

3. サル免疫不全ウイルス複製に対する中和抗体の *in vivo* 防御機序の解析

山本 浩之

国立感染症研究所 エイズ研究センター

免疫不全ウイルス感染症 対し防御能を呈する適応免疫応答の性質を解明することは、ウイルス持続感染の成立機構の理解とヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染症克服の手法の作出に重要である。HIV-1及び病原性サル免疫不全ウイルス(SIV)感染においてはCD8陽性細胞傷害性Tリンパ球(CTL)応答がウイルス抑制に中心的な寄与を果たす一方で、中和抗体(NAb)応答は高度に障害されている。特にHIV・SIV感染早期におけるNAb応答の欠失状態は、発揮されるべき本来のNAb防御機序の解明を逆に求めるものであるとも捉えられ、その一つのアプローチとして受動免疫実験が挙げられる。筆者らは高病原性SIVであるSIVmac239株感染サルエイズモデルの解析を行い、感染急性期における単回のSIV特異的ポリクローナルNAbの受動免疫が、ウイルス特異的T細胞応答の質的な亢進を連鎖的に惹起することにより、持続的なSIV制御状態を作出できることを見出した。このSIV感染モデルにおけるNAbとT細胞の相乗的な抗ウイルス*in vivo*防御機構は、HIV・SIVの持続感染成立機構の一端を明らかにすると共に、HIV制御手法にも見地を与える基礎的知見であると考えられる。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、1983年に単離された後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因ウイルスであり¹⁾、疑いようもなく代表的な20世紀の新興感染症である。HIVは、アフリカ大陸における一部のサル免疫不全ウイルス(SIV)株の人獣共通感染をルーツとして1960年代頃までにはヒト集団中に流入したものと考えられている^{2,4)}。その自然感染経過においてウイルスは体内より排除されず、慢性持続感染を成立させるウイルスの一つの代表格といえる。持続感染期においては平均的に1日あたり10億個の体内ウイルスを新規産生する感染母体(reservoir)を形成することから、抗レトロウイルス剤の服薬による完

全治癒は、1980年代以降に長足の進歩を遂げた薬剤開発の成果をもってしても原則として望めず⁵⁾、また薬剤耐性の課題は各国で非常に深刻である。

さらにレンチウイルスに比較的共通する性質として免疫系細胞を主な感染標的とすることから、ワクチン設計も非常に困難なウイルスである^{6,7)}。皮肉ではあるが、この突出した制御の困難さに対する学問的・医学的対処の歴史は、ウイルス感染免疫学の指数的な進歩と軌を一にしており、持続感染ウイルスの性質の理解への多大な寄与が結果として得られてきた。本稿では、代表的なエイズ動物モデルである病原性SIV感染サルエイズモデルにおける、中和抗体の*in vivo*防御機序を主対象とした筆者らの感染免疫学的研究を紹介する。

SIVについて

SIVは、レンチウイルス亜科に属するレトロウイルスの一種である。比較的広汎な遺伝的多様性を株間で有しており、また株によって旧世界ザル、新世界ザルへの感染で感染病態が異なるなどの特徴がある。特に一部のSIV株の旧世界ザルへの感染は、ヒトHIV感染時のエイズ発症に非常に類似した各種の免疫不全症状を感染後1-3カ年の経過で引き起こす⁸⁾。それが得られる組合せは、HIV・SIV

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

それぞれの分子クローンの作出⁹⁾などのステップを踏まえてエイズ動物モデルとして1980年代の発見以降に幅広く用いられている。HIVに比較的類似して、SIVのゲノムは9個のウイルス蛋白質をコードする。コア構造を形成する *gag*、逆転写酵素 (RT) を形成する *pol*、外被エンベロープを形成する *env* を基本因子に有し、アクセサリ蛋白質として転写調節をなす *tat* 及び *rev*、細胞周期攪乱を起こす *vpr*、宿主細胞内防御因子の拮抗や分解を司る *vif* 及び *vpx*、炎症促進と免疫分子攪乱を主に司る *nef* を構成要素とする¹⁰⁻¹⁷⁾。

