

特集：HIV と免疫

HIV はどのように免疫系を破壊するのか？

How Does HIV Infection Destroy the Host Immune System?

横田（恒次） 恒子

Yasuko TSUNETSUGU-YOKOTA, Ph.D., M.D.

国立感染症研究所免疫部 第一室長

The First Laboratory, Department of Immunology, National Institute of Infectious Diseases

はじめに

エイズ（後天性免疫不全症候群）の原因ウイルスとして HIV (human immunodeficiency virus) が発見されて以来 20 年以上が経過したが、毎日 1 万 4 千人以上が新たに HIV 感染しており、アフリカやアジアの開発途上国を中心に世界には既に約 4 千万人の HIV 愄感染者が存在すると報告されている (UNAIDS, Global estimates for adults and children, end 2004)。その一方で、プロテアーゼ阻害剤と逆転写酵素阻害剤を併用した HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法の開発によりウイルスの増殖をほぼ完全に抑制することが可能となったことから、先進国でのエイズによる死亡者は激減した。また、HIV の研究に付随してウイルス学のみならず、免疫学、細胞生物学の分野で多くのすばらしい科学的な発見が次々となされた。しかしながら、なぜ HIV に感染すると免疫不全が進行するのか、という根本的な疑問は解決されてはおらず、HAART 治療においてもゲノムに潜伏感染した HIV を完全に除去することは不可能と考えられている。従って、細胞レベルでの感染制御だけでなく、感染しても発症から免れている一握りの長期未発症者や自然感染宿主であるサルでのウイルス感染モデルにおいてウイルスと宿主の相互作用を個体レベルでも理解することが、エイズ発症の制御につながる大きな鍵となると思われる。

ウイルスの増殖による感染細胞の破壊と潜伏感染細胞の持続

HIV は細胞の CD4 を受容体としてこれらを発現する T 細胞、マクロファージ、樹状細胞に感染する。昔から HIV には増殖性が遅くマクロファージに感染性がある Macrophage tropic virus (Slow/low type) と、増殖性が速く T 細胞株でよく増える T tropic virus (Rapid/high type) がある

著者連絡先：〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1
国立感染症研究所免疫部

2005 年 9 月 2 日受付

ことが知られていたが、この感染性を左右する補助レセプターとしてのケモカインレセプターが同定されたのは画期的な発見であった^{1,2)}。以来、これらはそれぞれ補助レセプターとして使用するケモカインレセプター CCR5 と CXCR4 にちなんで R5 および X4 型ウイルスに大別されている。

1) CD4 陽性 T 細胞における HIV 感染

抗原刺激を受けて活性化された CD4 陽性 T 細胞は HIV に感染すると大量のウイルス産生源となり、ウイルスによる細胞傷害を受けて破壊される。ウイルスの主たる産生源は CD4 陽性 T 細胞であり、強力な抗ウイルス療法として確立された HAART 治療に反応してまず感染した活性化 CD4 陽性 T 細胞由来の血中ウイルス量が急速に低下する (図 1, Phase I) (総説³⁾)。CD4 陽性 T 細胞は免疫応答を制御する重要な細胞であり、ウイルス増殖がもたらす CD4 陽性 T 細胞の減少はエイズにおける免疫不全の主な要因である。これにはウイルスによる直接的な細胞傷害効果だけでなく、HIV のウイルス蛋白や免疫応答による by-standard な細胞死も関与し (総説⁴⁾)、慢性的な免疫活性化に伴う非感染細胞の細胞死が原因で CD4 陽性 T 細胞が徐々に減少していくと考えられてきた。一口に CD4 陽性 T 細胞といっても多種多様であり、存在部位や活性化の状態によりケモカインの発現も異なるが、粘膜下には特に CCR5 陽性の活性化された CD4 陽性記憶 T 細胞が数多く存在して SIV の標的となることが知られていた⁵⁻⁷⁾。最近、腸管の SIV 感染においてはこれら CCR5 及び CD4 陽性記憶 T 細胞の顕著な破壊が感染早期におこり、血中の CD4 陽性 T 細胞の減少が認められるよりもはるかに早く粘膜局所での CD4 陽性 T 細胞の枯渇が起きていることが示されている^{6,7)}。また、HIV 感染者でも同様に腸管粘膜下における記憶 T 細胞の急激な減少が報告されている^{8,9)}。従って、慢性感染期には 2 次的な by-standard な細胞死もおこりうるが、感染初期からのウイルスによる直接的な大規模な細胞傷害効果がその後の供給不足による CD4 陽性 T 細胞の減少をまねくと考えられている¹⁰⁾。この時の粘膜下で

