

2. HIV 感染症の基礎研究：近年の進歩

山本 浩之

国立感染症研究所 エイズ研究センター

HIV は多彩な生物学的機能をきわめて限られた数の遺伝子により発揮し、宿主免疫系の攪乱を来して持続感染を成立させ、ヒト集団中での伝播を来す。本稿では、近年の解析技術の進歩により得られた HIV 基礎研究の新たな展開につき論じてゆく。

1. 序論

HIV 及びその類縁である病原性 SIV (simian immunodeficiency virus, サル免疫不全ウイルス) は、感染ヒト/サルにそれぞれ持続ウイルス感染を引き起こし、後天性免疫不全症候群 (AIDS) を引き起こす。HIV/SIV は基本的に僅か 9 つの遺伝子でこれを達成しており、その振る舞いのウイルス学的・免疫学的理解は、制御戦略の構築に留まらず、ウイルス学的に多大な実りをもたらすものである。近年は、各種測定技術の進歩と両輪で進む形で、これまで長年にわたり作業仮説に留まっていた概念が示され、あるいは精確に描出できるようになり、研究に長足の進歩が見受けられる。本稿では、ここ 10 年ほどの HIV 感染症に関する基礎研究を、特徴的ないくつかのサブテーマに絞って紹介してゆきたい。筆者のバックグラウンド上、やや感染免疫への偏りはあろうがご寛容を願いたい。文献を引用する際、本邦や本邦出身と思われる研究者が発表ないし多大に貢献した文献には番号前に「#」マークを追記してみた。国内で本分野への参画を志す若い先生方、学生さんのご参考になれば幸いである。

2. 自然免疫 + 宿主因子 vs. HIV 蛋白質の攻防

HIV/SIV は CD4 を受容体、CCR5/CXCR4 を共受容体

とするレンチウイルスであり、活性化/メモリー CD4 陽性 T 細胞、マクロファージに主に感染する。1983 年のウイルス単離¹⁾以降、HIV のウイルス学的解析を目指すには、まず十分に replication-competent な HIV 株-培養細胞の組合せを同定・作出することが最初の関門であった²⁾。ウイルス蛋白質自体の同定に引き続き、ウイルス複製阻害と促進をそれぞれ来す宿主因子の探索が精力的に行われ、2001 年までにはサイクロフィリン、TSG101 の発見に至った。それ以降は質量分析解析の大幅な進歩も相まって相互作用する宿主-ウイルス蛋白質の同定が網羅的かつ高精度で可能となり、Vif-APOBEC3^{3,4)}、Gag-TRIM5 α ⁵⁾、Vpu-tetherin⁶⁾、Vpx-SAMHD1⁷⁾、Nef-SERINC3/5^{8,9)}などのウイルス-宿主蛋白質の拮抗軸が次々と見出されている。また、単球系細胞で自家由来分子の発現低下を来す MARCH8 が細胞表面の HIV エンベロープ (Env) を同様にダウンレギュレートすることで宿主因子として機能する¹⁰⁾。近年の発見に典型的に示されるように、他のウイルス感染同様、良く知られた別の機能に相乗りする形で防御効果を示すモチーフが特徴的である。これらの代表的な宿主因子の特定からさらに発展して、両者の相互作用をウイルス蛋白質リン酸化により介入する宿主因子 PIM¹¹⁾ や、適切なタイミングでのウイルス粒子コア崩壊に必要なリン酸化を特異的に起こす MELK¹²⁾などが同定され、「質・量・タイミングいずれも過不足なく至適な複製サイクルの達成」に必要な条件が精力的に探索されている。

HIV 感染症は細胞外では高度の過剰炎症¹³⁾を生体感染の急性期に起こし、感染細胞の単位でも Nef 依存的な炎症促進性の性質が強い¹⁴⁾。このような炎症促進性の環境を惹起するウイルス感染に対しては大規模な自然免疫応答が惹起されるのが通常であるが、HIV/SIV は経験的にそうならないことが知られていた。いわば innate silencing が生じているわけだがその全容は明らかではなかった。近

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: h-yamato@nih.go.jp

年、マクロファージにおいては、細胞侵入を起こした HIV 由来のカプシドは宿主因子 CPSF6 への結合を介し、有効な自然免疫応答の惹起を起こさせないことが報告された¹⁵⁾。適応免疫系に対するエスケープの報告例は後述するように豊富に解析されているが、本報告は感染病態が成立するオンセットとしての自然免疫回避能をピンポイントで描出する一つのキーとなる成果である。

このような感染細胞内の動態を背景に、I 型インターフェロン (IFN) 動態は、HIV/SIV 感染においてどうなっているであろうか。通常、I 型 IFN 自体は各種ウイルス感染症に対して多大な防御効果を発揮するが、HIV/SIV 持続感染が成立してゆく各期における宿主防御への寄与度は長年にわたり未整理であった。2014 年の報告¹⁶⁾ はこれに本格的に応えるものであり、感染前に投与された I 型 IFN は宿主防御に寄与するのに対し、感染後に投与した IFN は炎症促進によりウイルス複製を増悪させるという二律背反が見出された。従って、細胞単位での IFN 応答の遮断が累積して、*in vivo* での IFN 応答が遅延すると、それがさらに感染拡大に寄与するという悪循環の罫が存在する可能性も示唆される。

上記二つの、宿主因子による内因性免疫応答と自然免疫応答は、個体への HIV/SIV 感染急性期に共存することが考えられるが、それらの協奏や干渉はどのようなパターンを取るかは非常に重要なポイントである。最近の代表的な報告では、ヒト化マウスへの HIV 感染を時系列的に解析すると Vpu による tetherin 拮抗は初期の個体内感染バーストの成立に必須であり、tetherin と I 型 IFN 応答によるウイルス抑制は相加的なものであった^{#17)}。本結果はこのような tetherin に拮抗する機能の獲得がサル→ヒト種間伝播の駆動力となったことも有力に推定させるものであり、逆にこれらの内因性免疫因子群の組合せが先に述べた I 型 IFN 機軸とどのようなパターンで共存するに至ったかを進化史的に解明する上で重要な拡張性を有する知見であるともいえる。

以上のように、HIV/SIV は内因性免疫・自然免疫応答全般に対してきわめて高度の攪乱・拮抗作用を示すことが見えてきたのが、2010 年代の最大の成果の一つである。このような宿主-ウイルス蛋白質の相互作用に関する知見の蓄積に基づいて合理的に設計・進展し得るのが、種間バリエーションを越えて非ヒト宿主に感染する HIV 様レンチウイルスの作出である。典型的には、ヒト以外の霊長類への感染を成立させるため、最小限の領域を SIV 由来に置き換え、HIV のゲノムとの相同性を最大限保ったキメラウイルスをデザインするアプローチが試されている^{#18, 19)}。これは 1990 年代前半から取り組まれているサル/ヒト免疫不全ウイルス SHIV 株の作出と一種逆であり、サル→ヒトへの種間伝播と逆のルートを辿る馴化が成立し得るかという興味深い還元論的アプローチである。

3. レセプター関連多型と病態：遺伝学的再アプローチ

HIV 感染抵抗性で最も有名なヒト遺伝多型は、HIV 侵入共受容体 CCR5 の発見²⁰⁻²²⁾ 後直ちに欧米圏で見出された CCR5 の 32 塩基欠損多型である²³⁻²⁴⁾。この多型はブドウ球菌の毒素のエントリーへの防御として選択された可能性が後年認められたものではあった²⁵⁾ が、宿主の遺伝的形質と HIV 抵抗性を最も端的に表す例である。この 32 塩基欠損以外にも、逆に感染を促進する CCR5 遺伝子プロモーター領域多型²⁶⁾ なども発見され、CCR5 関連多型はどのような層別化・追加条件にも依存せずに疾病マーカーに有意差が生ずる²⁷⁾ HIV 関連遺伝子であると捉えられてきた。

最近、新規コホート解析により新たな CCR5 関連多型と HIV 感染の相関機序も見つかっている²⁸⁾。本報告によれば、最も統計的に HIV 制御と相関する CCR5 関連 SNP はアンチセンス CCR5 をコードする lncRNA (long non-coding RNA) の多型であり、その細胞内発現は RNA 結合蛋白質 Raly の CCR5 遺伝子 3' 非翻訳領域への結合→分解を妨げることで CCR5 発現が正に制御される。多型による本機構の水準と一致して、セットポイントウイルス量は SNP の有無で著明に層別化されることが判った。レセプター発現水準修飾とは、*in vivo* の複製母体に対し、一定頻度でエスケープを喫さない抑制を与えた時の病態変化を観測していることと等価であり、持続感染を来す HIV 感染症でも予後をダイレクトに規定するというのは定量的な見地から特筆に値する概念である。上記で同定されたものを含めた lncRNA パターンの HIV 感染成立への関与なども今後注目のテーマとなると思われる。

4. 投薬・免疫応答制御下のウイルス潜伏感染と Post-treatment HIV controllers

HIV 感染症の抗レトロウイルス薬治療において高い障壁となっているのが、

1. 抗レトロウイルス薬の *in vivo* 浸透度 (penetration) の不完全性
2. 基礎となるウイルス複製母体の大きさ
3. Per-cell/per-tissue での二重の latency
4. それらによる薬剤耐性ウイルスの出現と薬効の消失である。

HIV 感染症の臨床において最も患者の生命予後を脅かすものとして、薬剤の penetration 不足を克服する戦略は初期より試みられてきた。いずれにも共通するアプローチは、「いかにして複製母体を投薬により最初に削減し、ウイルスが残存した latent な分画を排除するか」である。一つの代表的な概念としては、投薬中断→ウイルス再複製時に再開する HIV 特異的免疫応答の効率的なブーストにより、ウイルス制御を目指す structured treatment interruption

(STI)²⁹⁾が挙げられる。1990年代後半から取り組まれた本手法は、各種の自己免疫疾患などから容易に推察される通り、生体内において出現したピーク炎症を適切に制御することの難しさに直面し、当初期待された水準のHIV感染の制御効果は生じなかった³⁰⁾。これは、細胞単位でもプロウイルス組込みを起し潜伏し、生体内ではそれらの細胞が免疫系や薬剤により捕捉しきれないHIVの手強さを如実に物語る結果である。

HIV/SIVの*in vivo*複製母体の性質へのより進んだ理解を得る目的に、エイズ動物モデルにおいて抗レトロウイルス薬の投薬治療を早期より開始し、

1. 感染後予防が可能なウィンドウ期を(あれば)同定する
2. 上記が存在しない場合、投薬時期と中断によるウイルスリバウンドの関係を解析する

アプローチを取りえるが、必要とされる至適なエイズ動物モデルの評価系開発がボトルネックとなり、その解析は容易ではなかった。これは、HIV逆転写酵素の抑制という酵素論的に精密なゴールを、類縁であるが遺伝的に距離のあるSIVモデルで解析することへの退歩感を敬遠してのこととも察される。この克服を目的にHIV逆転写酵素を組み込んだキメラSIV(SHIV)の作出なども一時試みられたが、現状としてはSIV複製を十分に阻害する薬剤を組合せて制御モデルを安定に運用することが可能となっている。

