

総 説

宿主とのインターフェイスとしての HIV-1 キャプシドタンパク質の役割

Roles of HIV-1 Capsid Protein as an Interface between the Virus and Host

竹村太地郎, 村上 努

Taichiro TAKEMURA, Tsutomu MURAKAMI

国立感染症研究所エイズ研究センター第三室

Laboratory of Virology and Pathogenesis, AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

はじめに

HIV-1 のキャプシド (CA) タンパク質はウイルス粒子のコア構造を形成し、ウイルス粒子の形態の安定化に重要であり、細胞質への侵入後の脱殻過程を調節していると考えられている。近年、それらの役割に加えて、逆転写段階の調節やその後のプレインテグレーション複合体 (PIC) の形成と核移行段階への直接的な関与を示唆する結果が示され、CA タンパク質が HIV-1 複製過程においてより多くの機能を担っていることが明らかにされつつある。一方で、CA タンパク質は HIV-1 複製の抑制に働く宿主細胞内における種々の intrinsic immunity (内在免疫)/innate immunity (自然免疫) への関与や個体レベルでの acquired immunity (獲得免疫) を介したウイルス複製の制御においても重要な標的となることが示されており、CA タンパク質の HIV-1 複製における機能解明は HIV-1 感染症の理解のみならずその対策を考える上で不可欠と言える。本稿では、CA タンパク質とそれによって構成されるコア構造から、CA タンパク質の HIV-1 複製における機能、そして細胞レベルもしくは個体レベルにおける宿主免疫応答との相互作用までをまとめてみたい。

CA タンパク質の構造と機能

CA タンパク質は Gag タンパク質前駆体 (Pr55Gag) として感染細胞中で合成され、ウイルス粒子を形成して細胞外へ放出される。ウイルス粒子の放出と同時にまたはその直後に Pr55Gag は HIV-1 自身が有するプロテアーゼの作用によって Matrix, CA, Nucleocapsid, p6 と SP1, SP2 に切断される。この成熟過程を経て未成熟ウイルス粒子から感染性を有する成熟ウイルス粒子が形成される。成熟ウイルス中に存在する CA タンパク質は約 140 アミノ酸の N-terminal domain

(NTD) と 90 アミノ酸の C-terminal domain (CTD) に分かれ、その間をフレキシブルなリンカーがつないでいる¹⁻³⁾。CA NTD の構造は 1996 年に、CTD の構造は 1997 年に最初に報告され、HIV-1 の中でも初期に三次元構造が解明されたタンパク質である⁴⁻⁶⁾。近年になり、シミュレーションベースの結果も含めより詳細な解析結果が複数報告され、感染性ウイルス粒子中に CA タンパク質によって形成されるコア構造の立体構造モデルが構築されている (図 1)⁷⁾。

感染性を有する成熟ウイルス粒子中のコア構造は長径～150 nm、短径～50 nm 程度の円錐型/コーン型をしている。一つのウイルス中には約 1,500 分子の CA タンパク質が取り込まれており、それらが約 250 個の 6 量体と 12 個の 5 量体を作りコア構造を形成する⁸⁾。しかし、未成熟、成熟ウイルス粒子と比較すると、CA の両ドメイン (NTD と CTD) で Gag-Gag 間 (もしくは CA-CA 間) における相互作用面に大きな構造的な変化はない。したがって、成熟過程における立体構造変化は CA の単量体レベルにはそれほど大きな影響は及ぼさず、NTD, CTD それぞれの構造は Pr55Gag の切断前後においてよく保存されていると考えられる (図 1)⁹⁾。

