

特集：HIV 感染症の根治を目指して**HIV 感染症の根治を目指して
—非ヒト霊長類モデルを用いた取り組み—****Approaches for the Achievement of HIV Cure Using
the Non-human Primate Models**関 洋平¹⁾, 明里 宏文^{1,2)}Yohei SEKI¹⁾ and Hirofumi AKARI^{1,2)}¹⁾ 京都大学霊長類研究所人類進化モデル研究センター,²⁾ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所ウイルス感染症モデル分野¹⁾ Center for Human Evolution Modeling, Primate Research Institute, Kyoto University²⁾ Laboratory of Infectious Disease Model, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University

日本エイズ学会誌 21: 147-158, 2019

はじめに

現在、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (human immunodeficiency virus type 1: HIV-1) 感染症は、多彩な抗 HIV 薬の併用による抗レトロウイルス療法 (antiretroviral therapy: ART) が画期的な進展を遂げた結果、コントロール可能な慢性疾患の 1 つとなったと言える。しかしながら、ART 療法では HIV-1 感染症を根治に導くことはできないため、HIV-1 感染者は生涯にわたる薬の服用が必須であることに加え、慢性的な免疫活性化や炎症、さまざまな癌の発生リスクの増加、平均余命の減少など、依然として幾多の問題を抱えている。現在、これらの解決へ向け機能的治癒や完全治癒の実現を目指したさまざまな取り組みが行われている。しかし、HIV-1 感染者への介入研究にあたっては、その病態解明のための適切な評価システムの構築、治療標的となる HIV-1 潜伏感染細胞の把握、および、優れた動物モデルによる新規治療法の有効性及び安全性の検証が不可欠である。本稿では、これらの課題克服に向けた非ヒト霊長類モデルを用いた取り組みについてご紹介したい。

非ヒト霊長類を用いた感染動物モデル構築の歴史

HIV-1 の宿主域は非常に狭いことが知られており、ヒト以外で増殖可能な動物種はチンパンジーなどの類人猿に限られ、新世界ザルや旧世界ザルではほとんど増殖できない。リスザル (*Saimiri sciureus*) やコモンマーモセット

(*Callithrix jacchus*) といった新世界ザル由来の細胞では、HIV-1 の受容体である CD4 および共受容体である CCR5 分子が、ウイルスの吸着・侵入の過程で受容体として十分に機能しない¹⁾。他方、旧世界ザル由来の細胞では、大多数の HIV-1 が標的細胞に侵入することができるが、その後の脱核・逆転写といった HIV-1 生活環において強力に抑制される^{2,3)}。ただし、旧世界ザルの中でブタオザル (*Macaca nemestrina*) は HIV-1 に対する感受性が高く、かつては HIV-1 感染動物モデルとして有望視されていた⁴⁾。しかし、個体内におけるウイルス複製は低レベルであり、連続した個体間継代が試みられたものの HIV-1 が病原性を示すまでには至らず⁵⁾、今では HIV-1 感染動物モデルとしてはほとんど使用されていない。一方、HIV-1 感染に対する感受性が調査された中で、チンパンジーおよびテナガザルが高い感受性を有する動物として同定された^{6,7)}。その後、1980 年代から 1990 年代にかけチンパンジーを用いた HIV-1 感染実験が行われ、防御免疫における中和抗体の役割など多くの重要な知見がもたらされた^{8~12)}。しかしながら、HIV-1 を実験感染させたチンパンジーではエイズ関連症状を呈した個体もいるが^{13~15)}、その多くは明らかな臨床症状を示さなかった^{16,17)}。さらに、チンパンジーの使用には倫理的問題があることに加え、国際自然保護連合 (IUCN) によって絶滅危惧種に指定されていることもあり、現在では多くの国で HIV-1 感染実験など侵襲性のある医学研究にチンパンジーを用いることは禁止されている¹⁸⁾。

アフリカの霊長類は 40 種を超えるサル免疫不全ウイルス (simian immunodeficiency virus: SIV) に自然感染している。SIVcpz はその自然宿主であるチンパンジーに病原性を有しエイズ様症状を引き起こすことが明らかにされている

著者連絡先：関 洋平 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53 京都大学霊長類研究所人類進化モデル研究センター)

2019 年 6 月 11 日受付

が¹⁹⁾、他方、アフリカに生息している類人猿以外のサル類が自然感染している SIV (スーティーマンガベイ (*Cercocebus atys*) 由来 SIV_{sm} やアフリカミドリザル (*Chlorocebus sabaues*) 由来 SIV_{agm} など) は、感染個体において高ウイルス血症を呈するにもかかわらず非病原性である^{20~22)}。

一方、1980年代に、米国のニューイングランド霊長類センターにおいてエイズ様症状を呈するアカゲザル (*Macaca mulatta*) が発見され、それらの個体から病原性ウイルスとして SIV_{mac251} が分離された^{23,24)}。さらに、その後感染性分子クローン SIV_{mac239} が単離された²⁵⁾。当時はまだ HIV-1 がエイズ発症の原因ウイルスであるという考えを否定する研究者も多く、なお議論がなされていた。それは HIV-1 感染によりエイズ発症へと至るモデルがなく、コッホの三原則を満たしていないと批判されたためであった。それが、SIV_{mac239} をアカゲザルに感染させることでエイズ様症状が誘導されたことが決定打の1つとなり²⁶⁾、HIV-1 がエイズの原因ウイルスとして一連の議論の決着をみることになった。また、SIV_{mac} は、当初アジア産のサルで発見された初のエイズウイルスであると考えられたが、その後の研究で、スーティーマンガベイからアカゲザルへの SIV_{sm} の予期せぬ実験室内伝播が生じたことにより引き起こされたことが明らかにされている²⁷⁾。なお、現在、アジア産サル種を自然宿主とする SIV は見つかっていない。SIV_{mac} 感染サルモデルにおけるもう1つの歴史的に重要な出来事として、*nef* に関する研究があげられる。SIV_{mac} が単離された当時、*nef* を始めとするいわゆるアクセサリー遺伝子の機能的意義はよく分かっていなかった。そのような中で、*nef* 配列を欠失させた SIV_{mac239} は培養細胞におけるウイルス複製に影響を及ぼさなかったが、*nef* 配列の欠失は感染アカゲザルにおけるウイルスの性質を劇的に変化させ、*in vivo* における高ウイルス血症の維持およびエイズ発症に重要な因子であることが示された²⁸⁾。さらに *nef* 欠損 SIV_{mac239} を生ワクチンとして接種したアカゲザルは、病原性 SIV_{mac239} の静脈内接種による感染を完全に防いだ²⁹⁾。*nef* 欠損 SIV_{mac} が生ワクチンとして機能したことは HIV 研究に大きな衝撃を与え、それ以降 SIV のエイズ研究における価値が高く評価され今に至っている。現在、この SIV_{mac} 感染マカク属サルを用いた動物モデルは、サルがヒトと類似した生理学的・免疫学的特徴を有しているのはもちろんのこと、感染個体内で見られるウイルス血症や CD4⁺ T 細胞の動態、リザーバー細胞の確立、臨床症状、そして、ウイルス複製が ART によりコントロール可能であることなど HIV-1 感染者で見られるものと多くの類似した特徴を有していることが明らかにされ、HIV-1 感染の重要な動物モデルの1つとして幅広く使用されている^{30~33)}。