初期の報告^{#31)}では、SIV感染後2日目から4週間の抗レトロウイルス薬を投与されたサルは投薬中断後速やかな血中ウイルス量の復帰を示し、薬剤による感染後予防(post-exposure prophylaxis)の困難さが示唆された。近年、この実験系のいわば拡張となる知見³²⁾も報告されている。抗レトロウイルス薬併用療法(combined antiretroviral therapy, cART)の開始時期による服薬中止後のリバウンド変化を解析したSIV感染サルモデルにおいては、投薬開始時期を感染後3, 7, 10, 14日と変化させた際、開始日数の遅れに比例する形でリバウンドが早まり、また感染後3日という早期において既に用いた定型的な治療プロトコルで排除できない感染母体(リザーバー)が形成されることが認められた。これは1990年代に提唱された”Hit HIV early and hard”³³⁾を一種裏打ちする結果とも言える。

投薬下・免疫応答下などのHIV複製抑制状態において、検出未満のレベルで推移するHIV複製のダイナミクスを評価するには、経時的なゲノム多型を評価することが重要である。これを達するため、次世代シーケンシング解析(NGS)により組込みプロウイルスを経時、及び/または体組織単位で測定し、pseudotime解析などにより、組織間の伝播経路を推定・再構成するのがウイルス動態を論証するための目新しい技法として定着しつつある³⁴⁾。この手法は、NGSの進歩が*in vivo*動態の解析精度の向上にダイレクトに反映された好例であるといえる。また全く異なる

アプローチとして、SIV持続制御期において特異的CD8陽性T細胞応答の標的パターン遷移により制御状態・予後を推定するコンセプト^{#35)}も見出されており、これはT細胞主体の制御が生じたケースの場合に有力であると考えられる。感染細胞自体の性状解析には、プロウイルス組込み部位のlandscape解析³⁶⁾が現在までに最も有力な手法であり、プロウイルス保有CD4陽性T細胞のクロナリティ解析も対をなす重要なアプローチである。

上記の通り、「抑制圧下の潜伏」の含意ありきでウイルス複製母体をリザーバーと総称するが、その定義は実際には様々である。例えば

1. LCMV感染マウスにおける腎組織のように、感染母体の中心とはならないが複製が通常の感染時に一定頻度で生じる組織³⁷⁾
2. 血液脳関門以遠など、アクセス不可能ではないが薬剤や免疫細胞が臓器間バリアー、組織の微細構造やリンパ球の移動経路と外れることで到達を阻まれるいわゆる租界

この二つは微妙にニュアンスが異なり、HIV研究分野では後者を指すことが多い。SIV感染サルモデルでは、T細胞応答によるNef欠損弱毒SIV(delta-Nef)株の制御時に、B細胞胚中心のCXCR5陽性PD-1陽性濾胞CD4陽性T細胞(Tfh)に感染分画が残るケースが示されており^{#38)}、リンパ組織の微細構造とT細胞ホーミングの組合せにより排除困難な感染細胞が存在する可能性が指摘されている。一方で、同様の組織分画に対しCXCR5陽性濾胞CD8陽性T細胞による感染細胞の排除なども報告されており³⁹⁾、今後の解析の進展が期待される。

このように一般論としては、一度感染成立が生じたあとのHIV/SIVの薬剤単独による排除は困難である。しかし例外が明確に存在することが私のVISCONTIコホートにおいて近年報告され⁴⁰⁾、非常に重要視されている。即ち、抗レトロウイルス薬治療を中断した際に、14例のHIV感染者においては中断後も体内ウイルス量のリバウンドに長期の遅延が生じる、あるいは復帰自体が生じないpost-treatment controller状態が達されたのである。各患者由来の末梢血単核球(PBMC)は刺激培養によりHIV産生を示したため、体内ウイルスの完全排除が達されていたわけではない。しかし、各種の研究により持続的な複製抑制が極めて困難であると示されたHIV感染でこのような現象が起こりうることは多大なインパクトがあると共に、「初期制御 vs 治療後制御」の概念を初めて提示するものとなった。

VISCONTIコホート患者は、前頁で挙げたSTIで目指した理想形を現出した例ともいえる。興味深いことに、post-treatment controllerはHIV複製抑制能の強いCTLを拘束するMHCクラスIを一律に有するなどの特徴は示さず、むしろそれらを有しない傾向が強かった。これが表

現型そのもの以外で最も特徴的な知見と言ってもよく、初期のセットポイントウイルス量のCTL主体のウイルス複製制御と、投薬治療後のリバウンドの制御がそれぞれ達される時のファクターがはっきり異なる可能性を示唆する結果である。このPost-treatment controller 患者群は総計でも世界で100例に満たないものであり、例数の蓄積とその遺伝学的解析による精査が期待されるテーマである。その嚆矢として、免疫応答主体でHIVを制御した患者とpost-treatment controllerのプロウイルスゲノム組み込み領域マップが異なるという知見もごく最近出ている⁴¹⁾。

5. 中和抗体のレパトワと起源、誘導関連因子の解析

HIV/SIVは諸般の機序による持続ウイルス感染が特徴であり、ともなって中和抗体の標的であるEnvには高度の多様性が生ずる。それは1990年代の時点でクローニング解析により判明していたが⁴²⁾、「どのような抗体とEnvの組合せを解析することが有用か」に明らかな指針がないことも手伝ってか、Envの多様性をダイレクトに評価する大規模な研究は存在していなかった。2005年以降にNGSが一般に導入され、宿主B細胞受容体(BCR)・ウイルスEnvの両面からハイスループットの解析が漸次可能となったことにより、両者を組み合わせた高精度のコホート解析⁴³⁾が広まっている。

HIV特異的な広域交差性中和抗体(broadly neutralizing antibody, bNAbs)は、Burtonらが1994年のb12に関する初報⁴⁴⁾以降、ファージディスプレイ法をはじめとした各種の手法で単離・解析されてきたが、ここ10年では、Envプローブ標識によりフローサイトメーターで単離したHIV Env特異的B細胞集団からの単細胞クローニング→VH/VL一括の抗体遺伝子クローニング⁴⁵⁾を活用した報告例の大幅な増加が認められた。それぞれにつき各種の構造学的解析⁴⁶⁾が行われた結果、bNAbs自体はCDR3領域の伸長が生ずるなど特殊な形状を取ることが多く、その傾向は動物の種により影響され得⁴⁷⁾、かつbNAbsを生むgermline BCRの種類は限定的である⁴⁸⁾ことが判明しつつある。これはいわば、「良い抗体は良い遺伝子から生まれる」という(当該BCR保有という確率論的条件下での)決定論的なモデルであり、それを経時的な配列解析でトラックバックして示すことは”Stochastic ontogeny”(確率論的起源)を示すことと表現されている⁴⁹⁾。これらの単離されたHIV特異的モノクローナルbNAbsのgermline BCR遺伝子をノックインしたマウスにおいて抗原反復投与によるbNAbs誘導に成功したことは実験上一つのマイルストーンであり⁵⁰⁾、遺伝子改変に由来する特殊性を差し引いても、遺伝多型の活用により抗体誘導を目指す上でのproof-of-conceptとなっている。

各個のHIV特異抗体の性状解析に引き続く段階として、HIV特異的bNAbs誘導者の背景・形質について注目がゆ

くようになったのがここ10年の一つの趨勢であり、bNAbs誘導患者を集めたコホートの遺伝学的解析などにより、誘導を促進可能なアプローチが探索されている。初期の定型的なPCA(主因子分析)⁵¹⁾では、高ウイルス量などがbNAbs誘導相関因子として出力されたが、これは多様なMHCクラスIアレル/ハプロタイプに拘束されたCTLによるHIV制御水準や、Th分化競合・分化可塑性などをメカニスティックに反映した定量解析には至らないため、counterintuitiveな知見がもたらされるには遺伝学的な解析を待つこととなった。

代表的なbNAbs相関因子コホート⁵²⁾で浮かび上がったキーワードは、自己免疫である。特定のbNAbsクローンにおいてカルジオリピン反応性など高度の自己反応性が認められるケースは早くより指摘されており⁵³⁾、実際に自己免疫疾患(例:SLE)患者にてHIV特異的bNAbsが誘導される例も続いて確認されていたが⁵⁴⁾、この報告ではbNAbs誘導HIV感染者コホートの1,000人単位の解析においてもbNAbsと自己免疫傾向の相関が認められることが明らかとなった⁵²⁾。即ち、bNAbsは液性免疫応答の負の制御が弱まることが出現の素地となりうる、ということである。広義の自己反応性として類似したケースとしては、腸管フローラ抗原に対し反応性の抗体がHIV gp41に対して交差性を持つことが挙げられ、こちらはワクチン誘導などの障壁になる可能性がある⁵⁵⁾。

上記以外にもbNAbs出現パターンは少なくとも3つ存在すると思われる。一つの例としては、胸腺が未熟でT細胞補助が期待されない一部の新生児においてbNAbs誘導が認められうる⁵⁶⁾。何らかの低炎症状態が奏功してと推定されるが全容はまだ明らかではない。二つ目は、autologous中和抗体応答からのエスケープによりbNAbsの標的部位が露出し、その誘導に至ったケースであり、広義の共進化と捉えられるパターンである⁵⁷⁾。また、別のHIV特異的bNAbs誘導者のコホート(約50名vs50名)の解析においては、NK細胞による細胞殺傷能が低いことがbNAbs誘導と正に相関することを遺伝多型に見出しており⁵⁸⁾、その*in vitro*解析では濾胞CD4陽性T細胞(Tfh)の過剰殺傷が減少したほうが抗体誘導を*in vivo*で利する可能性を示唆している。特異的T細胞/NK細胞による過剰な細胞殺傷(immunopathology)がB細胞にも影響して中和抗体誘導を妨げる可能性は、古くはCD8欠損LCMVマウスにおいて組織学的データに基づき提起されていた⁵⁹⁾。bNAbs相関NK細胞関連多型がその報告のアナロジーであるのかは、非常に興味深いところである。ウイルス特異的抗体誘導はほぼ必ずT細胞誘導とペアで生じるので、それぞれへの誘導の偏りが生じるのはどのような感染モデルでも繰り返して観察されており⁶⁰⁾、上記の報告がダイレクトなper-cellの機序を規定するのか、あるいはよりマクロな動態の制御に関わるのかは今後重要なテーマとなりえる。