CA タンパク質、もしくは CA によって形成されるコア構造は HIV-1 複製においてどのような役割を果たしているのだろうか? まず考えられるのがウイルスゲノムの安定性の維持である^{1,3)}。ウイルスゲノムはコア構造、Env タンパク質を含む脂質二重膜によってウイルス粒子中に包み込まれている。これらの構造はウイルスの本体とも呼べるウイルスゲノム、もしくはウイルス粒子自体の安定性に寄与しており、細胞外というウイルスにとって過酷な環境における生存にはある程度頑丈な構造を作ることが必要であろう。一方で、標的細胞への感染時においては、脂質二重膜は細胞側の形質膜と融合し、コア構造のみが細胞質へと侵入する。つづいて「適当なタイミング」でコアが崩壊しウイルスゲノムを細胞質へと放出する脱殻過程を辿る必要がある、この段階の調節に CA タンパク質は直接的に関与すると考えられる^{10,11)}。しかし、この「適当なタイミング」が

著者連絡先: 村上 努 (〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1 国立感染症研究所エイズ研究センター第三室)

2012 年 5 月 7 日受付

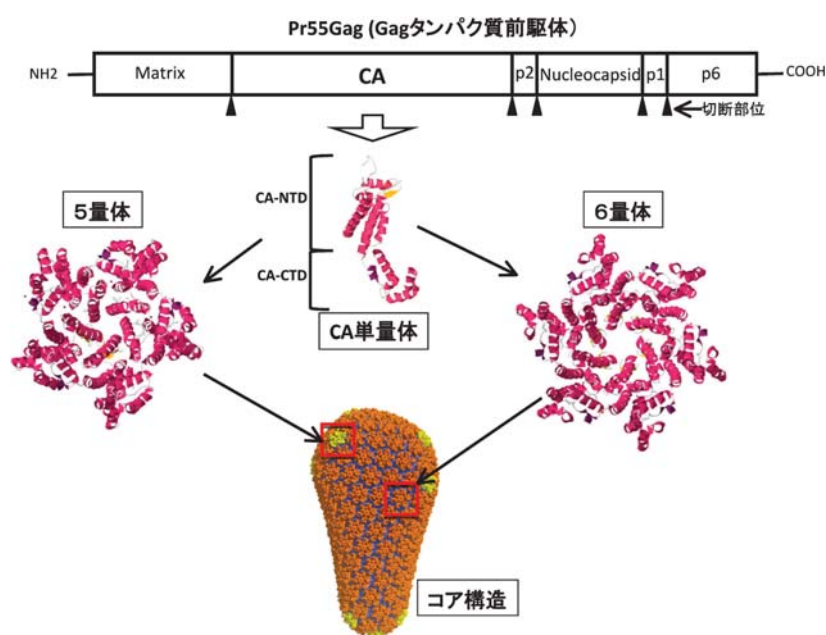


図 1 HIV-1CA タンパク質の合成とコア構造の形成の概略図

CA タンパク質は Gag タンパク質前駆体 (Pr55Gag) として合成され、成熟段階におけるプロテアーゼによる切断を受け CA-NTD、CA-CTD がリンカーでつながれた構造をした CA タンパク質となる。CA タンパク質は 6 量体もしくは 5 量体を形成し、円錐型/コーン型のコア構造を形成する (Protein Data Bank acc# 3P05, 3H47)。なお、図の一部は、Nature (Pornillos *et al.*, 469 : 424-427, 2011)⁸⁾ から許可を得て転載させていただいた。

いかに調節されているかは明らかではない。HIV-1 をはじめとするレンチウイルスは、他のレトロウイルスとは異なり非分裂細胞にも感染が可能であり、核膜に存在する核膜孔を介してウイルスゲノムが核内へと運ばれると考えられている。核膜孔の大きさとコア構造の大きさを比較するとコア構造のほうが大きく、脱殻した後でなければウイルスゲノムは核へと到達できない。脱殻過程を調節する因子として宿主のサイクロフィリン A (CypA) の関与が考えられてきた¹²⁻¹⁴⁾。CypA は CA-NTD の CypA 結合ループを介して Pr55Gag ならびに CA と結合し、感染細胞における HIV-1 粒子形成時にウイルス粒子に多量に取り込まれる宿主タンパク質として同定された。この CA-CypA の相互作用を阻害すると多くの細胞種で HIV-1 複製効率は低下する^{13,15)}。その後の研究によって、ウイルス粒子に取り込まれる CypA よりも新たに感染する細胞内に存在する CypA が HIV-1 複製により重要であることが示された^{16,17)}。CypA はペプチジル基転移酵素活性を持つため、基質となる CA のプロリンを介した構造変化が脱殻過程を調節するという仮説が考えられている。しかしながら、ウイルス粒子中に取り込まれた CypA は酵素活性を維持しているにもかかわらず、コア構造の形成と安定性維持に影響を及ぼさないこと、*In vitro* で CA タンパク質の結晶と CypA を混合しても安定性には影響が見られないこと等が報告され、CypA の HIV-1

