

201319012A

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H24-エイズ-一般-006

HIV 持続感染成立機構と
その防御機序に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 俣野 哲朗

平成26（2014）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H24-エイズ-一般-006

HIV 持続感染成立機構と
その防御機序に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 俣野 哲朗

平成26（2014）年 3月

研究組織

研究者氏名		所属	職名
俣野 哲朗	研究代表者	国立感染症研究所 エイズ研究センター	センター長
保富 康宏	研究分担者	独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター	センター長
森川 裕子	研究分担者	北里大学北里生命科学研究所	教授
高折 晃史	研究分担者	京都大学医学研究科	教授
吉村 和久	研究分担者	国立感染症研究所 エイズ研究センター	室長
寺原 和孝	研究分担者	国立感染症研究所免疫部	主任研究官

目 次

I. 総括研究報告書	
HIV 持続感染成立機構とその防御機序に関する研究	1
研究代表者：俣野哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター長）	
II. 分担研究報告書	
1. HIV 持続感染成立防御機序および防御免疫誘導に関する研究	11
研究代表者：俣野哲朗（国立感染症研究所エイズ研究センター長）	
2. 免疫誘導法に関する研究	20
研究分担者：保富康宏（独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学 研究センター・センター長）	
3. Gag 抗原発現・分解と機能に関する研究	26
研究分担者：森川裕子（北里大学北里生命科学研究所・教授）	
4. Vif 抗原発現・分解と機能に関する研究	30
研究分担者：高折晃史（京都大学医学研究科・教授）	
5. Env 抗原および抗体に関する研究	32
研究分担者：吉村和久（国立感染症研究所エイズ研究センター・室長）	
6. 機能的 T リンパ球反応に関する研究	36
研究分担者：寺原和孝（国立感染症研究所免疫部・主任研究官）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷	43

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
総括研究報告書

HIV 持続感染成立機構とその防御機序に関する研究

研究代表者 俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究要旨

世界の HIV 感染拡大は未だ深刻な状況にあり、本邦でも感染者数増大が続いている。HIV 感染症克服にはグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要で、早期診断・治療の推進に加え、ワクチン開発が重要課題である。そこで本研究では、HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、HIV 持続感染防御法開発に結びつく科学的論理基盤構築を目指すこととした。平成 25 年度には、独自に樹立を進めてきたビルマ産アカゲサル・サル免疫不全ウイルス（SIV）感染エイズモデルの解析を進め、Nef 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞（CTL）反応と関連する MHC-I ハプロタイプ E を共有するサル群において、ワクチンが SIV 曝露後急性期の Gag あるいは Vif 抗原特異的 CTL 反応の誘導に結びつけば、持続感染阻止に至ることを明らかにした。この結果は Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すとともに、ワクチンによるサブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性を示している。また、ワクチン接種サルの SIV 感染前後の解析から、ワクチン誘導 SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞のうち CD107a 誘導細胞は SIV 感染抵抗性であるという新しい知見が得られた。逆に、ワクチン誘導 SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞のうち CD107a 陰性分画は、曝露後、SIV 感染標的としてその多くが死滅することが明らかとなった。この結果は、ワクチンによる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞誘導が、曝露後の HIV 複製増幅に結びつくリスクを意味している。一方、感染急性期の SIV 特異的非中和抗体受動免疫実験では、以前の中和抗体受動免疫実験で示されたような SIV 複製抑制効果は認められなかった。以上、本研究は、HIV 持続感染防御に向け、中和抗体誘導の有用性を支持するとともに、Gag・Vif サブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性および HIV 特異的 CD4 陽性 CD107a 陰性 T 細胞誘導を避ける戦略の合理性を示すものである。

研究分担者

保富康宏 独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類
医科学研究センター・センター長
森川裕子 北里大学北里生命科学研究所・教授
高折晃史 京都大学大学院医学研究科・教授
吉村和久 国立感染症研究所エイズ研究センター・室長
寺原和孝 国立感染症研究所免疫部・主任研究官

A. 研究目的

世界の HIV 感染拡大は未だ深刻な状況にあり、本邦でも感染者数増大が続いている。感染拡大の抑制に向けてグローバルな視点での取り組みが必要であり、早期診断・治療の推進に加え、ワクチン開発が国際的重要課題である。慢性持続感染を特徴とし、自然治癒のない HIV 感染症の制圧には、持続感染の阻止に結びつく防御免疫機序の解明が重要である。そこで本研究では、HIV 持続

感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、HIV 持続感染防御法開発に結びつく科学的論理基盤の構築を目指すこととした。

これまで我々は、主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) 共有ビルマ産アカゲサル群を用いたエイズモデル樹立を進めるとともに、優れた CTL 誘導能を有するセンダイウイルス (SeV) ベクターワクチン開発研究を展開し、エイズモデルにてワクチンによる Gag 抗原特異的 CTL 誘導が持続感染阻止に結びつく可能性を明らかにした。また、Gag・Vif・Nef 抗原特異的 CTL 反応の SIV 複製抑制への寄与を示唆する結果を得た。一方、受動免疫実験では急性期の中和抗体反応の有効性を示唆する結果を得てきた。本研究では、HIV 持続感染阻止に結びつく有効な CTL および抗体反応のプロファイルとその誘導機序解明に向け、以下の解析を推進した。

(1) HIV 特異的 T 細胞反応に関する研究

(1-1) CTL 反応の解析：HIV 増殖抑制能の低い CTL の誘導は、抑制能の高い CTL の誘導を阻害するリスクがあることから、HIV 持続感染阻止のためには有効な CTL を特定し選択的に誘導することが重要と考えられる。平成 25 年度には、Nef 抗原特異的 CTL 反応と相関する MHC-I ハプロタイプ E を共有するサル群を用い、Gag・Vif・Nef 抗原特異的 CTL 誘導が SIV 複製に及ぼす影響を検討した。

