

## 総 説

## HIV 感染症の治癒を目指して

## Towards an HIV Cure

村 上 努

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

1981年にアメリカにおけるエイズに関する最初の報告がなされ、1983年にHIVがエイズの原因ウイルスとして分離同定されてから早30年以上が経過した。この間の最も大きな変化（進歩）は、有効な抗HIV薬剤が数多く開発され、それらを組み合わせて投与するいわゆる多剤併用療法（HAART/cART）が導入されたことである。これによって、正しく薬を服用しつづければ、HIV感染者が生涯エイズを発症しないで天寿を全うできることが可能な時代になった。

しかしながら、問題点が数多く残っている。抗HIV治療にかかる経費、薬剤耐性ウイルスの出現、薬剤の副作用などである。加えて、最近の研究では、抗HIV療法によって、感染者体内のHIV量が検出限界以下になっても微量のウイルス複製が横行され、常時免疫系が活性化している弊害として老化の促進などが明らかになってきている。根本的な問題は、現在の抗HIV療法ではHIV感染細胞を感染者の体内から完全に除去できないため、治療を中断すると速やかに潜伏感染細胞からのウイルスのリバウンドが起ってしまうことである。

したがって、今後のHIV/エイズ研究において最も重要と考えられることは、有効な予防ワクチンの開発と並んで、HIV感染症の治癒を目指すことである。理想的には、感染者の体内から完全にHIVを除去する「完全治癒」(Eradication/Sterilizing cure) (表1)であるが、現実的にはまず、完全に除去できなくても治療を中断してもウイルスのリバウンドが起らない「機能的治癒」(Functional cure) (表1)の実現を目指すことが重要と考えられる。

本稿では、HIV感染症の治癒を目指す研究の現況と展望について簡潔に記載した。紙面のスペースの都合もあ

り、参考文献は主要な総説と一部の原著論文に留めさせていただいた。より詳細な内容に興味のある読者の方は、引用した総説<sup>1-4)</sup>等を参考にさせていただきたい。

## 1. HIV 感染症の治癒を考える上で重要な3つの症例

## 1-1. Berlin patient

現時点で唯一の「完全治癒」の症例と考えられているのが、このBerlin patientである<sup>5)</sup>。この患者は、白血病も発症しているHIV感染者で、CCR5に変異をホモで有するドナーの骨髄を2回移植することによって、移植後ARTは中断されているが、現在に至るまで約6年間HIVのリバウンドが認められていない<sup>6,7)</sup>。この患者においてなぜ治癒に成功したかについては現在のところはっきりとした説明はできていない。また、これが成功例だとしても、このような治療法は、ほとんどのHIV感染者には現実には適用できない。しかしながら、唯一の「完全治癒」の症例として治癒の話をする際に必ず登場する症例である。

## 1-2. Boston patients

抗HIV療法を受けていたリンパ腫も発症している2名の患者が、野生型のCCR5を有するドナーの骨髄の移植を受けた。HIV DNA または RNA が検出限界以下になったためARTを中断した<sup>8)</sup>。しかしながら、中断後、一名は12週後、もう一名は32週後にHIVのリバウンドが認められたため抗HIV療法が再開された<sup>9)</sup>。

## 1-3. Mississippi baby

母親がHIV感染者だったため、出産直後からHIVに感染していることがわかった赤ん坊に対して即座（出産30時間後から）に集中的な抗HIV療法が施された。治療開始18カ月後、突然この患者は病院に来なくなり、治療は5カ月間中断された。しかしながら、5カ月後のHIV検査においてこの患者の血中HIV RNA量は検出限界（20コピー/mL）以下であった。そこで、抗HIV療法を中断したまま経過観察を行った<sup>10)</sup>。残念ながら、治療を中断してか

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)