通常、体内で十分な水準にウイルス複製が起きた場合、自然免疫応答に引き続く適応免疫応答が生じ、ウイルスは体内より排除される。この期待される免疫学的なストーリーを根本から覆すのが HIV・SIV であり、免疫学的排除の失敗は慢性持続感染の定義ほぼそのものといえる。まず HIV・SIV は、通常生じる十分な I 型インターフェロン依存的炎症応答そのものを遮断する¹⁸⁻¹⁹⁾。そして HIV・SIV の感染標的指向性は際立っており、受容体 CD4 に加え共受容体 CCR5 を使用して CD4 陽性 T 細胞、特に抗原感作をすでに済ませた活性化 / メモリー分画に感染する²⁰⁻²³⁾。メモリー CD4 陽性細胞の大量感染・大量破壊は、SIV 感染サルエイズモデルにおいては感染後わずか 2 週間程度のオーダーで全身性に生ずることが明らかになっており²⁴⁾、おのずと想像される通りこの性質は適応免疫応答の柱である中和抗体 (NAb) 応答・細胞障害性 T リンパ球 (CTL) 応答に多大な障害をもたらす。CCR5 利用は一方でまたマクロファージ指向性も惹起し²⁰⁻²³⁾、それは逆転写→宿主ゲノム組み込みの生活環がターナーオーバーの緩徐な細胞サブセットで生ずる図式で排除困難な潜伏感染細胞群を生む^{25,26)} ことにも結びつく。感染の比較的後期には、利用する共受容体の CXCR4 へのスイッチングも認められ、エイズ発症との関連が示唆されている²⁰⁻²³⁾。

HIV・SIV 感染においては、感染急性期にウイルス特異的 NAb 応答は完全に欠失している²⁷⁾。一方特異的 CTL 応答は、可能な限りのウイルス制御に中心的な役割を果たすが²⁸⁻³¹⁾ 大抵の場合ウイルスの完全な体内排除には至らず、慢性持続感染が成立する。感染後 100 日程度の時期には、この不完全な適応免疫応答とウイルス複製は一定水準で釣り合い、平衡ウイルス量 (セットポイント) が規定される。セットポイントの値はエイズ発症予後 (未治療時における発症までの期間) と高度に相関し、感染成立を来した宿主の抗 HIV・SIV 防御指標として最も重要と考えられている³¹⁾。セットポイントウイルス量は、各個のエピトープ特異的 CTL 応答の抗原の種類、ならびにそれらを拘束する主要組織適合遺伝子複合体 I 型 (MHC クラス I, MHC-I) の遺伝的背景により多大に規定されることが明らかとなっている³²⁻³⁵⁾。

HIV・SIV 持続感染と適応免疫の応答不全

このように HIV・SIV の感染免疫学的に大きな特徴として、感染急性期に NAb 応答が欠失していることが挙げられる。ややパラドキシカルであるが興味深いことに、HIV・SIV 感染急性期 NAb 応答は「不在」がデフォルトなので、「存在したときに HIV・SIV 感染抑制に果たしうる意義」は逆に未解明であった。また、レンチウイルス感染エイズモデルにおける NAb 等の受動免疫系は実験開始当時においては非常に限られた報告 (感染成立を阻止するか評価するウイルスチャレンジ前の受動免疫、もしくはウイルス量削減の可否のみをエンドポイントとする感染慢性期の受動免疫) しか存在しなかった^{36,37)}。この背景から、「感染急性期に HIV・SIV 特異的中和抗体が宿主防御にどのような役割を果たし得るか」という重要な感染免疫学的問いは実質的に手付かずであり、それを評価する目的に、最も単純化した形で単回の抗ウイルス中和抗体受動免疫をエイズ動物モデルにおいて行うこととした。使用するエイズモデルとしては、所属の先行研究により MHC 等の遺伝的背景の検索が進んでいたビルマ産アカゲサル群³⁸⁾、及び高病原性が最も経験的に確立された分子クローンである SIVmac239 株⁸⁾ の組合せを使用する機会を得た。受動免疫に用いる抗体は、SIVmac239 株持続感染アカゲサル群の長期スクリーニングにおいて SIVmac239 特異的中和能陽性と判明したサル複数頭の慢性期血漿を大量プールしアフニティー精製・濃縮後、中和力価を測定したポリクローナル中和 IgG (300mg/10ml, 濃度 30mg/ml, 10 TCID₅₀ 等量の SIVmac239 完全中和能 16 倍) を用いることとした。

1 回の急性期中和抗体 (NAb) 受動免疫による SIV 制御状態の作出

前記の通り、最初の問いは非常にストレートなものであり、「SIV 感染急性期に NAb がどのような役割を果たしうるか」である。アカゲサル SIVmac239 感染急性期 (SIV チャレンジ後 7 日目) において、当該のウイルス特異的ポリクローナル NAb の経静脈受動免疫を行った。急性期の高い体内ウイルス量と合致し、受動免疫に由来した血漿中の SIV 中和能は受動免疫 3 日後に marginal に検出され、7 日後には検出限界以下となった。また、その検出期間中に血漿中ウイルス量が検出限界以下になるということも起こらなかった。