(1-2) CD4 陽性 T 細胞反応の解析：HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞は、HIV 感染標的となることが示唆されている。平成 25 年度には、サルエイズモデルにおいてワクチンで誘導される CD4 陽性 T 細胞の SIV 感受性に関するプロファイルを解析した。

(1-3) 蛋白レベルでの Gag・Vif 抗原の研究：各蛋白の発現・分解および変異・構造保存性の解析を進めた。

(2) HIV 特異的抗体反応に関する研究

(2-1) サルエイズモデルでの受動免疫実験：SIV 持続感染抑制に寄与する抗体のプロファイルを知る目的で、感染急性期の各種抗体の受動免疫の比較検討を行った。

(2-2) HIV Env の中和抗体標的の解析：多様な HIV Env について各種抗体パネル感受性情報を蓄積した。

B. 研究方法

(1) HIV 特異的 T 細胞反応に関する研究

(1-1) MHC-I ハプロタイプ E (90-120-Ia) 共有ビルマ産アカゲサルを用い、非ワクチン接種群 7 頭、Gag ワクチン (DNA プライム/Gag 発現 SeV ベクターブースト) 接種群 5 頭、Vif・Nef ワクチン (DNA プライム/Vif・Nef 発現 SeV ベクターブースト) 接種群 6 頭の 3 群について、SIVmac239 経静脈チャレンジ後の血漿中ウイルス量、末梢血 CD4 陽性 T 細胞頻度、SIV Gag・Vif・Nef 特異的 CTL 反応等を経時的に測定し、比較検討した。

(俣野・保富)

(1-2) 以前に Gag 発現 SeV ベクターワクチン接種・SIV 感染実験を行ったサル 18 頭のワクチン接種後および SIV 感染後 1 週目の凍結サンプルを用い、CD4 陽性 T 細胞の SIV 特異的 CD107a・MIP-1 β ・IFN- γ ・TNF- α ・IL-2 反応を解析した。

(俣野・寺原)

(1-3) 平成 24 年度に設計した分解効率の良い HIV Gag 抗原 (ユビキチン化+開始コドン置換体および MA 膜結合領域の塩基性アミノ酸置換体) と相同の SIV 変異 Gag 抗原の発現系を構築し、発現細胞での分解を解析した。また、HIV Vif が誘導する細胞周期 G2 停止とそれに伴う HIV 複製増強に必要な TP53 のセリン 15 リン酸化に関与する宿主因子同定に向けた解析を進めた。(森川・高折)

(2) HIV 特異的抗体反応に関する研究

(2-1) 以前に行った SIV 感染急性期ポリクローナル抗 SIV 中和抗体受動免疫実験の対照実験として、SIV 感染慢性期に中和抗体が誘導されていないサル由来の血漿からポリクローナル抗 SIV 非中和抗体を含む IgG を精製し、アカゲサル 5 頭に対し SIV 感染 1 週目に受動免疫実験を行って、非抗体接種群 2 頭および（非感染サル血漿由来）非特異的抗体接種群 4 頭と比較検討した。（俣野）

(2-2) 薬剤耐性 HIV env 変異が中和抗体感受性に及ぼす影響を知る目的で、CCR5 阻害剤耐性誘導により得られた変異 env を pNL43 分子クローンに組込んだ組換えパネルウイルスの各種抗体（モノクローナル抗体・患者血清 IgG）感受性の検討を継続・推進した。（吉村）

（倫理面への配慮）

遺伝子組換え生物等を用いる実験については、実施機関の承認あるいは文部科学大臣の確認を得ている。動物実験については、動物実験実施に関する基本指針を遵守し、実施機関・所属機関の動物実験委員会の承認を得てから開始した。ヒトサンプルを用いる研究については、該当する倫理指針を遵守し、実施機関の倫理委員会の承認を得てから開始した。

C. 研究結果

（1）HIV 特異的 T 細胞反応に関する研究

（1-1）非ワクチン接種群は全 7 頭とも SIV 持続感染を示したが、Gag ワクチン接種群 5 頭のうち 3 頭では SIV 持続感染成立が阻止され、Vif・Nef ワクチン接種群 6 頭のうち 3 頭で SIV 複製が制御された。これら Gag ワクチン接種 SIV 制御群 3 頭および Vif・Nef ワクチン接種 SIV 制御群 3 頭の感染 1 年後の末梢血 CD4 陽性 T 細胞は非制御群と比較して保たれていた。

SIV 抗原特異的 CTL 反応の解析では、非ワクチン接種群は、優位な Nef 特異的 CTL 反応を示した。一方、Gag ワクチン接種群では、特に制御

群 3 頭が感染急性期に効率のよい優位な Gag 特異的 CTL 反応を示した。Vif・Nef ワクチン接種群では、感染急性期に制御群 3 頭が優位な Vif 特異的 CTL 反応を示したが、非制御群 3 頭では Nef 特異的 CTL 反応が優位であった。感染急性期の Gag・Vif 特異的 CTL 反応は、感染 1 年後の血漿ウイルス量と逆相関を示した。

（1-2）SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の CD107a 陽性亜集団は、SIV 感染前後で有意な変化を示さず、SIV 感染後も維持されていた。一方、SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の CD107a 以外のマーカー反応（CD107a 陰性亜集団頻度）は、SIV 感染後に有意に低下した。