2015年3月24日受付

表 1 HIV 感染症の治癒 (Cure) とは？

機能的治癒 (Functional cure)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・複製可能な HIV がリザーバーから完全には除去できてはいない</li> <li>・抗 HIV 療法を中止しても血中ウイルス量が検出限界以下</li> <li>・エイズへの発症が起らない</li> <li>・CD4 陽性 T 細胞数の減少など免疫学的障害が起らない</li> <li>・HIV の伝播が起らない</li> </ul>
完全治癒 (Eradication/Sterilizing cure)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・HIV 感染者の体内からウイルス (感染細胞) が完全に除去された状態</li> </ul>

表 2 HIV 感染症の治癒のための必要な重要項目

<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗 HIV 療法なしでウイルス複製をコントロールすることができる宿主の免疫メカニズムを明らかにする</li> <li>・抗 HIV 療法実施時に HIV が潜伏感染している組織および細胞の種類とそれらの潜伏のメカニズムを明らかにする</li> <li>・免疫学的方法または新規治療薬によって、潜伏感染している HIV を活性化し、感染細胞を殺す方法を開発する</li> <li>・遺伝子治療によって、HIV 感染者体内のウイルス標的細胞を感染抵抗性なものに置換する、または潜伏感染細胞中に存在するプロウイルス DNA を切り出して除去する方法を開発する</li> <li>・HIV 感染者体内に潜伏感染している HIV 量 (または感染細胞数) を正確に感度よく検出・定量できるアッセイ方法を確立する</li> </ul>
---

ら 27 カ月目に HIV のリバンドが観察された。

特に、Mississippi baby の症例は HIV の初期感染時の治療開始が治癒に至らなかったが、HIV リザーバー形成の抑制に結びついたため、治療を中断してからリバンドまでの期間を長くすることができたということではできよう。しかしながら、後者の 2 例は結果として HIV がリバンドしてしまったことから、休止メモリー T 細胞と考えられている HIV リザーバー形成を完全に阻害することがいかに難しいかを示しているともいえる。

## 2. 抗 HIV 療法なしでウイルス複製をコントロールすることができる宿主 (エリートコントローラー) の免疫メカニズムの解明 (表 2)

HIV 感染者の中には、1% 以下とごくわずかだが抗 HIV 療法なしでウイルス複製をコントロールできている (血中の HIV RNA が 50 コピー/mL 以下) 人々がいる。これらの感染者は、「エリートコントローラー」と呼ばれている<sup>11,12)</sup>。このエリートコントローラーにおける HIV 複製制御機構を明らかにすることで、できるだけ多くの HIV 感染者を前述のいわゆる機能的治癒の状態にできないかという考え方が現在の HIV/AIDS 研究のひとつの大きな流れである<sup>4)</sup>。本節では、以下、エリートコントローラーにおける HIV

複製制御機構 (免疫のメカニズム) の研究成果の現況と、エリートコントローラーに潜む問題点について言及する。

### 2-1. CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞反応

HLA-B57, HLA-B27 によって制御されている CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が、強力で、多機能性を発揮することが知られており、エリートコントローラーの HIV 複製制御の一部は少なくともこれで説明されている<sup>13)</sup>。しかしながら、エリートコントローラーの HIV 複製制御は CTL に対するエスケープ変異が起っている状況でも観察されることから、CTL 反応がウイルスコントロールの唯一の要素ではないと考えられる<sup>14)</sup>。また、最近の HIV 潜伏感染に関する研究では、効果的な潜伏感染細胞の除去には、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞存在下での潜伏感染細胞の活性化のみでは不十分で、潜伏感染細胞の活性化より前に CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞に刺激を与えることが重要であることもわかってきている<sup>15)</sup>。

### 2-2. 中和抗体および抗体依存性細胞傷害

HIV の Env 蛋白質を標的とする各種中和抗体をエリートコントローラーとウイルス血症を示すグループで比較した結果、特徴的な差異は認められなかった<sup>16,17)</sup>。抗体依存性細胞傷害 (ADCC) については、エリートコントローラーのほうが高いという報告<sup>16)</sup>と、相関は認められないとい