これらの互いに異なるパターンの報告は、普遍的な中和抗体誘導ルートを HIV/SIV 感染症において見出しにくいことを示唆する。

なお、時たま誤解を見受けるので少しかだけ付記しておきたいのは、(抗 HIV 含め) 特異抗体の親和性成熟 (affinity maturation) はゼロ / ワンで中和と連関する特別な機構ではなく、シチジンジアミナーゼ AID が変異導入を行うことによる B 細胞本来の機能に沿った追加調節だということである。非中和抗体と我々が一括に呼ぶものでも、高度の親和性成熟を経由しているものが多分に含まれており、少数の変異による結合・機能の変化が生化学的に認められないだけである。AID の転写が活性化していれば、例えば試験管内で AID 陽性 B 細胞株を培養し続けるだけでも BCR 遺伝子に変異は蓄積してゆき⁶¹⁾、*in vivo* では各種の微小環境により AID は精緻な負の制御を受けそれが生じないようにになっている。よって、HIV 特異的中和抗体に高度の親和性成熟が生じているのを認めた時に、なんらかの負の制御が *in vivo* で減弱したと推定し研究をデザインするのは理にかなった一つのアプローチである。

B 細胞が活性化されるのが T 細胞依存性 (Thymus-dependent) の抗原であれば、濾胞中での抗体成熟には CD40 経路へ共刺激シグナルを送る濾胞 Tfh の補助が生ずる。HIV/SIV 感染症では、先に述べた通り、Tfh 自体も感染のターゲットであり⁶²⁾、SIV 感染急性期では脾臓において Tfh 枯渇を認める⁶³⁾。対照的に、感染慢性期においては何らかの機構により Tfh 集団は増多し⁶⁴⁻⁶⁵⁾、かつ機能障害も来しており⁶⁶⁾、その存在が抗 HIV 抗体誘導にどのような正負の影響を与えるかは興味深い。血中の Tfh 水準が抗 HIV 抗体の広域交差性と相関するという HIV 感染者の解析⁶⁷⁻⁶⁸⁾ や SHIVAD8 感染サルモデル^{#69)} での同様の報告から、全般的な液性 > 細胞性応答のプロファイル(かつ Th1/Th2 バランスとして典型的に表現されたもの)は抗体誘導に促進性に働くと捉えられるが、先に挙げた HIV 感染新生児における bNAb 誘導⁵⁶⁾ などからも察される通り、その全容は比較的複雑である可能性がある。

6. 中和抗体受動免疫による潜伏ウイルス排除の試み

自然な decay が期待されにくい⁷⁰⁾ HIV 感染細胞の排除には、感染細胞が何らかの標識を受けることが必須となる。それを目的に、プロウイルスを保有した潜伏感染細胞において薬理的に抗原発現を起し、細胞表面に発現する Env を目印とした ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity, 抗体依存性細胞傷害) など (中和) 抗体 / NK 細胞の協奏作用により感染細胞を排除するアプローチが "Shock (/Kick) and kill" として提唱され⁷¹⁾、同定が進んだ各種の HIV 特異的 bNAb を直接トランスレショナルに活用することが目指されている。

このような防御メカニズムを HIV 特異的中和抗体につ

き直接評価するために、抗体受動免疫に適したサルエイズモデルやヒト化マウスモデルが用いられている。前者に関しては、理想的には CCR5 指向性を示して慢性エイズ発症を適切に来し、HIV 由来 Env を有する SHIV の作出が必要である。近年では、初期感染ポータルを再現度を高めるために、初期にオリゴクローナルに感染・増殖する transmitter-founder (T/F) ウイルス株⁷²⁾ 由来の Env を用いた R5 指向性 SHIV などが作出されている⁷³⁾。また一部の CCR5 指向性 SHIV クローン (例: SHIV AD8)⁷⁴⁾ は免疫学的な応答の解析に好適で、bNAb モデルの解析⁷⁵⁾ などに汎用されるに至っている。一方ヒト化マウスモデルは、標的細胞が再構成したヒト血球であるため、各種の高精度の解析系に直接供与できるという利点がある。

Shock and kill 以外でも、中和抗体単独での受動免疫の防御機序解析も近年大きな進展を見ている。SHIV 感染サルモデルにおいては、慢性期に HIV 特異的 bNAb を充分量投与することにより、bNAb の血中濃度が一定水準保たれている期間中は血中ウイルス量の抑制が達されることが報告されている^{#76,77)}。抑制状態の喪失は体内での bNAb エスケープ Env 変異の選択と相関しており、防御効果を持続させるためには高度の力価が必要であることが考えられている。

感染前に同様の bNAb 受動免疫を行えば「どの水準で体内侵入したウイルスを排除できるか」を測定でき、それは予防ワクチン等の一種のシミュレーションの役目も果たしうる。近年では、各種の bNAb 受動免疫により SHIV 感染成立の完全阻止が達されることが確認されている⁷⁸⁾。防御効果の指標である体内ウイルス量測定は以前は血中ウイルス量、プロウイルス DNA 量が 2 本柱であったが、近年では高感度 PCR 法の発達により、「調べた体組織のどこにもウイルスゲノムが検出されない」ことにより排除が成立したことを論証するのが重視される傾向がある⁷⁹⁾。抗体自体の 2 価 (bispecific)、3 価 (trispecific) への改変⁸⁰⁾ や、半減期を長くするための Fc 領域の改変は受動免疫による SHIV 感染成立阻止効果を高めることも判り⁸¹⁾、抗体医薬としての見地から構造・機能的な最適化が目標とされている。

類似する系統のアプローチとして、中和抗体による T 細胞性免疫の増強能も考えられる。筆者らの研究では、SIV 感染後 7 日目にポリクローナル抗 SIV 中和抗体の単回の受動免疫により、樹状細胞への抗原集積に引き続く特異的 T 細胞応答の全般的な亢進、特異的 CTL 分化・代謝関連因子の最適調節などのイベントが次々に生じてゆき、長期にわたる SIV 制御が達される可能性を見出している^{#82)}。この中和抗体による細胞性免疫応答の増強とウイルス制御は、受動免疫した抗体に中和能が存在しないときは発生せず^{#83)}、投与・誘導する抗 HIV/SIV 抗体で有効性が生ずるためには明確に制約が存在する。類似する急性期

HIV 特異的 bNAb 受動免疫→ SHIV 制御モデル #84) においては、CD8 枯渇実験により血中ウイルス量のリバウンドを認め、少なくとも持続制御期においては CD8 陽性細胞集団が制御に関与していることも見出されている。このような急性期の bNAb 受動免疫を cART と組み合わせることで、プロウイルス DNA 量の削減が向上するという知見⁸⁵⁾もあり、慢性期の Shock/kick and kill 以外のタイムゾーンでも中和抗体の存在は有益であると考えられている。

このように中和抗体は *in vivo* において、ウイルス中和作用に加え Fc 依存的な HIV/SIV 防御効果を同時に惹起できることにより、予防・治療の両面からその効果が期待されている現況である。HIV 感染者における bNAb の投与実験が各所で進行しており、一定水準の血中ウイルス量の抑制が報告されている #86,87)。

7. T 細胞・NK 細胞応答 vs ウイルスエスケープとその帰結

HIV/SIV 自然感染において、CD8 陽性 T 細胞応答は初期～慢性期にわたり体内ウイルス複製の制御に中心的な役割を果たしている⁸⁸⁻⁸⁹⁾ SHIV/SIV 感染サルエイズモデルにおける CD8 枯渇実験によるその実験的証明^{90,91)}、大規模コホートにおける標的ウイルス蛋白質ごとの有効性の比較解析⁹²⁾などの段階を経て、2010 年には HIV 制御に関するゲノムワイド関連解析が報告されるに至った⁹³⁾。この報告で HLA-B がゲノムワイド有意であったことは、1999 年の代表的な HLA-B*35 に関する報告⁹⁴⁾を筆頭とした多数の類報を追認する知見であったが、この時の最大の発見は、前年の初報⁹⁵⁾と一致して HLA-C 関連多型が HIV 制御水準と明確に相関するということであった。本報告に基づき解析が進んだ結果、調べた HLA-C アリルの発現レベルはマイクロ RNA miR-148a/b 制御性であり⁹⁶⁾、HIV 複製抑制水準と直接相関し⁹⁷⁾、さらにこの選択圧に拮抗する形で HIV 臨床分離株に由来する Vpu は HLA-C 発現を低下させる作用があることも見出され⁹⁸⁾、HLA-C 拘束性 T 細胞/NK 細胞応答の重要性がハイライトされている。KIR (killer cell inhibitory immunoglobulin-like receptor) -HLA-C 基軸に関する機能的なコホート解析⁹⁹⁾もそれらを踏まえて充実してきている。

NK 細胞応答自体を測定すると、HIV 制御水準との一定の相関¹⁰⁰⁾が見出され、KIR 遺伝子のコピー数多型もそれに影響しうることが判った¹⁰¹⁾。さらに NK 細胞においてもワクチン誘導メモリーが形成される可能性が示唆されており¹⁰²⁾、HIV 特異的免疫にどのように好適に用いられるか今後の進捗が期待される。

ワクチン誘導を評価する SIV 感染サルモデルにおいては、コードされる抗原蛋白質によってセントラルメモリー CTL 誘導型ワクチンでは制御効果が異なる^{103,104)}ことが見出されており、最適な抗原デザイン研究が引き続き取り

組まれている。デリバリー手法に関しては、各ウイルスのリバースジェネティクス解析が進化した 1990 年代から取り組まれたウイルスベクターの開発に加え、近年では新しいウイルスベクターも解析が進んできている。日和見感染を起こす代表格の一つであるサイトメガロウイルス (CMV) は、持続感染を来すことが特徴である。CMV に対する特異的 T 細胞応答は HLA-E などの非典型的 (non-classical) MHC クラス I に拘束され^{105,106)}、持続感染に対して継続的な T 細胞応答が得られるため、全長の配列が解析された CMV¹⁰⁷⁾をベクターとして用いて HIV/SIV の抗原をコードし、防御効果を評価するアプローチが試みられている¹⁰⁸⁾。CMV ベクター使用時の SIV 抗原特異的応答は、アデノウイルスをベクターとして用いた時に出る応答と比べて非常に広汎な標的性を示す¹⁰⁹⁾。誘導した特異的 T 細胞のレパトワにどのように影響されているかはまだ明らかではないが、CMV ベクターを用いた SIV への防御効果は、完全な感染阻止と防御効果無しに二極化されるという興味深い知見が得られている^{108,110)}。その特性をさらに理解するには、サイトメガロウイルス自体のウイルス学・免疫学的解析の進展が必要と思われる。