（1-3）作製した SIV 変異 Gag 抗原は、野生型 Gag 抗原より効率良くプロテアソーム経路で分解されることが確認された。特に MA 膜結合領域塩基性アミノ酸置換体の方が効率良い分解を示した。一方、Vif 機能に関与する TP53 セリン 15 リン酸化に必要な因子として AMPK を同定した。

（2）HIV 特異的抗体反応に関する研究

（2-1）中和抗体と同程度の SIV 粒子結合性および ADCVI（antibody dependent cell mediated viral inhibition）活性を有する非中和抗体の受動免疫実験では、非抗体接種群および非特異的抗体接種群と同様の SIV 持続感染（血漿ウイルス量）を示し、以前の中和抗体受動免疫実験で認められたような SIV 複製抑制効果は認められなかった。

（2-2）各種変異 env について各種抗体の感受性情報を蓄積し、抗体感受性の責任部位決定を推進した。

D. 考察

MHC-I ハプロタイプ E 陽性サルでは、一般に SIV 感染後、E 由来 MHC-I 拘束性 Nef 特異的 CTL 反応が優位となるが、ワクチンでこの Nef 特異的 CTL が急性期により迅速に優位に誘導されても持続感染阻止に至らなかった。しかし、ワクチン

で非 E 由来 MHC-I 拘束性と考えられる Vif 特異的 CTL が急性期に優位に誘導されると持続感染は阻止された。ワクチンで急性期の優位な Gag 特異的 CTL 誘導が認められた個体でも SIV 複製は制御された。以上の結果は、Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すと同時に、HIV 曝露後のブロードな CTL 誘導を介する機序が考えられ、予防ワクチンによるサブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性を示すものとして、新規性も高く、HIV 持続感染防御法開発に結びつく論理基盤として重要な成果である。

CD4 陽性 T 細胞反応の解析では、SIV 特異的 CD107a 誘導細胞は SIV 感染抵抗性であるという新たな知見が得られた。逆に、ワクチン誘導 SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞のうち CD107a 陰性分画は、曝露後、SIV 感染標的としてその多くが死滅することが示された。本結果は、ワクチンによる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞誘導が曝露後の HIV 複製増幅に結びつくリスクを支持しており、HIV 感染防御法開発に重要な知見を提供するものである。

CTL 標的抗原の解析では、Gag および Vif に関して新たな知見が得られ、プロテアソーム経路で効率良く分解される SIV 変異 Gag 蛋白の設計も行うことができた。

感染急性期の SIV 特異的非中和抗体受動免疫実験では、以前の中和抗体受動免疫実験で示されたような SIV 複製抑制効果は認められなかった。この結果は、抗体の HIV 持続感染抑制効果における中和能の重要性を支持するものである。一方、CCR5 阻害剤耐性 env 変異の中和感受性への影響の解析は、中和抗体標的に関する情報蓄積に結びつくものとして重要である。

E. 結論

サルエイズモデルでの解析により、Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であること

を示すと同時に、ワクチンによるサブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性を示す結果を得た。また、ワクチン誘導 CD4 陽性 T 細胞のうち CD107a 陽性分画は HIV 感染に抵抗性であり、逆に CD107a 陰性分画は多くが HIV 曝露後に死滅することを示す結果を得た。本研究成果は、Gag・Vif サブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性および HIV 特異的 CD4 陽性 CD107a 陰性 T 細胞誘導を避ける戦略の合理性を示すしており、エイズワクチンを初めとする HIV 持続感染防御法の開発に結びつく論理基盤として極めて重要である。一方、抗体の HIV 持続感染抑制効果における中和能の重要性を支持する結果を得た。また、中和抗体の誘導機序解明に向け、HIV Env の中和抗体標的に関する情報蓄積を進めている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai M, Kato S, Takebe Y. Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J Virol* 87:5351-5361, 2013.
- 2) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H. *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 94:1318-1324, 2013.
- 3) Shi S, Seki S, Matano T, Yamamoto H.

- IL-21-producer CD4⁺ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect* 15:697-707, 2013.
- 4) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e73453, 2013.
 - 5) Nishizawa M, Hattori J, Shiino T, Matano T, Heneine W, Johnson JA, Sugiura W. Highly-sensitive allele-specific PCR testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. *PLoS ONE* 8:e83150, 2013.
 - 6) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8⁺ T cells. *J Virol* 88:425-433, 2014.
 - 7) Burwitz BJ, Wu HL, Reed JS, Hammond KB, Newman LP, Bimber BN, Nimiyongskul FA, Leon EJ, Maness NJ, Friedrich TC, Yokoyama M, Sato H, Matano T, O'Connor DH, Sacha JB. Tertiary mutations stabilize CD8⁺ T lymphocyte escape-associated compensatory mutations following transmission of simian immunodeficiency virus. *J Virol*, in press.
 - 8) Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A. Divergence and diversity of ULBP2 genes in rhesus and cynomolgus macaques. *Immunogenetics*, in press.
 - 9) Wada T, Kohara M, Yasutomi Y. DNA vaccine expressing the non-structural proteins of hepatitis C virus diminishes the expression of HCV proteins in a mouse model. *Vaccine* 31:5968-5974, 2013.
 - 10) Kitagawa H, Kawano M, Yamanaka K, Kakeda M, Tsuda K, Inada H, Yoneda M, Sakaguchi T, Nigi A, Nishimura K, Komada H, Tsurudome M, Yasutomi Y, Nosaka T, Mizutani H. Intranasally administered antigen 85B gene vaccine in non-replicating human Parainfluenza type 2 virus vector ameliorates mouse atopic dermatitis. *PLoS One* 8(7): e66614, 2013.
 - 11) Shimozawa N, Ono R, Shimada M, Shibata H, Takahashi I, Inada H, Takada T, Nosaka T, Yasutomi Y. Cynomolgus monkey induced pluripotent stem cells established by using exogenous genes derived from the same monkey species. *Differentiation* 85:131-139, 2013.
 - 12) Tajiri K, Shimojo N, Sakai S, Machino-Ohtsuka T, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Tsujimura Y, Kimura T, Sato A, Yasutomi Y, Aonuma K. Pitavastatin regulates helper T-cell differentiation and ameliorates autoimmune myocarditis in mice. *Cardiovasc Drugs Ther* 27:413-424, 2013.
 - 13) Yoshida T, Omatsu T, Saito A, Katakai Y, Iwasaki Y, Kurosawa T, Hamano M, Higashino A, Nakamura S, Takasaki T, Yasutomi Y, Kurane I, Akari H. Dynamics of cellular immune responses in the acute phase of dengue virus infection. *Arch Virol* 158:1209-1220, 2013.
 - 14) Watanabe K, Matsubara A, Kawano M, Mizuno S, Okamura T, Tsujimura Y, Inada H, Nosaka T, Matsuo K, Yasutomi Y. Recombinant Ag85B vaccine by taking advantage of characteristics of human parainfluenza type 2 virus vector showed Mycobacteria-specific immune responses by intranasal immunization. *Vaccine*, in press.
 - 15) Kobiyama K, Aoshi T, Narita H, Kuroda E, Hayashi M, Tetsutani K, Koyama S, Mochizuki S, Sakurai K, Katakai Y, Yasutomi Y, Saijo S, Iwakura Y, Akira S, Coban C, Ishii KJ. A non-agonistic Dectin-1 ligand transforms CpG into a multitask nano-particulate TLR9 agonist.