複製における役割は十分には明らかになっていない³⁾。また CypA と同様にペプチジル基転移酵素活性を持つ Pin1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1) という宿主タンパク質が CA 中のリン酸化されたセリン-プロリン残基の構造変化を介して脱殻段階を調節するモデルも提唱されている¹⁸⁾。2008 年に報告された siRNA ライブラリーを用いたゲノムワイドスクリーニングにおいて、Transportin 3 (TNPO3) が HIV-1 複製に必要な宿主因子として同定された¹⁹⁾。TNPO3 は逆転写後のウイルスゲノム DNA やインテグラーゼなどからなる複合体である PIC (Preintegration complex) と相互作用し、HIV-1 の核移行段階に関与していると考えられている。当初は、ウイルスタンパク質のインテグラーゼが TNPO3 と直接作用すると思われたが、後に HIV-1 複製の TNPO3 依存性が CA の変異によって変化することが報告され^{20,21)}、さらに TNPO3 や核膜孔に存在する宿主タンパク質と CA が直接結合することが明らかにされた²²⁾。これらの結果は、CA タンパク質が脱殻過程のみならず、そのあとに起こる核移行の段階にまで強く関与していることを示唆しており、これまで考えられていたよりも多くの HIV-1 複製段階に CA が必要であると考えなくてはならない。また興味深いことに、脱殻と核移行の間に起こる逆転写過程もまた脱殻段階との関連が示唆されている²³⁾。しかし、これについては逆転写過程の進展に脱殻が必要な

のか、または逆転写反応が進むことによって内側から脱殻が進展するのか、議論が続いている。

Intrinsic/innate immunity との関わり

CAによって構成されるコア構造は脱殻を経て細胞内に放出されるため、HIV-1複製を助ける宿主因子とともに、その複製の抑制に働く宿主因子の標的にもなる。TRIM5 α (tripartite motif containing protein 5 α -isoform) は2004年にアカゲザルのcDNAライブラリーを用いた発現クローニングスクリーニングからHIV-1を抑制する因子として同定された²⁴。その後、多くのサル種からホモログ遺伝子が同定され、レトロウイルスの宿主特異性を決定する因子の一つとして詳細に解析されている²⁵。たとえば、アカゲザルTRIM5 α (rhTRIM5 α) はHIV-1感染を抑制するが、ヒトTRIM5 α (huTRIM5 α) のHIV-1感染抑制能は非常に弱い。TRIM5 α がHIV-1をどのように認識するかは不明であったが、最近になり二量体化したTRIM5 α が格子状の大きな多量体を形成し、細胞内に侵入してきたコア構造を包み込むように結合するモデルが考えられている^{25,26}。rhTRIM5 α によるHIV-1感染抑制には2つ経路が存在すると考えられている。当初はrhTRIM5 α により脱殻(コア構造の崩壊)の亢進が見られ、プロテアソーム阻害剤によってその崩壊亢進が抑制されることが観察されたことから、プロテアソーム依存的な過脱殻のような現象が起こっていると推測された^{26,27}。実際TRIM5 α にはE3ユビキチンリガーゼとして機能するRINGという領域が存在し、自己ユビキチン化することが明らかになっている。したがって、TRIM5 α は細胞質侵入直後のコア構造に結合し、自己またはCAタンパク質のユビキチン化を介してプロテアソーム経路によりコアを分解するという仮説が考えられていた^{27,28}。しかし、プロテアソーム阻害剤の添加によっても完全にはHIV-1感染抑制能が消失しないことや、ウイルスゲノムの逆転写産物の核移行段階がプロテアソーム阻害剤存在化でも抑制されることが明らかにされ、TRIM5 α によるHIV-1複製抑制にプロテアソーム非依存的経路が存在することが報告されている²⁹。後者のメカニズムは未解明であるが、前述のようにCAタンパク質が直接的に核移行段階に関与することが明らかにされつつあり、rhTRIM5 α がCAの機能を阻害することが核移行段階の障害につながるという仮説とは矛盾しない。PICの形成以降へのCAタンパク質の機能解析はまだ端緒についた段階と考えられるが、今後TRIM5 α によるHIV-1複製抑制機構解析とも並行して進展していくことが期待できると考えている。

