

## 第19回日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞研究

## ヒト白血球抗原 (HLA) によるエイズウイルスの多様性獲得の研究

## Study on HLA-Associated HIV-1 Polymorphism in HIV-1 Infected Asian Cohort

近田 貴 敬

Takayuki CHIKATA

熊本大学エイズ学研究センター

Center for AIDS Research, Kumamoto University

日本エイズ学会誌 21: 79-89, 2019

## はじめに

筆者はこれまで一貫して、ヒト白血球抗原 (HLA) を介した免疫によって、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) がどのように進化しているかを明らかにすることを目標とした研究を続けてきた。HIV-1 がヒトの免疫より逃避するメカニズムの1つである逃避変異アミノ酸の出現は、感染者の HLA 遺伝子型 (HLA 型) に関連することが明らかになっており、HLA-associated polymorphism (HLA-AP) として、いくつかの研究グループによって研究されてきた。一方で、HLA 型は地域や人種といった集団間の多様性が大きいため、個々の集団で蓄積される変異は異なることが示唆される。しかしながら、これまでアジア人の集団ではいまだ大規模に解析されたことがなく、白人集団との比較研究も行われていなかった。本稿では、筆者のこれまでの解析によって明らかとなった日本人およびベトナム人における HLA-AP、さらに HLA-AP が感染者の病態に及ぼす影響について述べ、HIV-1 が個々の集団に対してどの程度適応・進化しているのかを報告したい。

## 1. HLA-associated polymorphism (HLA-AP) の蓄積

## 1-1. HLA Class I 遺伝子型と HIV-1 アミノ酸変異の関連性

HIV-1 のアミノ酸変異が感染者の HLA 型と密接に関連していることは、これまでの研究によって明らかとなっている。たとえば、エイズ発症遅延に寄与しているとして知られている HLA-B\*27, B\*57, B\*51 の場合、それぞれ R264K (Gag), T242N (Gag), I290T (Pol) の変異を持つ逃避変異体が強く選択される<sup>1-4)</sup>。また、HLA Class I 分子は、ペプチド結合部位のわずか1つのアミノ酸の違いによっても異なるペプチドと結合することが明らかになっている<sup>5,6)</sup>。さ

らに、HLA 型は個体間の多様性が大きいために、異なる個体にたとえ同じアミノ酸配列を持つ HIV-1 が感染しても同一のアミノ酸変異が生じる可能性は低いことが考えられる。一方で最近の研究によって、HIV-1 が集団レベルで HLA 拘束性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の免疫圧に対して適応していることが明らかとなっており<sup>3,7)</sup>、集団内の HLA 型に適応したアミノ酸変異の蓄積によって、それらの HLA 型に拘束される免疫応答から逃避することのできるウイルスが流行していることが示唆される。

これまでいくつかの研究グループが、大規模かつ網羅的に集団内における HLA 型に関連した HIV-1 amino-acid polymorphism (HIV-1 アミノ酸多型) の同定を試みている<sup>8-11)</sup>。HLA 型は人種や地域によってその頻度や分布が異なり、それぞれの人種や地域に特異的な HLA-AP が選択されていることが考えられる。事実、HIV-1 サブタイプ B が流行しているメキシコのコホートと、アメリカ・カナダ・オーストラリア (International HIV Adaptation Collaborative Cohort: IHAC) のコホートの間で HLA-AP を比較した結果、それぞれのコホートに特異的な HLA-AP が同定された<sup>12)</sup>。また、アメリカのコホートにおいて、白人、黒人およびヒスパニックの人種別に HLA-AP を解析したところ、HIV-1 の系統にはほとんど差がなかったが、それぞれの集団で異なる HLA-AP のパターンを示すことが明らかとなった<sup>13)</sup>。一方で、共通するペプチド結合モチーフを認識する HLA Supertype が同一であっても、異なる HLA-AP を選択することが報告されている<sup>13-15)</sup>。これらの報告により、人種および地域が異なることで、CTL による免疫応答のパターンに集団特異的な多様性が生じ、その結果選択/蓄積される HLA-AP が異なることが考えられる。このことは、HIV-1 の流行が進むほどに地域や人種の間で蓄積するアミノ酸変異が異なり、結果的に異なるアミノ酸配列を有する HIV-1 が蔓延することを示唆している。

著者連絡先: 近田貴敬 (〒860-0811 熊本市中央区本荘 2-2-1 熊本大学エイズ学研究センター 現所属: ヒトレトロウイルス学共同研究センター)

2019年4月8日受付



## 1-2. 日本人 HIV-1 サブタイプ B 慢性感染者における HLA-associated polymorphism の同定

特に欧米のコホートでは HLA-AP の研究が進んでいたものの、アジアのコホートでは乏しかった。そこで筆者は日本人の HLA-AP を同定するために、430 名の未治療 HIV-1 サブタイプ B 慢性感染者検体の HLA 型および Gag, Pol, Nef 領域のアミノ酸配列を解析した<sup>16)</sup>。解析手法は、Dr. Jonathan M. Carlson (Microsoft Research, USA) らによって開発された Phylogenetically-Corrected Interaction Test を用いた。37 種の HLA 型 ( $n > 10$ ) を対象にして解析を試みたところ、 $q$  値が 0.2 未満の非常に有意な関連性を持つ HLA 型-アミノ酸多型の組み合わせは、合計 284 個同定された (図 1 および表 1)。HLA-B に関連する HLA-AP (140 個) が、HLA-A および HLA-C に関連する HLA-AP (78 個および 66 個) より多く同定されたが、これは本コホート中に分布している HLA-B の種類が多いためであると考えられる (表 1)。この傾向は他のコホートの研究と一致していた。さらに個々の HLA-AP が同定されたアミノ酸配列の場所は、Gag: 500 残基中 51 カ所、Pol: 947 残基中 51 カ所、Nef: 206 残基中 45 カ所であった。Nef 領域に密に HLA-AP が同定される傾向は、HIV-1 のサブタイプが異なる他のコホートの研究とも一致していた。

