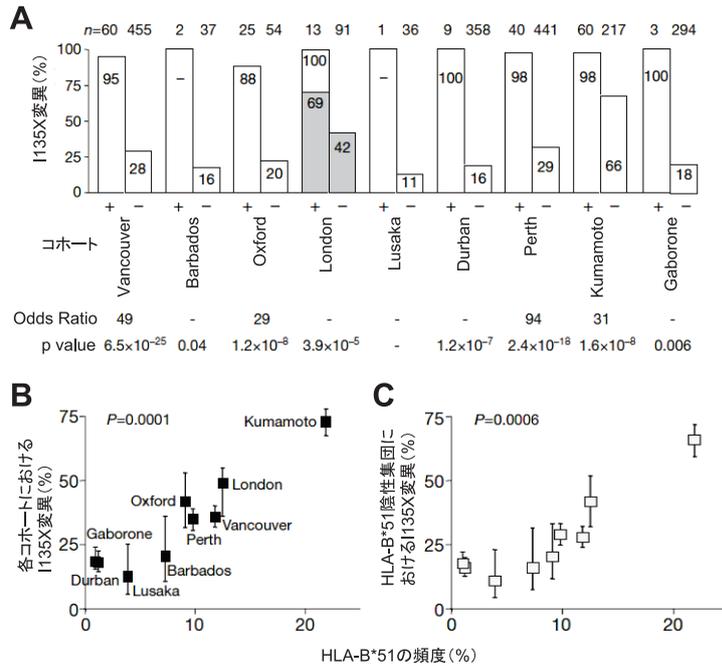


図7 世界9か所のコホートにおける Pol 283 の8番目の変異

- A. 世界9か所のコホートでの Pol 283 の8番目の変異と HLA-B\*51 の相関解析
- B. 各コホートにおける Pol 283 の8番目の変異出現率と HLA-B\*51 の頻度との相関
- C. 各コホートの HLA-B\*51 陰性集団における Pol 283 の8番目の変異出現率と HLA-B\*51 の頻度との相関

ウイルスに対して増殖抑制を示さなかったことから (図5), これら3つの変異ウイルスはCTLからの逃避変異ウイルスであることが判明した。また, これら3つの変異ウイルスはウイルス増殖能が低下しておらず (図6), reversion が起こらずに集団に蓄積すると考えられた。世界9か所のコホートで, 各コホートの HLA-B\*51 の頻度と HLA-B\*51 を持っていない感染者における I135X 変異の

頻度との相関解析を行ったところ, 強い相関が認められたことから, この逃避変異ウイルスは, HLA-B\*51 の患者で選択されて世界中で蓄積していることが明らかとなった (図7)。

同様に, Pol 283 の変異に加えて, 他の13個の逃避変異も含め, 逃避変異の出現率と HLA 拘束分子の頻度の相関解析を行った結果, 変異出現率と拘束 HLA の頻度との間

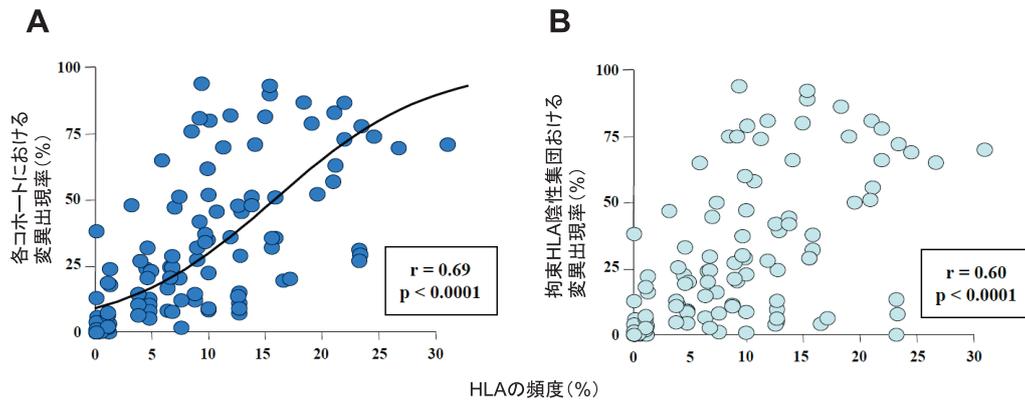


図8 世界9か所のコホートにおける14個の逃避変異の出現率と各HLA拘束分子の頻度との相関

A. 各コホートでの変異出現率と拘束HLAの頻度との相関

B. 各コホートでの拘束HLAを持っていない集団における変異出現率と拘束HLAの頻度との相関

で非常に強い正の相関が認められ(図8), 多くの逃避変異が世界中で蓄積していることが明らかとなり, HIVがHLAクラスIに適合するように進化していると考えられた。