ところで、HIV-1 はなぜマカク細胞で増殖することができないのかという疑問を解くために、多くの研究者によって HIV-1 と SIV のキメラウイルスが構築され、どの遺伝子領域が宿主域の違いに関与しているのかについて検討が進められた。柴田らは、SIV_{mac} の感染性分子クローンである SIV_{mac239} の *tat*, *rev*, *vpu*, および *env* を HIV-1 由来の配列に組替えたキメラウイルス (simian/human immunodeficiency virus : SHIV) がマカク細胞で増殖可能であるのに対し、HIV-1 由来の *vif* を有するキメラウイルスはマカク細胞で増殖できないことを明らかにした^{34,35)}。またその後の研究で、アカゲザル個体に病原性を示すようになった SHIV が樹立された^{36~38)}。このキメラウイルスは、どの SIV_{mac} 由来遺伝子がマカク細胞における HIV-1 の増殖に必要なかという知見のみならず、HIV-1 Env に対する中和抗体の評価を可能にし、ワクチン研究等を含め HIV-1 の基礎研究に大きな進歩をもたらした^{39,40)}。実際これらの研究をとおして、マカク細胞における主要な抗 HIV-1 宿主因子として、tripartite motif-containing protein 5α (TRIM5α), apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide 3 (APOBEC 3) ファミリー、および bone marrow stromal antigen 2 (BST-2, Tetherin としても知られる) が同定された^{41~44)}。その後、これらの HIV-1 増殖抑制因子と相互作用するウイルス蛋白の機能領域やその分子機序の解明が進んでいる⁴⁵⁾。なお、各ウイルスの特徴を表1に記した。

非ヒト霊長類モデルを用いたウイルスリザーバーの解析

ART 療法は HIV-1 新規感染を効果的に抑えるが、ウイルスリザーバーである潜伏感染細胞を排除することはできず、ART の中断は速やかなウイルスリバウンドにつながる事が知られている。ウイルスリザーバーの存在は HIV-1 感染症の根治を目指す上で最も大きな障害となっており、それらの分布や動態を把握することは非常に重要である^{46~50)}。静止期メモリー CD4⁺ T 細胞 (resting memory CD4⁺ T cell) は潜伏感染下における主要な HIV-1 リザーバーであることが知られているが、さらに詳しく見てみるとさまざまな CD4⁺ T 細胞サブセットがウイルスリザーバーとなっていることが明らかにされてきている。これまでに報告されているものとしては、血液およびリンパ組織中のセントラルメモリー T 細胞 (central memory T cell : T_{CM}) や、エフェクターメモリー T 細胞 (effector memory T cell : T_{EM})、濾胞性ヘルパー T 細胞 (follicular helper T cell : T_{FH})、ステムセルメモリー T 細胞 (stem cell memory T cell/T memory stem cell : T_{SCM})、制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg)、腸管内の Th17 細胞などがある。また、T 細胞以外にも、単球や、マクロファージ、樹状細胞、fibrocytes、中枢神経系のマクロ

Table 1 Characterization of SIVmac, SHIV, and HIV-1mt

Virus	Genes derived from HIV-1	Differences in gene structure compare to HIV-1	Pathogenesis	Control with ART	Use of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)	Examples of uses
SIVmac	none	including <i>vpX</i> excluding <i>vpU</i>	species dependent	yes	limited sensitivity	<ul style="list-style-type: none"> Analyses of viral reservoirs (ex. T_{FH} cells, T_{SCM} cells, etc.) Analysis of early viral reservoir establishment Shock and kill strategy (evaluation of LRAs (ex. HDACi, PKC activator, TLR agonist etc.)) AIDS vaccine strategies
SHIV	SHIV : <i>env</i> , <i>tat</i> , <i>rev</i> , <i>vpU</i> RT-SHIV : SIV or SHIV with RT gene	including <i>vpX</i>	species dependent	yes	SHIV : limited sensitivity RT-SHIV : sensitive	<ul style="list-style-type: none"> Evaluation of bnAbs Shock and kill strategy (ex. evaluation of combination of TLRagonist and bnAb PGT121) HSCT experiment AIDS vaccine strategies
HIV-1mt	all genes except <i>vif</i>	none	species dependent	no data (theoretically possible)	no data (theoretically sensitive)	no data

Reference : 30-33, 39, 40, 56, 61, 67, 76, 84-86, 98-101, 103, 104, 111,112, 120-122, 126-128.

ファージやアストロサイトなどがリザーバーとして報告されている^{51~58}。さらに、ウイルスリザーバーは脳や、脂肪組織、脾臓、肺、腎臓等の組織に広く分布していることが知られている^{59~65}。ヒトではこれらの組織を用いて解析を行うことは容易ではないため、感染霊長類モデルはリザーバー解析において重要な役割を担ってきている。以下、霊長類モデルを用いて行われたウイルスリザーバーに関する解析結果について紹介する。

近年、潜伏感染下におけるウイルスリザーバーとしてリンパ節 (lymph node : LN) の胚中心 (germinal center : GC) に存在する T_{FH} 細胞が注目されている。 T_{FH} 細胞は B 細胞の成熟と活性化、抗体産生を司るヘルパー T 細胞である。以前より、 T_{FH} 細胞は未治療の SIV 感染アカゲザルや HIV-1 感染者において主要なウイルス感染および複製の場となっていることが知られていた^{66~68}。一方、深澤らは、未治療下でウイルス血症が検出限界以下に維持される個体、いわゆるエリートコントローラー (elite controller : EC) SIV 感染アカゲザルを用いた解析において、1) SIV RNA⁺ 細胞の大部分が B 細胞濾胞内において観察されること、2) T_{FH} 細胞における cell-associated viral RNA の発現は T_{FH} 以外のメモリー $CD4^+$ T 細胞に比べ有意に高いこと、3) replication competent virus は T_{FH} 細胞においてのみ検出されること、4) B 細胞濾胞内には $CD8^+$ 細胞がわずしか存在しないことを明らかにした⁵⁶。これは、SIV 感染 T_{FH} 細胞が $CD8^+$ T 細胞を介する免疫応答から逃れることで、潜伏感染下における持続的なウイルス複製・保持の場となっていることを強く示唆している。興味深いことに、Banga らは、長期 ART 治療下の HIV-1 感染者においても、 T_{FH} 細胞で持続的なウイルス RNA 発現が見られることや replication competent virus が多く含まれていることを示した⁶⁹。これらの結果は、リザーバー細胞はこれまで考えられていた静止期メモリー $CD4^+$ T 細胞のようにウイルスを産生しないものだけではなく、 T_{FH} 細胞のように持続的にウイルスを産生する細胞も含まれることを示しており、他の研究においてもそれを支持する結果が報告されている⁷⁰。また、GC が潜伏感染下におけるウイルスの sanctuary になりうる要因として、 $CD8^+$ T 細胞との関連以外にも、1) 濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell : FDC) が感染性ウイルス粒子を長期間保持する能力を有していること^{71~76}、2) T_{FH} 細胞は HIV-1 に対して高い感受性を有していること^{77,78}、3) LN における ART 治療薬の濃度が末梢血に比べ低いこと⁷⁹、など複数の要因があげられている。