の CD4 陽性 T 細胞の枯渇の程度に応じて血中ウイルス量のセットポイントが決まり、その後の免疫不全の進行が決定づけられるというのが新しい仮説である¹¹⁾。

CD4 陽性 T 細胞の重要な特徴は、これらの細胞の多くは静止期 (G0/G1) にあり、その一部は潜伏感染の状態で長期に存続しうるという点にある (図 1 : post-integration latency : Phase IV)³⁾。HAART 療法後の感染者の解析により、このような潜伏感染した T 細胞は活性化されると HIV を産生する能力を保持していることが明白となった¹²⁻¹⁴⁾。HIV はマウスレトロウイルスと異なり、非分裂細胞でも核内に移行して integration することが可能である¹⁵⁾。しかしながら、完全に静止期の G0 期 T 細胞では細胞内に進入した HIV は逆転写の途中で停止してしまう^{16,17)}、あるいは G0/G1 期の細胞で完全なプロウイルスを形成しても転写レベルで抑制されてしまう¹⁸⁾。活性化のマーカーを発現しないことからいわゆる静止期と称される T 細胞の G0 と G1 期を区別することは現時点では困難であるが、in vitro で培養するだけで細胞は何らかの活性化を受けて逆転写が進行する³⁾。従って生体内で一度活性化されて静止期に戻る記憶 T 細胞には HIV のゲノムが挿入されやすく、記憶細胞の生理学的寿命に応じて長期に維持されうると考えられる (総説¹⁹⁾)。この時の HIV の増殖に必要な活性化とは、必ずしも細胞周期の進行を必要とせず、サイトカインによる刺激でも十分である²⁰⁾。近年、細胞に侵入した後のレトロウイルスの増殖を制御している細胞内の自然抵抗性分子 (REF-1, APOBEC3G, TRIM5) が明らかにされたが (総説²¹⁾)、これら以外にも G0 期の細胞には特有の抵抗性因子が存在すると考えられ、今後の研究の進展が期待される。

2) マクロファージにおける HIV 感染

HAART 治療後の phase I に続くならかなウイルス量の減少 (phase II) は感染マクロファージに由来すると考えられている。マクロファージに感染する増殖の遅い R5 型 HIV は感染初期から分離されるウイルスで、ヒトからヒトへの感染伝播も R5 型 HIV が主体である²²⁾。In vitro で分化培養させたマクロファージは培地中のサイトカインや FCS 等で刺激を受け、培養したマクロファージの 5% 程度が BrdU をとりこむ。In vitro で盛んにウイルスを産生するのは、このような一部の分裂しているマクロファージである^{23,24)}。一方、生体内に存在する組織マクロファージは T 細胞ほど急激に増殖することなく、しかも通常は増殖力の弱い R5 型ウイルスに感染するため、ごく低レベルのウイルス発見にとどまっている可能性が高い。しかしながら、例えば HIV と好酸菌が重複感染すると HIV の産生が増大することも知られており²⁵⁾、おそらく日和見感染や炎症反応にともなう HIV の産生増大は体内の様々な組織で常に誘導されていると思われる。サルの SHIV 感染モデル

においても、マクロファージへの感染が血中のウイルス血症の維持に重要であることが示されている²⁶⁾。組織マクロファージがどの程度長期に存続するか不明であるが、リンパ組織において HIV を産生する感染したマクロファージの数は少ないとはいえる²⁷⁾、ウイルスの増殖が遅いためウイルスによる細胞傷害も受けにくいマクロファージにおける持続感染は、HIV の病態形成に重要な要素であろう (Phase II)。

3) 樹状細胞における HIV 感染

樹状細胞は強力な抗原提示細胞として近年最も注目されている細胞で、樹状細胞における HIV の潜伏感染は、記憶 T 細胞やマクロファージ同様エイズの病態に重要な意味を持つと思われる (総説²⁸⁾)。樹状細胞は骨髓由来の細胞で、ヒトでは大きく分けて myeloid 系樹状細胞 (MDC) と plasmacytoid 樹状細胞 (PDC) の 2 種類の系統に分かれる。MDC は血中の単球から IL-4 と GM-CSF の存在下に分化誘導でき²⁹⁾、この単球由来 MDC は MDDC ともよばれて抗原提示細胞として臨床にも応用されている。培養により分化してきた MDDC は phagocytosis 能のある未熟な細胞である。MDDC は TNF- α を産生するような様々な TLR (Toll-like receptor) 刺激により成熟化し、phagocytosis 能は低下する一方で T 細胞の活性化に重要な補助刺激分子の発現の増加とともに強力な抗原提示機能を示すようになる。一方、同じ単球に M-CSF を加えて培養するとマクロファージとなるが、未熟な MDDC は M-CSF 受容体を発現しており³⁰⁾、マクロファージにも分化しうる。従って単球由来 MDDC とマクロファージは機能的には異なるものの、組織におけるサイトカインの環境にあわせてその表現系を獲得する同類の細胞集団と考えられる。CD1a 陽性 MMDC は X4 型 HIV に感染はしてもウイルス産生はごくわずかで non-productive infection となるが、R5 型 HIV の感染効率は更に低く、マクロファージの R5 型 HIV 感染によるウイルス産生とは対照的である³¹⁾。血中や組織には様々な分化段階の樹状細胞が存在し、HIV への感受性に関しては議論が分かれることもあるが、これはそれぞれの培養条件でマクロファージへの分化度や増殖性が異なっていることに由来すると考えられる。特に、臍帯血由來の DC は増殖性を有し、成人細胞由來の DC と同一ではない。一方、PDC は抗原提示機能は弱いもののウイルスに感染すると大量の Type I IFN を産生し、いわゆる自然免疫を担う細胞である。PDC における HIV 感染も MDC と同様に non-productive infection である^{32,33)}が、どちらの DC とも分裂して増殖することなく、G1 期の静止期記憶 T 細胞のような潜伏感染細胞となると考えられる (Phase III)。HIV 感染者では MDC も PDC も減少し、あるいは機能が低下しているとする報告が多い³³⁻³⁶⁾。