う報告<sup>18)</sup>に分かれている。

### 2-3. その他のメカニズム

その他に、先天的免疫 (Innate immunity) や APOBEC3G のような抗ウイルス性細胞因子が関与するという報告もあるが、詳細は今後の研究成果を待たなければならない。

### 2-4. エリートコントローラーにおける免疫の活性化

エリートコントローラーは、抗 HIV 療法なしでウイルス複製をコントロールできていて、HIV 感染者が目指すべきひとつの目標の状態と考えられているが、最近の研究からそのために免疫学的な代償も払っているという側面も明らかになってきている<sup>4)</sup>。Hunt らは、エリートコントローラーにおける制御性 T 細胞の少なさがウイルス複製のコントロールのみならず、免疫の活性化につながっていると報告している<sup>19)</sup>。また、Krishnan らは、エリートコントローラーの可溶性の炎症反応のマーカーやインターフェロンによって誘導される遺伝子群の発現などを調べることによって、先天的免疫がエリートコントローラーで亢進していることを明らかにした<sup>20)</sup>。

## 3. 抗 HIV 療法実施時における潜伏感染リザーバーと潜伏メカニズムの解明 (表 2)

前節の無治療で HIV 複製をコントロールできる場合とは異なり、初期感染時に抗 HIV 療法を受けることによって、治療を中断しても数年以上ウイルスがリバウンドしないで HIV 複製がコントロールされている例 (治療後コントローラー; post-treatment controller) が知られている<sup>21,22)</sup>。VISCONTI study と呼ばれるこの研究において、14 名の治療後コントローラーが未治療コントローラーと比較検討された<sup>22)</sup>。急性感染時のウイルス血症のレベルは、治療後コントローラーのほうが未治療のコントローラーよりも高く、逆に CD4 陽性 T 細胞数は少なかった。興味深いことに、未治療のコントローラーで多く認められる HIV に対して耐性を示す HLA (HLA-B27 や -B57) が治療後コントローラーではほとんど認められなかった。さらに、寿命の長い HIV 感染 CD4 陽性 T 細胞の全体の休止 HIV リザーバーに対する貢献度は治療後コントローラーでは低く、HIV リザーバー量と相関しているのは一過性のメモリー T 細胞群と考えられた<sup>22)</sup>。これに関連して、Chomont らは、HIV リザーバーにはセントラルメモリー T 細胞群と一過性のメモリー T 細胞群の 2 種類があり、ART の免疫系への影響によって HIV 感染セントラルメモリー T 細胞群は減少する一方、特に CD4 陽性 T 細胞数が低くなった HIV 感染者の体内での HIV リザーバーの多くは一過性のメモリー T 細胞群であることを報告している<sup>23)</sup>。

## 4. 免疫学的方法または新規薬剤によって、潜伏感染している HIV を活性化して感染細胞を殺す方法 (表 2)

### 4-1. 免疫学的方法

PD-1 (Programmed death-1) は、免疫応答調節のシグナルを介する免疫レセプターで主に活性化リンパ球に発現していて、T リンパ球の過剰な活性化を抑制することが知られている。最近、この PD-1 が HIV 感染症治療の標的として注目されている<sup>24)</sup>。PD-1 の発現が高い細胞のほうがそうでない細胞よりも HIV プロウイルス DNA を多く含むことや、PD-1 の機能を抑制すると潜伏感染している HIV の再活性化につながる可能性が示された。サル SIV 感染モデルにおいては、PD-1 の機能を抗体の投与で阻害すると、SIV 特異的な免疫 (細胞性と液性の両方) の活性化が認められた<sup>25)</sup>。しかしながら、このような免疫の活性化が必ずしも血漿中のウイルス量の減少にはつながらなかった<sup>26)</sup>。ヒトを対象にした PD-1 抑制の臨床試験は現在安全性を確認している段階である。上述のサルの感染モデルの結果は、PD-1 抑制は、潜伏感染の活性化というより慢性感染状態の HIV 感染者に対する治療ワクチンなどの免疫学的治療法に有益なヒントを与えるかもしれない。