以前の研究で、HIV-1 サブタイプ B が流行しているメキ

シコのコホートと IHAC のコホートの間で HLA-AP を比較した結果、それぞれのコホートに特異的な HLA-AP が同定されていたため<sup>12)</sup>、同様に日本人コホートと IHAC の間の HLA-AP を比較してみた。どちらのコホートも HIV-1 サブタイプ B に慢性感染している未治療の感染者集団を対象としている。最初に HLA-AP が同定されたアミノ酸位置に違いがあるかどうかを比較したところ、147 カ所中 117 カ所は IHAC コホートで同じ位置に HLA-AP が観測されていた (図 2)。一方で、IHAC コホート側で HLA-AP が観測されていない位置は 30 カ所であった。この結果により、HLA-AP が同定された場所のうち約 20% が、日本人コホート特有に HLA-AP の選択が起きている場所であることが明らかになった。

さらに詳細に解析するために、本コホートにおいて同定された HLA-AP がどの程度 IHAC コホートで同定された HLA-AP と一致するのかを比較した。その結果、本コホートで同定された 284 個の HLA-AP のうち、188 個が IHAC コホートでは同定されていなかった。188 個のうち 46 個は、IHAC コホートに分布していない HLA 型に関連している HLA-AP であり、これらは明確に日本人コホート特有に選択される HLA-AP であることが明らかになった。また、188 個のうち 51 個は、IHAC コホートと比べて比較的高頻度に日本人コホートに分布している HLA 型に関連

表 1 日本人コホートにおける HIV-1 各遺伝子領域に同定された HLA-AP の数

Gene	HLA-A-associated polymorphism		HLA-B-associated polymorphism		HLA-C-associated polymorphism		Total
	Adapted*	Non-adapted**	Adapted*	Non-adapted**	Adapted*	Non-adapted**	
Gag	12	15	26	24	8	9	94
Pol	11	8	23	22	14	8	86
Nef	17	15	21	24	11	16	104
Total	40	38	70	70	33	33	284

\* 特定の HLA 型を持つ集団に、特定のアミノ酸が多くみられる。\*\* 特定の HLA 型を持つ集団に、特定のアミノ酸以外のアミノ酸が多くみられる。

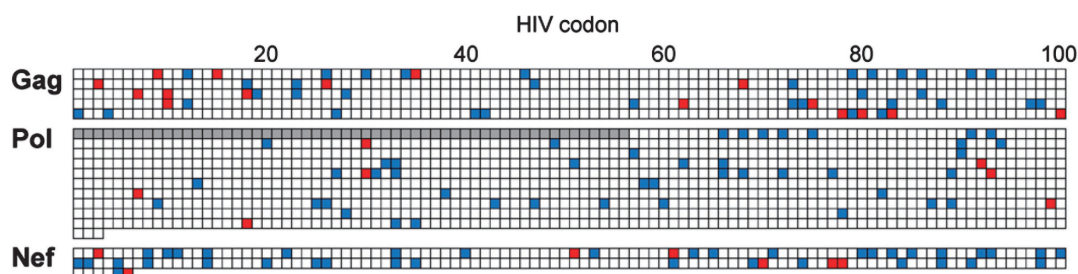


図 2 HLA-AP が観測された各遺伝子上のアミノ酸配列位置と HLA-AP の比較

青色は日本コホートおよび IHAC コホートで HLA-AP が同定された位置を示し、赤色は日本コホートのみで HLA-AP が同定された位置を示す (文献 16 より)。