DC は抗原の取り込みを補助する様々なレクチンを発現している。近年 **HIV** の gp120 との結合能がある **DC-SIGN** が発見され、特に粘膜下での早期の T 細胞への感染伝播に重要であることが指摘された³⁷⁾。この **DC-SIGN** にトラップされた **HIV** は一旦 **DC** 細胞内へとりこまれ、それがライソゾームで破壊されることなく安定化され、T 細胞との **infectious synapse** を形成してトランスに T 細胞にウイルスを伝播すると報告されている³⁸⁾。確かに **DC** の抗原の取り込みと T 細胞への抗原提示には **DC** 特有の細胞内コンパートメントや抗原提示に関わる分子が作用しており、**phagocytosis** でとりこんだ分子を消化する機能の強いマクロファージとは大きく異なる。しかしながら、**HIV** の受容体をもった感染標的となりうる細胞がウイルスをトラップして一過性にとりこんだとしても、同時に通常のレセプターを介した感染は成立する。また、**HIV** を表面に大量に保持している **DC** に、すでに活性化された T 細胞が近づいて **HIV** が伝播されるという *in vitro* の状況が生体内でどれほど頻繁におこりうるのかは疑問である。むしろ、**DC** が **HIV** 感染においてより重要なのは、抗原提示細胞として T 細胞を活性化すると同時にウイルスを T 細胞に伝播し、その結果 T 細胞への感染が拡大するという点にある。例えば、記憶 T 細胞が存在すると思われる結核菌由来 PPD を抗原として **HIV** 感染させた MDDC と T 細胞を共培養すると、PPD 抗原存在下では **DC** のみよりも大量に **HIV** 產生が誘導される³¹⁾。そこでは、抗原特異的な T 細胞と抗原を提示する **DC** が相互作用により T 細胞受容体を介して強固な免疫シナプスを形成し、感染伝播効率がより高まると考えられている。特に、このような免疫シナプス形成を担う分子である LFA-3 と CD2 の相互作用を阻害すると、T 細胞でのウイルス产生は低下し、一方で **DC** の発現する CD40 からのシグナルは **DC** による **HIV** 产生を増強する³⁹⁾。これに関連して、Douek ら⁴⁰⁾ は **HIV** 特異的な CD4 陽性記憶 T 細胞は他の抗原に特異的な CD4 陽性記憶 T 細胞よりも高率に感染していることを明らかにした。一方 Lore ら⁴¹⁾ は、共培養のごく初期にはトランスの感染伝播もおこりうるが、MDC も PDC も **HIV-1** に感染して抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞にウイルスを伝播することを示している。これらの結果から、急性感染した少量の **HIV** の感染伝播に **DC-SIGN** によるトラップが補助的に作用していくことは否定できないにしても、潜伏感染した樹状細胞が様々な免疫刺激を T 細胞に伝達すると同時にウイルスを伝播し、免疫応答を繰り返す度に免疫不全が進行していくというシナリオは、慢性的に進行するエイズの病態をよりよく反映しているのではないだろうか。以上、これら **HIV** 感染の標的細胞と **HIV** に対抗する免疫担当細胞の相互関係を図 2 にまとめた。

長期未発症者 (Long-term non-progressor : LTNP) における抗ウイルス機能

LTNP の定義はかならずしも世界共通ではないが、少なくとも 10 年以上は治療なしに **CD4** 細胞数が一定で、発症することなく経過している 1~5% の感染者集団を指している。しかしながら、LTNP として同定された感染者の中にはその後徐々にウイルスが増殖して **CD4** 陽性 T 細胞が減少していくことが明らかとなり⁴²⁾、slow progressor (SP) として区別されている。これらの LTNP/SP がなぜ発症しないのかについては、ウイルス側と宿主側の要因に分けて考える必要がある (図 3)。

1) ウィルス側の因子

HIV は構造蛋白 gag, pol, env 以外にも調節遺伝子 tat と rev、更にアクセサリー分子とよばれる蛋白 nef, vif, vpr, vpu を発現し、感染細胞のみならず非感染細胞にも様々な影響を与えることが知られている。サルのエイズモデルで nef を欠損したウイルスに感染したサルが病気を発症しないことから⁴³⁾、Nef の病態形成への関与が示唆され、後にヒトでも輸血感染 LTNP の **HIV** は nef 遺伝子に欠損/変異があることが報告された^{44,45)}。Nef はウイルスの増殖に必須ではないが、感染効率を高め **CD4** や MHC class I の細胞表面での発現を低下させる以外に、実に多様な機能を持つ蛋白である (総説⁴⁶⁾)。Nef は N 末がミリストイル化されて細胞膜に存在し、細胞の様々な分子と結合することが知られており、これにより T 細胞の活性化や apoptosis シグナルに影響を与えるだけでなく、マクロファージ由来の様々な因子の産生を誘導することで免疫系の機能に影響を与えると考えられている^{47,48)}。しかしながら、これら *in vitro* で認められる様々な機能がどのように病態形成に関与しているのかは推測の域を出ず、nef 遺伝子の欠損/変異が全ての LTNP で共通しているわけでもない。その他にも vpr, vpu, env, gag 等の遺伝子変化も一部の LTNP で報告されている⁴⁹⁻⁵¹⁾。