#### おわりに

以上, 近年の研究によって, HIV特異的CTLは体内でのHIV増殖抑制に重要な役割を果たしており, CTLのHIV増殖抑制の能力はHLAクラスI分子の種類と密接に関わっていることが判明した。また, HIV増殖抑制能を有するCTLが誘導されると, それから逃れる変異ウイルスが選択されることが示され, そのような逃避変異ウイルスは, 次々に感染が広がるにつれ, 免疫から逃避しやすいウイルスに進化したものが蓄積されていくことが明らかとなった。したがって, 今後のAIDSワクチン開発では, 変異性が少ないところを狙ったワクチンを開発する必要がある。このようなワクチンはHIV感染を防ぐことが出来る免疫を誘導できると考えられる。実際, 変異性の低い領域を狙ったワクチンは注目を浴びており, 今後の効果が期待される場所である。

#### 参考文献

- 1) Klein MR, van Baalen CA, Holwerda AM, Kerkhof Garde SR, Bende RJ, Keet IP, Eeftinck-Schattenkerk JK, Osterhaus AD, Schuitemaker H, and Miedema F. Kinetics of Gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection: a longitudinal analysis of rapid progressors and long-term asymptomatics. *J Exp Med* 181:1365-1372, 1995.
- 2) Sáez-Cirión A, Lacabartz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, Barré-Sinoussi F, Delfraissy JF, Sinet M, Pancino G, and Venet A; Agence Nationale de Recherches sur le Sida EP36 HIV Controllers Study Group. HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection ex vivo and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:6776-6781, 2007.
- 3) Sáez-Cirión A, Sinet M, Shin SY, Urrutia A, Versmisse P, Lacabartz C, Boufassa F, Avettand-Fènoël V, Rouzioux C, Delfraissy JF, Barré-Sinoussi F, Lambotte O, Venet A, and Pancino G; ANRS EP36 HIV Controllers Study Group. Heterogeneity in HIV suppression by CD8 T cells from HIV controllers: association with Gag-specific CD8 T cell responses. *J Immunol* 182:7828-7837, 2009.
- 4) Chen H, Ndhlovu ZM, Liu D, Porter LC, Fang JW, Darko S, Brockman MA, Miura T, Brumme ZL, Schneidewind A, Piechocka-Trocha A, Cesa KT, Sela J, Cung TD, Toth I, Pereyra F, Yu XG, Douek DC, Kaufmann DE, Allen TM, and Walker BD. TCR clonotypes modulate the protective effect of HLA class I molecules in HIV infection. *Nat Immunol* 13:691-700, 2012.
- 5) Hersperger AR, Pereyra F, Nason M, Demers K, Sheth P, Shin LY, Kovacs CM, Rodriguez B, Sieg SF, Teixeira-Johnson L, Gudonis D, Goepfert PA, Lederman MM, Frank I, Makedonas G, Kaul R, Walker BD, and Betts MR. Perforin expression directly ex vivo by HIV-specific CD8 T-cells is a correlate of HIV elite control. *PLoS Pathog* 6:e1000917, 2010.
- 6) Migueles SA, Osborne CM, Royce C, Compton AA, Joshi RP, Weeks KA, Rood JE, Berkley AM, Sacha JB, Cogliano-Shutta NA, Lloyd M, Roby G, Kwan R, McLaughlin M, Stallings S, Rehm C, O'Shea MA, Mican J, Packard BZ, Komoriya A, Palmer S, Wiegand AP, Maldarelli F, Coffin JM, Mellors JW, Hallahan CW, Follman DA, and Connors M. Lytic granule loading of CD8+ T cells is required for HIV-infected cell elimination associated with immune control. *Immunity* 29:1009-1021, 2008.
- 7) Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, Van Baarle D, Kostense S, Miedema F, McLaughlin M, Ehler L, Metcalf J, Liu S, and Connors M. HIV-specific CD8+ T cell prolifera-