### 4-2. 新規薬剤による HIV 潜伏細胞の活性化

この方法論 (Shock and kill) は、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) が転写の抑制に働いているので、逆にこの HDAC を阻害すれば潜伏感染している HIV の転写の活性化 (Shock) につながり、免疫の活性化と組み合わせれば、活性化した感染細胞を殺すこと (Kill) ができるはずだという考えに基づいている<sup>27)</sup>。最も研究されている HDAC 阻害剤 Vorinostat を用いて、Archin らは、この薬剤をウイルス血症がほぼ完全に抑制されている HIV 感染者に一定量 (400 mg) を一回投与し、HIV DNA レベルに影響を与えることなく CD4 陽性 T 細胞中で転写される HIV mRNA レベルを有意に増加させることができること示した<sup>28)</sup>。しかしながら、同じ研究グループは、400 mg を 4 日おきに 4 回投与しても CD4 陽性 T 細胞中の HIV mRNA レベルはほとんど増加しないと報告しており、HIV 潜伏細胞の効果的な活性化のためのこの薬剤の投与量および投与スケジュールについてはさらに詳細な検討が必要と考えられた<sup>29)</sup>。最近、Wei らは、別の HDAC 阻害剤で、T 細胞リンパ腫の治療薬として認可されている Romidepsin が HIV 感染者から分離された休止または記憶 CD4T 細胞における潜伏感染した HIV の活性化において、低濃度で上述の Vorinostat を凌ぐ効果を示すことを明らかにした<sup>30)</sup>。この HDAC 阻害剤を免疫活性化や従来の ART と組み合わせることによって、潜伏感染細胞やそこから産生されるウイルスの完全な



除去、すなわち「治癒」の状態にもっていけるか否かが本  
当に可能かどうかについては、さらに多くの検討が必要と  
考えられる。

## 5. 遺伝子治療 (表 2)

最後に述べる方法論は、いわゆる遺伝子治療 (Gene  
therapy) である。HIV 感染症の治癒を目指した遺伝子治  
療のやり方は、大きく分けて二つに分かれる。一つ目は、  
HIV 感染者体内にあるウイルス標的細胞に感染抵抗性を  
付与する方法で、もう一つは、直接潜伏リザーバーを狙い  
打つ戦略で、潜伏感染細胞中に存在するプロウイルス  
DNA を切り出してそれらを除去する方法である。

### 5-1. ウイルス標的細胞に感染抵抗性を付与する方法

Perez らは、Zinc-finger nuclease (ZFN) を用いて CD4 陽性  
T 細胞中の内在性 CCR5 を破壊した。この CCR5 破壊細胞  
は、*in vitro* の細胞実験系と *in vivo* のマウスの HIV 感染モ  
デルの両方において CCR5 指向性 HIV-1 感染に対して安定  
かつ持続的な感染抵抗性を示すことを明らかにした<sup>31)</sup>。  
Holt らは、CD34 陽性造血幹細胞を標的として ZFN を用い  
てそれらの CCR5 の破壊を試みた。その結果、全体の 17%  
の CD34 陽性造血幹細胞が CCR5 を失っていた<sup>32)</sup>。CCR5  
が破壊された CD34 陽性造血幹細胞をマウスに導入して  
HIV-1 感染実験を行ったところ、CCR5<sup>-/-</sup>細胞を導入した  
マウスにおける HIV-1 の複製と CD4 陽性 T 細胞の減少が  
コントロール細胞を導入したマウスに比べ顕著に減少し  
ていることを示した<sup>32)</sup>。さらに、Didigu らは、ZFN を用い  
て CD4 陽性 T 細胞中の CCR5 だけでなく、もう一つの HIV-1  
に対するコレセプターである CXCR4 も同時に破壊するこ  
とに成功した。その結果、細胞培養系および感染マウスモ  
デルにおいて CCR5 指向性および CXCR4 指向性 HIV-1 の  
複製をどちらも顕著に抑制できることを示した<sup>33)</sup>。