2) 宿主側の因子

LTNP はより効果的な **HIV** 特異的な免疫応答を強く誘導することができる集団と考えられる (総説⁵²⁾)。HIV 感染の場合中和抗体よりも細胞性免疫が感染防御に特に重要な役割を果たす。細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化は初期のウイルス血症を減少させて病気の進行を阻止するための重要な免疫機構であり、その活性の長期持続には **CD4** 陽性 T 細胞が必要である。実際 LTNP では **HIV** 特異的な CTL 活性⁵³⁻⁵⁵⁾ および **CD4** 陽性 T 細胞の活性⁵⁶⁾ が高いことが知られている。このような効果的な免疫応答の誘導には宿主の遺伝的背景が強く影響する (総説⁵⁷⁾)。最も有名なのはコレセプター CCR5 遺伝子の 32bp の遺伝子欠損

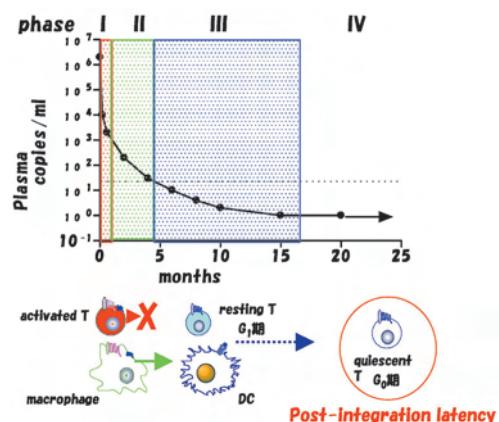


図 1

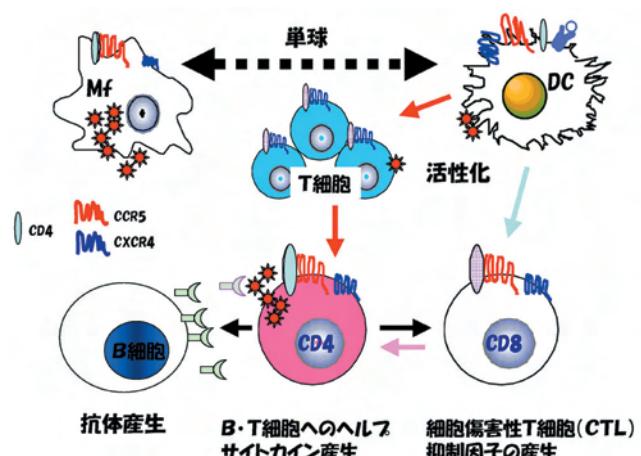


図 2

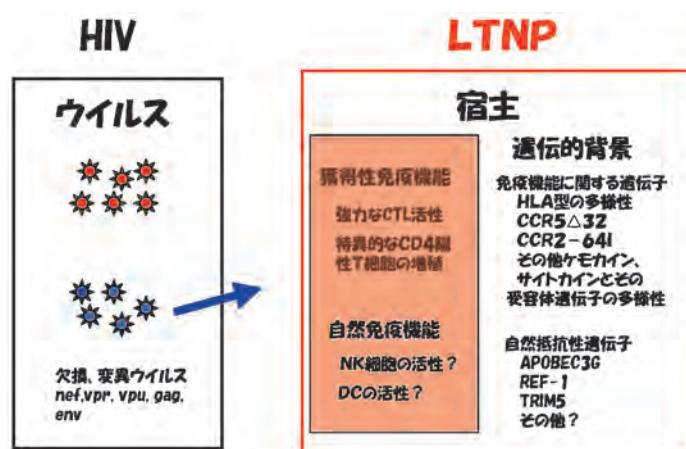


図 3

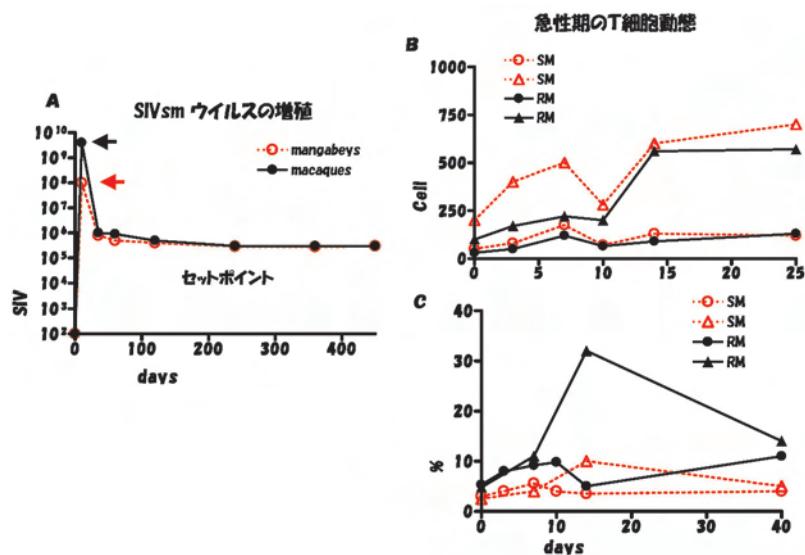


図 4

(CCR5-Δ32) である^{58,59)}。この遺伝子をホモで持つ個体は R5 型ウイルスに感染しにくく、CCR5-Δ32 のヘテロや CCR2-64I を持つ個体は病気の進行が遅延する⁶⁰⁾。また、CTL のエピトープを決定づける主要組織適合抗原 (MHC) class I 分子に関しても、これまでに特定の HLA 型の多型性と病態進行に関する統計学的解析がなされてきた (総説⁶¹⁾)。例えば B35-Cw04 はウイルス増殖を指示する遺伝子型であるが⁶²⁾、逆に HLA-B27 や B57 は低い血中ウイルス量と相關している⁶³⁾。特に HLA-B57 に関しては、その拘束性エピトープがウイルスの構造機能上重要な配列であり、例えウイルスが CTL から逃れる変異を獲得しても増殖能が低下してしまうと考えられている⁶⁴⁾。