しかし、この中和能の消失後も血漿中ウイルス量の低下は持続的に起こり続け、感染後約 100 日目のセットポイント期ウイルス量は、試験に供した全 6 頭で感染伝播可能な下限値に近い 4×10^3 RNA コピー / ml 血漿以下、うち 4 頭では検出限界以下となった。即ち、単回の急性期ポリクローナル NAb 受動免疫により、セットポイント期 SIV ウイルス複製の制御状態が作出されることが思いがけず得ら

れたのである³⁹⁾。引き続きフォローアップ解析により、この制御状態は感染後1年単位に持続することも認められた⁴⁰⁾。

本研究を扱った開始した当時としては、僅か1回の、しかも高活性の中和 mAb 等ではなく crude な抗 SIV ポリクローナル NAb を受動免疫したことの影響がこの水準に達することは相当の予想外であった。例えば抗レトロウイルス剤による HIV・SIV の体内ウイルス量制御は経験的にも理解されている通り非常に困難であり、対比的な if として「1回だけ薬剤を服用すれば HIV・SIV ウイルス血症が検出限界以下となり、以降は薬要らずとなる」ケースは一般的に非常に考えにくい。実際、SIV 感染後2-3日目の時点から抗レトロウイルス薬を投与しても体内のウイルス複製リザーバーがすでに成立し、服薬中止後には速やかにウイルス複製のリバウンドが生ずることが明らかとなっている^{41,42)}。宿主 MHC-I 遺伝子型（即ち、元来得られる CTL 応答の有力さ）に依存してセットポイント SIV 制御傾向を生ずる場合がありうること⁷⁾が爾後次第に判ってはいったものの、筆者らの施行したこの動物実験では4種類以上の MHC-I ハプロタイプ（アレルの組合せ）保有サルにおいて NAb 受動免疫による SIV 制御を共通して認めており、特定の MHC 遺伝子型のみには依存してこの制御状態が得られたわけではなかった。このことから、通常の SIV 感染では生じない感染免疫学的イベントが大規模に起こった可能性が最も有力と考えられた。

NAb 受動免疫による急性期 SIV 特異的細胞性免疫応答の亢進

得られた結果がもたらした問いは、「何が理由で NAb 受動免疫→SIV 制御状態が生じるのか」ということである。前記の通り、受動免疫した NAb の直接的なウイルス中和に引き続きイベントが生体内で生じていることを想定し、特にウイルス特異的細胞性免疫応答の改変・修飾が生ずる可能性に注目した。この制御経過において、*de novo* の SIV 特異的 NAb 応答の出現は全期間中を通して認めなかったことも、上記を裏打ちするものと示唆された。

まず手始めに、受動免疫直後の1週間（受動免疫 NAb 由来の血漿中ウイルス中和能が検出可能な期間）におけるリンパ節中 CD1c 陽性ミエロイド樹状細胞（mDC）中のウイルス量を一部個体で定量したところ、受動免疫直後の mDC への急速なウイルス RNA 集積が認められた³⁹⁾。また、*in vitro* における樹状細胞と SIV 特異的 T 細胞集団を含む末梢血単核球（PBMC）の共培養実験においては、NAb が共存することによる SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の活性化が Fc 依存的に得られ、*in vivo* の mDC へのウイルス集積が T 細胞抗原提示への橋渡しとして生じている可能性が示唆された³⁹⁾。

上記の結果から、NAb 受動免疫直後の *in vivo* におけるウイルス特異的 T 細胞応答を解析することが重要と考え

られた。NAb 受動免疫後1週の PBMC 中における Gag 特異的 CD4 陽性 T 細胞のサイトカイン産生の多能性（polyfunctionality）を評価したところ、NAb 受動免疫サル群では対照サル群と比して多能性の亢進が認められた⁴⁰⁾。このことから、*in vitro* で再構成した DC を経由した NAb 依存的なウイルス特異的 T 細胞活性化と対応して、mDC 中ウイルス集積→T 細胞応答の質的亢進の最初の証左が得られた。次に *in vitro* において、CD8 陽性細胞集団による感染標的中の SIV 複製抑制能を評価する viral suppression assay (*in vitro* VSA) を行った。その結果、対照群と比して、NAb 受動免疫群は野生株 SIV の複製抑制能が高い傾向があることも認められた⁴⁰⁾。以上から、NAb 受動免疫により急性期の SIV 特異的 T 細胞免疫応答が（受動免疫由来 NAb 消失後も）亢進し、SIV 制御に至った可能性が見出された。