In vivo で有効な CTL は、Gag を代表として構造に制約のある領域を標的とする傾向が存在する⁹²⁾。これに由来して、CD8 陽性 T 細胞からのエスケープは、ウイルス粒子複製能の低下 (fitness cost) を来す可能性が早期より指摘されている^{111,112)}。T 細胞エスケープによる *in vivo* での感染細胞の増加と、粒子形成能の低下による子孫ウイルス生成の減少のトレードオフがどのような影響を集団中 HIV/SIV 伝播にもたらすかは功罪両方の可能性が考えられる。T/F ウイルスの複製能が予後に関わるという報告も存在する¹¹³⁾が、SIV 感染サルモデルでは、同一 MHC-I ハプロタイプ保有個体中にウイルスが再循環 (伝播) を起こす際には最終的に前者の影響が上回り、体内ウイルス量の増加とエイズ発症が加速することが示されている¹¹⁴⁾。このことは、HIV 感染者のコホート集団中で CTL エスケープが蓄積してゆく結果¹¹⁵⁾が、ヒト集団にとって不利な方向の変化である可能性を強く示唆する結果といえる。逆に、エスケープ変異の選択がそこに別のエピートプを *de novo* で生成するような場合、宿主選択圧が継続してかかり、HIV 複製抑制に有利となるケースも発見されている¹¹⁶⁾。

また、投薬なしで内因性応答により HIV 複製制御に至った感染者 (血中ウイルスコピー数 <50/ml plasma で elite controller と呼ばれ、コホートによらず感染者中の 1% 未満である) では、ウイルス蛋白質のエッセンシャルな機能が多型により変化・低下しているケースが認められ^{117,118)}、感染細胞内環境がウイルスゲノム逆転写に不利である場合¹¹⁹⁾や MHC クラス II 拘束性 CD8 陽性 T 細胞の機能亢進¹²⁰⁾などの知見もあることから、HIV の elite control が生ずる時には宿主にとって有利な現象が複数生じ、ウイルス複製

能と制御の関係性は多様に変化する可能性も示唆されている。

特異的 CD4 陽性 T 細胞応答に関しては、MHC クラス II アリルごとの防御との相関が報告される段階に至った¹²¹⁾。本報告では、*in vivo* でのアリルの有効性は MHC クラス I のように標的領域の種類（有効な標的を提示できるか）ではなく、標的領域の広汎さ（アリルが何種類の標的を promiscuous に提示可能か）により規定される可能性を提示しており、解析が続けられている。特異的 CD4 陽性 T 細胞応答のうち、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キラー CD4）は、病態依存性にセトポイントウイルス量の 1log 程度の低下を来すケースが報告され¹²²⁾、HIV 制御の正相関因子となっている。この集団は弱毒生ワクチン株制御¹²³⁾、あるいは elite controller における CD8 陽性細胞枯渇試験¹²⁴⁾ 下などの特定の制御条件で増多してくる場合が多く、感染マクロファージの認識・殺傷能が特徴であり^{124, #125)}、他の HIV/SIV 特異的 T 細胞応答と何らかの役割分担が生じているものと思われる。これと一致する形で、HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞は感染マクロファージの殺傷効率が低く、それが炎症遷延を来すことを示唆する結果も最近得られている¹²⁶⁾。

このように全体的な流れとしては、1990 年代～2000 年代に精緻な解析が進んだ classical MHC に拘束される特異的 CTL のさらなる分子生物学的解析に上乘せして、non-classical MHC に拘束される CTL や、NK 細胞応答、CD4 陽性 T 細胞応答についての知見が深まったのが 2010 年代の趨勢といえる。今後それらをどう統一的に扱うことでワクチンを含む細胞性免疫の防御戦略が構築できるかは興味深いところである。免疫細胞自体は、マルコフ連鎖的に変化するウイルス持続感染の生体環境により、エピジェネティックな調節も継続的に受けている¹²⁷⁾。HIV 感染、またその感染防御において、同定したそれらのパターン^{#128)} をどのように織り込んで疾患像を解明してゆくかも非常に大切なファクターとなるだろう。

8. HIV/SIV 感染病態のイメージング

HIV/SIV は血球系に感染するウイルスであり、経時的な採材が比較的容易である一方で感染現象の *in vivo* 可視化はそれほど容易ではなかった。近年の生体内イメージングの進歩¹²⁹⁾ によって免疫細胞の動態が時空間的に可視化できるようになったことに基づき、HIV に感染した細胞の動態解析がフォーカスされた¹³⁰⁾。本報告では、リンパ節間の HIV 感染細胞の遊走による次の感染 foci の出現と、阻害薬 FTY720 によるその阻止が動画撮影により証明されている。いわば腫瘍の転移に類する伝播機構をウイルス学的に示す結果であり、本成果はヒト化マウスの性質を巧みに用いたものであるといえる。同様の手法で、CD4 陽性

T 細胞に Nef を強制発現させた条件下での細胞遊走能（リンパ節ホーミング）の攪乱¹³¹⁾ なども解析されている。そのほか、抗 Env 抗体にマーカーをカップリングし、PET で体内動態を造影する手法などが試みられている¹³²⁾。これらは

- ・標識対象が受動的に投与されたものである（文献 130 の細胞移入など）
- ・標識自体によるウイルス動態への影響の可能性が残る（文献 132 の抗体ラベリングなど）

ため、免疫細胞・ウイルスの真の *in situ* 機能評価を交えたイメージング・トラッキングが、もう一段の基礎技術の進展によりさらに期待できる段階であると言える。一方、HIV 感染細胞内部でのイメージングでは、超解像顕微鏡を活用したメゾスケールの解析が最近では最も大きな進歩といえる¹³³⁾。

9. 総括

本稿では、複製、遺伝学、潜伏感染、液性免疫、細胞性免疫などの大枠ごとに近年の HIV 基礎研究の進捗をやや駆け足で概観した。なるべく HIV を専門としない先生方に少しでもご興味を持って頂けるように務めたが、カバーしきれないテーマも非常に多かったことは反省点である。一見すると全く異なるサブテーマ・手法から、ウイルスの動態につき共通したイメージが浮かび上がってくるのは HIV 基礎研究の妙味であり、HIV/SIV の多彩な生物学的機能を反映したものであると言える。今後、適切なモデル系・患者群の設定に基づいた機能的・多層的な解析はこれまで以上に重要となってくるであろう。また私見だが、生体イメージングは NGS 並みに大事になると感じる。この先出てくる各知見を踏まえ、次世代の HIV 制御戦略なども生まれてくるものと考えられる。

謝辞

本稿を記す機会を頂戴いたしましたウイルス誌の長谷川秀樹編集長（国立感染症研究所・病理部長）、原稿内容につきご助言を頂いた各先生方にこの場を借りて御礼申し上げます。

利益相反の開示

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

参考文献

- 1) Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 220:868-871, 1983.
- 2) Adachi A, Gendelman HE, Koenig S, Folks T, Willey R, Rabson A, Martin MA: Production of acquired immunodeficiency syndrome-associated retrovirus in human and nonhuman cells transfected with an infectious molecular clone. *J Virol*. 59:284-291, 1986.
- 3) Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*. 418:646-50, 2002.
- 4) Harris RS, Bishop KN, Sheehy AM, Craig HM, Petersen-Mahrt SK, Watt IN, Neuberger MS, Malim MH. DNA deamination mediates innate immunity to retroviral infection. *Cell*. 113:803-9, 2003.
- 5) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature*. 2004; 427:848-53.
- 6) Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*. 2008; 451:425-30.
- 7) Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringeard M, Chable-Bessia C, Ségéral E, Yatim A, Emiliani S, Schwartz O, Benkirane M. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature*. 2011; 474:654-7.
- 8) Usami Y, Wu Y, Göttlinger HG. SERINC3 and SERINC5 restrict HIV-1 infectivity and are counteracted by Nef. *Nature*. 526:218-23, 2015.
- 9) Rosa A, Chande A, Ziglio S, De Sanctis V, Bertorelli R, Goh SL, McCauley SM, Nowosielska A, Antonarakis SE, Luban J, Santoni FA, Pizzato M. HIV-1 Nef promotes infection by excluding SERINC5 from virion incorporation. *Nature*. 526:212-7, 2015.
- 10) Tada T, Zhang Y, Koyama T, Tobiume M, Tsunetsugu-Yokota Y, Yamaoka S, Fujita H, Tokunaga K. MARCH8 inhibits HIV-1 infection by reducing virion incorporation of envelope glycoproteins. *Nat Med*. 21:1502-7, 2015.
- 11) Miyakawa K, Matsunaga S, Yokoyama M, Nomaguchi M, Kimura Y, Nishi M, Kimura H, Sato H, Hirano H, Tamura T, Akari H, Miura T, Adachi A, Sawasaki T, Yamamoto N, Ryo A. PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation. *Nat Commun*. 10:1844, 2019.
- 12) Takeuchi H, Saito H, Noda T, Miyamoto T, Yoshinaga T, Terahara K, Ishii H, Tsunetsugu-Yokota Y, Yamaoka S. Phosphorylation of the HIV-1 capsid by MELK triggers uncoating to promote viral cDNA synthesis. *PLoS Pathog*. 13:e1006441, 2017.
- 13) Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, Lebedeva M, DeCamp A, Li D, Grove D, Self SG, Borrow P: Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 83:3719-3733, 2009.
- 14) Schindler M, Münch J, Kutsch O, Li H, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Müller-Trutwin MC, Novembre FJ, Peeters M, Courgnaud V, Bailes E, Roques P, Sodora DL, Silvestri G, Sharp PM, Hahn BH, Kirchhoff F. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell*. 125: 1055-67, 2006.
- 15) Rasaiyaah J, Tan CP, Fletcher AJ, Price AJ, Blondeau C, Hilditch L, Jacques DA, Selwood DL, James LC, Noursadeghi M, Towers GJ: HIV-1 evades innate immune recognition through specific cofactor recruitment. *Nature*. 503:402-405, 2013.
- 16) Sandler NG, Bosinger SE, Estes JD, Zhu RT, Tharp GK, Boritz E, Levin D, Wijeyesinghe S, Makamdop KN, del Prete GQ, Hill BJ, Timmer JK, Reiss E, Yarden G, Darko S, Contijoch E, Todd JP, Silvestri G, Nason M, Norgren RB Jr, Keele BF, Rao S, Langer JA, Lifson JD, Schreiber G, Douek DC: Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature*. 511:601-605, 2014.
- 17) Yamada E, Nakaoka S, Klein L, Reith E, Langer S, Hopfensperger K, Iwami S, Schreiber G, Kirchhoff F, Koyanagi Y, Sauter D, Sato K: Human-Specific Adaptations in Vpu Conferring Anti-tetherin Activity Are Critical for Efficient Early HIV-1 Replication In Vivo. *Cell Host Microbe*. 23:110-120, 2018.
- 18) Kamada K, Igarashi T, Martin MA, 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*. 103:16959-16964, 2006.
- 19) Hatzioannou T, Ambrose Z, Chung NP, Piatak M Jr, Yuan F, Trubey CM, Coalter V, Kiser R, Schneider D, Smedley J, Pung R, Gathuka M, Estes JD, Veazey RS, KewalRamani VN, Lifson JD, Bieniasz PD. A macaque model of HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:4425-9, 2009.
- 20) Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA: CC CKR5: a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 272:1955-1958, 1996.
- 21) Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 381:661-6, 1996.
- 22) Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 381:667-673, 1996.