- tion is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nature Immunol* 3:1061-1068, 2002.
- 8) Zimmerli SC, Harari A, Cellerai C, Vallelian F, Bart PA, and Pantaleo G. HIV-1-specific IFN- $\gamma$ /IL-2-secreting CD8 T cells support CD4-independent proliferation of HIV-1-specific CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:7239-7244, 2005.
  - 9) 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, and Goulder P. CD8+ T cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nature Med* 13:46-53, 2007.
  - 10) Zuñiga R, Lucchetti A, Galvan P, Sanchez S, Sanchez C, Hernandez A, Sanchez H, Frahm N, Linde CH, Hewitt HS, Hildebrand W, Altfeld M, Allen TM, Walker BD, Korber BT, Leitner T, Sanchez J, and Brander C. Relative dominance of Gag p24-specific cytotoxic T lymphocytes is associated with human immunodeficiency virus control. *J Virol* 80:3122-3125, 2006.
  - 11) Edwards BH, Bansal A, Sabbaj S, Bakari J, Mulligan MJ, and Goepfert PA. Magnitude of functional CD8+ T-cell responses to the gag protein of human immunodeficiency virus type 1 correlates inversely with viral load in plasma. *J Virol* 76:2298-2305, 2002.
  - 12) Novitsky VA, Gilbert PB, Shea K, McLane MF, Rybak N, Klein I, Thior I, Ndung'u T, Lee TH, and Essex ME. Interactive association of proviral load and IFN- $\gamma$ -secreting T cell responses in HIV-1C infection. *Virology* 349:142-155, 2006.
  - 13) Addo MM, Yu XG, Rathod A, Cohen D, Eldridge RL, Strick D, Johnston MN, Corcoran C, Wurcel AG, Fitzpatrick CA, Feeney ME, Rodriguez WR, Basgoz N, Draenert R, Stone DR, Brander C, Goulder PJ, Rosenberg ES, Altfeld M, and Walker BD. Comprehensive epitope analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific T-cell responses directed against the entire expressed HIV-1 genome demonstrate broadly directed responses, but no correlation to viral load. *J Virol* 77:2081-2092, 2003.
  - 14) Feeney ME, Roosevelt KA, Tang Y, Pfafferott KJ, McIntosh K, Burchett SK, Mao C, Walker BD, and Goulder PJ. Comprehensive screening reveals strong and broadly directed human immunodeficiency virus type 1-specific CD8 responses in perinatally infected children. *J Virol* 77: 7492-7501, 2003.
  - 15) Frahm N, Korber BT, Adams CM, Szinger JJ, Draenert R, Addo MM, Feeney ME, Yusim K, Sango K, Brown NV, SenGupta D, Piechocka-Trocha A, Simonis T, Marincola FM, Wurcel AG, Stone DR, Russell CJ, Adolf P, Cohen D, Roach T, StJohn A, Khatri A, Davis K, Mullins J, Goulder PJ, Walker BD, and Brander C. Consistent cytotoxic-T-lymphocyte targeting of immunodominant regions in human immunodeficiency virus across multiple ethnicities. *J Virol* 78:2187-2200, 2004.
  - 16) Ramduth D, Chetty P, Mngquandaniso NC, Nene N, Harlow JD, Honeyborne I, Ntumba N, Gappoo S, Henry C, Jeena P, Addo MM, Altfeld M, Brander C, Day C, Coovadia H, Kiepiela P, Goulder P, and Walker B. Differential immunogenicity of HIV-1 clade C proteins in eliciting CD8+ and CD4+ cell responses. *J Infect Dis* 192:1588-1596, 2005.
  - 17) Frater AJ, Brown H, Oxenius A, Günthard HF, Hirschel B, Robinson N, Leslie AJ, Payne R, Crawford H, Prendergast A, Brander C, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ, McLean A, and Phillips RE. Effective T-cell responses select human immunodeficiency virus mutants and slow disease progression. *J Virol* 81: 6742-6751, 2007.
  - 18) Masemola A, Mashishi T, Khoury G, Mohube P, Mokgotho P, Vardas E, Colvin M, Zijenah L, Katzenstein D, Musonda R, Allen S, Kumwenda N, Taha T, Gray G, McIntyre J, Karim SA, Sheppard HW, and Gray CM; HIVNET 028 Study Team. Hierarchical targeting of subtype C human immunodeficiency virus type 1 proteins by CD8+ T cells: correlation with viral load. *J Virol* 78:3233-3243, 2004.
  - 19) Huang S, Dunkley-Thompson J, Tang Y, Macklin EA, Steel-Duncan J, Singh-Minott I, Ryland EG, Smikle M, Walker BD, Christie CD, and Feeney ME. Deficiency of HIV-Gag-specific T cells in early childhood correlates with poor viral containment. *J Immunol* 181:8103-8111, 2008.
  - 20) Emu B, Sinclair E, Hatano H, Ferre A, Shacklett B, Martin JN, McCune JM, and Deeks SG. HLA class I-restricted T-cell responses may contribute to the control of human immunodeficiency virus infection, but such responses are not always necessary for long-term virus control. *J Virol* 82:5398-5407, 2008.
  - 21) Goulder PJ and Walker BD. HIV and HLA class I: an evolving relationship. *Immunity* 37:426-40, 2012.
  - 22) Ammaranond P, van Bockel DJ, Petoumenos K, McMurchie M, Finlayson R, Middleton MG, Davenport MP, Venturi V, Suzuki K, Gelgor L, Kaldor JM, Cooper DA, and Kelleher AD. HIV immune escape at an immunodominant epitope in HLA-B\*27-positive individuals predicts viral load outcome. *J Immunol* 186:479-488, 2011.
  - 23) Feeney ME, Tang Y, Roosevelt KA, Leslie AJ, McIntosh K, Karthas N, Walker BD, and Goulder PJ. Immune escape precedes breakthrough human immunodeficiency virus type 1 viremia and broadening of the cytotoxic T-lymphocyte response in an HLA-B27-positive long-term-nonprogressing child. *J Virol* 78:8927-8930, 2004.
  - 24) Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, Giangrande P, Luzzi G, Morgan B, Edwards A, McMichael AJ, Rowland-Jones S. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 3:212-217, 1997.
  - 25) Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, Naruto T, Fuji-