抗体受動免疫による SIV 制御を得るためのウイルス中和能の必要性

上記において描出した *in vivo* の SIV 複製抑制効果は、Env 特異的中和抗体を（機能的に）含む、ポリクローナルな抗 SIV 抗体によるものである。したがって、*in vitro* で認めた SIV 中和能や抗原提示促進能、あるいは未評価の他の抗ウイルス作用につき、それぞれが *in vivo* の防御機序にどの程度寄与したかは直ちに明らかではない。即ち、上記結果から得る次の問いとして、「細胞性免疫応答の促進・亢進のみを何らか惹起し、ウイルス中和を来さない抗 SIV 非中和・Env 結合抗体で同様の SIV 防御効果が得られるか」が挙げられる。むしろ厳密な抗体の規格化に基づく比較は根本的に困難であるが、「中和活性を有さない一方で別の抗ウイルス作用は十分有する」ような抗 SIV 抗体の同様の受動免疫により、この問いに対し一定の示唆・知見は与えうる。中和以外の代表的な抗ウイルス作用として、直接的なウイルス粒子不活化（中和）ではなく、免疫細胞の共存下で感染細胞からの子孫ウイルス産生（複製）の抑制を呈する、ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）等を主たるエフェクターとする抗体依存性細胞性ウイルス抑制（antibody-dependent cellular viral inhibition, ADCVI）効果が知られている⁴³⁾。ADCVI は良く知られる抗体依存性細胞障害/ADCC を広義に含み、感染細胞表面に発現した Env へ結合した特異抗体の Fc 領域の認識による作用と理解されている。このような ADCVI 能を十分に有すると測定された抗 SIV ポリクローナル非中和抗体（以下、非中和抗体/nNAb と略称する）を最初の実験と同様に大量調製し、NAb 受動免疫と全く同様に SIVmac239 株感染後7日目に受動免疫（300mg/10ml 静注）を行った。その結果、NAb 受動免疫で得られたようなウイルス複製効果は得られず、セットポイント期のウイルス量は対照群と比して差を認めなかった⁴⁴⁾。従って、SIV 感染急性期の特異抗体

受動免疫による防御効果を得るためには中和能が必須であることが一定程度示された。この差異の最も有力な説明としては、仮に抗原提示亢進を惹起してウイルス特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導できたとしても、それら自体が SIV の選択的な感染標的となることが有力であり、「CD4 陽性 T 細胞を守りながら誘導する」という両輪の介入が必要である可能性が挙げられる。

両群の病態制御の相違で最も重要な関連因子が、感染急性期の細胞性免疫応答、特に CD8 陽性集団のそれであると考えられた。そこで対照群と NAb 受動免疫群、及び nNAb 受動免疫群の感染後 5 週における *in vitro* VSA を行った結果、NAb 受動免疫のみが SIV 複製抑制能の亢進を惹起し、逆に nNAb 受動免疫は対照群と比しても SIV 複製抑制能の低下を来すことが見出された⁴⁵⁾。この結果は先に述べた、特異的 CD4 陽性細胞からの CTL 誘導補助の有無の可能性とよく一致し、感染急性期に宿主内に存在する抗 SIV 抗体の種類の違いによって二次的に誘導される細胞性免疫応答の質に相違が生じることを表す知見である。

NAb 受動免疫による SIV 長期制御と CD8 陽性 T 細胞応答レパトワ動態

ここまで得られた知見群に引き続く最も重要な問いは、「単回の NAb 受動免疫により得られる SIV 制御状態はどのような質で、どの程度持続するのか」ということである。実験に供した各頭のうち、セットポイント期に検出限界以下まで SIV 複製を制御した 4 頭と、各々と MHC-I ハプロタイプを共有する対照群 4 頭の時系列的な解析を行った。まず血漿中ウイルス量を感染後 100 週まで長期解析した結果、1 頭における一過性のウイルス再出現→制御を来した以外、全頭で血漿中ウイルス量は検出限界以下を維持した。また、ウイルス血症がセットポイント期に検出可能であった他 2 頭についても、 10^3 コピー/ml 血漿のオーダーで観察期間中ウイルス量は推移した。即ちこの実験系において、SIV 感染急性期の単回の NAb 受動免疫は 100 週に及ぶ防御効果を来すことが示された⁴⁶⁾。