興味深いことに、TRIM5 α によるHIV-1複製の抑制は直接的なCAコア構造への攻撃だけではなく、宿主の自然免疫応答を誘導する経路が存在することが2011年に報告され

た。自然免疫の誘導にはPRR (Pattern Recognition Receptor) による病原体に特徴的な構成分子の認識が必要であるが、TRIM5 α がこのPRRの一つとして機能するという報告である。Pertelらは293T細胞を用いた実験系で、標的細胞において新たに侵入してきたCAコアがTRIM5 α により認識され、最終的にTAK1シグナル経路を介してAP-1ならびにNF κ -Bの活性を高めることを報告した³⁰。また、その報告より前の2010年にManelらは樹状細胞において、感染成立後に産生されるPr55Gagと宿主因子CypAとの相互作用がIRF3シグナル経路を介したI型インターフェロン産生を誘導することを報告している³¹。どちらの報告も十分な検証がすすんでいるとはいえず、他の研究者による追試や続報の発表が待たれるところであるが、CAタンパク質ならびにコア構造がPAMP (Pathogen-associated molecular pattern) を提示している可能性が考えられ、今後の研究が待たれる。

Acquired immunity との関わり

個体レベルにおいてウイルス複製をコントロールするには、細胞傷害性Tリンパ球CTL (cytotoxic T lymphocyte) 応答が重要な役割を果たす^{32,33}。感染急性期後にCTL反応の増大とともに感染個体内のHIV-1量が減少することや、サルを用いた動物実験系において抗CD8抗体投与によるCTL反応の抑制が血中ウイルス量の増大につながることを報告されており^{34,35}、HIV-1感染防御におけるCTLの重要性は広く認識されている。CTLはHIV-1感染細胞表面に発現されるMHCクラスI分子(ヒトの場合はHLAクラスI分子)に提示されたHIV-1由来ペプチド(抗原エピトープ)を特異的に認識し、パーフォリンやグランザイムを注入して感染細胞を直接攻撃したり、抗ウイルス性サイトカインを放出するなどの方法によりHIV-1感染細胞を感染個体より排除する。MHCクラスIはゲノム中でも多型性の高い遺伝子であり、MHCクラスI分子のペプチド結合部位に多くの多型変異が集中している。HIV-1感染細胞がCTLに提示する抗原エピトープの種類はこのMHCクラスI分子によって決定されるため、各個人がどのMHCクラスIアリルを持つかという遺伝的な要因によりCTL応答の抗原特異性は規定される³⁶。また、すべてのMHCアリルが同程度のHIV-1感染細胞傷害性を持つのではなく、有効なCTL反応を誘導するアリルとそうではないアリルが存在する。したがって、感染後の病態進行がMHCに代表される遺伝的背景の影響をある程度受けると考えられている^{37,38}。

一般的にいって、CTLの標的となるHIV-1側のエピトープはさまざまなウイルスタンパク質中に存在する。しかしながら、興味深いことに、ヒトの場合HLA-B*57、HLA-B*27