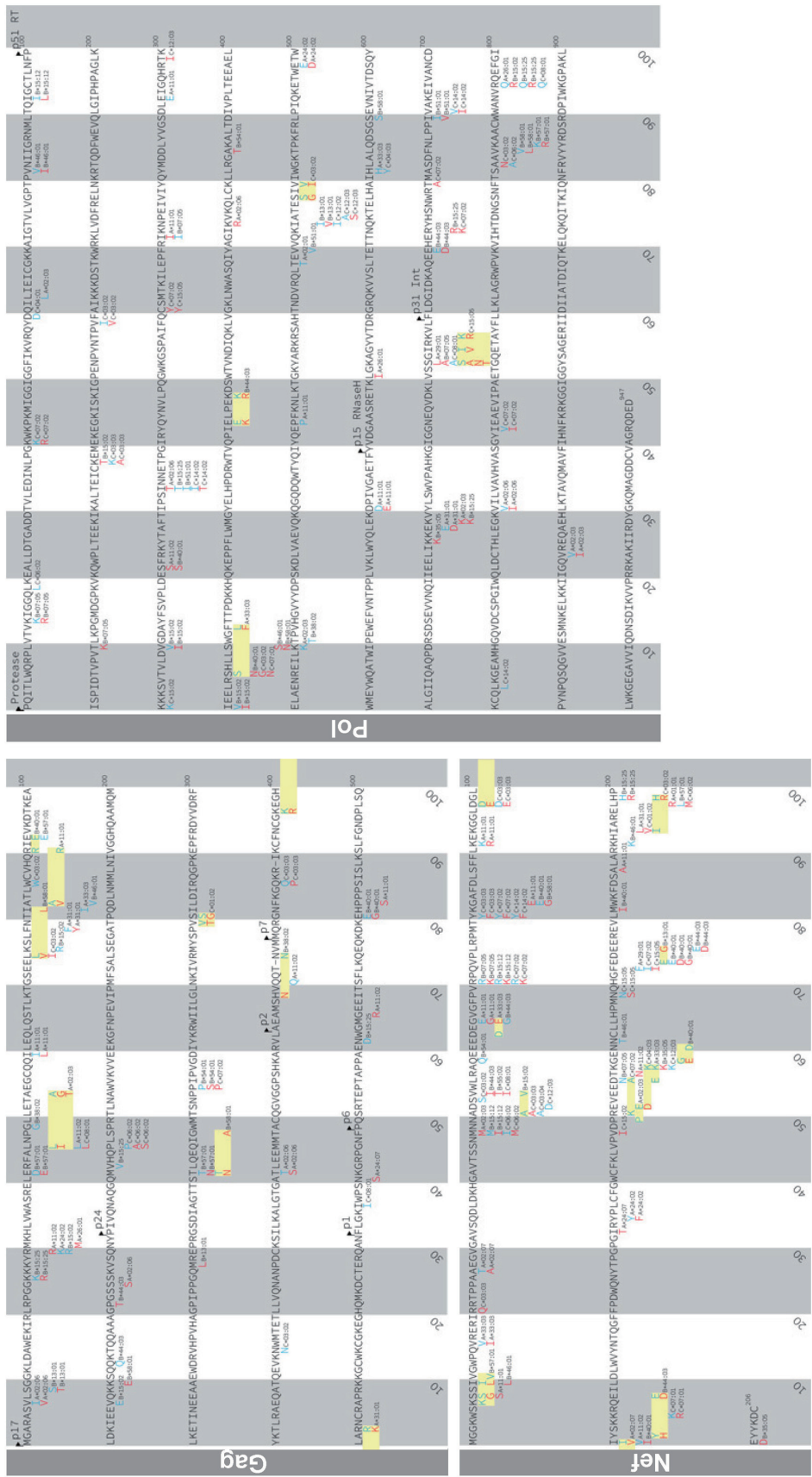


図 3 ベトナム人コホート (HIV-1 サブタイプ A/E) における HLA-A\*P の分布  
 赤字は Adapted HLA-A\*P (特定の HLA 型を持つ集団に、特定の HLA 型を持つ集団)、青文字は Non-adapted HLA-A\*P (特定の HLA 型を持つ集団に、特定の アミノ酸以外のアミノ酸が多く見られるケース) を示す。また、黄色帯は近傍に同一 HLA に関連する HLA-A\*P があるケースを示す。これは同一エピソードに選択された HLA-A\*P である可能性を示唆している (文献 17 より)。

している HLA-AP であった。これらの結果により、日本人コホートと IHAC コホートの間では、集団レベルで異なる HIV-1 の進化が起きていることを示すとともに、HLA-AP の選択に関与する何らかの因子の存在が示唆された。

### 1-3. ベトナム人 HIV-1 サブタイプ A/E 慢性感染者における HLA-associated polymorphism の同定

これまで HLA-AP のコホート研究が実施されてきた地域は、欧米やアフリカ、すなわち HIV-1 サブタイプ B やサブタイプ C が流行している地域であった。そこで筆者らはベトナム・ハノイの国立熱帯病病院に通院する 388 名の未治療 HIV-1 サブタイプ A/E 慢性感染者検体を対象として Gag, Pol, Nef 領域のアミノ酸配列を解析した<sup>17)</sup>。43 種の HLA 型 ( $n > 10$ ) を対象として解析を試みたところ、 $q$  値が 0.2 未満の非常に有意な関連性を持つ HLA 型-アミノ酸多型の組み合わせは、合計 303 個同定された (図 3 および表 2)。さらに、個々の HLA-AP が同定されたアミノ酸配列の場所は、Gag : 498 残基中 45 カ所、Pol : 947 残基中 59 カ所、Nef : 206 残基中 47 カ所であり、やはり日本人および他コホートと同様に Nef 領域に密に HLA-AP が同定される傾向があることが明らかとなった。このベトナムコホートの研究により、HIV-1 サブタイプを問わず Nef 領域を特異的に認識する HLA 拘束性 CTL が多く誘導されていることが示唆された。

## 2. HLA-associated polymorphism が感染者の病態に与える影響

### 2-1. 日本人コホートの HLA-AP と CD4 陽性 T 細胞数または血中ウイルス量の間における相関関係

これまでエイズ発症遅延に寄与する HLA 型としてよく知られている Protective allele (HLA-B\*27, HLA-B\*57, HLA-B\*58) に関連する変異アミノ酸の蓄積と、感染者の血中ウイルス量との間に有意な相関関係があることが報告されている<sup>18,19)</sup>。しかしながら、日本人の集団には HLA-B\*27, HLA-B\*57, HLA-B\*58 の保有者はほとんどいないため、どのような変異アミノ酸蓄積が感染者の病態に影響してい

るか、はっきり証明されていなかった。そこで筆者は、HIV-1 の各タンパク質のアミノ酸配列上に選択される HLA-AP が日本人感染者の病態にどのような影響を与えているのかどうかを明らかにするために、各検体における HLA-AP の観測数と、HIV-1 感染者の臨床的指標である CD4 陽性 T 細胞数または血中ウイルス量の間での相関分析を行った<sup>16)</sup>。

その結果、各検体の Pol の HLA-AP の合計数と血中ウイルス量の間で、非常に弱い有意な負の相関関係があることが明らかになった (図 4)。一方で、Gag および Nef の HLA-AP と血中ウイルス量の間には相関関係が認められなかった。また、どの遺伝子上にも、HLA-AP と CD4 陽性 T 細胞数の有意な相関関係は認められなかった。これらの結果により、日本人コホートでは Pol のアミノ酸配列上に選択される変異アミノ酸の蓄積が、ウイルスの増殖能の低下に寄与していることが明らかとなった。

つづいて、Pol の HLA-AP に関連する HLA 対立遺伝子の中で、血中ウイルス量との相関性に大きく寄与している HLA 型の特定を試みた。筆者らのグループは以前、日本人 HIV-1 感染者コホートにおいて、HLA-B\*52 : 01-HLA-C\*12 : 02 ハプロタイプがエイズ病態進行遅延と強く関連していることを報告した。したがって、これらの HLA 型に関連する HLA-AP が感染者の病態に影響を与える可能性が高いことが考えられる。HLA-B\*52 : 01 および HLA-C\*12 : 02 に関連した HLA-AP に焦点をおいて解析を行ったところ、HLA-B\*52 : 01 に関連する HLA-AP と血中ウイルス量の間、強い有意な負の相関関係があることが明らかになった (図 5)。さらに、HLA-B\*52 : 01 陽性者集団では相関関係がみられなかったものの、HLA-B\*52 : 01 陰性者集団で同等の負の相関関係がみられた。これらの結果は、HLA-B\*52 : 01 関連アミノ酸置換が蓄積するほどウイルスの適応性が低くなることを示唆された。さらに筆者ら研究グループは最近の研究において、これら HLA-AP を含む領域のエピトープ (HLA-B\*52 : 01 拘束性もしくはハプロタイプの HLA-C\*12 : 02 拘束性エピトープ) を同定し、変

表 2 ベトナム人コホートにおける HIV-1 各遺伝子領域に同定された HLA-AP の数

Gene	HLA-A-associated polymorphism		HLA-B-associated polymorphism		HLA-C-associated polymorphism		Total
	Adapted*	Non-adapted**	Adapted*	Non-adapted**	Adapted*	Non-adapted**	
Gag	16	14	14	20	8	7	79
Pol	13	14	25	19	22	21	114
Nef	16	14	21	24	17	18	110
Total	45	42	60	63	47	46	303