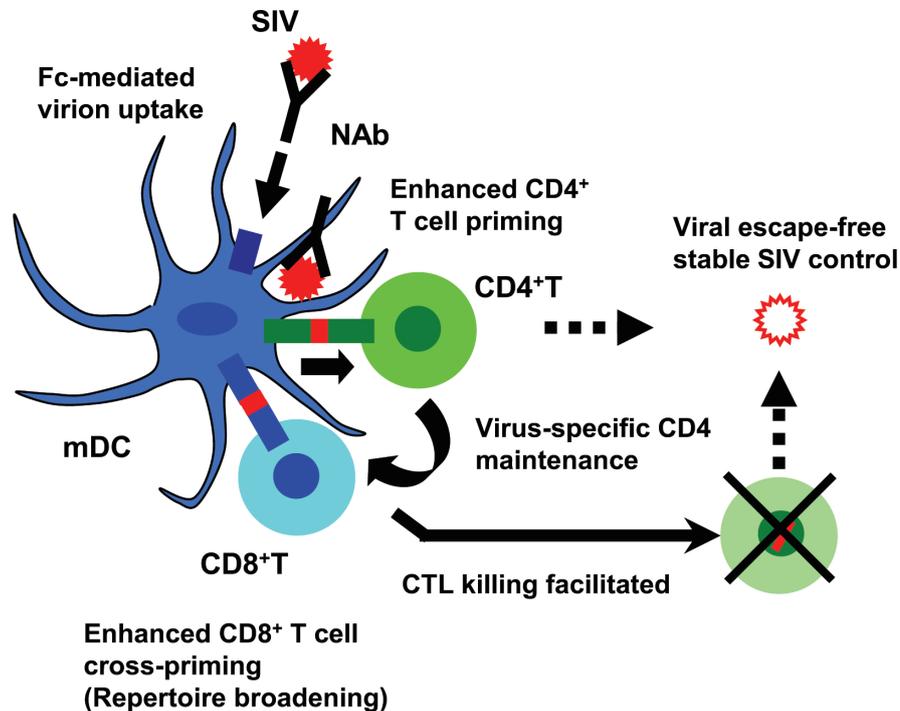
本実験系では見かけ上血中ウイルス量の制御が持続したが、その性質が実はいずれ破綻に向かうものであるか、あるいは安定なものであるかが重要である。この観点で最も中心的なウイルス学的評価対象は体内 SIV の CTL エスケープ傾向と考えられる。実際、自然感染またはワクチン接種で HIV・SIV の制御状態が得られたとしても、CTL エスケープの経時的な蓄積により制御の破綻を来す例は、複数の実験系及び症例で知られている^{47,48)}。制御の安定性を評価する目的に、長期 SIV 制御を示した NAb 受動免疫サル 4 頭における PBMC 中のプロウイルス配列における主要な (immunodominant な) CTL エピトープ領域中の変異蓄積を解析した。結果、全頭においてプロウイルス

自体は検出されたものの経時的な CTL エスケープ蓄積は認めなかった⁴⁶⁾。このことは急性期 NAb 受動免疫により作出された SIV 制御状態が強固なものであることを意味しており、急性期から持続制御期に至るウイルス特異的 CTL 応答パターンの解析が非常に重要であると考えられた。

前記の DC 抗原提示アッセイにおいてはリードアウト分子を IFN- γ として SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の活性化能を認めたが、別の指標を用いることで見落としていた SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の活性化も評価できる可能性を再考慮し、DC 抗原提示アッセイの改良を行った。結果、ケモカイン MIP-1 β (CCL4) を産生分子リードアウトに切り替えることで、NAb による DC → SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞活性化が Fc γ RI (CD64) 経由のウイルス取り込み依存的に生じることを見出した⁴⁶⁾。すなわち、受動免疫に用いた NAb は交差プライミング (可溶性抗原取り込みからの CTL 活性化) 能も実は機能的には有しており、これが *in vivo* で作用したことにより急性期に SIV 特異的 CTL 応答の誘導レパトワが変化した可能性も示唆された。実際、急性期以降の SIV 各蛋白質抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞応答を評価すると、急性期には比較的広汎な応答を示し、持続制御期に immunodominant な標的領域に応答が収束することが認められた⁴⁶⁾。