- 23) Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 86:367-377, 1996.
- 24) Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 382:722-5, 1996.
- 25) Alonzo F 3rd, Kozhaya L, Rawlings SA, Reyes-Robles T, DuMont AL, Myszka DG, Landau NR, Unutmaz D, Torres VJ: CCR5 is a receptor for *Staphylococcus aureus* leukotoxin ED. *Nature*. 493:51-55, 2013.
- 26) Martin MP, Dean M, Smith MW, Winkler C, Gerrard B, Michael NL, Lee B, Doms RW, Margolick J, Buchbinder S, Goedert JJ, O'Brien TR, Hilgartner MW, Vlahov D, O'Brien SJ, Carrington M. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science*. 282:1907-11, 1998.
- 27) Gervaix A, Nicolas J, Portales P, Posfay-Barbe K, Wyler CA, Segondy M, Avinens O, Siegrist CA, Clot J, Eliaou JF, Astruc J, Corbeau P. Response to treatment and disease progression linked to CD4+ T cell surface CC chemokine receptor 5 density in human immunodeficiency virus type 1 vertical infection. *J Infect Dis*. 185:1055-61, 2002.
- 28) Kulkarni S, Lied A, Kulkarni V, Rucevic M, Martin MP, Walker-Sperling V, Anderson SK, Ewy R, Singh S, Nguyen H, McLaren PJ, Viard M, Naranbhai V, Zou C, Lin Z, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M, Thio CL, Margolick J, Kirk GD, Goedert JJ, Hoots WK, Deeks SG, Haas DW, Michael N, Walker B, Le Gall S, Chowdhury FZ, Yu XG, Carrington M: CCR5AS lncRNA variation differentially regulates CCR5, influencing HIV disease outcome. *Nat Immunol*. 20:824-834, 2019.
- 29) Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debré P, Leibowitch J: Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 277:112-116, 1997.
- 30) Oxenius A, Price DA, Günthard HF, Dawson SJ, Fagard C, Perrin L, Fischer M, Weber R, Plana M, García F, Hirschel B, McLean A, Phillips RE. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99:13747-52, 2002.
- 31) Kubo M, Nishimura Y, Shingai M, Lee W, Brenchley J, Lafont B, Buckler-White A, Igarashi T, Martin MA: Initiation of antiretroviral therapy 48 hours after infection with simian immunodeficiency virus potently suppresses acute-phase viremia and blocks the massive loss of memory CD4+ T cells but fails to prevent disease. *J Virol*. 83:7099-7108, 2009.
- 32) Whitney JB, Hill AL, Sanisetty S, Penaloza-MacMaster P, Liu J, Shetty M, Parenteau L, Cabral C, Shields J, Blackmore S, Smith JY, Brinkman AL, Peter LE, Mathew SI, Smith KM, Borducchi EN, Rosenbloom DI, Lewis MG, Hattersley J, Li B, Hesselgesser J, Geleziunas R, Robb ML, Kim JH, Michael NL, Barouch DH: Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature*. 512:74-77, 2014.
- 33) Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 333:450-1, 1995.
- 34) Boritz EA, Darko S, Swaszek L, Wolf G, Wells D, Wu X, Henry AR, Laboune F, Hu J, Ambrozak D, Hughes MS, Hoh R, Casazza JP, Vostal A, Bunis D, Nganou-Makamdop K, Lee JS, Migueles SA, Koup RA, Connors M, Moir S, Schacker T, Maldarelli F, Hughes SH, Deeks SG, Douek DC: Multiple Origins of Virus Persistence during Natural Control of HIV Infection. *Cell*. 166:1004-1015, 2016.
- 35) Nomura T, Yamamoto H, Ishii H, Akari H, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Broadening of Virus-Specific CD8+ T-Cell Responses Is Indicative of Residual Viral Replication in Aviremic SIV Controllers. *PLoS Pathog*. 11:e1005247, 2015.
- 36) Cohn LB, Silva IT, Oliveira TY, Rosales RA, Parrish EH, Learn GH, Hahn BH, Czartoski JL, McElrath MJ, Lehmann C, Klein F, Caskey M, Walker BD, Siliciano JD, Siliciano RF, Jankovic M, Nussenzweig MC. HIV-1 integration landscape during latent and active infection. *Cell*. 160:420-32, 2015.
- 37) Recher M, Lang KS, Navarini A, Hunziker L, Lang PA, Fink K, Freigang S, Georgiev P, Hangartner L, Zellweger R, Berghaler A, Hegazy AN, Eschli B, Theodorides A, Jeker LT, Merkle D, Odermatt B, Hersberger M, Hengartner H, Zinkernagel RM: Extralymphatic virus sanctuaries as a consequence of potent T-cell activation. *Nat Med*. 13:1316-1323, 2007.
- 38) Fukazawa Y, Lum R, Okoye AA, Park H, Matsuda K, Bae JY, Hagen SI, Shoemaker R, Deleage C, Lucero C, Morcock D, Swanson T, Legasse AW, Axthelm MK, Hesselgesser J, Geleziunas R, Hirsch VM, Edlefsen PT, Piatak M Jr, Estes JD, Lifson JD, Picker LJ: B cell follicle sanctuary permits persistent productive simian immunodeficiency virus infection in elite controllers. *Nat Med*. 21:132-139, 2015.
- 39) Ferrando-Martinez S, Moysi E, Pegu A, Andrews S, Nganou Makamdop K, Ambrozak D, McDermott AB, Palesch D, Paiardini M, Pavlakis GN, Brenchley JM, Douek D, Mascola JR, Petrovas C, Koup RA: Accumulation of follicular CD8+ T cells in pathogenic SIV infection. *J Clin Invest*. 128:2089-2103, 2018.
- 40) Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, Potard V, Versmisse P, Melard A, Prazuck T, Descours B, Guergnon J, Viard JP, Boufassa F, Lambotte O, Goujard C, Meyer L, Costagliola D, Venet A, Pancino G, Autran B, Rouzioux C; ANRS VISCONTI Study Group: Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 9:e1003211, 2013.

- 41) Sharaf R, Lee GQ, Sun X, Etemad B, Aboukhater LM, Hu Z, Brumme ZL, Aga E, Bosch RJ, Wen Y, Namazi G, Gao C, Acosta EP, Gandhi RT, Jacobson JM, Skiest D, Margolis DM, Mitsuyasu R, Volberding P, Connick E, Kuritzkes DR, Lederman MM, Yu XG, Lichtenfeld M, Li JZ. HIV-1 proviral landscapes distinguish posttreatment controllers from noncontrollers. *J Clin Invest.* 128:4074-4085, 2018.
- 42) Gao F, Morrison SG, Robertson DL, Thornton CL, Craig S, Karlsson G, Sodroski J, Morgado M, Galva-Castro B, von Briesen H, Beddows S, Weber J, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH: Molecular cloning and analysis of functional envelope genes from human immunodeficiency virus type 1 sequence subtypes A through G. The WHO and NIAID Networks for HIV Isolation and Characterization. *J Virol.* 70:1651-1667, 1996.
- 43) Landais E, Huang X, Havenar-Daughton C, Murrell B, Price MA, Wickramasinghe L, Ramos A, Bian CB, Simek M, Allen S, Karita E, Kilembe W, Lakhi S, Inambao M, Kamali A, Sanders EJ, Anzala O, Edward V, Bekker LG, Tang J, Gilmour J, Kosakovsky-Pond SL, Phung P, Wrin T, Crotty S, Godzik A, Poignard P. Broadly Neutralizing Antibody Responses in a Large Longitudinal Sub-Saharan HIV Primary Infection Cohort. *PLoS Pathog.* 12:e1005369, 2016.
- 44) Burton DR, Pyati J, Koduri R, Sharp SJ, Thornton GB, Parren PW, Sawyer LS, Hendry RM, Dunlop N, Nara PL, Lamacchia M, Garratty E, Stiehm ER, Bryson YJ, Cao Y, Moore JP, Ho DD, Barbas CF 3rd: Efficient neutralization of primary isolates of HIV-1 by a recombinant human monoclonal antibody. *Science.* 266:1024-1027, 1994.
- 45) Tiller T, Meffre E, Yurasov S, Tsuiji M, Nussenzweig MC, Wardemann H. Efficient generation of monoclonal antibodies from single human B cells by single cell RT-PCR and expression vector cloning. *J Immunol Methods.* 329:112-24, 2008.
- 46) Doria-Rose NA, Schramm CA, Gorman J, Moore PL, Bhiman JN, DeKosky BJ, Ernandes MJ, Georgiev IS, Kim HJ, Pancera M, Staue RP, Altae-Tran HR, Bailer RT, Crooks ET, Cupo A, Druz A, Garrett NJ, Hoi KH, Kong R, Louder MK, Longo NS, McKee K, Nonyane M, O'Dell S, Roark RS, Rudicell RS, Schmidt SD, Sheward DJ, Soto C, Wibmer CK, Yang Y, Zhang Z; NISC Comparative Sequencing Program, Mullikin JC, Binley JM, Sanders RW, Wilson IA, Moore JP, Ward AB, Georgiou G, Williamson C, Abdool Karim SS, Morris L, Kwong PD, Shapiro L, Mascola JR: Developmental pathway for potent V1V2-directed HIV-neutralizing antibodies. *Nature.* 509:55-62, 2014.
- 47) Sok D, Le KM, Vadnais M, Saye-Francisco KL, Jardine JG, Torres JL, Berndsen ZT, Kong L, Stanfield R, Ruiz J, Ramos A, Liang CH, Chen PL, Criscitiello MF, Mwangi W, Wilson IA, Ward AB, Smider VV, Burton DR: Rapid elicitation of broadly neutralizing antibodies to HIV by immunization in cows. *Nature.* 548:108-111, 2017.
- 48) Zhou T, Lynch RM, Chen L, Acharya P, Wu X, Doria-Rose NA, Joyce MG, Lingwood D, Soto C, Bailer RT, Ernandes MJ, Kong R, Longo NS, Louder MK, McKee K, O'Dell S, Schmidt SD, Tran L, Yang Z, Druz A, Luongo TS, Moquin S, Srivatsan S, Yang Y, Zhang B, Zheng A, Pancera M, Kirys T, Georgiev IS, Gindin T, Peng HP, Yang AS; NISC Comparative Sequencing Program, Mullikin JC, Gray MD, Stamatatos L, Burton DR, Koff WC, Cohen MS, Haynes BF, Casazza JP, Connors M, Corti D, Lanzavecchia A, Sattentau QJ, Weiss RA, West AP Jr, Bjorkman PJ, Scheid JF, Nussenzweig MC, Shapiro L, Mascola JR, Kwong PD. Structural Repertoire of HIV-1-Neutralizing Antibodies Targeting the CD4 Supersite in 14 Donors. *Cell.* 161:1280-92, 2015.
- 49) Krebs SJ, Kwon YD, Schramm CA, Law WH, Donofrio G, Zhou KH, Gift S, Dussupt V, Georgiev IS, Schätzle S, McDaniel JR, Lai YT, Sastry M, Zhang B, Jarosinski MC, Ransier A, Chenine AL, Asokan M, Bailer RT, Bose M, Cagigi A, Cale EM, Chuang GY, Darko S, Driscoll JI, Druz A, Gorman J, Laboune F, Louder MK, McKee K, Mendez L, Moody MA, O'Sullivan AM, Owen C, Peng D, Rawi R, Sanders-Buell E, Shen CH, Shiakolas AR, Stephens T, Tsybovsky Y, Tucker C, Verardi R, Wang K, Zhou J, Zhou T, Georgiou G, Alam SM, Haynes BF, Rolland M, Matyas GR, Polonis VR, McDermott AB, Douek DC, Shapiro L, Tovanabutra S, Michael NL, Mascola JR, Robb ML, Kwong PD, Doria-Rose NA. Longitudinal Analysis Reveals Early Development of Three MPER-Directed Neutralizing Antibody Lineages from an HIV-1-Infected Individual. *Immunity.* 50:677-691.e13, 2019.
- 50) Escolano A, Steichen JM, Dosenovic P, Kulp DW, Golijanin J, Sok D, Freund NT, Gitlin AD, Oliveira T, Araki T, Lowe S, Chen ST, Heinemann J, Yao KH, Georgeson E, Saye-Francisco KL, Gazumyan A, Adachi Y, Kubitz M, Burton DR, Schief WR, Nussenzweig MC. Sequential Immunization Elicits Broadly Neutralizing Anti-HIV-1 Antibodies in Ig Knockin Mice. *Cell.* 166:1445-1458.e12, 2016.
- 51) Rusert P, Kouyos RD, Kadelka C, Ebner H, Schanz M, Huber M, Braun DL, Hozé N, Scherrer A, Magnus C, Weber J, Uhr T, Cippa V, Thorball CW, Kuster H, Cavassini M, Bernasconi E, Hoffmann M, Calmy A, Battegay M, Rauch A, Yerly S, Aubert V, Klimkait T, Böni J, Fellay J, Regoes RR, Günthard HF, Trkola A; Swiss HIV Cohort Study: Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction. *Nat Med.* 22:1260-1267, 2016.
- 52) Moody MA, Pedroza-Pacheco I, Vandergrift NA, Chui C, Lloyd KE, Parks R, Soderberg KA, Ogbe AT, Cohen MS, Liao HX, Gao F, McMichael AJ, Montefiori DC, Verkoczy L, Kelsoe G, Huang J, Shea PR, Connors M, Borrow P, Haynes BF: Immune perturbations in HIV-1-infected individuals who make broadly neutralizing antibodies. *Sci Immunol.* 1:aag0851, 2016.
- 53) Haynes BF, Fleming J, St Clair EW, Katinger H, Stiegler G, Kunert R, Robinson J, Scarce RM, Plonk K, Staats HF, Ortel TL, Liao HX, Alam SM. Cardiophilic polyspecific autoreactivity in two broadly neutraliz-