\* 特定の HLA 型を持つ集団に、特定のアミノ酸が多くみられる。 \*\* 特定の HLA 型を持つ集団に、特定のアミノ酸以外にアミノ酸が多くみられる。

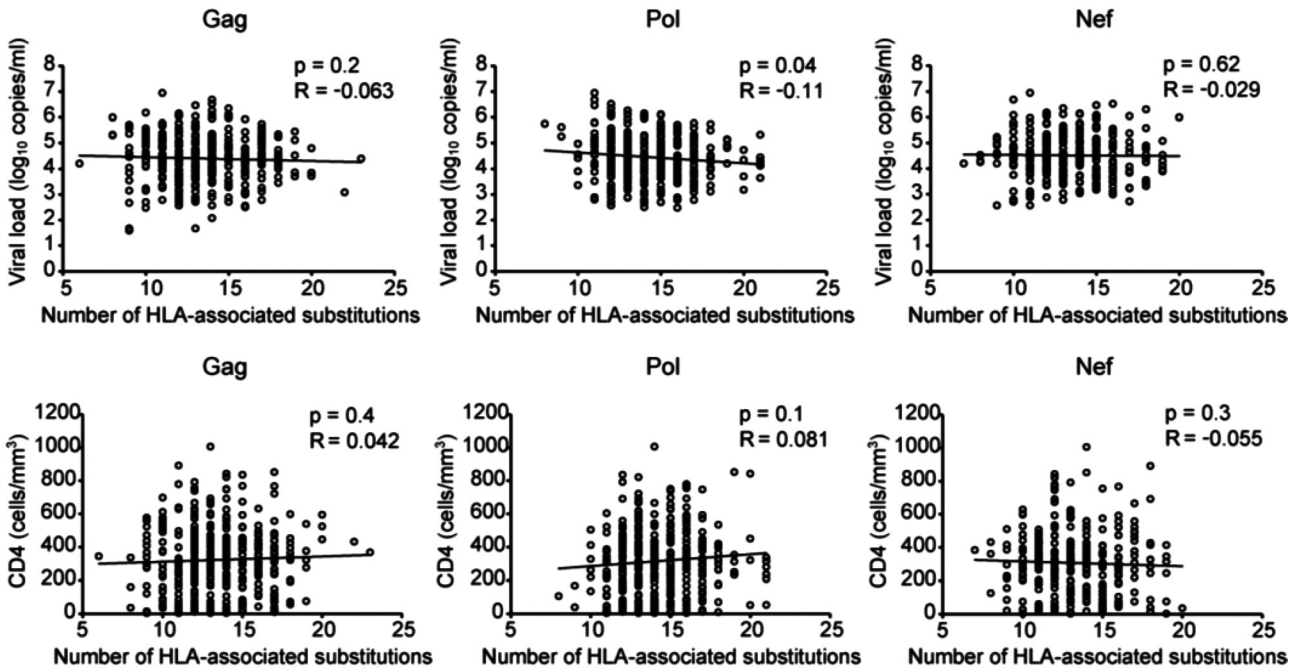


図 4 HLA 関連アミノ酸置換の個数と CD4 陽性 T 細胞または血中ウイルス量との相関関係 (日本人コホート) 各感染者における遺伝子上の HLA-AP の数と CD4 陽性 T 細胞または血中ウイルス量の相関関係を示す (Spearman's rank correlation test) (文献 16 より)。

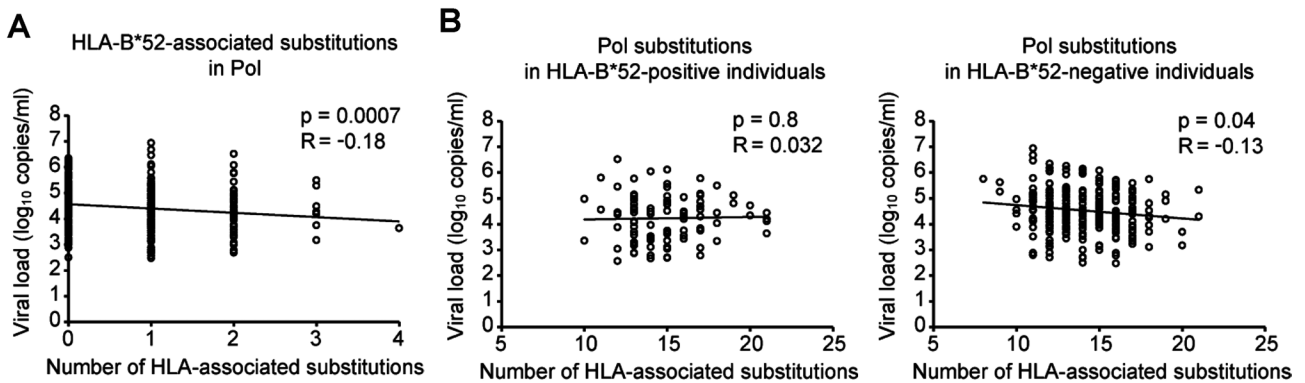


図 5 HLA-B\*52 : 01 関連アミノ酸置換の個数と血中ウイルス量との相関関係 A) 各感染者の持つ HLA-B\*52 : 01 に関連する HLA-AP の数と血中ウイルス量の相関関係。B) HLA-B\*52 : 01 を保有する感染者 (左) と保有しない感染者 (右) における Pol 遺伝子上の HLA-AP の数と血中ウイルス量の相関関係を示す (Spearman's rank correlation test) (文献 16 より改変)。

異蓄積がウイルスの fitness を低下させることを明らかにした<sup>20)</sup>。これらの研究により、HLA-B\*27, HLA-B\*57, HLA-B\*58 を持たない日本人感染者集団では、HLA-B\*52 : 01 もしくは HLA-C\*12 : 02 特異的 CTL による免疫圧が、病態のコントロールに重要であると考えられる。

2-2. ベトナム人コホートの HLA-AP と CD4 陽性 T 細胞数または血中ウイルス量の間における相関関係 つづいて筆者はベトナム人感染者を対象として、HLA-