以上から、急性期の比較的広汎な CTL 標的性が各種の CTL エスケープ変異体の出現阻止と関連する可能性が考えられた。その評価を目的に、各々の MHC-I ハプロタイプに関連する代表的なエピトープ CTL によって選択される CTL エスケープ変異体 SIV のパネルを作製し、それらをインプットウイルスとした *in vitro* VSA を再度行い、動物群を比較解析した。結果、NAb 受動免疫群は、対照群と比して CTL エスケープ変異体ウイルスの複製抑制能も有意に高かった⁴⁶⁾。即ち、NAb 受動免疫による CD8 陽性細胞集団の機能的強化は、急性期の CTL 応答の広汎化という知見と合致し、エスケープ変異体の初期からの出現の抑制という性質を持つ可能性が見出された。

さらに、長期制御経過中におけるエピトープ特異的 CTL 応答の質は、代謝関連分子の動態よりその一端を描出できる可能性があること捉え、代謝関連ゲートキーパー分子の解析を 10 色フローサイトメトリー解析により精査した。その結果、エフェクター分化抑制を司るリン酸化 AMPK キナーゼ (pAMPK)⁴⁹⁾ と、サイトカイン産生多能性と相関するリン酸化 ERK (pERK)⁵⁰⁾ の 2 分子につき、pERK 高発現—pAMPK 低発現の亜集団が、NAb 受動免疫/SIV 制御サルのエピトープ特異的 CTL 中に蓄積することを見出した⁴⁶⁾。この代謝特性を示す集団の性質は「多能性が高く、エフェクター形質保持」傾向であることを意味しており、従って当該のエピトープ特異的 CTL が持続的な SIV 制御に中心的な役割を果たしていることも示唆



Modified from Yamamoto H, Thesis 2007

図1 急性期 NAb 受動免疫による SIV 複製制御機構。

された。

これらより、SIV 感染急性期の NAb 受動免疫により DC 抗原取り込み促進が生じ、特異的 CD4 陽性 T 細胞の機能亢進が起こると共に特異的 CTL 応答の交差プライミングと標的抗原の広汎化が生じ、それにより CD8 陽性細胞によるエスケープ変異体 SIV の複製抑制能が初期より亢進し、対応してエスケープ変異体の早期よりの選択が *in vivo* で阻止され、単回の NAb 受動免疫によるウイルス複製制御が 100 週単位に及ぶという、筆者が大学院時代に想定したシエーマ (図 1) の一定の描出に至った。以上の研究結果は、抗 SIV 中和抗体による *in vivo* ウイルス制御機序を包括的に捉えた成果と考えられる。本稿の研究主旨を追認する動物モデル研究も別グループよりその後複数報告されており⁵¹⁻⁵⁵⁾、急性期の NAb 動態が HIV・SIV 複製の制御傾向に多大な影響を与えうことは、コンセプトとして確立できたものと思われる。

おわりに

HIV・SIV は、メモリー CD4 陽性 T 細胞指向性を筆頭とする宿主免疫抑制作用により、慢性持続感染状態を感染後の比較的早期に確立する。それに対して、SIV 感染アカゲサルにおけるピークウイルス複製直前の単回のウイルス特異的ポリクローナル中和抗体の受動免疫は、ウイルス中和・樹状細胞への抗原取り込み亢進・ウイルス特異的

CD4 陽性 T 細胞の機能亢進・ウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞の誘導レパトワ広汎化及びウイルス複製抑制能の亢進などの *in vivo* イベントを連鎖的に引き起こすことで、セットポイント期の血中ウイルス量を検出限界以下まで高度、かつ持続的に抑制する状態を作り出せる可能性を描出した。これらの知見は、感染初期の内因性中和抗体応答の完全な遮断がいかに HIV・SIV の持続感染戦略にとって重要かを逆向きに示すと共に、HIV を代表とする持続感染傾向のウイルスを制御するための NAb 誘導の重要性の立脚点も同時に与えるものである。

本研究に端を発する問いとしては、「このような防御機序を呈しうる中和抗体を誘導するには、内因系でどのような動態が必要となるのか」などが挙げられる。これらを解明してゆくには、「宿主免疫応答の定量的な理解、特にキー制御分子の定量的な理解」が結局のところは必須であり、この先はここらを主なターゲットとして研究を進めてゆきたい。また感染免疫学はもともと境界領域研究と呼べるものであり、従って免疫シグナル伝達機構への理解と応用数理の慣熟を含む複合的な研究手法を自身に取り込み続ける所存である。ウイルスと宿主それぞれの持つ合目的性の相克とその帰結、また生体内イベントの連鎖の可能な限りの制御手法を、時間をかけてでも描出できればと考えている。