前述したように LTNP と定義された集団は決して一様ではなく、低レベルのウイルスを産生する個体から、ウイルス RNA の発現の全くない個体まで様々である。Kloosterboer らは、抗体陽性でルーチン検査ではウイルスが検出されず、高感度の PCR ではじめて proviral DNA の存在が確認された 4 人の解析を行った⁶⁵⁾。その結果、これらの HIV の増殖をほぼ完全に制御していると思われる感染者の一人は CCR5-Δ32 のヘテロで、全員が HLA-B57 を持ち、低レベルのウイルス増殖に反応したと考えられる HIV 特異的な抗体と T 細胞免疫応答が検出された。これらの感染者に共通した最も特徴的なことは、末梢血 PBMC の CD8 を除去して種々のウイルスを感染させた時、ウイルス増殖が有意に抑制されている点であった。この例ではウイルス分離が不可能なために感染しているウイルス遺伝子が特殊であることは否定できないものの、APOBEC3G 遺伝子に変異はなく、何らかの未知の宿主自然免疫機構が作用し

ている可能性が考えられて大変興味深い。

自然感染宿主としてのサルの免疫反応

エイズは本来サルのウイルスが自然宿主をこえてヒトに感染したことから発生したいわゆる人獣共通感染症と考えられ、HIV-1 はチンパンジー由来、HIV-2 は sooty mangabeys (SMs) 由来である⁶⁶⁾。自然感染宿主である SMs は、SIVsm に感染して高度のウイルス血症をおこしながらも病気を発症しない⁶⁷⁾ のに対し、SIVsm を rhesus macaque (RM) に馴化して作成された SIVmac に感染した RM はサルエイズを発症する。SM に SIVsm を感染させた時、発症するサルやヒトに SIVmac や HIV を感染させた時と比較して免疫系の活性化とそれに伴う apoptosis は低く抑えられており⁶⁸⁾、SIV 特異的な CTL も低レベルである⁶⁹⁾。従って、T 細胞の活性化が抑制された結果、慢性感染期において HIV 感染でよくみられる by-standard な細胞死が誘導されにくいため、SM が発症しないと考えられている。最近の報告によると、SIVsm の CD4 陽性 T 細胞に対する直接的細胞傷害性 (T 細胞半減期) は変わらない。そこで、クローン化していない SIVsm を SM と RM に同時に感染させると、急性期には両者ともウイルス RNA が増大し (図 4A)，感染 10 日後に RM のみでウイルス特異的 CD8 陽性 T 細胞が著しく増加した (図 4B, C)⁷⁰⁾。その後の慢性期に移行時のセットポイントは同レベルであるが (図 4A)，SM では特異的 T 細胞の増殖も CD4 陽性細胞の減少もほとんどなかった。著者らはこの違いが NK や DC による感染初期の innate immunity に由来する可能性を考えている。自然感染サルではどのようにしてウイルスと宿主の

図 1 HAART therapy によるウイルスの減少と細胞における潜伏感染

HAART 治療を開始すると、まず感染した活性化 CD4 陽性 T 細胞由來のウイルスは細胞死とともに急激に減少する (phase I) ついでウイルス増殖のおそいマクロファージ由來ウイルスがゆっくり減少し (phase II)，感染してもほとんどウイルスを出さない G1 期の T 細胞及び DC における感染が減少する (phase III)。しかしながら、長期記憶 T 細胞ではウイルスがゲノムに挿入されてまったく発見しないため、完全にウイルスを除去することはできない。

図 2 HIV 感染標的と抗 HIV 免疫を担う細胞

活性化 T 細胞や单球由來のマクロファージではウイルスは増殖する。DC はウイルスを T 細胞の活性化と同時に活性化 T 細胞でのウイルス増殖を増強する一方で、HIV に対する免疫応答の誘導に重要な役割をはたす。

図 3 長期末発症者におけるウイルスと宿主因子

ウイルスの変異と宿主の遺伝的背景にもとづいた抗 HIV 免疫反応がウイルスの増殖を抑制する。これらの要因が複合的に長期に免疫機構を保持し、発症から逃れていると考えられる。

図 4 SIVsm に自然に感染 SM と発症する RM の感染後のウイルス量と T 細胞反応

A : 血中ウイルス量の増加パターン、B : 活性化された CD4/CD8 T 細胞数の推移、C : 増殖している CD4/CD8 陽性 T 細胞の割合の推移：○● CD4、△▲ CD8 T 細胞。

(文献 70 より改変)

共存関係が確立されうるのか、多くの解決すべき疑問が残っており、ヒトのHIV感染抵抗性とはかなり表現型は異なるが、このSIVsm感染のモデルはHIVによる発症抑制の可能性をさぐる上で有用であろう。