- ing HIV-1 antibodies. *Science*. 308:1906-8, 2005.
- 54) Bonsignori M, Wiehe K, Grimm SK, Lynch R, Yang G, Kozink DM, Perrin F, Cooper AJ, Hwang KK, Chen X, Liu M, McKee K, Parks RJ, Eudailey J, Wang M, Clowse M, Criscione-Schreiber LG, Moody MA, Ackerman ME, Boyd SD, Gao F, Kelsoe G, Verkozy L, Tomaras GD, Liao HX, Kepler TB, Montefiori DC, Mascola JR, Haynes BF: An autoreactive antibody from an SLE/HIV-1 individual broadly neutralizes HIV-1. *J Clin Invest*. 124:1835-1843, 2014.
 - 55) Williams WB, Liao HX, Moody MA, Kepler TB, Alam SM, Gao F, Wiehe K, Trama AM, Jones K, Zhang R, Song H, Marshall DJ, Whitesides JF, Sawatzki K, Hua A, Liu P, Tay MZ, Seaton KE, Shen X, Foulger A, Lloyd KE, Parks R, Pollara J, Ferrari G, Yu JS, Vandergrift N, Montefiori DC, Sobieszczyk ME, Hammer S, Karuna S, Gilbert P, Grove D, Grunenberg N, McElrath MJ, Mascola JR, Koup RA, Corey L, Nabel GJ, Morgan C, Churchyard G, Maenza J, Keefer M, Graham BS, Baden LR, Tomaras GD, Haynes BF. HIV-1 VACCINES. Diversion of HIV-1 vaccine-induced immunity by gp41-microbiota cross-reactive antibodies. *Science*. 349:aab1253, 2015.
 - 56) Goo L, Chohan V, Nduati R, Overbaugh J: Early development of broadly neutralizing antibodies in HIV-1-infected infants. *Nat Med*. 20:655-658, 2014.
 - 57) Moore PL, Gray ES, Wibmer CK, Bhiman JN, Nonyane M, Sheward DJ, Hermanus T, Bajimaya S, Tumba NL, Abrahams MR, Lambson BE, Ranchohe N, Ping L, Ngandu N, Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Swanstrom RI, Seaman MS, Williamson C, Morris L: Evolution of an HIV glycan-dependent broadly neutralizing antibody epitope through immune escape. *Nat Med*. 18:1688-1692, 2012.
 - 58) Bradley T, Peppia D, Pedroza-Pacheco I, Li D, Cain DW, Henao R, Venkat V, Hora B, Chen Y, Vandergrift NA, Overman RG, Edwards RW, Woods CW, Tomaras GD, Ferrari G, Ginsburg GS, Connors M, Cohen MS, Moody MA, Borrow P, Haynes BF. RAB11FIP5 Expression and Altered Natural Killer Cell Function Are Associated with Induction of HIV Broadly Neutralizing Antibody Responses. *Cell*. 175:387-399.e17, 2018.
 - 59) Battegay M, Moskophidis D, Waldner H, Bründler MA, Fung-Leung WP, Mak TW, Hengartner H, Zinkernagel RM: Impairment and delay of neutralizing antiviral antibody responses by virus-specific cytotoxic T cells. *J Immunol*. 151:5408-15, 1993.
 - 60) Li S, Roupheal N, Duraisingham S, Romero-Steiner S, Presnell S, Davis C, Schmidt DS, Johnson SE, Milton A, Rajam G, Kasturi S, Carlone GM, Quinn C, Chaussabel D, Palucka AK, Mulligan MJ, Ahmed R, Stephens DS, Nakaya HI, Pulendran B: Molecular signatures of antibody responses derived from a systems biology study of five human vaccines. *Nat Immunol*. 15:195-204, 2014.
 - 61) Pasqualucci L, Guglielmino R, Houldsworth J, Mohr J, Aoufouchi S, Polakiewicz R, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Expression of the AID protein in normal and neoplastic B cells. *Blood*. 104:3318-25, 2004.
 - 62) Perreau M, Savoye AL, De Crignis E, Corpataux JM, Cubas R, Haddad EK, De Leval L, Graziosi C, Pantaleo G: Follicular helper T cells serve as the major CD4 T cell compartment for HIV-1 infection, replication, and production. *J Exp Med*. 210:143-156, 2013.
 - 63) Moukambi F, Rabezanahary H, Rodrigues V, Racine G, Robitaille L, Krust B, Andreani G, Soundaramourty C, Silvestre R, Laforge M, Estaquier J: Early Loss of Splenic Tfh Cells in SIV-Infected Rhesus Macaques. *PLoS Pathog*. 11:e1005287, 2015.
 - 64) Lindqvist M, van Lunzen J, Soghoian DZ, Kuhl BD, Ranasinghe 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*. 122:3271-3280, 2012.
 - 65) 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*. 122:3281-3294, 2012.
 - 66) 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.
 - 67) 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.
 - 68) Cohen K, Altfeld M, Alter G, Stamatatos L. Early preservation of CXCR5+ PD-1+ helper T cells and B cell activation predict the breadth of neutralizing antibody responses in chronic HIV-1 infection. *J Virol*. 88:13310-21, 2014.
 - 69) Yamamoto T, Lynch RM, Gautam R, Matus-Nicodemus R, Schmidt SD, Boswell KL, Darko S, Wong P, Sheng Z, Petrovas C, McDermott AB, Seder RA, Keele BF, Shapiro L, Douek DC, Nishimura Y, Mascola JR, Martin MA, Koup RA. Quality and quantity of TFH cells are critical for broad antibody development in SHIVAD8 infection. *Sci Transl Med*. 7: 298ra120, 2015.
 - 70) Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*. 387:188-91, 1997.
 - 71) Halper-Stromberg A, Lu CL, Klein F, Horwitz JA, Bournazos S, Nogueira L, Eisenreich TR, Liu C, Gazumyan A, Schaefer U, Furze RC, Seaman MS, Prinjha