### 5-2. 潜伏感染細胞中に存在するプロウイルス DNA を切 り出してそれらを除去する方法

2007 年、Sarkar らは、HIV-1 LTR 中に存在する非対称な  
配列を特異的に認識する tailored recombinase (Tre) が HIV  
感染細胞中のゲノムからウイルス DNA を効率的に切り出  
すことができることを初めて示した<sup>34)</sup>。さらに、Haubor ら  
はレンチウイルスベクターで導入した Tre が細胞毒性を示  
さないこと、Tre を CD4 陽性 T 細胞や CD34 陽性造血幹細  
胞に導入し、それらが HIV 感染マウスモデルにおいてウ  
イルス複製を顕著に抑制することを明らかにした<sup>35)</sup>。また  
蝦名らは、最近開発された特異的な遺伝子破壊法の一つで  
ある CRISPER/Cas9 系を HIV-1 の LTR に適用して、HIV-1  
潜伏感染細胞からの遺伝子発現の顕著な抑制や、プロウ  
イルスの効率的な切り出しに成功している<sup>36)</sup>。いずれの方法  
も、今後完全な治癒を目指すための有望なアプローチであ

ると考えられるが、実際の HIV 感染者の体内でいかにし  
て潜伏リザーバーを見つけ出してそれに選択的に上述の仕  
掛けを導入するかなど臨床応用へ向けて解決しなければなら  
ない課題は山積している。

## 6. 潜伏感染リザーバー中の HIV 量の測定方法 (表 2)

これまで述べてきた HIV の潜伏感染のメカニズムを明  
らかにしたり、各種のアプローチによって潜伏している  
HIV 感染細胞を殺したり、潜伏感染細胞中の HIV プロウ  
イルスを除去する場合、重要なことは HIV 感染者体内に  
潜伏感染している HIV 量 (または感染細胞数) を正確に  
感度良く検出・定量できるアッセイ方法を開発・確立する  
ことである。ここでは、HIV 潜伏感染リザーバー (主に  
休止メモリー CD4 陽性 T 細胞と考えられている) の測定  
として用いられている方法の中で、主要な 4 つの方法につ  
いて簡単に説明する (表 3)。

### 6-1. Viral outgrowth assay (VOA)<sup>37,38)</sup>

HIV 感染者の血液から分離した休止メモリー CD4 陽性  
T 細胞を活性化し、CD4, CXCR4, CCR5 を発現した  
T 細胞株と 2~3 週間混合培養し、培養上清中の HIV 量を  
p24ELISA によって測定するか、活性化後 1 週間の培養上  
清中の HIV RNA を RT-PCR によって増幅して検出する方  
法。長所としては、治癒の成否に関係しない欠損ウイルス  
は検出せず、誘導可能な「複製可能なプロウイルス」のみを  
定量できることである。一方、短所は、試験に大量 (120~  
180 mL) の血液が必要なこと、上述のように 2~3 週間の  
培養期間が必要なことと、治癒の障害となるプロウイルス  
のすべてを検出できないことがあげられる。

### 6-2. T 細胞活性化による HIV RNA の測定<sup>39)</sup>

この方法も細胞培養に基づいたアッセイで、HIV 感染  
者の血液から分離した休止メモリー CD4 陽性 T 細胞を活  
性化したのち、種々の HIV RNA を定量 RT-PCR によっ  
て測定する方法。長所は、上記の VOA よりも短い培養時  
間 (約 1 週間) で測定が可能なこと、培養上清中のウイルス  
RNA の測定も可能なことである。欠点は、VOA と同様に、  
治癒の障害となるプロウイルスのすべてを検出できないこ  
とと、反対に治癒の障害にはならない欠損ウイルスまでも  
検出してしまうことである。