終わりに

HIVが変異により中和抗体やCTLからエスケープすること、感染する細胞が免疫応答に重要なCD4陽性T細胞や抗原提示細胞であり、ゲノムに潜伏して長期に存在しうることは、エイズが世界的流行におよんだウイルス側の主要な要因であると思われる。しかしながら、この狡猾なウイルスに対しても自然にウイルスの増殖を制御できる少数の集団が存在する。ワクチンによる感染防御や性教育啓蒙活動は当然のことながら、一旦感染したウイルスの増殖抑制が可能な自然免疫の機構を解明することが重要である。大昔からヒトのゲノムにも内在性レトロウイルスが存在し共存している事実を考えると、長期的な視点で潜伏感染したHIVをウイルスとして眠らせてしまうような遺伝子的治療を開発することが今後の課題ではないだろうか。

文 献

- 1) 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.
- 2) Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA : HIV-1 entry cofactor : functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 272 : 872–877, 1996.
- 3) Pierson T, McArthur J, Siliciano RF : Reservoirs for HIV-1 : mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 18 : 665–708, 2000.
- 4) Gougeon ML : Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nat Rev Immunol* 3 : 392–404, 2003.
- 5) Veazey RS, Mansfield KG, Tham IC, Carville AC, Shvetz DE, Forand AE, Lackner AA : Dynamics of CCR5 expression by CD4⁺ T cells in lymphoid tissues during simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 74 : 11001–11007, 2000.
- 6) Veazey RS, Tham IC, Mansfield KG, DeMaria M, Forand AE, Shvetz DE, Chalifoux LV, Sehgal PK, Lackner AA : Identifying the target cell in primary simian immunodeficiency virus (SIV) infection : highly activated memory CD4⁺ T cells are rapidly eliminated in early SIV infection *in vivo*. *J Virol* 74 : 57–64, 2000.
- 7) Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, Rosenzweig M, Johnson RP, Desrosiers RC, Lackner AA : Gastrointestinal tract as a major site of CD4⁺ T cell depletion, viral replication in SIV infection. *Science* 280 : 427–431, 1998.
- 8) Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC : CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 200 : 749–759, 2004.
- 9) Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, Boden D, Racz P, Markowitz M : Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4⁺ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 200 : 761–770, 2004.
- 10) Veazey RS, Lackner AA : HIV swiftly guts the immune system. *Nat Med* 11 : 469–470, 2005.
- 11) Picker LJ, Watkins DI : HIV pathogenesis : the first cut is the deepest. *Nat Immunol* 6 : 430–432, 2005.
- 12) Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, Lloyd AL, Nowak MA, Fauci AS : Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 13193–13197, 1997.
- 13) Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, Quinn TC, Chadwick K, Margolick J, Brookmeyer R, Gallant J, Markowitz M, Ho DD, Richman DD, Siliciano RF : Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 278 : 1295–1300, 1997.
- 14) Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, Richman DD : Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 278 : 1291–1295, 1997.
- 15) Lewis P, Hensel M, Emerman M : Human immunodeficiency virus infection of cells arrested in the cell cycle. *Embo J* 11 : 3053–3058, 1992.
- 16) Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen IS : HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes : molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 61 : 213–222, 1990.
- 17) Stevenson M, Stanwick TL, Dempsey MP, Lamonica CA : HIV-1 replication is controlled at the level of T cell activation, proviral integration. *Embo J* 9 : 1551–1560,