といった病態進行を遅れさせるアレルによって拘束される CTL が、CA タンパク質と強い応答を示すことが報告されている³⁷⁻³⁹⁾。HIV-1 は易変異性であり、非常に早いスピードで多様性を拡大する。CTL のような強い HIV-1 複製抑制機構の存在下においてもやはり変異は生じ、やがて CTL からの認識を逃れるエスケープ変異体が選択されてしまい、このことが CTL 反応による HIV-1 複製のコントロールを破綻させる要因となると考えられる。しかし、HLA-B*57, HLA-B*27 といったアレルによって拘束される CTL 反応が標的とした領域は、CA タンパク質の多量体化や宿主因子 CypA との相互作用に関与する部分であり、その領域への変異導入はウイルスの複製能の低下につながることを示されている⁴⁰⁾。また、HLA-B*57 からのエスケープ変異が本来 HIV-1 複製抑制作用の弱い huTRIM5 α に対する感受性が上昇した (抑制されやすくなった) という報告もなされており⁴¹⁾、わずかな HIV-1 ゲノム中の CA 領域の差異によりウイルスの複製能が大きく変わること、つまり、CA タンパク質の robustness の低さがこのような現象を導いていると考えられる。これらの結果は、CA を標的とした CTL 誘導ワクチン開発に向けた CTL のエピトープ選択に非常に重要な情報を与える。サルエイズモデルにおいても、SIV の CA を標的として SIV 複製を強く抑制する MHC クラス I アレルが同定されており、ワクチンによる CTL 誘導においても同様の現象が報告されている^{42,43)}。

おわりに

以上本稿では、HIV-1 複製における CA タンパク質の機能と種々の宿主因子との相互作用についてまとめてきた。CA によって構成されるコア構造は標的細胞の細胞質に送り込まれ、ウイルス複製を助ける因子、抑制する因子を合わせたさまざまな宿主因子と相互作用する。CA と多数の宿主因子との相互作用、さらにそのことに起因する多機能性は、HIV-1 複製を一つのシステムとしてとらえた場合、CA タンパク質がシステム内の脆弱な点になりうることを意味している。実際、CA を標的とする宿主の免疫応答によって HIV-1 複製が効果的に抑制されているという事実はそのことを裏付けているのではないだろうか。したがって、HIV-1 感染症に対する有効なワクチン開発や新たなウイルス複製抑制法の開発にむけて、CA は重要なターゲットとして期待でき、今後さらに CA タンパク質の機能や宿主因子との相互作用解明への努力を続けることが必要である。

文 献

- 1) Vogt VM : Retroviral virions and genomes. (Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE eds), Retroviruses, Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp 27-70, 1997.
- 2) Scarlata S, Carter C : Role of HIV-1 Gag domains in viral assembly. Biochimica Biophysica Acta 1614 : 62-72, 2003.
- 3) Mascarenhas AP, Musier-Forsyth K : The capsid protein of human immunodeficiency virus : interactions of HIV-1 capsid with host protein factors. FEBS J 276 : 6118-6127, 2009.
- 4) Gitti RK, Lee BM, Walker J, Summers MF, Yoo S, Sundquist WI : Structure of the amino-terminal core domain of the HIV-1 capsid protein. Science 273 : 231-235, 1996.
- 5) Momany C, Kovari LC, Prongay AJ, Keller W, Gitti RK, Lee BM, Gorbalenya AE, Tong L, McClure J, Ehrlich LS, Summers MF, Carter C, Rossmann MG : Crystal structure of dimeric HIV-1 capsid protein. Nat Struct Biol 3 : 763-707, 1996.
- 6) Gamble TR, Yoo S, Vajdos FF, von Schwedler UK, Worthylake DK, Wang H, McCutcheon JP, Sundquist WI, Hill CP : Structure of the carboxyl-terminal dimerization domain of the HIV-1 capsid protein. Science 278 : 849-853, 1997.
- 7) Li S, Hill CP, Sundquist WI, Finch JT : Image reconstructions of helical assemblies of the HIV-1 CA protein. Nature 407 : 409-413, 2000.
- 8) Pornillos O, Ganser-Pornillos BK, Yeager M : Atomic-level modelling of the HIV capsid. Nature 469 : 424-427, 2011.
- 9) Yeager M : Design of *in vitro* symmetric complexes and analysis by hybrid methods reveal mechanisms of HIV capsid assembly. JMB 410 : 534-552, 2011.
- 10) Engelman A, Cherepanov P : The structural biology of HIV-1 : mechanistic and therapeutic insights. Nat Rev Microbiol 10 : 279-290, 2012.
- 11) Koh K, Miyaura M, Yoshida A, Sakurai A, Fujita M, Adachi A : Cell-dependent gag mutants of HIV-1 are crucially defective at the stage of uncoating/reverse transcription in non-permissive cells. Microbes Infect 2 : 1419-1423, 2000.
- 12) Luban J, Bossolt KL, Franke EK, Kalpana GV, Goff SP : Human immunodeficiency virus type 1 Gag protein binds to cyclophilins A and B. Cell 73 : 1067-1678, 1993.
- 13) Franke EK, Yuan HE, Luban J : Specific incorporation of cyclophilin A into HIV-1 virions. Nature 372 : 359-362, 1994.
- 14) Luban J : Absconding with the chaperone: essential cyclophilin-Gag interaction in HIV-1 virions. Cell 87 : 1157-1159, 1996.
- 15) Grättinger M, Hohenberg H, Thomas D, Wilk T, Müller B,