- R, Tarakhovskiy A, Ravetch JV, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing antibodies and viral inducers decrease rebound from HIV-1 latent reservoirs in humanized mice. *Cell*. 158:989-999, 2014.
- 72) Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, Decker JM, Pham KT, Salazar MG, Sun C, Grayson T, Wang S, Li H, Wei X, Jiang C, Kirchherr JL, Gao F, Anderson JA, Ping LH, Swanstrom R, Tomaras GD, Blattner WA, Goepfert PA, Kilby JM, Saag MS, Delwart EL, Busch MP, Cohen MS, Montefiori DC, Haynes BF, Gaschen B, Athreya GS, Lee HY, Wood N, Seoighe C, Perelson AS, Bhattacharya T, Korber BT, Hahn BH, Shaw GM. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105:7552-7, 2008.
- 73) O'Brien SP, Swanstrom AE, Pegu A, Ko SY, Immonen TT, Del Prete GQ, Fennessey CM, Gorman J, Foulds KE, Schmidt SD, Doria-Rose N, Williamson C, Hatzioannou T, Bieniasz PD, Li H, Shaw GM, Mascola JR, Koup RA, Kwong PD, Lifson JD, Roederer M, Keele BF. Rational design and in vivo selection of SHIVs encoding transmitted/founder subtype C HIV-1 envelopes. *PLoS Pathog*. 15: e1007632, 2019.
- 74) Shingai M, Donau OK, Schmidt SD, Gautam R, Plishka RJ, Buckler-White A, Sadjadpour R, Lee WR, LaBranche CC, Montefiori DC, Mascola JR, Nishimura Y, Martin MA: Most rhesus macaques infected with the CCR5-tropic SHIV(AD8) generate cross-reactive antibodies that neutralize multiple HIV-1 strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109:19769-19774, 2012.
- 75) Francica JR, Sheng Z, Zhang Z, Nishimura Y, Shingai M, Ramesh A, Keele BF, Schmidt SD, Flynn BJ, Darko S, Lynch RM, Yamamoto T, Matus-Nicodemus R, Wolinsky D; NISC Comparative Sequencing Program, Nason M, Valiante NM, Malyala P, De Gregorio E, Barnett SW, Singh M, O'Hagan DT, Koup RA, Mascola JR, Martin MA, Kepler TB, Douek DC, Shapiro L, Seder RA. Analysis of immunoglobulin transcripts and hypermutation following SHIV(AD8) infection and protein-plus-adjuvant immunization. *Nat Commun*. 6:6565, 2015.
- 76) Shingai M, Nishimura Y, Klein F, Mouquet H, Donau OK, Plishka R, Buckler-White A, Seaman M, Piatak M Jr, Lifson JD, Dimitrov DS, Nussenzweig MC, Martin MA: Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia. *Nature*. 503:277-280, 2013.
- 77) Barouch DH, Whitney JB, Moldt B, Klein F, Oliveira TY, Liu J, Stephenson KE, Chang HW, Shekhar K, Gupta S, Nkolola JP, Seaman MS, Smith KM, Borducci EN, Cabral C, Smith JY, Blackmore S, Sanisetty S, Perry JR, Beck M, Lewis MG, Rinaldi W, Chakraborty AK, Poignard P, Nussenzweig MC, Burton DR: Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. *Nature*. 503:224-228, 2013.
- 78) Hessel AJ, Jaworski JP, Epton E, Matsuda K, Pandey S, Kahl C, Reed J, Sutton WF, Hammond KB, Cheever TA, Barnette PT, Legasse AW, Planer S, Stanton JJ, Pegu A, Chen X, Wang K, Siess D, Burke D, Park BS, Axthelm MK, Lewis A, Hirsch VM, Graham BS, Mascola JR, Sacha JB, Haigwood NL: Early short-term treatment with neutralizing human monoclonal antibodies halts SHIV infection in infant macaques. *Nat Med*. 22:362-368, 2016.
- 79) Hansen SG, Piatak M Jr, Ventura AB, Hughes CM, Gilbride RM, Ford JC, Oswald K, Shoemaker R, Li Y, Lewis MS, Gilliam AN, Xu G, Whizin N, Burwitz BJ, Planer SL, Turner JM, Legasse AW, Axthelm MK, Nelson JA, Früh K, Sacha JB, Estes JD, Keele BF, Edlefsen PT, Lifson JD, Picker LJ: Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature*. 502:100-104, 2013.
- 80) Xu L, Pegu A, Rao E, Doria-Rose N, Beninga J, McKee K, Lord DM, Wei RR, Deng G, Louder M, Schmidt SD, Mankoff Z, Wu L, Asokan M, Beil C, Lange C, Leuschner WD, Kruij J, Sendak R, Kwon YD, Zhou T, Chen X, Bailer RT, Wang K, Choe M, Tartaglia LJ, Barouch DH, O'Dell S, Todd JP, Burton DR, Roederer M, Connors M, Koup RA, Kwong PD, Yang ZY, Mascola JR, Nabel GJ. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science*. 358:85-90, 2017.
- 81) Ko SY, Pegu A, Rudicell RS, Yang ZY, Joyce MG, Chen X, Wang K, Bao S, Kraemer TD, Rath T, Zeng M, Schmidt SD, Todd JP, Penzak SR, Saunders KO, Nason MC, Haase AT, Rao SS, Blumberg RS, Mascola JR, Nabel GJ. Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection. *Nature*. 514:642-5, 2014.
- 82) Iseda S, Takahashi N, Poplimont H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H: Biphase CD8+ T-Cell Defense in Simian Immunodeficiency Virus Control by Acute-Phase Passive Neutralizing Antibody Immunization. *J Virol*. 90:6276-6290, 2016.
- 83) Yamamoto H, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T: Augmentation of anti-simian immunodeficiency virus activity in CD8+ cells by neutralizing but not nonneutralizing antibodies in the acute phase. *AIDS*. 30:2391-2394, 2016.
- 84) Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, Sadjadpour R, Foulds KE, Shingai M, Klein F, Gazumyan A, Golijanin J, Donaldson M, Donau OK, Plishka RJ, Buckler-White A, Seaman MS, Lifson JD, Koup RA, Fauci AS, Nussenzweig MC, Martin MA: Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. *Nature*. 543:559-563, 2017.
- 85) Bolton DL, Pegu A, Wang K, McGinnis K, Nason M, Foulds K, Letukas V, Schmidt SD, Chen X, Todd JP, Lifson JD, Rao S, Michael NL, Robb ML, Mascola JR, Koup RA. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Monoclonal Antibodies Suppress Acute Simian-Human Immunodeficiency Virus Viremia and Limit Seeding of Cell-Associated Viral Reservoirs. *J Virol*. 90:1321-32, 2015.

- 86) Matsushita S, Yoshimura K, Ramirez KP, Pisupati J, Murakami T; KD-1002 Study Group. Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. *AIDS*. 29:453-62, 2015.
- 87) Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP Jr, Buckley N, Kremer G, Nogueira L, Braunschweig M, Scheid JF, Horwitz JA, Shimeliovich I, Ben-Avraham S, Witmer-Pack M, Platten M, Lehmann C, Burke LA, Hawthorne T, Gorelick RJ, Walker BD, Keler T, Gulick RM, Fätkenheuer G, Schlesinger SJ, Nussenzweig MC. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature*. 522:487-91, 2015.
- 88) Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD: Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*. 68:4650-4655, 1994.
- 89) Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB: Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol*. 68:6103-6110, 1994.
- 90) 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*. 72:164-169, 1998.
- 91) Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, Irwin CE, Safrit JT, Mittler J, Weinberger L, Kostrikis LG, Zhang L, Perelson AS, Ho DD. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med*. 189:991-8, 1999.
- 92) 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.
- 93) International HIV Controllers Study, Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PI, Walker BD, Ripke S, Brumme CJ, Pulit SL, Carrington M, Kadie CM, Carlson JM, Heckerman D, Graham RR, Plenge RM, Deeks SG, Gianniny L, Crawford G, Sullivan J, Gonzalez E, Davies L, Camargo A, Moore JM, Beattie N, Gupta S, Crenshaw A, Burt NP, Guiducci C, Gupta N, Gao X, Qi Y, Yuki Y, Piechocka-Trocha A, Cutrell E, Rosenberg R, Moss KL, Lemay P, O'Leary J, Schaefer T, Verma P, Toth I, Block B, Baker B, Rothchild A, Lian J, Proudfoot J, Alvino DM, Vine S, Addo MM, Allen TM, Altfeld M, Henn MR, Le Gall S, Streeck H, Haas DW, Kuritzkes DR, Robbins GK, Shafer RW, Gulick RM, Shikuma CM, Haubrich R, Riddler S, Sax PE, Daar ES, Ribaldo HJ, Agan B, Agarwal S, Ahern RL, Allen BL, Altidor S, Altschuler EL, Ambardar S, Anastos K, Anderson B, Anderson V, Andrady U, Antoniskis D, Bangsberg D, Barbaro D, Barrie W, Bartczak J, Barton S, Basden P, Basgoz N, Bazner S, Bellos NC, Benson AM, Berger J, Bernard NF, Bernard AM, Birch C, Bodner SJ, Bolan RK, Boudreaux ET, Bradley M, Braun JF, Brndjar JE, Brown SJ, Brown K, Brown ST, Burack J, Bush LM, Cafaro V, Campbell O, Campbell J, Carlson RH, Carmichael JK, Casey KK, Cavacuiti C, Celestin G, Chambers ST, Chez N, Chirch LM, Cimoch PJ, Cohen D, Cohn LE, Conway B, Cooper DA, Cornelson B, Cox DT, Cristofano MV, Cuchural G Jr, Czartoski JL, Dahman JM, Daly JS, Davis BT, Davis K, Davod SM, DeJesus E, Dietz CA, Dunham E, Dunn ME, Ellerin TB, Eron JJ, Fangman JJ, Farel CE, Ferlazzo H, Fidler S, Fleenor-Ford A, Frankel R, Freedberg KA, French NK, Fuchs JD, Fuller JD, Gaberman J, Gallant JE, Gandhi RT, Garcia E, Garmon D, Gathe JC Jr, Gaultier CR, Gebre W, Gilman FD, Gilson I, Goepfert PA, Gottlieb MS, Goulston C, Groger RK, Gurley TD, Haber S, Hardwicke R, Hardy WD, Harrigan PR, Hawkins TN, Heath S, Hecht FM, Henry WK, Hladik M, Hoffman RP, Horton JM, Hsu RK, Huhn GD, Hunt P, Hupert MJ, Illeman ML, Jaeger H, Jellinger RM, John M, Johnson JA, Johnson KL, Johnson H, Johnson K, Joly J, Jordan WC, Kauffman CA, Khanlou H, Killian RK, Kim AY, Kim DD, Kinder CA, Kirchner JT, Kogelman L, Kojic EM, Korthis PT, Kurisu W, Kwon DM, LaMar M, Lampiris H, Lanzafame M, Lederman MM, Lee DM, Lee JM, Lee MJ, Lee ET, Lemoine J, Levy JA, Llibre JM, Liguori MA, Little SJ, Liu AY, Lopez AJ, Loutfy MR, Loy D, Mohammed DY, Man A, Mansour MK, Marconi VC, Markowitz M, Marques R, Martin JN, Martin HL Jr, Mayer KH, McElrath MJ, McGhee TA, McGovern BH, McGowan K, McIntyre D, McLeod GX, Menezes P, Mesa G, Metroka CE, Meyer-Olson D, Miller AO, Montgomery K, Mounzer KC, Nagami EH, Nagin I, Nahass RG, Nelson MO, Nielsen C, Norene DL, O'Connor DH, Ojikutu BO, Okulicz J, Oladehin OO, Oldfield EC 3rd, Olender SA, Ostrowski M, Owen WF Jr, Pae E, Parsonnet J, Pavlatos AM, Perlmutter AM, Pierce MN, Pincus JM, Pisani L, Price LJ, Proia L, Prokesch RC, Pujet HC, Ramgopal M, Rathod A, Rausch M, Ravishankar J, Rhame FS, Richards CS, Richman DD, Rodes B, Rodriguez M, Rose RC 3rd, Rosenberg ES, Rosenthal D, Ross PE, Rubin DS, Rumbaugh E, Saenz L, Salvaggio MR, Sanchez WC, Sanjana VM, Santiago S, Schmidt W, Schuitemaker H, Sestak PM, Shalit P, Shay W, Shirvani VN, Silebi VI, Sizemore JM Jr, Skolnik PR, Sokol-Anderson M, Sosman JM, Stabile P, Stapleton JT, Starrett S, Stein F, Stellbrink HJ, Sterman FL, Stone VE, Stone DR, Tambussi G, Taplitz RA, Tedaldi EM, Telenti A, Theisen W, Torres R, Tosiello L, Tremblay C, Tribble MA, Trinh PD, Tsao A, Ueda P, Vaccaro A, Valadas E, Vanig TJ, Vecino I, Vega VM, Veikley W, Wade BH, Walworth C, Wanidworanun C, Ward DJ, Warner DA, Weber RD,