謝辞

本研究は、東京大学大学院医学系研究科／東京大学医科学研究所／国立感染症研究所にて、侯野哲朗先生のご指導のもと行い得られた研究成果です。ルーキーの時分から医用霊長類を取り扱わせて下さったことを含め、この場を借りて心より感謝申し上げます。研究を進めるにあたりご支援いただいた多くの先生方に感謝申し上げます。

最後に、本賞にご推薦下さいました滝口雅文先生、立川愛先生、ならびに本研究をご評価いただいた日本ウイルス学会の先生方に深謝いたします。

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) Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Chen Y, Wain LV, Liegeois F, Loul S, Ngole EM, Bienvenue Y, Delaporte E, Brookfield JF, Sharp PM, Shaw GM, Peeters M, Hahn BH. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 313:523-526, 2006.
- 3) Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, Tatem AJ, Sousa JD, Arinaminpathy N, Pepin J, Posada D, Peeters M, Pybus OG, Lemey P. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 346:56-61, 2014.
- 4) Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, Muyembe JJ, Kabongo JM, Kalengayi RM, Van Marck E, Gilbert MT, Wolinsky SM. 2008. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 455:661-664.
- 5) Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 333:450-451, 1995.
- 6) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, Nagai Y. Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199:1709-1718, 2004.
- 7) Mudd PA, Martins MA, Ericson AJ, Tully DC, Power KA, Bean AT, Piaskowski SM, Duan L, Seese A, Gladden AD, Weisgrau KL, Furlott JR, Kim YI, Veloso de Santana MG, Rakasz E, Capuano S III, 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.
- 8) Naidu YM, Kestler HW 3rd, Li Y, Butler CV, Silva DP, Schmidt DK, Troup CD, Sehgal PK, Sonigo P, Daniel MD, et al. Characterization of infectious molecular clones of simian immunodeficiency virus (SIVmac) and human immunodeficiency virus type 2: persistent infection of rhesus monkeys with molecularly cloned SIVmac. *J Virol*. 62:4691-4696, 1988.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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*. 113:803-809, 2003.
- 12) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature*. 427:848-853, 2004.
- 13) Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*. 451:425-30, 2008.
- 14) 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*. 474:654-657, 2011.
- 15) Usami Y, Wu Y, Göttlinger HG. SERINC3 and SERINC5 restrict HIV-1 infectivity and are counteracted by Nef. *Nature*. 526:218-223, 2015.
- 16) 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*. 526:212-217, 2015.
- 17) 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*. 125:1055-1067, 2006.
- 18) 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.
- 19) 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 inter-

- feron responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature*. 511:601-605, 2014.
- 20) Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA: CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta 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*. 381:661-666, 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) Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 434:1093-1037, 2005.
 - 25) 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*. 160:420-432, 2015.
 - 26) 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.
 - 27) Tomaras GD, Yates NL, Liu P, Qin L, Fouda GG, Chavez LL, Decamp AC, Parks RJ, Ashley VC, Lucas JT, Cohen M, Eron J, Hicks CB, Liao HX, Self SG, Landucci G, Forthal DN, Weinhold KJ, Keele BF, Hahn BH, Greenberg ML, Morris L, Karim SS, Blattner WA, Montefiori DC, Shaw GM, Perelson AS, Haynes BF. Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. *J Virol*. 82:12449-12463, 2008.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) 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*. 189:991-998, 1999.
 - 32) 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.
 - 33) 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, Beatrice 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, Ribaud 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, Ellerlin TB, Eron JJ, Fangman JJ, Farel CE, Ferlazzo H, Fidler S, Fleener-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, Korhuit PT, Kurisu W, Kwon DS, 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, Rhamé 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, Zeeman B, Zhao M. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science*. 330: 1551-1557, 2010.
- 34) 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.
- 35) 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*. 41:1290-1294, 2009.
- 36) Nishimura Y, Igarashi T, Haigwood NL, Sadjadpour R, Donau OK, Buckler C, Plishka RJ, Buckler-White A, Martin MA. Transfer of neutralizing IgG to macaques 6 h but not 24 h after SHIV infection confers sterilizing protection: implications for HIV-1 vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100:15131-15136, 2003.
- 37) Poignard P, Sabbe R, Picchio GR, Wang M, Gulizia RJ, Katinger H, Parren PW, Mosier DE, Burton DR. Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo. *Immunity*. 10(4):431-438, 1999.
- 38) Naruse TK, Chen Z, Yanagida R, Yamashita T, Saito Y, Mori K, Akari H, Yasutomi Y, Miyazawa M, Matano T, Kimura A. 2010. Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. *Immunogenetics* 62:601-611.
- 39) Yamamoto H, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Matano T. Post-infection immunodeficiency virus control by neutralizing antibodies. *PLoS One* 2:e540, 2007.
- 40) Yamamoto T, Iwamoto N, Yamamoto H, Tsukamoto T, Kuwano T, Takeda A, Kawada M, Tsunetsugu-Yokota Y, Matano T. Polyfunctional CD4+ T-cell induction in neutralizing antibody-triggered control of simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 83:5514-5524, 2009.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Forthal DN, Landucci G, Cole KS, Marthas M, Becerra JC, Van Rompay K. Rhesus macaque polyclonal and monoclonal antibodies inhibit simian immunodeficiency virus in the presence of human or autologous rhesus effector cells. *J Virol*. 2006 Sep;80(18):9217-25.
- 44) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. 2013. Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. *PLoS One* 8:e73453.
- 45) 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 non-