- Kräusslich HG : *In vitro* assembly properties of wild-type and cyclophilin-binding defective human immunodeficiency virus capsid proteins in the presence and absence of cyclophilin A. *Virology* 257 : 247–260, 1999.
- 16) Sokolskaja E, Sayah DM, Luban J : Target cell cyclophilin A modulates human immunodeficiency virus type 1 infectivity. *J Virol* 78 : 12800–12808, 2004.
- 17) Hatzioannou T, Perez-Caballero D, Cowan S, Bieniasz PD : Cyclophilin interactions with incoming human immunodeficiency virus type 1 capsids with opposing effects on infectivity in human cells. *J Virol* 79 : 176–183, 2005.
- 18) Misumi S, Inoue M, Dochi T, Kishimoto N, Hasegawa N, Takamune N, Shoji S : Uncoating of human immunodeficiency virus type 1 requires prolyl isomerase Pin1. *J Biol Chem* 285 : 25185–25195, 2010.
- 19) Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, Yan N, Engelman A, Xavier RJ, Lieberman J, Elledge SJ : Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* 319 : 921–926, 2008.
- 20) Krishnan L, Matreyek KA, Oztop I, Lee K, Tipper CH, Li X, Dar MJ, Kewalramani VN, Engelman A : The requirement for cellular transportin 3 (TNPO3 or TRN-SR2) during infection maps to human immunodeficiency virus type 1 capsid and not integrase. *J Virol* 84 : 397–406, 2010.
- 21) Lee K, Ambrose Z, Martin TD, Oztop I, Mulky A, Julias JG, Vandegraaff N, Baumann JG, Wang R, Yuen W, Takemura T, Shelton K, Taniuchi I, Li Y, Sodroski J, Littman DR, Coffin JM, Hughes SH, Unutmaz D, Engelman A, KewalRamani VN : Flexible use of nuclear import pathways by HIV-1. *Cell Host Microb.* 7 : 221–233, 2010.
- 22) Ocwieja KE, Brady TL, Ronen K, Huegel A, Roth SL, Schaller T, James LC, Towers GJ, Young JA, Chanda SK, König R, Malani N, Berry CC, Bushman FD : HIV integration targeting : A pathway involving Transportin-3 and the nuclear pore protein RanBP2. *PLoS Pathog* 7 : e1001313, 2011.
- 23) Hulme AE, Perez O, Hope TJ : Complementary assays reveal a relationship between HIV-1 uncoating and reverse transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 : 9975–9980, 2011.
- 24) 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* 427 : 848–853, 2004.
- 25) 中山英美, 塩田達雄 : HIV 感染抑制因子 TRIM5 α . *日本エイズ学会誌* 14 : 3–9, 2012.
- 26) Ganser-Pornillos BK, Chandrasekaran V, Pornillos O, Sodroski JG, Sundquist WI, Yeager M : Hexagonal assembly of a restricting TRIM5 α protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 : 534–539, 2011.
- 27) Diaz-Griffero F, Li X, Javanbakht H, Song B, Welikala S, Stremlau M, Sodroski J : Rapid turnover and polyubiquitylation of the retroviral restriction factor TRIM5. *Virology* 349 : 300–315, 2006.
- 28) Stremlau M, Perron M, Lee M, Li Y, Song B, Javanbakht H, Diaz-Griffero F, Anderson DJ, Sundquist WI, Sodroski J : Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5 α restriction factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 5514–5519, 2006.
- 29) Anderson JL, Campbell EM, Wu X, Vandegraaff N, Engelman A, Hope TJ : Proteasome inhibition reveals that a functional preintegration complex intermediate can be generated during restriction by diverse TRIM5 proteins. *J Virol* 80 : 9754–9760, 2006.
- 30) Pertel T, Hausmann S, Morger D, Züger S, Guerra J, Lascano J, Reinhard C, Santoni FA, Uchil PD, Chatel L, Bisiaux A, Albert ML, Strambio-De-Castillia C, Mothes W, Pizzato M, Grütter MG, Luban J : TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature* 472 : 361–365, 2011.
- 31) Manel N, Hogstad B, Wang Y, Levy DE, Unutmaz D, Littman DR : A cryptic sensor for HIV-1 activates antiviral innate immunity in dendritic cells. *Nature* 467 : 214–217, 2010.
- 32) Goulder PJ, Watkins DI : Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol* 8 : 619–630, 2008.
- 33) Virgin HW, Walker BD : Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature* 464 : 224–231, 2010.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) McMichael AJ, Rowland-Jones SL : Cellular immune responses to HIV. *Nature* 410 : 980–987, 2001.