- Webster D, Weis S, Wheeler DA, White DJ, Wilkins E, Winston A, Wlodaver CG, van't Wout A, Wright DP, Yang OO, Yurdin DL, Zabukovic BW, Zachary KC, Zee-man B, Zhao M. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 330: 1551-7, 2010.
- 94) Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, Kaslow R, Buchbinder S, Hoots K, O'Brien SJ: HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*. 283:1748-1752, 1999.
- 95) Thomas R, Apps R, Qi Y, Gao X, Male V, O'hUigin C, O'Connor G, Ge D, Fellay J, Martin JN, Margolick J, Goedert JJ, Buchbinder S, Kirk GD, Martin MP, Telenti A, Deeks SG, Walker BD, Goldstein D, McVicar DW, Moffett A, Carrington M. HLA-C cell surface expression and control of HIV/AIDS correlate with a variant upstream of HLA-C. *Nat Genet*. 41:1290-4, 2009.
- 96) Kulkarni S, Savan R, Qi Y, Gao X, Yuki Y, Bass SE, Martin MP, Hunt P, Deeks SG, Telenti A, Pereyra F, Goldstein D, Wolinsky S, Walker B, Young HA, Carrington M. Differential microRNA regulation of HLA-C expression and its association with HIV control. *Nature*. 472:495-8, 2011.
- 97) Apps R, Qi Y, Carlson JM, Chen H, Gao X, Thomas R, Yuki Y, Del Prete GQ, Goulder P, Brumme ZL, Brumme CJ, John M, Mallal S, Nelson G, Bosch R, Heckerman D, Stein JL, Soderberg KA, Moody MA, Denny TN, Zeng X, Fang J, Moffett A, Lifson JD, Goedert JJ, Buchbinder S, Kirk GD, Fellay J, McLaren P, Deeks SG, Pereyra F, Walker B, Michael NL, Weintrob A, Wolinsky S, Liao W, Carrington M. Influence of HLA-C expression level on HIV control. *Science*. 340:87-91, 2013.
- 98) Apps R, Del Prete GQ, Chatterjee P, Lara A, Brumme ZL, Brockman MA, Neil S, Pickering S, Schneider DK, Piechocka-Trocha A, Walker BD, Thomas R, Shaw GM, Hahn BH, Keele BF, Lifson JD, Carrington M. HIV-1 Vpu Mediates HLA-C Downregulation. *Cell Host Microbe*. 19:686-95, 2016.
- 99) Lin Z, Kuroki K, Kuse N, Sun X, Akahoshi T, Qi Y, Chikata T, Naruto T, Koyanagi M, Murakoshi H, Gatanaga H, Oka S, Carrington M, Maenaka K, Takiguchi M: HIV-1 Control by NK Cells via Reduced Interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03. *Cell Rep*. 17:2210-2220, 2016.
- 100) Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, Fadda L, Kadie CM, Carlson JM, Oniangue-Ndza C, Martin M, Li B, Khakoo SI, Carrington M, Allen TM, Altfeld M. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature*. 476:96-100, 2011.
- 101) Pelak K, Need AC, Fellay J, Shianna KV, Feng S, Urban TJ, Ge D, De Luca A, Martinez-Picado J, Wolinsky SM, Martinson JJ, Jamieson BD, Bream JH, Martin MP, Borrow P, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Telenti A, Carrington M, Goldstein DB, Alter G; NIAID Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology. Copy number variation of KIR genes influences HIV-1 control. *PLoS Biol*. 9:e1001208, 2011.
- 102) Reeves RK, Li H, Jost S, Blass E, Li H, Schafer JL, Varner V, Manickam C, Eslamizar L, Altfeld M, von Andrian UH, Barouch DH: Antigen-specific NK cell memory in rhesus macaques. *Nat Immunol*. 16:927-932, 2015.
- 103) Mudd PA, Martins MA, Ericson AJ, Tully DC, Power KA, Bean AT, Piaskowski SM, Duan L, Seese A, Glad-den 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*. 491:129-133, 2012.
- 104) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Control of simian immunodeficiency virus replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8+ T cells. *J Virol*. 88:425-433, 2014.
- 105) Tomasec P, Braud VM, Rickards C, Powell MB, McSharry BP, Gadola S, Cerundolo V, Borysiewicz LK, McMichael AJ, Wilkinson GW. Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. *Science*. 287:1031, 2000.
- 106) Pietra G, Romagnani C, Mazzarino P, Falco M, Millo E, Moretta A, Moretta L, Mingari MC. HLA-E-restricted recognition of cytomegalovirus-derived peptides by human CD8+ cytolytic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:10896-901, 2003.
- 107) Hansen SG, Strelow LI, Franchi DC, Anders DG, Wong SW: Complete sequence and genomic analysis of rhesus cytomegalovirus. *J Virol*. 77:6620-6636, 2003.
- 108) 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*. 15:293-299, 2009.
- 109) 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.
- 110) 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*. 473:523-527, 2011.
- 111) 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*. 77:12572-12578, 2003.

- 112) 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.*199:1709-1718, 2004.
- 113) Claiborne DT, Prince JL, Scully E, Macharia G, Micci L, Lawson B, Kopycinski J, Deymier MJ, Vanderford TH, Nganou-Makamdop K, Ende Z, Brooks K, Tang J, Yu T, Lakhi S, Kilembe W, Silvestri G, Douek D, Goepfert PA, Price MA, Allen SA, Paiardini M, Altfeld M, Gilmour J, Hunter E. Replicative fitness of transmitted HIV-1 drives acute immune activation, proviral load in memory CD4+ T cells, and disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112:E1480-9, 2015.
- 114) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yamamoto H, Ishii H, Matsuoka S, Shiino T, Sato H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: In vivo virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog.* 13:e1006638, 2017.
- 115) 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, Goulder P: Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature.* 458:641-645, 2009.
- 116) Han C, Kawana-Tachikawa A, Shimizu A, Zhu D, Nakamura H, Adachi E, Kikuchi T, Koga M, Koibuchi T, Gao GF, Sato Y, Yamagata A, Martin E, Fukai S, Brumme ZL, Iwamoto A: Switching and emergence of CTL epitopes in HIV-1 infection. *Retrovirology.* 11:38, 2014.
- 117) Mahiti M, Toyoda M, Jia X, Kuang XT, Mwimanzu F, Mwimanzu P, Walker BD, Xiong Y, Brumme ZL, Brockman MA, Ueno T. Relative Resistance of HLA-B to Downregulation by Naturally Occurring HIV-1 Nef Sequences. *MBio.* 7:e01516-15, 2016.
- 118) Kikuchi T, Iwabu Y, Tada T, Kawana-Tachikawa A, Koga M, Hosoya N, Nomura S, Brumme ZL, Jessen H, Pereyra F, Trocha A, Walker BD, Iwamoto A, Tokunaga K, Miura T. Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein is attenuated in elite controllers. *J Virol.* 89:4992-5001, 2015.
- 119) Chen H, Li C, Huang J, Cung T, Seiss K, Beamon J, Carrington MF, Porter LC, Burke PS, Yang Y, Ryan BJ, Liu R, Weiss RH, Pereyra F, Cress WD, Brass AL, Rosenberg ES, Walker BD, Yu XG, Lichterfeld M. CD4+ T cells from elite controllers resist HIV-1 infection by selective upregulation of p21. *J Clin Invest.* 121:1549-60, 2011.
- 120) Ranasinghe S, Lamothe PA, Soghoian DZ, Kazer SW, Cole MB, Shalek AK, Yosef N, Jones RB, Donaghey F, Nwonu C, Jani P, Clayton GM, Crawford F, White J, Montoya A, Power K, Allen TM, Streeck H, Kaufmann DE, Picker LJ, Kappler JW, Walker BD. Antiviral CD8+ T Cells Restricted by Human Leukocyte Antigen Class II Exist during Natural HIV Infection and Exhibit Clonal Expansion. *Immunity.* 45:917-930, 2016.
- 121) Ranasinghe 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.
- 122) Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, Sierra-Davidson K, Cutler S, Pertel T, Ranasinghe 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.
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 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.
- 126) Clayton KL, Collins DR, Lengieza J, Ghebremichael M, Dotiwala F, Lieberman J, Walker BD. Resistance of HIV-infected macrophages to CD8+ T lymphocyte-mediated killing drives activation of the immune system. *Nat Immunol.* 19:475-486, 2018.
- 127) Youngblood B, Oestreich KJ, Ha SJ, Duraiswamy J, Akondy RS, West EE, Wei Z, Lu P, Austin JW, Riley JL, Boss JM, Ahmed R. Chronic virus infection enforces demethylation of the locus that encodes PD-1 in antigen-specific CD8(+) T cells. *Immunity.* 35:400-12, 2011.
- 128) Nakayama-Hosoya K, Ishida T, Youngblood B, Nakamura H, Hosoya N, Koga M, Koibuchi T, Iwamoto A, Kawana-Tachikawa A. Epigenetic repression of interleukin 2 expression in senescent CD4+ T cells during chronic HIV type 1 infection. *J Infect Dis.* 211:28-39, 2015.
- 129) von Andrian UH. Intravital microscopy of the peripheral lymph node microcirculation in mice. *Microcirculation.* 3:287-300, 1996.
- 130) Murooka TT, Deruaz M, Marangoni F, Vrbanac VD, Seung E, von Andrian UH, Tager AM, Luster AD, Mempel TR: HIV-infected T cells are migratory vehicles for viral dissemination. *Nature.*490:283-287, 2012.

- 131) Stolp B, Imle A, Coelho FM, Hons M, Gorina R, Lyck R, Stein JV, Fackler OT: HIV-1 Nef interferes with T-lymphocyte circulation through confined environments in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:18541-18546, 2012.
- 132) Santangelo PJ, Rogers KA, Zurla C, Blanchard EL, Gumber S, Strait K, Connor-Stroud F, Schuster DM, Amancha PK, Hong JJ, Byrreddy SN, Hoxie JA, Vidakovic B, Ansari AA, Hunter E, Villinger F: Whole-body immunoPET reveals active SIV dynamics in viremic and antiretroviral therapy-treated macaques. *Nat Methods.* 12:427-432, 2015.
- 133) Lelek M, Di Nunzio F, Henriques R, Charneau P, Arhel N, Zimmer C. Superresolution imaging of HIV in infected cells with FIAsh-PALM. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:8564-9, 2012.

Recent conceptual advances in HIV basic research

Hiroyuki YAMAMOTO

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

HIV encodes a milieu of biological functions in a small number of genes, and is pathologically optimized to perturb the immune system of humans and persist, resulting in dissemination. This review will introduce recent conceptual insights in the field of HIV basic research derived from technological advances.