- wara M, Dohki S, Akahoshi T, Maenaka K, Goulder P, Oka S, and Takiguchi M. Long-term control of HIV-1 in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B\*5101. *J Virol* 84: 7151-7160, 2010.
- 26) Ladell K, Hashimoto M, Iglesias MC, Wilmann PG, McLaren JE, Gras S, Chikata T, Kuse N, Fastenackels S, Gostick E, Bridgeman JS, Venturi V, Arkoub ZA, Agut H, van Bockel DJ, Almeida JR, Douek DC, Meyer L, Venet A, Takiguchi M, Rossjohn J, Price DA, and Appay V. A molecular basis for the control of preimmune escape variants by HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *Immunity* 38:425-436, 2013.
  - 27) Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, and Takiguchi M. Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-specific CTLs to suppress HIV replication. *J Immunol* 174:36-40, 2005.
  - 28) Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, and Takiguchi M. HLA class I-mediated control of HIV in the Japanese population, in which the protective HLA-B\*57 and HLA-B\*27 alleles are absent. *J Virol* 86 :10870-10872, 2012.
  - 29) Borrow P, Lewicki H, Wei X, Horwitz MS, Pfeffer N, Meyers H, Nelson JA, Gairin JE, Hahn BH, Oldstone MB, and Shaw GM. Antiviral pressure exerted by HIV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nat Med* 3:205-211, 1997.
  - 30) Ammaranond P, Zaunders J, Satchell C, van Bockel D, Cooper DA, and Kelleher AD. A new variant cytotoxic T lymphocyte escape mutation in HLA-B27-positive individuals infected with HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21:395-397, 2005.
  - 31) Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, and Goulder PJ. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 10:282-289, 2004.
  - 32) Crawford H, Lumm W, Leslie A, Schaefer M, Boeras D, Prado JG, Tang J, Farmer P, Ndung'u T, Lakhi S, Gilmour J, Goepfert P, Walker BD, Kaslow R, Mulenga J, Allen S, Goulder PJ, and Hunter E. Evolution of HLA-B\*5703 HIV escape mutations in HLA-B\*5703-positive individuals and their transmission recipients. *J Exp Med* 206:909-921, 2009.
  - 33) Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, and Goulder P. Adaptation of HIV to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458:641-645, 2009.

## **Control of HIV infection and selection / accumulation of HIV escape mutants by HIV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs)**

**Hayato Murakoshi and Masafumi Takiguchi**

Takiguchi Project Laboratory, Center for AIDS research, Kumamoto University

HIV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) play an important role in control of HIV infection. HLA class I molecules, which mediate recognition of HIV-infected cells by the CTLs, have great diversity. Some HLA class I molecules are well known to associate with HIV control. HIV escapes from the CTLs through amino acid mutations within CTL epitopes. The rapid and extensive spread of HIV escape mutants provides accumulation of the mutants at a population level, demonstrating strong evidence of HIV adaptation to HLA class I. In this review, we discuss the role of the CTLs in controlling HIV, the relationship between HLA alleles and HIV control, and the accumulation of HIV mutants selected by the CTLs at a population level.