- Proc Natl Acad Sci USA, in press.
- 16) Urano E, Morikawa Y, Komano J. Novel role of HSP40/DNAJ in the regulation of HIV-1 replication. *J AIDS* 64:154-162, 2013.
 - 17) Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Hasegawa S, Kawada K, Sakai Y, Ikeuchi H, Nakase H, Niwa A, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D₃. *J Immunol* 191(6):3152-3160, 2013.
 - 18) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io K, Tada K, Iwai F, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris R, Takaori-Kondo A. Defining HIV-1 Vif residues that interact with CBF β by site-directed mutagenesis. *Virology* 449: 82-87, 2014.
 - 19) Yoshioka S, Miura Y, Yao H, Satake S, Hayashi Y, Tamura A, Hishita T, Ichinohe T, Hirai H, Takaori-Kondo A, Maekawa T. C/EBP β expressed by bone marrow mesenchymal stromal cells regulates early B-cell lymphopoiesis. *Stem Cells*, in press.
 - 20) Arai Y, Nishinaka Y, Arai T, Morita M, Mizugishi K, Adachi S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Yamashita K. Uric acid induces NADPH oxidase-independent neutrophil extracellular trap formation. *Biochem Biophys Res Commun*, in press.
 - 21) Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol*, in press.
 - 22) Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J Gen Virol* 94:933-943, 2013.
 - 23) Kuwata T, Takaki K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F, Ourmanov KI, Hirsch VM, Yokoyama M, Sato H, Matsushita S. Conformational epitope consisting of the V3 and V4 loops as a target for potent and broad neutralization of simian immunodeficiency viruses. *J Virol* 87:5424-5436, 2013.
 - 24) Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Hirota Y, Ohashi N, Hashimoto C, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H. CD4 mimics as HIV entry inhibitors: lead optimization studies of the aromatic substituents. *Bioorg Med Chem* 21:2518-2526, 2013.
 - 25) Kuwata T, Takaki K, Enomoto I, Yoshimura K, Matsushita S. Increased infectivity in human cells and resistance to antibody-mediated neutralization by truncation of the SIV gp41 cytoplasmic tail. *Front Microbiol* 4:1-7, 2013.
 - 26) Hashimoto C, Narumi T, Otsuki H, Hirota Y, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Ohashi N, Nomura W, Miura T, Igarashi T, Matsushita S, Tamamura H. A CD4 mimic as an HIV entry inhibitor: Pharmacokinetics. *Bioorg Med Chem* 21:7884-7889, 2013.
 - 27) Otsuki H, Hishiki T, Miura T, Hashimoto C, Narumi T, Tamamura H, Yoshimura K, Matsushita S, Igarashi T. Generation of a replication-competent simian-human immunodeficiency virus, the neutralisation sensitivity of which can be enhanced in the presence of a small molecule CD4 mimic. *J Gen Virol* 94:2710-2716, 2013.
 - 28) Ikeno S, Suzuki M, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Tsunetsugu-Yokota, Y. Sensitive detection of

measles virus infection in the blood and tissues of humanized mouse by one-step quantitative RT-PCR. *Front Microbiol* 4:298, 2013.