### 6-3. HIV DNA の定量 PCR<sup>40~42)</sup>

この方法は、感染者の血液から分離した各種感染細胞か  
ら DNA を抽出し、測定したい種類のウイルス DNA に応  
じて適切なプライマーを使用して定量 PCR を行うもので  
ある。上記の細胞培養をベースとした方法を補完するアッ  
セイである。その特長は、まず培養が必要ではないので短  
時間でできることである。さらに、トータルのプロウイ  
ルス DNA 量を定量できること、プライマーを変えることに

表 3 HIV 潜伏感染リザーバーの測定方法

測定方法名	検出のための 実験方法	特長	欠点
Viral outgrowth assay (VOA)	p24 ELISA RT-PCR	欠損ウイルスは検出せず、誘導可能な複製可能なプロウイルス量を定量できる	大量の血液（約 150 mL）が必要 試験に 2~3 週間以上を要する 治癒の障害となるプロウイルスのすべてを検出できない
T 細胞活性化による HIV RNA 測定	定量 RT-PCR	VOA よりも短い培養時間で測定が可能 培養上清中 HIV RNA も測定	治癒の障害となるプロウイルスのすべてを検出できない 治癒の障害にはならない欠損プロウイルスも検出してしまふ
HIV DNA の定量 PCR	定量 DNA-PCR	トータルのプロウイルス量を定量できるプライマーを変えることによって、 組込まれた DNA 量や環状 2-LTR 量の測定も可能	治癒の障害にはならない欠損プロウイルスも検出してしまふ
Single copy assay (SCA)	RT-PCR	ART 施行中の HIV 感染者体内の残存血中ウイルス量を測定	潜伏感染リザーバー中のウイルスを測定できない

よって、宿主の染色体 DNA に組込まれた HIV DNA 量や組込まれなかった副産物である環状 2-LTR DNA 量の測定もできる点である。しかしながら、治癒の障害にはならない、欠損型のプロウイルスまでも検出してしまふ欠点は残っている。

#### 6-4. Single copy assay (SCA)<sup>42,43)</sup>

HIV 感染者に対する ART が効果的に実施されれば、1 mL の血漿中の HIV 量は 50 コピー/mL 以下に押さえることができる。しなしながら、依然としてウイルス標的細胞におけるわずかな複製は継続されたままである。この SCA は非常に感度の高いアッセイで、1 コピー RNA/mL 血漿まで RT-PCR によって検出することができる。欠点は、潜伏感染リザーバー中のウイルス量は測れないことである。

#### おわりに

以上、概説したように、HIV 潜伏感染のリザーバーとその潜伏メカニズムの解明はまだ道半ばである。潜伏感染のリザーバーの除去や潜伏感染のリザーバー中のウイルス量の測定方法の開発は、このメカニズム研究とは車の両輪のような関係で、得られた新規知見が相互にそれらの進歩につながると考えられる。最初に述べたように、HIV 感染症の治癒が可能になり、予防の観点から、抗 HIV 薬剤の予防的投与に加えて、ワクチンが開発されれば、われわれの世界からエイズを撲滅できる日が来るのも夢ではなく、なると信じてさらなる研究の進展に期待したい。

#### 文 献

- 1) Deeks SG, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N, Chun TW, *et al* : Towards an HIV cure : a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol* 12 : 607-614, 2012.
- 2) Passaes CP, Saez-Cirion A : HIV cure research : advances and prospects. *Virology* 454-455 : 340-352, 2014.
- 3) Bruner KM, Hosmane NN, Siliciano RF : Towards an HIV-1 cure : measuring the latent reservoir. *Tr Microbiol* 23 : 192-203, 2015.
- 4) Cockerham LR, Hatano H : Elite control of HIV : is this the right model for a functional cure ? . *Tr Microbiol* 23 : 71-75, 2015.
- 5) Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, Schneider T, *et al* : Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360 : 692-698, 2009.
- 6) Allers K, Hutter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, Schneider T : Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Delta32/Delta32 stem cell transplantation. *Blood* 117 : 2791-2799, 2011.
- 7) Yukl SA, Boritz E, Busch M, Bentsen C, Chun TW, Douek D, Eisele E, *et al* : Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions : a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 9 : e1003347, 2013.