- 37) 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.
- 38) Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, Hecht FM, Lee PK, Vogel M, Yu XG, Draenert R, Johnston MN, Strick D, Allen TM, Feeney ME, Kahn JO, Sekaly RP, Levy JA, Rockstroh JK, Goulder PJ, Walker BD : Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS* 17 : 2581–2591, 2003.
- 39) Miura T, Brockman MA, Brumme ZL, Brumme CJ, Pereyra F, Trocha A, Block BL, Schneidewind A, Allen TM, Heckerman D, Walker BD : HLA-associated alterations in replication capacity of chimeric NL4-3 viruses carrying gag-protease from elite controllers of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 83 : 140–149, 2009.
- 40) Brockman MA, Schneidewind A, Lahaie M, Schmidt A, Miura T, Desouza I, Ryvkin F, Derdeyn CA, Allen S, Hunter E, Mulenga J, Goepfert PA, Walker BD, Allen TM : Escape and compensation from early HLA-B57-mediated cytotoxic T-lymphocyte pressure on human immunodeficiency virus type 1 Gag alter capsid interactions with cyclophilin A. *J Virol* 81 : 12608–12618, 2007.
- 41) Battivelli E, Migraine J, Lecossier D, Yeni P, Clavel F, Hance AJ : Gag cytotoxic T lymphocyte escape mutations can increase sensitivity of HIV-1 to human TRIM5 α , linking intrinsic and acquired immunity. *J Virol* 85 : 11846–11854, 2011.
- 42) Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Iwamoto N, Kurihara K, Takeda A, Moriya C, Takeuchi H, Akari H, Matano T : Gag-specific cytotoxic T-lymphocyte-based control of primary simian immunodeficiency virus replication in a vaccine trial. *J Virol* 82 : 10199–10206, 2008.
- 43) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse TK, Kimura A, Takiguchi M, Matano T : Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 86 : 738–745, 2012.