2 学会発表

- 1) Ishii H, Takahashi N, Matsuoka S, Matano T. Higher Gag-specific but lower Env-specific CD8⁺ T cell responses in SIV controllers. The 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 7/2/2013.
- 2) 石井洋、松岡佐織、俣野哲朗. 標的抗原およびフェノタイプの異なる CTL 反応のウイルス複製抑制への寄与. 第 15 回白馬シンポジウム、名古屋、7/19/2013.
- 3) Ishii H, Matsuoka S, Matano T. SIV Env gp120-specific effector memory CD8⁺ T-cell frequencies are associated with viral burdens in lymph nodes. The 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 9/13/2012.
- 4) Seki S, Matano T. Vif-derived epitopes can be efficiently recognized by cytotoxic T lymphocytes. AIDS Vaccine Congress 2013, Barcelona, Spain, 10/8/2013.
- 5) Matano T. Sendai virus vector vaccine. Symposium 4: Viral vaccine vectors, AIDS Vaccine Congress 2013, Barcelona, Spain, 10/9/2013.
- 6) Yamamoto H, Matano T. A distinct Nef-specific CTL escape selection preceding chronic phase neutralizing antibody induction against highly resistant SIVmac239. AIDS Vaccine Congress 2013, Barcelona, Spain, 10/9/2013.
- 7) Matano T. Vif can be a promising CD8 T cell target for HIV/SIV control. The 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/29/2013.
- 8) Ishii H, Matsuoka S, Matano T. Distinctive phenotype profiles of Env-specific CD8⁺ T cells in the chronic phase of SIV infection. The 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/30/2013.
- 9) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T. Reinforcement of CD8⁺ cell capacity to control viral replication by therapeutic vaccination under antiretroviral therapy in SIV-infected rhesus macaques. The 31st annual symposium on non-human primate models for AIDS, Atlanta, GA, USA, 11/4/2013.
- 10) 関紗由里、俣野哲朗. HIV/SIV Vif の抗原提示に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/10/2013.
- 11) 石井洋、野村拓志、高橋尚史、松岡佐織、俣野哲朗. サルエイズモデルにおいて感染慢性期に誘導される SIV 特異的 CTL 反応の標的抗原とメモリーフェノタイプとの関連性についての解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/12/2013.
- 12) 野村拓志、俣野哲朗. SIV 感染制御群における制御維持への Vif および Nef 特異的細胞傷害性 T リンパ球反応の関与に関する研究. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/12/2013.
- 13) 中村碧、高原悠佑、松岡佐織、三浦智行、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、俣野哲朗. サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 誘導治療ワクチン接種による SIV 増殖抑制能の増強効果の解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/12/2013.
- 14) 石井洋、野村拓志、高橋尚史、松岡佐織、俣野哲朗. 感染慢性期において血漿中ウイルス量と相関・逆相関する各抗原特異的 CTL 反応および優位性についての解析. 第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、11/20/2013.
- 15) 俣野哲朗. HIV 持続感染成立阻止に結びつく細胞性免疫機序：サルエイズモデルにおける解析. シンポジウム 2：エイズ分野における細

- 胞性免疫研究の進展、第 27 回日本エイズ学会
学術集会、熊本、11/20/2013.
- 16) Yamamoto H, Matano T. Selection of a survival
signal-modulating CTL escape precedes
neutralizing antibody induction against highly
resistant SIV. Harnessing immunity to prevent &
treat disease, Cold Spring Harbor Laboratory,
Cold Spring Harbor, NY, USA, 11/21/2013.
- 17) 五領舞衣、原田恵嘉、石井洋、吉村和久、俣
野哲朗. 細胞内ドメイン欠損 Env を有する
HIV/SIV 粒子の作製. 第 27 回日本エイズ学会
学術集会、熊本、11/22/2013.
- 18) Ishii H, Matsuoka S, Matano T. Association of
Gag-specific CD28⁺CD95⁺ CD8⁺ T-cell responses
in lymph nodes with lower viral loads. The 21th
Conference on Retroviruses and Opportunistic
Infections, Boston, MA, USA, 3/4/2014.
- 19) Nomura T, Yamamoto H, Matano T.
Association between broadening of CD8⁺ T-cell
targets and accumulation of proviral escape
mutations in SIV controllers. HIV Vaccines (X3),
Keystone Symposia, Banff, Alberta, Canada,
3/10/2014.
- 20) 保富康宏. インフルエンザウイルス感染にお
けるヘルパーT 細胞 (Th) の病態への関与
「シンポジウム：もっと効くインフルエンザ
ワクチンを目指して」 第 54 回日本臨床ウイ
ルス学会、倉敷、6/8-9/2013.
- 21) 岡村智崇、松尾和浩、保富康宏. 抗酸菌分泌
抗原を組み込んだ弱毒エイズウイルスの霊長
類カニクイザルにおける細胞性免疫反応の解
析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神
戸、11/10-12/2013.
- 22) 岡村智崇、松尾和浩、保富康宏. 産地別 SPF
カニクイザルを用いたサル免疫不全ウイルス
のエイズ病態に関する研究. 第 27 回日本エイ
ズ学会学術集会、熊本、11/20-22/2013.
- 23) 保富康宏. 教育講演：「ワクチン開発のストラ
テジー：HIV ワクチン・結核ワクチン開発の経
験から」 ワクチン開発に必要な研究を取り巻
く環境の重要性. 第 17 回日本ワクチン学会、
津、11/30-12/1/2013.
- 24) Watanabe K, Matsuo K, Yasutomi Y. Intranasal
immunization with recombinant vaccine by taking
advantage of characteristics of human
parainfluenza type 2 virus vector showed
mycobacteria-specific immunity. 第 42 回日本免
疫学会学術集会、千葉、12/11-13/2013.
- 25) Tsujimura Y, Yasutomi Y. The recognition
mechanisms of Mycobacteria major secretion
protein, Ag85B, in vivo 第 42 回日本免疫学会学
術集会、千葉、12/11-13/2013.
- 26) 加藤誠一、保富康宏、松尾和浩. BCG ウレア
ーゼ欠損株を用いたエイズワクチン. 第 3 回
感染症若手フォーラム、長崎、2/13-15/2014.
- 27) 林浩司、竹村太地郎、藤野真之、百瀬文隆、
森川裕子、村上努. HIV-1 複製における Rab7
の機能解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集
会、神戸、11/10-12/2013.
- 28) 百瀬文隆、森川裕子. 感染細胞内インフルエ
ンザウイルス vRNP の非変性検出を可能とす
る手法改良の試み. 第 61 回日本ウイルス学会
学術集会、神戸、11/11/2013.
- 29) Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Io K, Shinohara M,
Harris RS, Takaori-Kondo A. Identification of a
novel region of HIV-1 Vif to interact with CBF β .
Cold Spring Harbor Meeting on Retroviruses,
Cold Spring Harbor, NY, USA, 5/20-25/2013.
- 30) 吉永則良、松井佑亮、新堂啓祐、武田俊一、
高折晃史. HIV-1 複製に関与する DNA 修復系
宿主因子の探索. 第 27 回日本エイズ学会学術
集会、熊本、11/20-22/2013.
- 31) 原田恵嘉、Samachaya Boonchawalit、松下修三、
吉村和久. In vitro selection of bifunctional CD4
mimic small compounds (NBD analogues) using
bulk and cloned primary isolates. 第 15 回白馬シ