- 8) Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, Sciaranghella G, Busch MP, Keating SM, Gallien S, *et al* : Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 207 : 1694–1702, 2013.
- 9) Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, Robles YP, *et al* : Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med* 161 : 319–327, 2014.
- 10) Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M, Jr., Chun TW, Strain M, *et al* : Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 369 : 1828–1835, 2013.
- 11) Okulicz JF, Lambotte O : Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* 6 : 163–168, 2011.
- 12) Autran B, Descours B, Avettand-Fenoel V, Rouzioux C : Elite controllers as a model of functional cure. *Curr Opin HIV AIDS* 6 : 181–187, 2011.
- 13) Saez-Cirion A, Lacabartz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, Barre-Sinoussi F, *et al* : HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection *ex vivo* and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 6776–6781, 2007.
- 14) Bailey JR, Williams TM, Siliciano RF, Blankson JN : Maintenance of viral suppression in HIV-1-infected HLA-B\*57+ elite suppressors despite CTL escape mutations. *J Exp Med* 203 : 1357–1369, 2006.
- 15) Shan L, Deng K, Shroff NS, Durand CM, Rabi SA, Yang HC, Zhang H, *et al* : Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation. *Immunity* 36 : 491–501, 2012.
- 16) Lambotte O, Ferrari G, Moog C, Yates NL, Liao HX, Parks RJ, Hicks CB, *et al* : Heterogeneous neutralizing antibody and antibody-dependent cell cytotoxicity responses in HIV-1 elite controllers. *AIDS* 3 : 897–906, 2009.
- 17) Doria-Rose NA, Klein RM, Daniels MG, O'Dell S, Nason M, Lapedes A, Bhattacharya T, *et al* : Breadth of human immunodeficiency virus-specific neutralizing activity in sera : clustering analysis and association with clinical variables. *J Virol* 84 : 1631–1636, 2010.
- 18) Smalls-Mantey A, Doria-Rose N, Klein R, Patamawenu A, Migueles SA, Ko SY, Hallahan CW, *et al* : Antibody-dependent cellular cytotoxicity against primary HIV-infected CD4+ T cells is directly associated with the magnitude of surface IgG binding. *J Virol* 86 : 8672–8680, 2012.
- 19) Hunt PW, Landay AL, Sinclair E, Martinson JA, Hatano H, Emu B, Norris PJ, *et al* : A low T regulatory cell response may contribute to both viral control and generalized immune activation in HIV controllers. *PLoS One* 6 : e15924, 2011.
- 20) Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, Rupert A, Mendoza D, Yang J, Lempicki R, *et al* : Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis* 209 : 931–939, 2014.
- 21) Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lafeuillade A, Cardon B, Viard JP, Rouzioux C : Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 24 : 1598–1601, 2010.
- 22) Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecoux C, Potard V, *et al* : Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 9 : e1003211, 2013.
- 23) Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, Boucher G, *et al* : HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 15 : 893–900, 2009.
- 24) Porichis F, Kaufmann DE : Role of PD-1 in HIV pathogenesis and as target for therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 9 : 81–90, 2012.
- 25) Velu V, Titanji K, Zhu B, Husain S, Pladevega A, Lai L, Vanderford TH, *et al* : Enhancing SIV-specific immunity *in vivo* by PD-1 blockade. *Nature* 458 : 206–210, 2009.
- 26) Amancha PK, Hong JJ, Rogers K, Ansari AA, Villinger F : *In vivo* blockade of the programmed cell death-1 pathway using soluble recombinant PD-1-Fc enhances CD4+ and CD8+ T cell responses but has limited clinical benefit. *J Immunol* 191 : 6060–6070, 2013.
- 27) Deeks SG : HIV : shock and kill. *Nature* 487 : 439–440, 2012.
- 28) Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, Parker DC, *et al* : Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 487 : 482–485, 2012.
- 29) Archin NM, Bateson R, Tripathy MK, Crooks AM, Yang KH, Dahl NP, Kearney MF, *et al* : HIV-1 expression within