AP が感染者の病態に影響を与えているのかどうかを解析した<sup>17)</sup>。その結果、Pol の HLA-AP と CD4 陽性 T 細胞数との間で強い有意な負の相関関係、また血中ウイルス量との間で強い有意な正の相関関係があることが明らかになった (図 6)。一方で、Gag では血中ウイルス量で弱い正の相関関係が認められたが、CD4 陽性 T 細胞数との間には相関関係が認められなかった。また、Nef の HLA-AP と血中ウイルス量の間には相関関係が認められなかった。日本人コ

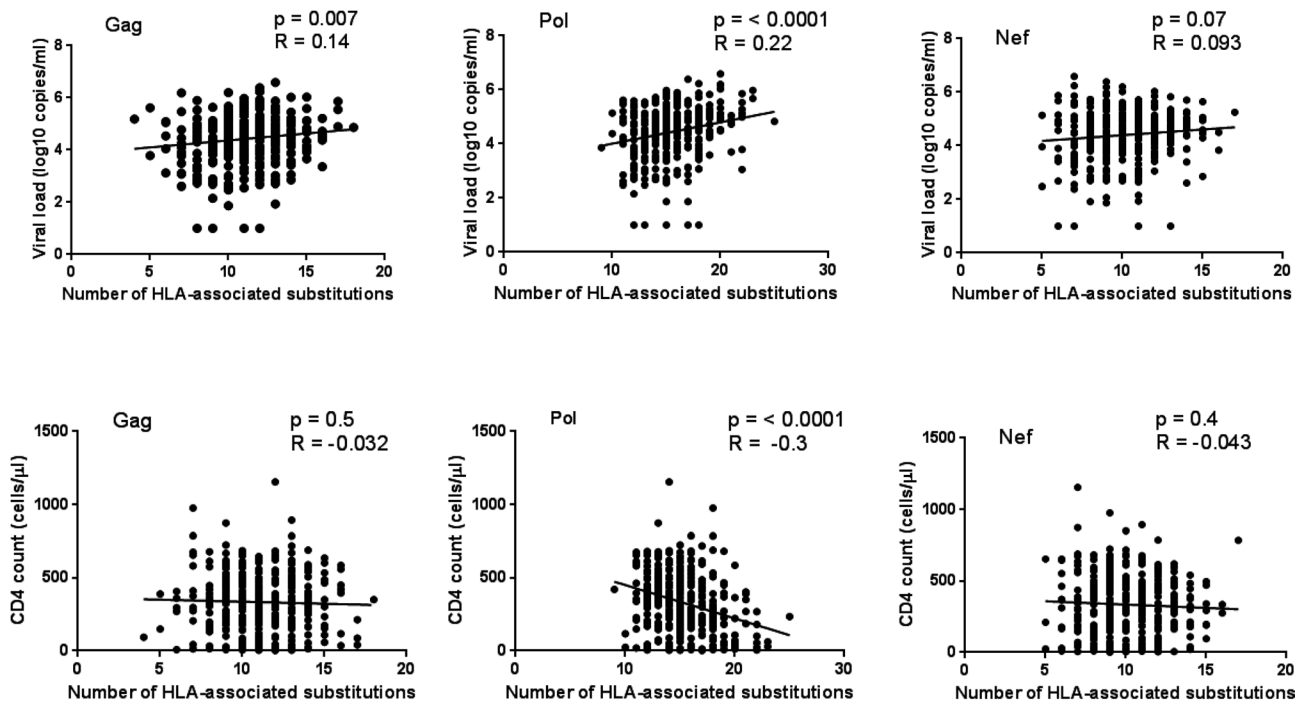


図 6 HLA 関連アミノ酸置換の個数と CD4 陽性 T 細胞または血中ウイルス量との相関関係 (ベトナム人コホート) 各感染者における遺伝子上の HLA-AP の数と CD4 陽性 T 細胞または血中ウイルス量の相関関係を示す (Spearman's rank correlation test) (文献 17 より)。

ホートと異なり、特に Pol の HLA-AP の蓄積の病態への寄与が顕著に認められた。しかし、日本人コホートと逆の関係性、すなわち HLA-AP を多く持つことによって Viral fitness が向上し、また HIV-1 特異的な免疫圧から逃避することで感染者の病態を悪化させていることが示唆される結果であった。これらの結果により、HIV-1 サブタイプ B と HIV-1 サブタイプ A/E のコホートとの間で、HIV-1 特異的な免疫の状況、さらには HLA-AP のウイルス自体への寄与に違いがあることが示唆された。

### 3. HLA サブタイプ間の HLA-AP の比較解析

これまでに報告されているほとんどの HLA-AP の同定に関する研究は、4 桁レベルではなく、2 桁レベルの HLA 型を解析対象としていた<sup>6-9)</sup>。一方で、HLA 型のサブタイプ間でペプチド結合部位のアミノ酸が異なるとき、結合することのできるペプチドがそれぞれ異なるはずである。そこで筆者は日本人コホートにおける HLA サブタイプ間の HLA-AP に注目し、詳細な比較解析を行った<sup>16)</sup>。日本人コホートにおける HLA 型のうちサブタイプを持つ HLA 型は、HLA-A\*02, A\*26, B\*15, B\*40, C\*03, C\*08 および C\*14 であり、これら 7 種の HLA 型のうち 5 種類 (HLA-A\*02, A\*26, B\*15, B\*40 および C\*08) は、そのサブタイプ間で HLA 分子におけるペプチド結合部位の内側や近傍にアミノ酸配

列の違いがみられる。したがって、結合することのできるペプチドの種類や、ペプチドに対する結合力がサブタイプ間で異なり、選択される HLA-AP が異なることが予測された。実際に、HLA-A\*02, A\*26, B\*15, B\*40 および C\*08 のサブタイプに関連する HLA-AP を比較したところ、サブタイプ間で異なる HLA-AP が同定されていた (図 7)。

その一方で、HLA-C\*03 および C\*14 は、HLA サブタイプ間の HLA 分子のアミノ酸の置換がペプチド結合部位の外側にある。本コホートでは、HLA-C\*03 のサブタイプは HLA-C\*03 : 03 および C\*03 : 04 が同定されており、それらの HLA 分子のアミノ酸配列を比較すると、ペプチド結合部位の外側に位置する 91 番目のアミノ酸のみが置換しており (図 8A)、ペプチドの結合に影響を及ぼさないと考えられ、まったく同じ HLA-AP が選択されると予測された。しかし、興味深いことに HLA-C\*03 : 03 および C\*03 : 04 に関連する HLA-AP は、それぞれまったく異なる位置に同定されていた。一方、HLA-C\*14 のサブタイプは HLA-C\*14 : 02 および C\*14 : 03 が同定されており、それらの HLA 分子のアミノ酸配列を比較すると、ペプチド結合部位の外側に位置する 21 番目のアミノ酸のみが置換していた (図 8B)。このアミノ酸置換がみられる位置は、HLA-C\*03 と同様にペプチドの結合に影響を及ぼさないと考えられ、まったく同じ HLA-AP が選択されると予測されたが、一