- ンポジウム、名古屋、7/19-20/2013.
- 32) 五領舞衣、原田恵嘉、石井洋、侯野哲朗、吉村和久. Impact of deletion in cytoplasmic tail on Env incorporation into HIV/SIV particles. 第15回 白馬シンポジウム、名古屋、7/19-20/2013.
- 33) Harada S, Boonchawalit S, Matsushita S, Yoshimura K. Analysis of interaction between gp120 and CD4 mimic small compounds that enhance the activity of anti-HIV neutralizing antibodies. AIDS Vaccine 2013, Barcelona, Spain, 10/7-10/2013.
- 34) Boonchawalit S, Harada S, Matsushita S, Yoshimura K. Characterization of highly neutralizing antibody sensitive HIV-1 gp120 induced under high concentrations of maraviroc (MVC) in vitro. AIDS Vaccine 2013, Barcelona, Spain, 10/7-10/2013.
- 35) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K. In vitro selection of bifunctional CD4 mimic small compounds (NBD analogues) using bulk and cloned primary isolates. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/29-31/2013.
- 36) Boonchawalit S, Harada S, Matsushita S, Yoshimura K. Analysis of relationships between Maraviroc (MVC) resistant mutations and sensitivity to antibody-mediated neutralization. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/29-31/2013.
- 37) Hirota Y, Narumi T, Yoshimura K, Harada S, Hashimoto C, Nomura W, Igarashi T, Matsushita S, Tamamura H. Indole-type small CD4 mimic molecules targeting an HIV envelope protein gp120. 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/29-31/2013.
- 38) 原田恵嘉、Samatchaya Boonchawalit、松下修三、吉村和久. インテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルが MVC 耐性 HIV-1 Env 領域に与える影響. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/10-12/2013.
- 39) 原田恵嘉、鳴海哲夫、Samatchaya Boonchawalit、玉村啓和、松下修三、吉村和久. バルクおよびクローンウイルスを用いた CD4 類似低分子化合物誘導体に対する in vitro 耐性ウイルス誘導. 第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、11/20-22/2013.
- 40) 大附寛幸、丸田泰広、橋本智恵、鳴海哲夫、廣田雄樹、原田恵嘉、三浦智行、吉村和久、玉村啓和、松下修三、五十嵐樹彦. 抗 V3 抗体および低分子 CD4 ミミック曝露後投与によるアカゲザルでの SHIV 複製抑制. 第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、11/20-22/2013.
- 41) Samatchaya Boonchawalit、原田恵嘉、松下修三、吉村和久. Analysis of relationships between Maraviroc (MVC) resistant mutations and sensitivity to antibody-mediated neutralization. 第 27 回日本エイズ学会学術集会、熊本、11/20-22/2013.
- 42) Harada S, Boonchawalit S, Narumi T, Tamamura H, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of CD4 mimetics-resistant mutations on susceptibilities to anti-Env nMAbs. 21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 3/3-6/2014.
- 43) 池野翔太、鈴木基臣、寺原和孝、石毛真行、駒瀬勝啓、竹田誠、森川裕子、中川哲夫、柳雄介、竹山春子、横田 (恒次) 恭子. ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、11/10-12/2013.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 1 特許取得
なし。
- 2 実用新案登録
なし。

3 その他
なし。

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 持続感染成立防御機序および防御免疫誘導に関する研究

研究代表者 俣野 哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター長

研究要旨

慢性持続感染を特徴とする HIV 感染症の克服にはグローバルな視点での感染拡大抑制に向けた取り組みが必要であり、早期診断・治療に加え、ワクチン開発が重要課題である。本研究は、HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、HIV 感染防御法開発に結びつく科学的論理基盤の構築を目指すこととした。HIV 感染抑制には細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応が中心的役割を担っていることをふまえ、我々はこれまで MHC-I 共有サル群樹立を進めるとともに、サルエイズモデルにてワクチンがウイルス曝露後の有効な CTL 誘導に結びつけば持続感染阻止に至ることを示してきた。平成 24 年度にはサルエイズモデルにおいて各種 MHC-I ハプロタイプと関連する CTL 反応の同定を進めたが、平成 25 年度には、Nef 特異的 CTL と関連する MHC-I ハプロタイプ E を共有するサル群を用いた実験で、ワクチンが曝露後急性期の Gag あるいは Vif 抗原特異的 CTL の優位な誘導に結びつけば持続感染阻止に至ることを明らかにした。本研究結果は、Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すとともに、ワクチンによるサブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性を示すものとして重要である。一方、感染急性期の SIV 特異的非中和抗体受動免疫実験では、以前の中和抗体受動免疫実験で示されたような SIV 複製抑制効果は認められなかった。この結果は、抗体の持続感染抑制効果における中和能の重要性を支持するものである。