- resting CD4<sup>+</sup> T cells after multiple doses of vorinostat. *J Infect Dis* 210 : 728–735, 2014.
- 30) Wei DG, Chiang V, Fyne E, Balakrishnan M, Barnes T, Graupe M, Hesselgesser J, *et al* : Histone deacetylase inhibitor romidepsin induces HIV expression in CD4 T cells from patients on suppressive antiretroviral therapy at concentrations achieved by clinical dosing. *PLoS Pathog* 10 : e1004071, 2014.
- 31) Perez EE, Wang J, Miller JC, Jouvenot Y, Kim KA, Liu O, Wang N, *et al* : Establishment of HIV-1 resistance in CD4<sup>+</sup> T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol* 26 : 808–816, 2008.
- 32) Holt N, Wang J, Kim K, Friedman G, Wang X, Taupin V, Crooks GM, *et al* : Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 *in vivo*. *Nat Biotechnol* 28 : 839–847, 2010.
- 33) Didigu CA, Wilen CB, Wang J, Duong J, Secreto AJ, Danet-Desnoyers GA, Riley JL, *et al* : Simultaneous zinc-finger nuclease editing of the HIV coreceptors *ccr5* and *cxcr4* protects CD4<sup>+</sup> T cells from HIV-1 infection. *Blood* 123 : 61–69, 2014.
- 34) Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F : HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 316 : 1912–1915, 2007.
- 35) Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J, Dubrau D, Chusainow J, Stucka R, Hartjen P, *et al* : Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific *tre*-recombinase in humanized mice. *PLoS Pathog* 9 : e1003587, 2013.
- 36) Ebina H, Misawa N, Kanemura Y, Koyanagi Y : Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci Rep* 3 : 2510, 2013.
- 37) Laird GM, Eisele EE, Rabi SA, Lai J, Chioma S, Blankson JN, Siliciano JD, *et al* : Rapid quantification of the latent reservoir for HIV-1 using a viral outgrowth assay. *PLoS Pathog* 9 : e1003398, 2013.
- 38) Ho YC, Shan L, Hosmane NN, Wang J, Laskey SB, Rosenbloom DI, Lai J, *et al* : Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell* 155 : 540–551, 2013.
- 39) Cillo AR, Sobolewski MD, Bosch RJ, Fyne E, Piatak M, Jr., Coffin JM, Mellors JW : Quantification of HIV-1 latency reversal in resting CD4<sup>+</sup> T cells from patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : 7078–7083, 2014.
- 40) O'Doherty U, Swiggard WJ, Jeyakumar D, McGain D, Malim MH : A sensitive, quantitative assay for human immunodeficiency virus type 1 integration. *J Virol* 76 : 10942–10950, 2002.
- 41) Zhu W, Jiao Y, Lei R, Hua W, Wang R, Ji Y, Liu Z, *et al* : Rapid turnover of 2-LTR HIV-1 DNA during early stage of highly active antiretroviral therapy. *PLoS One* 6 : e21081, 2011.
- 42) Rouzioux C, Melard A, Avettand-Fenoel V : Quantification of total HIV1-DNA in peripheral blood mononuclear cells. *Methods Mol Biol* 1087 : 261–270, 2014.
- 43) Cillo AR, Vagratian D, Bedison MA, Anderson EM, Kearney MF, Fyne E, Koontz D, *et al* : Improved single-copy assays for quantification of persistent HIV-1 viremia in patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 52 : 3944–3951, 2014.