また、 T_{SCM} 細胞もウイルスリザーバーの 1 つであることが近年報告された。 T_{SCM} 細胞はナイーブ T 細胞マーカーを有するメモリー T 細胞で、自己複製能や長期生存能、幹細胞性を有し、他のメモリー T 細胞サブセットへの分

化が可能な細胞である^{80~82}。さらに、ヒトの T_{SCM} 細胞では CCR5 および CXCR4 を発現していることに加え、抗 HIV-1 増殖抑制因子である SAMHD1, TRIM5 α , および, APOBEC3G の発現が低いことが知られている⁵³。実際に、ART 治療下の HIV-1 感染者由来 T_{SCM} 細胞中に replication competent virus が存在していることが viral outgrowth assay によって示され、 T_{SCM} 細胞が潜伏感染下におけるリザーバーの 1 つであることが強く示唆された⁵³。興味深いことに、ART 治療期間が長くなるにつれ感染 $CD4^+$ T 細胞に占める T_{SCM} 細胞の割合が増加することが示されている^{53,54,83}。また、未治療の SIV 感染アカゲザルにおいても、 T_{SCM} 細胞へのウイルス感染が末梢血および LN の両方において認められている⁸⁴。さらに、Cartwright らは、ART 治療下の SIV 感染ザルを用いて、治療開始前後におけるプロウイルス DNA 陽性数を比較検討したところ、末梢血および LN の両方において T_{EM} 細胞では治療開始前に比べ著しい減少が見られたのに対し、 T_{SCM} 細胞や T_{CM} 細胞では有意な減少が生じていないことを示した⁸⁵。これらの結果は、長期生存能を有する T_{SCM} 細胞が ART 治療下におけるウイルスリザーバーの維持に寄与していることを示唆している。以上の結果は、HIV cure の実現に向けた治療法の開発を進める上で克服すべき重要な知見であると考えられる。

非ヒト霊長類モデルを用いた治癒戦略の評価

現在、機能的治癒 (functional cure) や完全治癒 (sterilizing cure) の実現に向け、さまざまな取組みが行われている。以下、霊長類モデルを用いて行われた HIV cure に向けた取組みについて紹介したい。

ウイルスリザーバーは感染後いつ形成されるのか、また早期の ART 治療開始によりそれらを抑制することはできるのかという疑問に対し、Whitney らは SIVmac251 感染アカゲザルを用いて、感染後に血漿ウイルス RNA が検出可能となるよりも早く SIV リザーバーが形成されていることを明らかにした⁸⁶。ウイルスを経直腸感染させた後、3, 7, 10, または、14 日目にそれぞれ ART 治療が開始された。3 日目に ART 治療が開始された個体では、血漿ウイルス RNA および末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell : PBMC) 中にプロウイルス DNA 陽性細胞の存在は認められなかったものの、LN および消化管粘膜でプロウイルス DNA 陽性細胞の存在が認められた。加えて、24 週間継続した ART 治療を中断すると、7 日目以降に ART 治療が開始された個体に比べると遅延が見られるものの、すべての個体でウイルスリバウンドが認められた。これらの結果は、早期の ART 治療開始によりリザーバーサイズを縮小させ、病態進行を遅らせる効果を示唆するヒトでの報告と一致する^{87,88}。しかしながら、生後 30 時間から ART 治療

を開始しても根治には至らなかったとして報告された“Mississippi Baby”の例もあるように⁸⁹⁾、感染後かなり早期に治療を開始しても ART 療法単独では根治を達成することは困難であると考えられる。

この状況を打破するため、現在、根治のための重要なアプローチの1つとして研究が進められているのが、Shock and Kill 療法である。Shock and Kill 療法は Latency Reversing Agent (LRA) で潜伏感染細胞を再活性化し、活性化した細胞は ART および宿主の免疫系で除去されるというコンセプトである^{90,91)}。治療に用いる LRA としては、HIV 活性化能が高くかつ細胞毒性は低いものが理想とされており、現在さまざまな LRA の開発が行われている。これまでの研究において、ポリノスタット、パノピノスタット、および、ロミデプシンなどのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (histone deacetylase inhibitor : HDACi) あるいはアルコール依存症の治療薬としても使用されるジスルフィラムによる HIV-1 感染者を対象とした臨床試験結果が報告されている。これによると、弱いながらも血漿ウイルス RNA や cell-associated viral RNA の発現上昇が観察されたが、リザーバーサイズの減少は認められていない^{92~97)}。同様の結果がポリノスタットを投与した ART 治療下 SIV 感染アカゲザルにおいても報告されている^{98,99)}。また、ロミデプシンを投与した ART 治療下 SIV 感染アカゲザルでは、CD4⁺ T 細胞でアセチル化ヒストンの有意な増加が観察されたが、ART 中断時におけるウイルスリバウンドに非投与個体との差は認められず、ヒトでの報告と同様にリザーバーサイズの縮減には至っていない¹⁰⁰⁾。さらに、ポリノスタットと protein kinase C (PKC) アクチベーターである ingenol-B の併用による効果が ART 治療下 SIV 感染アカゲザルで評価された。その結果、血漿ウイルス RNA は単剤投与を行った場合に比べより強く再活性化され、作用機序の異なる LRA を併用することにより LRA の効果が高まることが示唆された¹⁰¹⁾。一方、現在注目を集めている LRA の1つに Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) アゴニストがある。TLR7 アゴニストである GS-9620 は、形質細胞様樹状細胞からのインターフェロン (IFN)- α 産生を増加させることにより、抗ウイルス免疫を刺激することが明らかにされている。Tsai らは、この IFN 応答が HIV-1 感染者由来 CD4⁺ T 細胞に対する CD8⁺ T 細胞の細胞溶解活性を増加させることを報告した¹⁰²⁾。興味深いことに、TLR7 アゴニストである GS-986 または GS-9620 を投与した ART 治療下 SIV 感染アカゲザルでは、1) 一過的なウイルスリバウンド、2) PBMC, LN, および消化管由来リンパ球 (T, NK, および、B 細胞) の活性化、3) CD4⁺ T 細胞中のプロウイルス DNA 量の減少、が観察された。特に、LRA を投与された9頭中2頭では、ART 中断後も2年以上にわたり血漿ウイルス