A. 研究目的

HIV 感染者数の増大は今なお続いており、その抑制はグローバルな視点で取り組むべき国際的重要課題である。早期診断・治療の推進に加え、ワクチン開発が切望されている。本研究は、HIV 持続感染成立機構とその防御機序の解明を目的とし、HIV 感染防御法開発に結びつく科学的論理基盤の構築を目指すこととした。

細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応は、HIV 感染抑制に中心的役割を担っているが、HIV 自然感染では持続感染成立に至る。これまで我々は、優れた CTL 誘導能を持つセンダイウイルス

(SeV) ベクターをデリバリーシステムに用いたエイズワクチン開発研究を進め、サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルエイズモデルにて予防ワクチンによる Gag 特異的 CTL 誘導が持続感染阻止に結びつく可能性を明らかにしてきた。このワクチンについては、国際エイズワクチン推進構想 (IAVI) 主動の国際共同臨床試験第 1 相計画が進展中で、次の有効性を示すステップに向けては防御機序解明に基づく抗原最適化等の研究進展が必要である。そこで本分担研究では、どのような CTL 誘導が HIV 持続感染の成立阻止に結びつくかを知ることを目的とした。

平成 24 年度には、我々が独自に樹立を進めてきた主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) ハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサル群を用いた SIV 感染エイズモデルにおいて、各種 MHC-I ハプロタイプと相関する CTL 反応の同定を進め、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにした。平成 25 年度には、我々のこれまでの研究で比較的高い SIV 複製抑制能が示唆された Gag・Vif・Nef 抗原特異的 CTL に着目し、上記サル群のうち Nef 特異的 CTL と相関する MHC-I ハプロタイプ E を共有するサル群を用いて、Gag・Vif・Nef 特異的 CTL 誘導が SIV 複製に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

(1) Gag あるいは Vif・Nef ワクチン効果の解析：MHC-I ハプロタイプ E (90-120-Ia) 共有ビルマ産アカゲサルを用い、非ワクチン接種群 7 頭、Gag ワクチン接種群 5 頭、Vif・Nef ワクチン接種群 6 頭の 3 群について、SIVmac239 経静脈チャレンジ後の比較検討を行った。Gag ワクチン接種群は、DNA ワクチン接種後、Gag 発現 SeV ベクターワクチン接種を受け、3 か月後に SIV 接種を受けた。Vif・Nef ワクチン接種群は、DNA ワクチン接種後、Vif および Nef 発現 SeV ベクターワクチン接種を受け、3 か月後に SIV 接種を受けた。SIV 感染後経時的に、血漿中ウイルス量、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球%、SIV 特異的 CTL 反応等を測定した。SIV 特異的 CTL 反応については、末梢血 CD8 陽性 T リンパ球において、SIV Gag・Vif・Nef 抗原のアミノ酸配列をカバーするオーバーラッピングペプチドを用いた抗原刺激後に誘導されるインターフェロン γ を細胞内免疫染色で検出し測定した。

(2) SIV 特異的非中和抗体受動免疫実験：SIV 感染慢性期に中和抗体が誘導されていないサルより得られた血漿から、ポリクローナル抗 SIV 非中和抗体を含む IgG を精製し、SIV 全粒子結合能

および抗体依存性細胞性ウイルス複製抑制能 (ADCVI) を測定した。以前に行った SIV 感染急性期ポリクローナル抗 SIV 中和抗体受動免疫実験の対照実験として、アカゲサル 5 頭に対し SIV 感染 1 週目に抗 SIV 非中和抗体受動免疫実験を行い、非抗体接種群 2 頭および (非感染サル血漿由来) 非特異的抗体接種群 4 頭と比較検討した。(倫理面への配慮)

動物実験については、倫理面も含めて実施機関および所属機関の動物実験委員会の審査をうけ、その承認を得てから開始した。用いた組換え生物等については、第二種使用等拡散防止措置確認申請承認 (大臣確認) および機関承認済みである。

C. 研究結果

(1) Gag/Vif・Nef ワクチン効果の解析：非ワクチン接種群は全 7 頭とも SIV 持続感染を示した。Gag ワクチン接種群 5 頭のうち 2 頭は SIV 持続感染を示した (SIV 非制御群) が、残り 3 頭では SIV 持続感染成立が阻止され (SIV 制御群)、セットポイント期以降の血漿ウイルス量は検出下限以下となった (図 1)。Vif・Nef ワクチン接種群 6 頭のうち 3 頭は SIV 持続感染を示した (SIV 非制御群) が、残り 3 頭では SIV 複製は制御され (SIV 制御群)、セットポイント期以降の血漿ウイルス量は検出下限前後となった (図 1)。これら Gag ワクチン接種 SIV 制御群 3 頭および Vif・Nef ワクチン接種 SIV 制御群 3 頭の感染 1 年後の末梢血 CD4 陽性 T リンパ球は、非制御群と比較して保たれていた (図 1)。

SIV 抗原特異的 CTL 反応の解析では、非ワクチン接種群は、優位な Nef 特異的 CTL 反応を示した (図 2)。一方、Gag ワクチン接種群では、特に制御群 3 頭が感染急性期に効率のよい優位な Gag 特異的 CTL 反応を示した (図 2)。Vif・Nef ワクチン接種群では、感染急性期に制御群 3 頭が優位な Vif 特異的 CTL 反応を示したが (図 2)、非制御群 3 頭では Nef 特異的 CTL 反応が優位で

あった。感染急性期の Gag・Vif 特異的 CTL 反応 (Gag 特異的 CTL 頻度と Vif 特異的 CTL 頻度の和) は、感染 1 年後の血漿ウイルス量と逆相関を示した (図 3)。