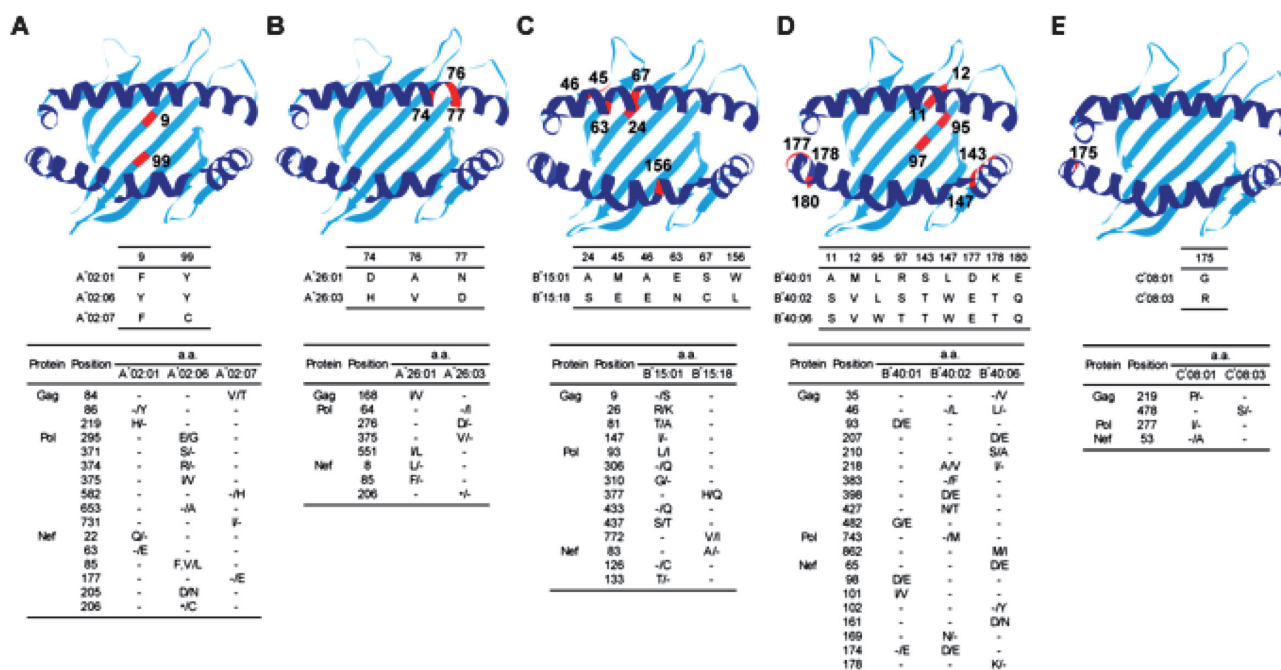


図 7 HLA のペプチド結合部位の多型と HLA-AP (ペプチド結合部位内に多型の存在する場合) HLA-A\*02, A\*26, B\*15, B\*40 および C\*08 (A~E) のサブタイプ間におけるアミノ酸が異なる位置を赤色で示す。また下部の表には置換しているアミノ酸およびそれぞれのサブタイプにおける HLA-AP を示す (Adapted HLA-AP/Non-adapted HLA-AP) (文献 16 より)。

部の HLA-AP は異なる位置に同定されていた。

ペプチド結合部位の外側にのみアミノ酸置換がある場合、結合することできるペプチドのアミノ酸配列や、その結合能に差がないと考えられるため、サブタイプ間で同一の HLA-AP が選択されるはずである。これらのことにより、以下の仮説が考えられる。1) HLA 分子のペプチド結合部位の外側に生じるアミノ酸置換によって、間接的にペプチド結合部位の構造を変化させることができ、HLA 分子とペプチドの相互作用に寄与している可能性。2) NK 細胞のレセプター (KIR) による HLA-C 分子との結合による間接的影響の可能性。たとえば NK 細胞のレセプターの 1 つである KIR3DL1 は、HLA 分子-ペプチドの複合体を認識することができるが、ペプチド結合部位の外側とも相互作用していることが報告されている<sup>21)</sup>。しかし、KIR3DL1 は HLA-C 分子には結合しないため、KIR2DL 等の KIR との間には未知の相互作用が存在している可能性が推測される。3) HLA-C 抗原の発現量の違いによる影響の可能性。HLA-C 抗原は、HLA-C 対立遺伝子の種類によって細胞表面の発現量に違いがあることが明らかになっている<sup>22)</sup>。そのため、HLA-C\*03 および C\*14 のサブタイプ間の HLA 分子の細胞表面への発現量の違いによって、変異の選択に差が生じている可能性が示された。

### おわりに

本研究は、日本人およびベトナム人を対象として、集団レベルで網羅的かつ大規模にアジア人に流行する HIV-1 サブタイプ B および A/E の HLA-AP を同定・分析する研究であった。これまでに行った研究により、欧米のコホートと同様に多くの HLA-AP が蓄積し、またそれらが感染者の病態と強く関連していることが明らかになった。また、コホート間の比較解析により、同一のサブタイプウイルスが流行している地域であっても、それぞれの HLA 拘束性免疫圧に適応した結果、両コホート間で異なるアミノ酸変異を持った HIV-1 が流行していることが明らかになった。さらに HLA サブタイプ間の比較解析では、ペプチド結合部位の外側にアミノ酸の置換がみられる HLA サブタイプでも異なる HLA-AP が選択されていることを明らかにし、HLA 拘束性 CTL 以外の細胞性免疫圧が HLA-AP の選択に関与していることが示唆され、免疫学的にも非常に興味深い結果が得られた。これらの成果は、HIV-1 の進化がコホート独自に起こっていることを明らかにした一方で、ワクチン開発を進めるにあたって個々のコホートで詳細な研究を行う必要性を示すものである。