RNA が検出されていない¹⁰³⁾。さらに、他の研究において、GS-9620 と広域中和抗体 (broadly neutralizing antibody : bnAb) の1つである PGT121 との併用は、SHIV 感染アカゲザルにおいて ART 中断後にウイルスリバウンドを起こす個体数を大幅に減少させた¹⁰⁴⁾。著者らは、GS-9620 が CD4⁺ T 細胞や NK 細胞の活性化および HIV-1 の再活性化を誘導し、一方 PGT121 がウイルス抗原を宿主免疫に認識されやすくすることでリザーバーサイズの縮減をもたらしたと考察している。これらの結果は、Shock and Kill 療法の実現可能性を示唆するものである。

世界で初めて実際に治癒が実現された例として、造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) による「ベルリン患者 (Berlin patient)」が知られている。この HIV-1 感染者は急性骨髄性白血病を発症したため、放射線全身照射と HIV 感染に抵抗性を示す CCR5 Δ 32 homozygote のドナーから HSCT を2回受けた。その結果、ART を中断してもウイルスリバウンドは起こらず^{105,106)}、さらに HIV-1 DNA や RNA は PBMC, 髄液, LN, または回腸末端部では検出されず、また replication competent virus も PBMC において検出されていない¹⁰⁷⁾。一方、野生型の CCR5 を有するドナーから骨髄移植を受けた2人の HIV-1 感染者では同様の結果は得られていない^{108,109)}。ベルリン患者の報告以降約10年にわたり同様の成功例は報告されてこなかったが、今年に入り Gupta らにより寛解に至った「ロンドン患者 (London Patient)」の臨床症例報告がなされた¹¹⁰⁾。この患者は、ホジキンリンパ腫治療のために、CCR5 Δ 32 homozygote のドナーから HSCT を受けた。その後、移植16カ月後に ART が中断されたがウイルスリバウンドは観察されていない。また、HIV-1 DNA は末梢血 CD4⁺ T リンパ球において検出されず、末梢血 CD4⁺ T リンパ球を用いた viral outgrowth assay においても再活性化可能なウイルスの存在は認められていない。これは「ベルリン患者」が例外ではなかったことを示している。Mavigner らは、これら治癒の達成における放射線全身照射や HSCT の寄与についての知見を得るために、SHIV 感染アカゲザルを用いた解析を行った¹¹¹⁾。ART 治療下 SHIV 感染ザルに放射線全身照射を行った後、ウイルス接種前に採取しておいた自家造血幹細胞を移植した。放射線全身照射により血中 CD4⁺ T 細胞の94~99%が排除され、HSCT の生着にも成功したことが観察されたが、ART 中断により3頭中2頭で速やかなウイルスリバウンドが観察された。また、ウイルスのリバウンドが見られなかった1頭については ART 中断2週間後に実験殺されたため、その後どのような経過を辿ったかは不明であるが、実験殺時の LN 中にウイルス DNA が検出されていることから治癒には至っていなかったと考えられている。この研究や他のブタオザルを用いた解析¹¹²⁾では

治療を再現することはできなかったが、霊長類モデルを用いることで HSCT などの評価が行えることを示し、今後の進展が期待される。

新たな HIV 感染霊長類モデルの構築

SHIV は HIV-1 由来の遺伝子を一部有しているが SIVmac を基に構築されているため、SHIV と HIV-1 の遺伝的距離は依然として遠く、免疫学的標的および薬物標的となる HIV-1 と SIV の相違は SIV/SHIV 感染霊長類モデルの有効性を制限している。この課題を克服することを目的に、2006 年に国内外の 2 つの研究グループにより、マカク属細胞で増殖可能な HIV-1 であるサル指向性 HIV-1 (macaque-tropic HIV-1 : HIV-1mt) が構築された。HIV-1mt は、極一部の SIVmac 由来の配列を有する HIV-1 である。Hatzioannou らは、マカク細胞における主要な抗 HIV-1 宿主因子である TRIM5 α および APOBEC3G による増殖抑制を回避するために、SIVmac239 由来の Gag-CA および *vif* を有する HIV-1mt を構築した¹¹³⁾。このウイルスは、配列の約 88% が HIV-1 由来であり、アカゲザルの末梢血リンパ球で増殖することができた。一方、この研究と並行して鎌田らは、Gag-CA 内のサイクロフィリン A (CypA) 結合ループ (α ヘリックス 4 と 5 の間のループ (L4/5)) の配列および *vif* を SIVmac239 由来の配列に組替えた HIV-1mt NL-DT5R を構築した¹¹⁴⁾。このウイルスは、配列の約 93% が HIV-1 由来であり、カニクイザル (*Macaca fascicularis*) 由来 T 細胞株やブタオザル由来の CD8-depleted PBMC で複製することができたが、アカゲザル由来 CD8-depleted PBMC ではほとんど増殖できないことが示された。さらに五十嵐らは、ブタオザルにおける NL-DT5R の増殖能を評価し、感染ザルが急性期に約 10^4 plasma viral RNA (vRNA) copies/mL のウイルス血症を呈することを明らかにした¹¹⁵⁾。そして、これらの知見をもとにマカク属サルでより効率的に複製できる HIV-1mt の構築を目指し、著者らを含めウイルスのさらなる改良が続けられている。

Hatzioannou らのグループは、ブタオザルと HIV-1mt との組み合わせに着目し研究を進めた。ブタオザルは HIV-1 増殖抑制因子である TRIM5 α を欠いているため^{116~119)}、彼らは Gag-CA を改変する必要がなく、*vif* と *env* のみを改変することで、ブタオザルで持続性ウイルス血症を誘導する CXCR4 (X4)-tropic HIV-1mt の構築に成功した¹²⁰⁾。さらに、SIV *vif* と配列の異なる 4 つの CCR5 (R5)-tropic HIV-1 Env を有する HIV-1mt を構築し、その混合ウイルスを CD8⁺ 細胞枯渇処理したブタオザルに感染させ個体間継代を実施した¹²¹⁾。その結果、感染急性期から抗 CD8 抗体の投与による CD8⁺ 細胞枯渇処理を行うことにより、ブタオザルにエイズ様症状を誘導することができるウイルスの獲得に成

功した。なお、エイズ様症状を呈した個体のうち一頭で、ヒトのエイズ期に共通して見られる、共受容体指向性の R5 から X4 へ変化が観察されている。また最近、これらのウイルス株から、同様に感染急性期からの CD8⁺ 細胞枯渇処理によりサルエイズを誘導できる分子クローン stHIV-A19 の構築に成功したことが報告された¹²²⁾。このモデルは、CTL のエピトープとなる *gag*, *pol*, *nef* などの領域が HIV-1 由来の配列であるため、治療ワクチン開発において有用なモデルになると期待されている。