(2) SIV 特異的非中和抗体受動免疫実験：精製した IgG (SIV 特異的非中和抗体) の SIV 全粒子結合能および ADCVI を確認した。この SIV 特異的非中和抗体接種群の血漿ウイルス量および末梢血 CD4 陽性 T リンパ球数は、非抗体接種群および非特異的抗体接種群と有意な差を認めなかった (図 4)。

D. 考察

MHC-I ハプロタイプ E 陽性サルでは、一般に SIV 感染後、E 由来 MHC-I 拘束性 Nef 特異的 CTL 反応が優位となるが、ワクチンでこの Nef 特異的 CTL が急性期により迅速に優位に誘導されても持続感染阻止に至らなかった。一方、ワクチンで非 E 由来 MHC-I 拘束性と考えられる Vif 特異的 CTL が急性期に優位に誘導されると持続感染は阻止された。ワクチンで急性期の優位な Gag 特異的 CTL 誘導が認められた個体でも、SIV 複製は制御された。本研究結果は、Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すとともに、HIV 曝露後のブロードな CTL 誘導を介する機序が考えられ、ワクチンによるサブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性を示すものとして重要である。

受動免疫実験においては、非中和抗体では中和抗体で示されたような SIV 複製抑制効果が認められなかったことから、以前に示した感染急性期受動免疫による SIV 複製制御には、中和能が必要であることが確認された。

E. 結論

サルエイズモデルにおけるワクチン実験にて、ウイルス Gag 蛋白に加え Vif 蛋白も有効な CTL の標的抗原であることを示すとともに、ワクチン

によるサブドミナント・エピトープ特異的 CTL メモリー誘導の有効性を示す結果を得た。一方、受動免疫実験にて、抗体の持続感染抑制効果における中和能の重要性を支持する結果を得た。これらの結果は、HIV 感染防御法開発に結びつく論理基盤として極めて重要である。

F. 研究発表

1 論文発表

- 1) Kondo M, Lemey P, Sano T, Itoda I, Yoshimura Y, Sagara H, Tachikawa N, Yamanaka K, Iwamuro S, Matano T, Imai M, Kato S, Takebe Y. Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J Virol* 87:5351-5361, 2013.
- 2) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H. *TRIM5* genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 94:1318-1324, 2013.
- 3) Shi S, Seki S, Matano T, Yamamoto H. IL-21-producer CD4+ T cell kinetics during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect* 15:697-707, 2013.
- 4) Nakane T, Nomura T, Shi S, Nakamura M, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Limited impact of passive non-neutralizing antibody immunization in acute SIV infection on viremia control in rhesus macaques. *PLoS ONE* 8:e73453, 2013.

- 5) Nishizawa M, Hattori J, Shiino T, Matano T, Heneine W, Johnson JA, Sugiura W. Highly-sensitive allele-specific PCR testing identifies a greater prevalence of transmitted HIV drug resistance in Japan. PLoS ONE 8:e83150, 2013.
- 6) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, Shu T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8⁺ T cells. J Virol 88:425-433, 2014.
- 7) Burwitz BJ, Wu HL, Reed JS, Hammond KB, Newman LP, Bimber BN, Nimiyoungskul FA, Leon EJ, Maness NJ, Friedrich TC, Yokoyama M, Sato H, Matano T, O'Connor DH, Sacha JB. Tertiary mutations stabilize CD8⁺ T lymphocyte escape-associated compensatory mutations following transmission of simian immunodeficiency virus. J Virol, in press.
- 8) Naruse TK, Akari H, Matano T, Kimura A. Divergence and diversity of ULBP2 genes in rhesus and cynomolgus macaques. Immunogenetics, in press.
- 2 学会発表
- 1) Ishii H, Takahashi N, Matsuoka S, Matano T. Higher Gag-specific but lower Env-specific CD8⁺ T cell responses in SIV controllers. The 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 7/2/2013.
- 2) 石井洋、松岡佐織、俣野哲朗. 標的抗原およびフェノタイプの異なるCTL反応のウイルス複製抑制への寄与. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、7/19/2013.
- 3) 五領舞衣、原田恵嘉、石井洋、俣野哲朗、吉村和久. Impact of deletion in cytoplasmic tail on Env incorporation into HIV/SIV particles. 第15回白馬シンポジウム、名古屋、7/19/2013.
- 4) Ishii H, Matsuoka S, Matano T. SIV Env gp120-specific effector memory CD8⁺ T-cell frequencies are associated with viral burdens in lymph nodes. The 12th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, 9/13/2012.
- 5) Seki S, Matano T. Vif-derived epitopes can be efficiently recognized by cytotoxic T lymphocytes. AIDS Vaccine Congress 2013, Barcelona, Spain, 10/8/2013.
- 6) Matano T. Sendai virus vector vaccine. Symposium 4: Viral vaccine vectors, AIDS Vaccine Congress 2013, Barcelona, Spain, 10/9/2013.
- 7) Yamamoto H, Matano T. A distinct Nef-specific CTL escape selection preceding chronic phase neutralizing antibody induction against highly resistant SIVmac239. AIDS Vaccine Congress 2013, Barcelona, Spain, 10/9/2013.
- 8) Matano T. Vif can be a promising CD8 T cell target for HIV/SIV control. The 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/29/2013.
- 9) Ishii H, Matsuoka S, Matano T. Distinctive phenotype profiles of Env-specific CD8⁺ T cells in the chronic phase of SIV infection. The 14th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/30/2013.
- 10) Nakamura M, Takahara Y, Matsuoka S, Matano T. Reinforcement of CD8⁺ cell capacity to control viral replication by therapeutic vaccination under antiretroviral therapy in SIV-infected