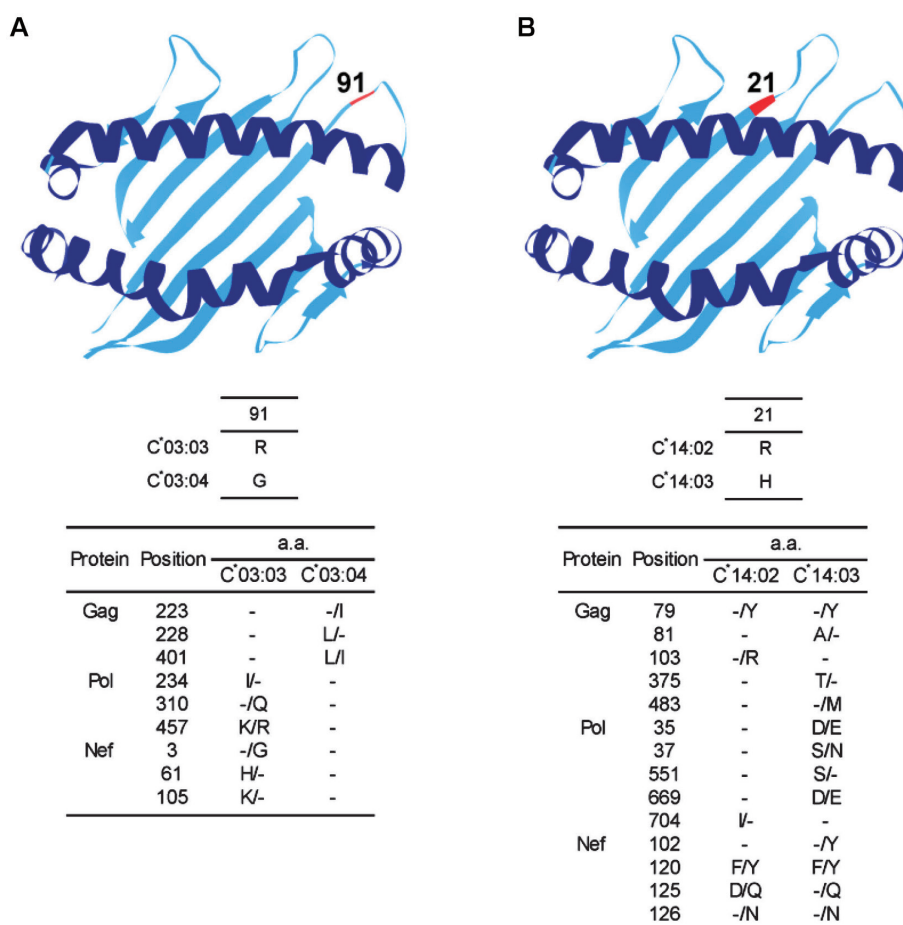


図 8 HLA におけるペプチド結合部位の多型と HLA-AP (ペプチド結合部位外に多型の存在する場合)  
 A) HLA-C\*03 および B) HLA-C\*14 のサブタイプ間におけるアミノ酸が異なる位置を赤色で示す。また下部の表には置換しているアミノ酸およびそれぞれのサブタイプにおける HLA-AP を示す (Adapted HLA-AP/Non-adapted HLA-AP) (文献 16 より)。

謝辞

2018 年度日本エイズ学会 ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞受賞にあたり、日本人の貴重な患者検体の提供やベトナムコホート樹立における多大なるご協力、さらに本賞へご推薦していただきました国立国際医療研究センターエイズ治療研究センター 岡慎一先生に深く御礼申し上げます。また、大学院生時代より現在に至るまで長年ご指導いただき、多大なるご指導、ご助言を賜りました熊本大学エイズ学研究中心 滝口雅文教授に心から感謝申し上げます。また、患者検体の提供や数多くの貴重なご助言を賜りました国立国際医療研究センターエイズ治療研究センター 湯永博之先生に謹んで感謝申し上げます。本研究を進めるにあたり、HIV-1 シークエンスデータの解析および IHAC コホートの解析データの提供にご協力いただきました Dr. Jonathan M. Carlson (Microsoft Research, USA), Dr. Zabrina L. Brumme (Simon Fraser University, Canada), ベトナム

コホートにおけるシークエンス解析にご協力していただきました Dr. Tran Van Giang (The National Hospital of Tropical Diseases, Vietnam) に深く御礼申し上げます。

最後に本研究の遂行にあたり、多大なるご協力をいただきました熊本大学エイズ学研究中心および The National Hospital of Tropical Diseases のスタッフに深く感謝申し上げます。

利益相反：本研究における利益相反に相当する事項はない。

文 献

1) 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. *J Virol* 2008; 82: 1103-1112.