一方、日本ではアカゲザルやブタオザルの入手が困難であること、またそれらに比べカニクイザルの入手が比較的容易であることもあり、著者らを含む国内のグループは本邦で利用可能なモデル構築を念頭に、カニクイザルと HIV-1mt の組み合わせに着目して研究を進めた。まず、カニクイザルにおけるウイルス増殖能を向上させるため、2 つの異なる手法を用いた。1 つは、適応的突然変異の誘導を目指し NL-DT5R をカニクイザル由来 T 細胞株で長期間培養を行うこと、もう 1 つは *vif* および Gag-CA の L4/5 に加えて α ヘリックス 6 と 7 の間のループ (L6/7) の配列を SIVmac239 由来の配列に組替えることである。そして、得られた各変異の機能的意義について評価が進められ^{123~125)}、Gag-CA 中に Q110D のアミノ酸置換を有していることでカニクイザルでより高い増殖能を示す X4-tropic HIV-1mt MN4R α -3 が構築された^{126,127)}。ところで、カニクイザル PBMC を用いた *in vitro* 感染実験において、われわれは効率の良いウイルス増殖が認められる「高感受性」個体とほとんどウイルス増殖が認められない「低感受性」個体が存在することを見出した。そのころ、マカク属サルの TRIM5 遺伝子には野生型アレル TRIM5 α のみではなく、CypA の翻訳領域がレトロトランスポゾンにより挿入された変異型アレル TRIMCyp が存在することが明らかとなっていた^{116~119)}。そこで、カニクイザルにおける TRIM5 遺伝子型と HIV-1mt 感受性との関連を調べたところ、TRIMCyp homozygote では TRIM5 α homozygote に比べ、①PBMC における HIV-1mt 増殖が顕著に向上すること、②*in vivo* での HIV-1mt 感染実験において急性期のウイルス血症が約 50 倍高くなることを見出した¹²⁷⁾。このことから、TRIM5 の遺伝的多型性がカニクイザルの HIV-1 感受性を規定していること、さらに TRIMCyp homozygote のカニクイザルを用いることで再現性よく HIV-1 高感受性の動物モデルを構築できることが示された。実際に、MN4R α -3 を感染させた TRIMCyp homozygote のカニクイザルは、いずれも急性期に $10^4 \sim 10^5$ vRNA copies/mL のウイルス血症を呈した。ところが、これらの感染個体ではセットポイントを示すことなく感染数カ月後には検出限界以下となった。そこで、HIV-1 の感染伝播に重要な R5 指向性を有する HIV-1mt を構築した¹²⁸⁾。こ

の R5-HIV-1mt をカニクイザルに接種したところ、急性期に HIV-1 感染者と同程度の高ウイルス血症を呈すものの、多くの個体では上述の X4-HIV-1mt での結果と同様にセットポイントを示すことなく検出限界以下に至った。したがって、共受容体の指向性は HIV-1mt の持続感染性を規定していないものと考えられた。これらの感染個体について解析を進めたところ、長期間（数カ月～数年）血漿ウイルス RNA が検出されない個体においても、CD8⁺ 細胞枯渇処理により速やかなウイルスリバウンドが見られたこと、および LN 内に replication competent virus が存在することを見出した。これらのことから、ウイルスは少なくとも CD8⁺ T 細胞による機能的制御を受け、その結果潜伏感染状態にあること、さらに免疫学的制御が解除されることでリバウンドが生じることが明らかとなった。興味深いことに、同じ R5-HIV-1mt 接種ザルでも個体によっては持続的なウイルス血症が生じることから、カニクイザルにおける HIV-1 持続感染性は TRIM5 とは異なる新たな宿主因子の個体差が背景にあるものと考えられる。また、R5-HIV-1mt 感染カニクイザルに関するその後の解析により、持続的な CD8⁺ 細胞枯渇処理を行った際 vRNA 発現は持続せず、ウイルス増殖と反比例するような中和活性の上昇が認められた。このことは、ウイルスの増殖制御に細胞性免疫および液性免疫の両方が寄与していることを示唆している。さらに、T_{FH} 細胞において cell-associated viral RNA の発現が認められ、SIV EC ザルや ART 治療下 HIV 感染者と同様に T_{FH} 細胞が HIV-1 リザーバーとして機能し、潜伏感染下におけるウイルス複製・保持の場となっていることが強く示唆された。

以上より、HIV-1mt 感染カニクイザルは長期潜伏感染するナチュラルコントローラー動物モデルとして、潜伏感染下におけるリザーバー細胞の詳細な動態把握や HIV-1 複製制御機構の解析に大きく寄与するとともに、Shock and kill 療法の実現に向けた LRA の評価など HIV-1 感染症の根治に向けた新規治療法の有効性や安全性の検証に有用なモデルとなると期待される。さらに、サルは長期にわたるフォローアップが可能であることから、EC 患者や新規治療法により機能的治癒が達成されたヒトのその後の経過を予測するモデルにもなりうるのではないかと考えている。

おわりに

非ヒト霊長類モデルは HIV-1 感染を再現できる貴重な *in vivo* モデルとして、HIV-1 の感染・維持機構や宿主側の生体防御機構の理解、ART 治療薬やワクチン開発といった治療・感染予防に関する研究など、これまでの HIV-1 研究において中心的な役割を担いその発展に大きく寄与してきた。その貢献もあり、HIV-1 感染症は現在慢性疾患の 1

つと呼べるまでに至ったが、ART 療法では HIV-1 感染症を根治に導くことはできないため、根治療法の開発が急がれている。根治療法の開発にあたっては、治療標的となる HIV-1 リザーバーについてさらに理解を深めることや、適切な動物モデルを用いた新規治療法の有効性や安全性の検証が不可欠である。非ヒト霊長類モデルは、血液やさまざまな生検組織を利用でき、さらにそれらを長期にわたりフォローアップ解析することが可能であることから、長期的視点に立った proof-of-concept study の有効性・安全性の評価ができる。さらに、新たに開発された HIV-1mt 感染霊長類モデルは、HIV-1 を対象とするワクチンや薬などのほぼすべての免疫学的標的および薬物標的を含んでいることに加え、カニクイザルを用いたモデルでは ART 非投与下で LRA 単独の機能評価が行えるなど、根治療法開発へ向けより適切な評価が可能になると考えられ、今後の HIV cure 実現に向けた歩みを早めることに繋がると期待される。

謝辞

明里ラボメンバー、および本総説執筆の機会を与えてくださった吉村和久先生に深謝いたします。

利益相反: 本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) LaBonte JA, Babcock GJ, Patel T, *et al* : Blockade of HIV-1 infection of New World monkey cells occurs primarily at the stage of virus entry. *J Exp Med* 196 : 431-445, 2002.
- 2) Shibata R, Sakai H, Kawamura M, *et al* : Early replication block of human immunodeficiency virus type 1 in monkey cells. *J Gen Virol* 76 : 2723-2730, 1995.
- 3) Hofmann W, Schubert D, LaBonte J, *et al* : Species-specific, postentry barriers to primate immunodeficiency virus infection. *J Virol* 73 : 10020-10028, 1999.
- 4) Agy MB, Frumkin LR, Corey L, *et al* : Infection of *Macaca nemestrina* by human immunodeficiency virus type-1. *Science* 257 : 103-106, 1992.
- 5) Agy MB, Schmidt A, Florey MJ, *et al* : Serial *in vivo* passage of HIV-1 infection in *Macaca nemestrina*. *Virology* 238 : 336-343, 1997.
- 6) Fultz PN, McClure HM, Swenson RB, *et al* : Persistent infection of chimpanzees with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus : a potential model for acquired immunodeficiency syndrome. *J Virol* 58 : 116-124, 1986.
- 7) Lusso P, Markham PD, Ranki A, *et al* : Cell-mediated immune response toward viral envelope and core antigens