- 1990.
- 18) Spina CA, Guatelli JC, Richman DD : Establishment of a stable, inducible form of human immunodeficiency virus type 1 DNA in quiescent CD4 lymphocytes in vitro. *J Virol* 69 : 2977–2988, 1995.
 - 19) Stevenson M : HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 9 : 853–860, 2003.
 - 20) Unutmaz D, KewalRamani VN, Marmon S, Littman DR : Cytokine signals are sufficient for HIV-1 infection of resting human T lymphocytes. *J Exp Med* 189 : 1735–1746, 1999.
 - 21) Zheng YH, Lovsin N, Peterlin BM : Newly identified host factors modulate HIV replication. *Immunol Lett* 97 : 225–234, 2005.
 - 22) van't Wout AB, Kootstra NA, Mulder-Kampinga GA, Albrecht-van Lent N, Scherbier HJ, Veenstra J, Boer K, Coutinho RA, Miedema F, Schuitemaker H : Macrophage-tropic variants initiate human immunodeficiency virus type 1 infection after sexual, parenteral, and vertical transmission. *J Clin Invest* 94 : 2060–2067, 1994.
 - 23) Kootstra NA, Schuitemaker H : Proliferation-dependent replication in primary macrophages of macrophage-tropic HIV type 1 variants. *AIDS Res Hum Retroviruses* 14 : 339–345, 1998.
 - 24) Schuitemaker H, Kootstra NA, Fouchier RA, Hooibrink B, Miedema F : Productive HIV-1 infection of macrophages restricted to the cell fraction with proliferative capacity. *Embo J* 13 : 5929–5936, 1994.
 - 25) Wahl SM, Greenwell-Wild T, Peng G, Hale-Donze H, Doherty TM, Mizel D, Orenstein JM : Mycobacterium avium complex augments macrophage HIV-1 production and increases CCR5 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 12574–12579, 1998.
 - 26) Igarashi T, Brown CR, Endo Y, Buckler-White A, Plishka R, Bischofberger N, Hirsch V, Martin MA : Macrophage are the principal reservoir and sustain high virus loads in rhesus macaques after the depletion of CD 4⁺ T cells by a highly pathogenic simian immunodeficiency virus/HIV type 1 chimera (SHIV) : Implications for HIV-1 infections of humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 658–663, 2001.
 - 27) Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, Haase AT : Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 362 : 359–362, 1993.
 - 28) Steinman RM, Granelli-Piperno A, Pope M, Trumpfheller C, Ignatius R, Arrode G, Racz P, Tenner-Racz K : The interaction of immunodeficiency viruses with dendritic cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 276 : 1–30, 2003.
 - 29) Sallusto F, Lanzavecchia A : Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 179 : 1109–1118, 1994.
 - 30) Akagawa KS, Takasuka N, Nozaki Y, Komuro I, Azuma M, Ueda M, Naito M, Takahashi K : Generation of CD1⁺ RelB⁺ dendritic cells and tartrate-resistant acid phosphatase-positive osteoclast-like multinucleated giant cells from human monocytes. *Blood* 88 : 4029–4039, 1996.
 - 31) Tsunetsugu-Yokota Y, Akagawa K, Kimoto H, Suzuki K, Iwasaki M, Yasuda S, Hausser G, Hultgren C, Meyrhan A, Takemori T : Monocyte-derived cultured dendritic cells are susceptible to human immunodeficiency virus infection and transmit virus to resting T cells in the process of nominal antigen presentation. *J Virol* 69 : 4544–4547, 1995.
 - 32) Schmidt B, Scott I, Whitmore RG, Foster H, Fujimura S, Schmitz J, Levy JA : Low-level HIV infection of plasmacytoid dendritic cells : onset of cytopathic effects and cell death after PDC maturation. *Virology* 329 : 280–288, 2004.
 - 33) Chehimi J, Campbell DE, Azzoni L, Bacheller D, Papavas E, Jerandi G, Mounzer K, Kostman J, Trinchieri G, Montaner LJ : Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol* 168 : 4796–4801, 2002.
 - 34) Grassi F, Hosmalin A, McIlroy D, Calvez V, Debre P, Autran B : Depletion in blood CD11c-positive dendritic cells from HIV-infected patients. *Aids* 13 : 759–766, 1999.
 - 35) Donaghy H, Stebbing J, Patterson S : Antigen presentation and the role of dendritic cells in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 17 : 1–6, 2004.
 - 36) Almeida M, Cordero M, Almeida J, Orfa A : Different subsets of peripheral blood dendritic cells show distinct phenotypic and functional abnormalities in HIV-1 infection. *Aids* 19 : 261–271, 2005.
 - 37) Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ,

- van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, Nottet HS, KewalRamani VN, Littman DR, Figdor CG, van Kooyk Y : DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1 binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 100 : 587–597, 2000.
- 38) Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR : DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection. *Immunity* 16 : 135–144, 2002.
- 39) Tsunetsugu-Yokota Y, Yasuda S, Sugimoto A, Yagi T, Azuma M, Yagita H, Akagawa K, Takemori T : Efficient virus transmission from dendritic cells to CD4⁺ T cells in response to antigen depends on close contact through adhesion molecules. *Virology* 239 : 259–268, 1997.
- 40) Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA : HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 417 : 95–98, 2002.
- 41) Lore K, Smed-Sorensen A, Vasudevan J, Mascola JR, Koup RA : Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 201 : 2023–2033, 2005.
- 42) Goudsmit J, Bogaards JA, Jurriaans S, Schuitemaker H, Lange JM, Coutinho RA, Weverling GJ : Naturally HIV-1 seroconverters with lowest viral load have best prognosis, but in time lose control of viraemia. *Aids* 16 : 791–793, 2002.
- 43) Kestler HW, 3rd, Ringler DJ, Mori K, Panicali DL, Sehgal PK, Daniel MD, Desrosiers RC : Importance of the nef gene for maintenance of high virus loads and for development of AIDS. *Cell* 65 : 651–662, 1991.
- 44) Deacon NJ, Tsaykin A, Solomon A, Smith K, Ludford-Menting M, Hooker DJ, McPhee DA, Greenway AL, Ellett A, Chatfield C, Lawson VA, Crowe S, Maerz A, Sonza S, Learmont J, Sullivan JS, Cunningham A, Dwyer D, Dowton D, Mills J : Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 270 : 988–991, 1995.
- 45) Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC : Brief report : absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 332 : 228–232, 1995.
- 46) Fackler OT, Baur AS : Live and let die : Nef functions beyond HIV replication. *Immunity* 16 : 493–497, 2002.
- 47) Swingler S, Brichacek B, Jacque JM, Ulich C, Zhou J, Stevenson M : HIV-1 Nef intersects the macrophage CD40L signalling pathway to promote resting-cell infection. *Nature* 424 : 213–219, 2003.
- 48) Swingler S, Mann A, Jacque J, Brichacek B, Saserville V G, Williams K, Lackner AA, Janoff EN, Wang R, Fisher D, Stevenson M : HIV-1 Nef mediates lymphocyte chemotaxis and activation by infected macrophages. *Nat Med* 5 : 997–1003, 1999.
- 49) Alexander I, Weiskopf E, Greenough TC, Gaddis N, Auerbach M, Malim M, O'Brien SJ, Walker BD, Sullivan JL, Desrosiers RC : Unusual polymorphisms in Human immunodeficiency virus type 1 associated with nonprogressive infection. *J Virol* 74 : 4361–4376, 2000.
- 50) Lum JJ, Cohen OJ, Nie Z, Weaver JG, Gomez TS, Yao XJ, Lynch D, Pilon AA, Hawley N, Kim JE, Chen Z, Montpetit M, Sanchez-Dardon J, Cohen EA, Badley AD : Vpr R77Q is associated with long-term nonprogressive HIV infection and impaired induction of apoptosis. *J Clin Invest* 111 : 1547–1554, 2003.
- 51) Yamada T, Iwamoto A : Comparison of proviral accessory genes between long-term nonprogressors and progressors of HIV type 1 infection. *Arch Virol* 145 : 1021–1027, 2000.
- 52) Paroli M, Propato A, Accapezzato D, Francavilla V, Schiaffella E, Barnaba V : The immunology of HIV-infected long-term non-progressors-a current view. *Immunol Lett* 79 : 127–129, 2001.
- 53) Harrer T, Harrer E, Kalams SA, Barbosa P, Trocha A, Johnson RP, Elbeik T, Feinberg MB, Buchbinder SP, Walker BD : Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to in vivo viral quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 156 : 2616–2623, 1996.
- 54) Klein MR, Van Baalen CA, Holwerda AM, Kerkhof-Garde SR, Bende RJ, Keet IPM, Eeftinck Schattenkerk JKM, Osterhaus ADME, Schuitemaker H, Miedema F : Kinetics of Gag-specific CTL responses during the clinical course of HIV-1 infection : a longitudinal analysis of rapid progressors and long-term asymptomatics. *J Exp Med* 181 : 1365–1372, 1995.
- 55) Rinaldo C, Huang XL, Fan ZF, Ding M, Beltz L, Logar A, Panicali D, Mazzara G, Liebmann J, Cottrill M, et al : High levels of anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) memory cytotoxic T-lymphocyte activity