- neutralizing antibodies in the acute phase. *AIDS*. 30:2391-2394, 2016.
- 46) Iseda S, Takahashi N, Popliment 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: Biphasic CD8⁺ T-Cell Defense in Simian Immunodeficiency Virus Control by Acute-Phase Passive Neutralizing Antibody Immunization. *J Virol*. 90:6276-6290, 2016.
 - 47) 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.
 - 48) 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.
 - 49) Blagih J, Coulombe F, Vincent EE, Dupuy F, Galicia-Vázquez G, Yurchenko E, Raissi TC, van der Windt GJ, Viollet B, Pearce EL, Pelletier J, Piccirillo CA, Krawczyk CM, Divangahi M, Jones RG. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. *Immunity* 42:41-54, 2015.
 - 50) Chiu YL, Shan L, Huang H, Haupt C, Bessell C, Canaday DH, Zhang H, Ho YC, Powell JD, Oelke M, Margolick JB, Blankson JN, Griffin DE, Schneck JP. Sprouty-2 regulates HIV-specific T cell polyfunctionality. *J Clin Invest* 124:198-208, 2014.
 - 51) Ng CT, Jaworski JP, Jayaraman P, Sutton WF, Delio P, Kuller L, Anderson D, Landucci G, Richardson BA, Burton DR, Forthal DN, Haigwood NL. Passive neutralizing antibody controls SHIV viremia and enhances B cell responses in infant macaques. *Nat Med* 16:1117-1119, 2010.
 - 52) Jaworski JP, Kobie J, Brower Z, Malherbe DC, Landucci G, Sutton WF, Guo B, Reed JS, Leon EJ, Engelmann F, Zheng B, Legasse A, Park B, Dickerson M, Lewis AD, Colgin LM, Axthelm M, Messaoudi I, Sacha JB, Burton DR, Forthal DN, Hessel AJ, Haigwood NL. Neutralizing polyclonal IgG present during acute infection prevents rapid disease onset in simian-human immunodeficiency virus SHIVSF162P3-infected infant rhesus macaques. *J Virol* 87:10447-10459, 2013.
 - 53) 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*. 90:1321-1332, 2015.
 - 54) 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.
 - 55) 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.

***In vivo* protective mechanisms of neutralizing antibodies against simian immunodeficiency virus replication**

Hiroyuki YAMAMOTO¹⁾

1) AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

Identifying protective adaptive immune responses against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), mainly comprising CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte (CTL) and neutralizing antibody (NAb) responses, is crucial for understanding *in vivo* mechanisms of viral persistence and developing prophylactic/intervention strategies. In HIV-1 and pathogenic simian immunodeficiency virus (SIV) infections, CTL responses play the canonical role in primary viral replication control, whereas NAb responses are impaired. This NAb impairment in early infection conversely highlights the necessity of elucidating anti-HIV/SIV antibody defense/induction mechanisms, and one approach to analyze the impact of NAb on HIV/SIV infection is passive immunization. We have analyzed a simian AIDS model of highly pathogenic SIV_{mac239}-infected rhesus macaques, and characterized that a single acute-phase passive infusion of SIV-specific polyclonal NAb drives a synergistic qualitative boosting of virus-specific T-cell responses, resulting in sustained SIV replication control. This *in vivo* functional augmentation of virus-specific T cells by NAb in the SIV model provides insights into the design of protective immunity against HIV-1 infection.