- in gibbon apes (*Hylobates lar*) chronically infected with human immunodeficiency virus-1. *J Immunol* 141 : 2467–2473, 1988.
- 8) Alter HJ, Eichberg JW, Masur H, *et al* : Transmission of HTLV-III infection from human plasma to chimpanzees : an animal model for AIDS. *Science* 226 : 549–552, 1984.
 - 9) Fultz PN, Srinivasan A, Greene CR, *et al* : Superinfection of a chimpanzee with a second strain of human immunodeficiency virus. *J Virol* 61 : 4026–4029, 1987.
 - 10) Nara PL, Robey WG, Arthur LO, *et al* : Persistent infection of chimpanzees with human immunodeficiency virus : serological responses and properties of reisolated viruses. *J Virol* 61 : 3173–3180, 1987.
 - 11) Prince AM, Horowitz B, Baker L, *et al* : Failure of a human immunodeficiency virus (HIV) immune globulin to protect chimpanzees against experimental challenge with HIV. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 6944–6948, 1988.
 - 12) Fultz PN, Wei Q, Yue L : Rectal transmission of human immunodeficiency virus type 1 to chimpanzees. *J Infect Dis* 179 (Suppl 3) : S418–421, 1999.
 - 13) Fultz PN, Siegel RL, Brodie A, *et al* : Prolonged CD4⁺ lymphocytopenia and thrombocytopenia in a chimpanzee persistently infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 163 : 441–447, 1991.
 - 14) Novembre FJ, Saucier M, Anderson DC, *et al* : Development of AIDS in a chimpanzee infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 71 : 4086–4091, 1997.
 - 15) O’Neil SP, Novembre FJ, Hill AB, *et al* : Progressive infection in a subset of HIV-1-positive chimpanzees. *J Infect Dis* 182 : 1051–1062, 2000.
 - 16) Gardner MB, Luciw PA : Animal models of AIDS. *FASEB J* 3 : 2593–2606, 1989.
 - 17) Johnson BK, Stone GA, Godec MS, *et al* : Long-term observations of human immunodeficiency virus-infected chimpanzees. *AIDS Res Hum Retroviruses* 9 : 375–378, 1993.
 - 18) Cohen J : Animal studies. NIH to end chimp breeding for research. *Science* 316 : 1265, 2007.
 - 19) Keele BF, Jones JH, Terio KA, *et al* : Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz. *Nature* 460 : 515–519, 2009.
 - 20) Ohta Y, Masuda T, Tsujimoto H, *et al* : Isolation of simian immunodeficiency virus from African green monkeys and seroepidemiologic survey of the virus in various non-human primates. *Int J Cancer* 41 : 115–122, 1988.
 - 21) Kraus G, Werner A, Baier M, *et al* : Isolation of human immunodeficiency virus-related simian immunodeficiency viruses from African green monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 2892–2896, 1989.
 - 22) Chahroudi A, Bosinger SE, Vanderford TH, *et al* : Natural SIV hosts : showing AIDS the door. *Science* 335 : 1188–1193, 2012.
 - 23) Daniel MD, Letvin NL, King NW, *et al* : Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. *Science* 228 : 1201–1204, 1985.
 - 24) Letvin NL, Daniel MD, Sehgal PK, *et al* : Induction of AIDS-like disease in macaque monkeys with T-cell tropic retrovirus STLV-III. *Science* 230 : 71–73, 1985.
 - 25) Naidu YM, Kestler HW, 3rd, Li Y, *et al* : Characterization of infectious molecular clones of simian immunodeficiency virus (SIVmac) and human immunodeficiency virus type 2 : persistent infection of rhesus monkeys with molecularly cloned SIVmac. *J Virol* 62 : 4691–4696, 1988.
 - 26) Kestler H, Kodama T, Ringler D, *et al* : Induction of AIDS in rhesus monkeys by molecularly cloned simian immunodeficiency virus. *Science* 248 : 1109–1112, 1990.
 - 27) Gardner MB : The history of simian AIDS. *J Med Primatol* 25 : 148–157, 1996.
 - 28) Kestler HW, 3rd, Ringler DJ, Mori K, *et al* : Importance of the *nef* gene for maintenance of high virus loads and for development of AIDS. *Cell* 65 : 651–662, 1991.
 - 29) Daniel MD, Kirchhoff F, Czajak SC, *et al* : Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the *nef* gene. *Science* 258 : 1938–1941, 1992.
 - 30) Hatzioannou T, Evans DT : Animal models for HIV/AIDS research. *Nat Rev Microbiol* 10 : 852–867, 2012.
 - 31) Evans DT, Silvestri G : Nonhuman primate models in AIDS research. *Curr Opin HIV AIDS* 8 : 255–261, 2013.
 - 32) Policicchio BB, Pandrea I, Apetrei C : Animal models for HIV cure research. *Front Immunol* 7 : 12, 2016.
 - 33) Nixon CC, Mavigner M, Silvestri G, *et al* : *In vivo* models of human immunodeficiency virus persistence and cure strategies. *J Infect Dis* 215 : S142–S151, 2017.
 - 34) Shibata R, Kawamura M, Sakai H, *et al* : Generation of a chimeric human and simian immunodeficiency virus infectious to monkey peripheral blood mononuclear cells. *J Virol* 65 : 3514–3520, 1991.
 - 35) Shibata R, Adachi A : SIV/HIV recombinants and their use in studying biological properties. *AIDS Res Hum Retroviruses* 8 : 403–409, 1992.
 - 36) Reimann KA, Li JT, Veazey R, *et al* : A chimeric simian/