- and low viral load are associated with lack of disease in HIV-1-infected long-term nonprogressors. *J Virol* 69 : 5838–5842, 1995.
- 56) Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD : Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 278 : 1447–1450, 1997.
- 57) O'Brien SJ, Moore JP : The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol Rev* 177 : 99–111, 2000.
- 58) Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, O'Brien SJ : Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 273 : 1856–1862, 1996.
- 59) Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdankhah K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA : The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 2 : 1240–1243, 1996.
- 60) Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ, Benfield TL, Buchbinder SP, Coutinho RA, Eugen-Olsen J, Gallart T, Katzenstein TL, Kostrikis LG, Kuipers H, Louie LG, Mallal SA, Margolick JB, Martinez OP, Meyer L, Michael NL, Operksalski E, Pantaleo G, Rizzardi GP, Schuitemaker H, Sheppard HW, Stewart GJ, Theodorou ID, Ullum H, Vicenzi E, Vlahov D, Wilkinson D, Workman C, Zagury JF, O'Brien TR : Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression : An international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 135 : 782–795, 2001.
- 61) Stephens HA : HIV-1 diversity versus HLA class I polymorphism. *Trends Immunol* 26 : 41–47, 2005.
- 62) 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.
- 63) Scherer A, Frater J, Oxenius A, Agudelo J, Price DA, Gunthard HF, Barnardo M, Perrin L, Hirschel B, Phillips RE, McLean AR : Quantifiable cytotoxic T lymphocyte responses and HLA-related risk of progression to AIDS. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 12266–12270, 2004.
- 64) Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ : HIV evolution : CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 10 : 282–289, 2004.
- 65) Kloosterboer N, Groeneveld PH, Jansen CA, van der Vorst TJ, Koning F, Winkel CN, Duits AJ, Miedema F, van Baarle D, van Rij RP, Brinkman K, Schuitemaker H : Natural controlled HIV infection : Preserved HIV-specific immunity despite undetectable replication competent virus. *Virology* 339 : 70–80, 2005.
- 66) Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM : AIDS as a zoonosis : scientific and public health implications. *Science* 287 : 607–614, 2000.
- 67) Rey-Cuillé MA, Berthier JL, Bomsel-Demontoy MC, Chaduc Y, Montagnier L, Hovanessian AG, Chakrabarti LA : Simian immunodeficiency virus replicates to high levels in sooty mangabeys without inducing disease. *J Virol* 72 : 3872–3886, 1998.
- 68) Silvestri G, Sodora DL, Koup RA, Paiardini M, O'Neil SP, McClure HM, Staprans SI, Feinberg MB : Non-pathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity* 18 : 441–452, 2003.
- 69) Kaur A, Yang J, Hempel D, Gritz L, Mazzara GP, McClure H, Johnson RP : Identification of multiple simian immunodeficiency virus (SIV)-specific CTL epitopes in sooty mangabeys with natural and experimentally acquired SIV infection. *J Immunol* 164 : 934–943, 2000.
- 70) Silvestri G, Fedanov A, Germon S, Kozyr N, Kaiser WJ, Garber DA, McClure H, Feinberg MB, Staprans SI : Divergent host responses during primary simian immunodeficiency virus SIVsm infection of natural sooty mangabey and nonnatural rhesus macaque hosts. *J Virol* 79 : 4043–4054, 2005.