- ciency virus type 1 Gag alter capsid interactions with cyclophilin A. *J Virol* 81 : 12608–12618, 2007.
- 2) Duda A, Lee-Turner L, Fox J, Robinson N, Dustan S, Kaye S, Fryer H, Carrington M, McClure M, McLean AR, Fidler S, Weber J, Phillips RE, Frater AJ, Investigators ST : HLA-associated clinical progression correlates with epitope reversion rates in early human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 83 : 1228–1239, 2009.
  - 3) Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P : Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458 : 641–645, 2009.
  - 4) Kelleher AD, Long C, Holmes EC, Allen RL, Wilson J, Conlon C, Workman C, Shaunak S, Olson K, Goulder P, Brander C, Ogg G, Sullivan JS, Dyer W, Jones I, McMichael AJ, Rowland-Jones S, Phillips RE : Clustered mutations in HIV-1 gag are consistently required for escape from HLA-B27-restricted cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* 193 : 375–386, 2001.
  - 5) Sette A, Sidney J : Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance of HLA-A and -B polymorphism. *Immunogenetics* 50 : 201–212, 1999.
  - 6) Kawashima Y, Satoh M, Oka S, Shirasaka T, Takiguchi M : Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among three subtypes of HLA-A\*26 associated with slow progression to AIDS. *Biochem Biophys Res Commun* 366 : 612–616, 2008.
  - 7) Moore CB, John M, James IR, Christiansen FT, Witt CS, Mallal SA : Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* 296 : 1439–1443, 2002.
  - 8) Brumme ZL, Tao I, Szeto S, Brumme CJ, Carlson JM, Chan D, Kadie C, Frahm N, Brander C, Walker B, Heckerman D, Harrigan PR : Human leukocyte antigen-specific polymorphisms in HIV-1 Gag and their association with viral load in chronic untreated infection. *AIDS* 22 : 1277–1286, 2008.
  - 9) Brumme ZL, Brumme CJ, Heckerman D, Korber BT, Daniels M, Carlson J, Kadie C, Bhattacharya T, Chui C, Szinger J, Mo T, Hogg RS, Montaner JS, Frahm N, Brander C, Walker BD, Harrigan PR : Evidence of differential HLA class I-mediated viral evolution in functional and accessory/regulatory genes of HIV-1. *PLoS Pathog* 3 : e94, 2007.
  - 10) Brumme ZL, John M, Carlson JM, Brumme CJ, Chan D, Brockman MA, Swenson LC, Tao I, Szeto S, Rosato P, Sela J, Kadie CM, Frahm N, Brander C, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Walker BD, Harrigan PR, Heckerman D, Mallal S : HLA-associated immune escape pathways in HIV-1 subtype B Gag, Pol and Nef proteins. *PLoS One* 4 : e6687, 2009.
  - 11) Rousseau CM, Daniels MG, Carlson JM, Kadie C, Crawford H, Prendergast A, Matthews P, Payne R, Rolland M, Raugi DN, Maust BS, Learn GH, Nickle DC, Coovadia H, Ndung'u T, Frahm N, Brander C, Walker BD, Goulder PJ, Bhattacharya T, Heckerman DE, Korber BT, Mullins JI : HLA class I-driven evolution of human immunodeficiency virus type 1 subtype c proteome : immune escape and viral load. *J Virol* 82 : 6434–6446, 2008.
  - 12) Avila-Rios S, Ormsby CE, Carlson JM, Valenzuela-Ponce H, Blanco-Heredia J, Garrido-Rodriguez D, Garcia-Morales C, Heckerman D, Brumme ZL, Mallal S, John M, Espinosa E, Reyes-Teran G : Unique features of HLA-mediated HIV evolution in a Mexican cohort : a comparative study. *Retrovirology* 6 : 72, 2009.
  - 13) John M, Heckerman D, James I, Park LP, Carlson JM, Chopra A, Gaudieri S, Nolan D, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Mallal S : Adaptive interactions between HLA and HIV-1 : highly divergent selection imposed by HLA class I molecules with common supertype motifs. *J Immunol* 184 : 4368–4377, 2010.
  - 14) Carlson JM, Listgarten J, Pfeifer N, Tan V, Kadie C, Walker BD, Ndung'u T, Shapiro R, Frater J, Brumme ZL, Goulder PJ, Heckerman D : Widespread impact of HLA restriction on immune control and escape pathways of HIV-1. *J Virol* 86 : 5230–5243, 2012.
  - 15) Leslie A, Price DA, Mkhize P, Bishop K, Rathod A, Day C, Crawford H, Honeyborne I, Asher TE, Luzzi G, Edwards A, Rousseau CM, Mullins JI, Tudor-Williams G, Novelli V, Brander C, Douek DC, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ : Differential selection pressure exerted on HIV by CTL targeting identical epitopes but restricted by distinct HLA alleles from the same HLA supertype. *J Immunol* 177 : 4699–4708, 2006.
  - 16) Chikata T, Carlson JM, Tamura Y, Borghan MA, Naruto T, Hashimoto M, Murakoshi H, Le AQ, Mallal S, John M, Gatanaga H, Oka S, Brumme ZL, Takiguchi M : Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese

- population. *J Virol* 88 : 4764–4775, 2014.
- 17) Van Tran G, Chikata T, Carlson JM, Murakoshi H, Nguyen DH, Tamura Y, Akahoshi T, Kuse N, Sakai K, Sakai S, Cobarrubias K, Oka S, Brumme ZL, Van Nguyen K, Takiguchi M, Group NT-NCS : A strong association of human leukocyte antigen-associated Pol and Gag mutations with clinical parameters in HIV-1 subtype A/E infection. *AIDS* 30 : 681–689, 2016.
- 18) Chopera DR, Woodman Z, Mlisana K, Mlotshwa M, Martin DP, Seoighe C, Treurnicht F, de Rosa DA, Hide W, Karim SA, Gray CM, Williamson C, Team CS : Transmission of HIV-1 CTL escape variants provides HLA-mismatched recipients with a survival advantage. *PLoS Pathog* 4 : e1000033, 2008.
- 19) Goepfert PA, Lumm W, Farmer P, Matthews P, Prendergast A, Carlson JM, Derdeyn CA, Tang J, Kaslow RA, Bansal A, Yusim K, Heckerman D, Mulenga J, Allen S, Goulder PJ, Hunter E : Transmission of HIV-1 Gag immune escape mutations is associated with reduced viral load in linked recipients. *J Exp Med* 205 : 1009–1017, 2008.
- 20) Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M : Accumulation of Pol mutations selected by HLA-B\*52 : 01-C\*12 : 02 protective haplotype-restricted cytotoxic T lymphocytes causes low plasma viral load due to low viral fitness of mutant viruses. *J Virol* 91 : e02082-16, 2017.
- 21) Vivian JP, Duncan RC, Berry R, O'Connor GM, Reid HH, Beddoe T, Gras S, Saunders PM, Olshina MA, Widjaja JM, Harpur CM, Lin J, Maloeste SM, Price DA, Lafont BA, McVicar DW, Clements CS, Brooks AG, Rossjohn J : Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL1-mediated recognition of human leukocyte antigen B. *Nature* 479 : 401–405, 2011.
- 22) Apps R, Qi Y, Carlson JM, Chen H, Gao X, Thomas R, Yuki Y, Del Prete GQ, Goulder P, Brumme ZL, Brumme CJ, John M, Mallal S, Nelson G, Bosch R, Heckerman D, Stein JL, Soderberg KA, Moody MA, Denny TN, Zeng X, Fang J, Moffett A, Lifson JD, Goedert JJ, Buchbinder S, Kirk GD, Fellay J, McLaren P, Deeks SG, Pereyra F, Walker B, Michael NL, Weintrob A, Wolinsky S, Liao W, Carrington M : Influence of HLA-C expression level on HIV control. *Science* 340 : 87–91, 2013.