- human immunodeficiency virus expressing a primary patient human immunodeficiency virus type 1 isolate env causes an AIDS-like disease after *in vivo* passage in rhesus monkeys. *J Virol* 70 : 6922–6928, 1996.
- 37) Feinberg MB, Moore JP : AIDS vaccine models : challenging challenge viruses. *Nat Med* 8 : 207–210, 2002.
- 38) Nishimura Y, Shingai M, Willey R, *et al* : Generation of the pathogenic R5-tropic simian/human immunodeficiency virus SHIVAD 8 by serial passaging in rhesus macaques. *J Virol* 84 : 4769–4781, 2010.
- 39) Del Prete GQ, Lifson JD, Keele BF : Nonhuman primate models for the evaluation of HIV-1 preventive vaccine strategies : model parameter considerations and consequences. *Curr Opin HIV AIDS* 11 : 546–554, 2016.
- 40) Chen Z : Monkey models and HIV vaccine research. *Adv Exp Med Biol* 1075 : 97–124, 2018.
- 41) Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, *et al* : Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 418 : 646–650, 2002.
- 42) Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, *et al* : The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 427 : 848–853, 2004.
- 43) Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD : Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451 : 425–430, 2008.
- 44) Van Damme N, Goff D, Katsura C, *et al* : The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is down-regulated from the cell surface by the viral Vpu protein. *Cell Host Microbe* 3 : 245–252, 2008.
- 45) Saito A, Akari H : Macaque-tropic human immunodeficiency virus type 1 : breaking out of the host restriction factors. *Front Microbiol* 4 : 187, 2013.
- 46) Chun TW, Carruth L, Finzi D, *et al* : Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 387 : 183–188, 1997.
- 47) Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, *et al* : Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 13193–13197, 1997.
- 48) Finzi D, Hermankova M, Pierson T, *et al* : Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 278 : 1295–1300, 1997.
- 49) Chun TW, Davey RT, Jr., Engel D, *et al* : Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 401 : 874–875, 1999.
- 50) Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, *et al* : Latent infection of CD4⁺ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 5 : 512–517, 1999.
- 51) Chomont N, El-Far M, Ancuta P, *et al* : HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 15 : 893–900, 2009.
- 52) Yukl SA, Shergill AK, Ho T, *et al* : The distribution of HIV DNA and RNA in cell subsets differs in gut and blood of HIV-positive patients on ART : implications for viral persistence. *J Infect Dis* 208 : 1212–1220, 2013.
- 53) Buzon MJ, Sun H, Li C, *et al* : HIV-1 persistence in CD4⁺ T cells with stem cell-like properties. *Nat Med* 20 : 139–142, 2014.
- 54) Jaafoura S, de Goer de Herve MG, Hernandez-Vargas EA, *et al* : Progressive contraction of the latent HIV reservoir around a core of less-differentiated CD4⁺ memory T Cells. *Nat Commun* 5 : 5407, 2014.
- 55) Bednar MM, Sturdevant CB, Tompkins LA, *et al* : Compartmentalization, viral evolution, and viral latency of HIV in the CNS. *Curr HIV/AIDS Rep* 12 : 262–271, 2015.
- 56) Fukazawa Y, Lum R, Okoye AA, *et al* : B cell follicle sanctuary permits persistent productive simian immunodeficiency virus infection in elite controllers. *Nat Med* 21 : 132–139, 2015.
- 57) Hashimoto M, Nasser H, Bhuyan F, *et al* : Fibrocytes differ from macrophages but can be infected with HIV-1. *J Immunol* 195 : 4341–4350, 2015.
- 58) Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A : Are T cells the only HIV-1 reservoir ?. *Retrovirology* 13 : 86, 2016.
- 59) Clements JE, Li M, Gama L, *et al* : The central nervous system is a viral reservoir in simian immunodeficiency virus-infected macaques on combined antiretroviral therapy : a model for human immunodeficiency virus patients on highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 11 : 180–189, 2005.
- 60) North TW, Higgins J, Deere JD, *et al* : Viral sanctuaries during highly active antiretroviral therapy in a nonhuman primate model for AIDS. *J Virol* 84 : 2913–2922, 2010.
- 61) Zink MC, Brice AK, Kelly KM, *et al* : Simian immunodeficiency virus-infected macaques treated with highly active antiretroviral therapy have reduced central nervous system viral replication and inflammation but persistence of viral DNA. *J Infect Dis* 202 : 161–170, 2010.
- 62) Kline C, Ndjomou J, Franks T, *et al* : Persistence of viral reservoirs in multiple tissues after antiretroviral therapy suppression in a macaque RT-SHIV model. *PLoS One* 8 : e84275, 2013.

- 63) Damouche A, Lazure T, Avettand-Fenoel V, *et al* : Adipose tissue is a neglected viral reservoir and an inflammatory site during chronic HIV and SIV infection. *PLoS Pathog* 11 : e1005153, 2015.
- 64) Avettand-Fenoel V, Hocqueloux L, Ghosn J, *et al* : Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 29 : 859–880, 2016.
- 65) Couturier J, Lewis DE : HIV persistence in adipose tissue reservoirs. *Curr HIV/AIDS Rep* 15 : 60–71, 2018.
- 66) Lindqvist M, van Lunzen J, Soghoian DZ, *et al* : Expansion of HIV-specific T follicular helper cells in chronic HIV infection. *J Clin Invest* 122 : 3271–3280, 2012.
- 67) Petrovas C, Yamamoto T, Gerner MY, *et al* : CD4 T follicular helper cell dynamics during SIV infection. *J Clin Invest* 122 : 3281–3294, 2012.
- 68) Perreau M, Savoye AL, De Crignis E, *et al* : Follicular helper T cells serve as the major CD4 T cell compartment for HIV-1 infection, replication, and production. *J Exp Med* 210 : 143–156, 2013.
- 69) Banga R, Procopio FA, Noto A, *et al* : PD-1⁺ and follicular helper T cells are responsible for persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *Nat Med* 22 : 754–761, 2016.
- 70) Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, *et al* : Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature* 530 : 51–56, 2016.
- 71) Heath SL, Tew JG, Tew JG, *et al* : Follicular dendritic cells and human immunodeficiency virus infectivity. *Nature* 377 : 740–744, 1995.
- 72) Haase AT, Henry K, Zupancic M, *et al* : Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science* 274 : 985–989, 1996.
- 73) Smith BA, Gartner S, Liu Y, *et al* : Persistence of infectious HIV on follicular dendritic cells. *J Immunol* 166 : 690–696, 2001.
- 74) Smith-Franklin BA, Keele BF, Tew JG, *et al* : Follicular dendritic cells and the persistence of HIV infectivity : the role of antibodies and Fcγ receptors. *J Immunol* 168 : 2408–2414, 2002.
- 75) Thacker TC, Zhou X, Estes JD, *et al* : Follicular dendritic cells and human immunodeficiency virus type 1 transcription in CD4⁺ T cells. *J Virol* 83 : 150–158, 2009.
- 76) Dave RS, Jain P, Byrareddy SN : Follicular dendritic cells of lymph nodes as human immunodeficiency virus/simian immunodeficiency virus reservoirs and insights on cervical lymph node. *Front Immunol* 9 : 805, 2018.
- 77) Allam A, Majji S, Peachman K, *et al* : T_{FH} cells accumulate in mucosal tissues of humanized-DRAG mice and are highly permissive to HIV-1. *Sci Rep* 5 : 10443, 2015.
- 78) Kohler SL, Pham MN, Folkvord JM, *et al* : Germinal center T follicular helper cells are highly permissive to HIV-1 and alter their phenotype during virus replication. *J Immunol* 196 : 2711–2722, 2016.
- 79) Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, *et al* : Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : 2307–2312, 2014.
- 80) Gattinoni L, Lugli E, Ji Y, *et al* : A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med* 17 : 1290–1297, 2011.
- 81) Cieri N, Camisa B, Cocchiarella F, *et al* : IL-7 and IL-15 instruct the generation of human memory stem T cells from naive precursors. *Blood* 121 : 573–584, 2013.
- 82) Lugli E, Dominguez MH, Gattinoni L, *et al* : Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest* 123 : 594–599, 2013.
- 83) Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, *et al* : Long-term antiretroviral treatment initiated at primary HIV-1 infection affects the size, composition, and decay kinetics of the reservoir of HIV-1-infected CD4 T cells. *J Virol* 88 : 10056–10065, 2014.
- 84) Cartwright EK, McGary CS, Cervasi B, *et al* : Divergent CD4⁺ T memory stem cell dynamics in pathogenic and nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections. *J Immunol* 192 : 4666–4673, 2014.
- 85) Cartwright EK, Palesch D, Mavigner M, *et al* : Initiation of antiretroviral therapy restores CD4⁺ T memory stem cell homeostasis in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Virol* 90 : 6699–6708, 2016.
- 86) Whitney JB, Hill AL, Sanisetty S, *et al* : Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature* 512 : 74–77, 2014.
- 87) Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, *et al* : Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One* 7 : e33948, 2012.
- 88) Ananworanich J, Chomont N, Eller LA, *et al* : HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early ART. *EBioMedicine* 11 : 68–72, 2016.
- 89) Luzuriaga K, Gay H, Ziemiak C, *et al* : Viremic relapse

- after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med* 372 : 786–788, 2015.
- 90) Deeks SG : HIV : Shock and kill. *Nature* 487 : 439–440, 2012.
- 91) Margolis DM, Garcia JV, Hazuda DJ, *et al* : Latency reversal and viral clearance to cure HIV-1. *Science* 353 : aaf6517, 2016.
- 92) Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, *et al* : Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 487 : 482–485, 2012.
- 93) Elliott JH, Wightman F, Solomon A, *et al* : Activation of HIV transcription with short-course vorinostat in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 10 : e1004473, 2014.
- 94) Rasmussen TA, Tolstrup M, Brinkmann CR, *et al* : Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy : a phase 1/2, single group, clinical trial. *Lancet HIV* 1 : e13–21, 2014.
- 95) Sogaard OS, Graversen ME, Leth S, *et al* : The depsipeptide romidepsin reverses HIV-1 latency *in vivo*. *PLoS Pathog* 11 : e1005142, 2015.
- 96) Wei DG, Chiang V, Fyne E, *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.
- 97) Elliott JH, McMahon JH, Chang CC, *et al* : Short-term administration of disulfiram for reversal of latent HIV infection : a phase 2 dose-escalation study. *Lancet HIV* 2 : e520–529, 2015.
- 98) Del Prete GQ, Shoemaker R, Oswald K, *et al* : Effect of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) administration on the residual virus pool in a model of combination antiretroviral therapy-mediated suppression in SIVmac239-infected Indian rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 58 : 6790–6806, 2014.
- 99) Ling B, Piatak M, Jr., Rogers L, *et al* : Effects of treatment with suppressive combination antiretroviral drug therapy and the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid ; (SAHA) on SIV-infected Chinese rhesus macaques. *PLoS One* 9 : e102795, 2014.
- 100) Del Prete GQ, Oswald K, Lara A, *et al* : Elevated plasma viral loads in romidepsin-treated simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques on suppressive combination antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 60 : 1560–1572, 2015.
- 101) Gama L, Abreu CM, Shirk EN, *et al* : Reactivation of simian immunodeficiency virus reservoirs in the brain of virally suppressed macaques. *AIDS* 31 : 5–14, 2017.
- 102) Tsai A, Irrinki A, Kaur J, *et al* : Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 induces HIV expression and HIV-specific immunity in cells from HIV-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *J Virol* 91 : e02166-16, 2017.
- 103) Lim SY, Osuna CE, Hraber PT, *et al* : TLR7 agonists induce transient viremia and reduce the viral reservoir in SIV-infected rhesus macaques on antiretroviral therapy. *Sci Transl Med* 10 : eaao4521, 2018.
- 104) Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, *et al* : Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. *Nature* 563 : 360–364, 2018.
- 105) Hutter G, Nowak D, Mossner M, *et al* : Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360 : 692–698, 2009.
- 106) Allers K, Hutter G, Hofmann J, *et al* : Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* 117 : 2791–2799, 2011.
- 107) Yukl SA, Boritz E, Busch M, *et al* : Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions : a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 9 : e1003347, 2013.
- 108) Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, *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.
- 109) Henrich TJ, Hanhauser E, Harrison LJ, *et al* : CCR5-Δ32 heterozygosity, HIV-1 reservoir size, and lymphocyte activation in individuals receiving long-term suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 213 : 766–770, 2016.
- 110) Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, *et al* : HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 568 : 244–248, 2019.
- 111) Mavigner M, Watkins B, Lawson B, *et al* : Persistence of virus reservoirs in ART-treated SHIV-infected rhesus macaques after autologous hematopoietic stem cell transplant. *PLoS Pathog* 10 : e1004406, 2014.
- 112) Younan PM, Polacino P, Kowalski JP, *et al* : Combinatorial hematopoietic stem cell transplantation and vaccination reduces viral pathogenesis following SHIV89.6P-challenge. *Gene Ther* 22 : 1007–1012, 2015.
- 113) Hatziioannou T, Princiotta M, Piatak M, Jr., *et al* : Generation of simian-tropic HIV-1 by restriction factor evasion.

- Science 314 : 95, 2006.
- 114) Kamada K, Igarashi T, Martin MA, *et al* : Generation of HIV-1 derivatives that productively infect macaque monkey lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 16959–16964, 2006.
- 115) Igarashi T, Iyengar R, Byrum RA, *et al* : Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques. *J Virol* 81 : 11549–11552, 2007.
- 116) Liao CH, Kuang YQ, Liu HL, *et al* : A novel fusion gene, TRIM5-Cyclophilin A in the pig-tailed macaque determines its susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS* 21 (Suppl 8) : S19–26, 2007.
- 117) Virgen CA, Kratovac Z, Bieniasz PD, *et al* : Independent genesis of chimeric TRIM5-cyclophilin proteins in two primate species. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3563–3568, 2008.
- 118) Brennan G, Kozyrev Y, Hu SL : TRIMCyp expression in Old World primates *Macaca nemestrina* and *Macaca fascicularis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3569–3574, 2008.
- 119) Newman RM, Hall L, Kirmaier A, *et al* : Evolution of a TRIM5-CypA splice isoform in Old World monkeys. *PLoS Pathog* 4 : e1000003, 2008.
- 120) Hatzioannou T, Ambrose Z, Chung NP, *et al* : A macaque model of HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 4425–4429, 2009.
- 121) Hatzioannou T, Del Prete GQ, Keele BF, *et al* : HIV-1-induced AIDS in monkeys. *Science* 344 : 1401–1405, 2014.
- 122) Schmidt F, Keele BF, Del Prete GQ, *et al* : Derivation of simian tropic HIV-1 infectious clone reveals virus adaptation to a new host. *Proc Natl Acad Sci USA* 116 : 10504–10509, 2019.
- 123) Kuroishi A, Saito A, Shingai Y, *et al* : Modification of a loop sequence between α -helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) *vif* and CA α -helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells. *Retrovirology* 6 : 70, 2009.
- 124) Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, *et al* : Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes Infect* 13 : 58–64, 2011.
- 125) Nomaguchi M, Doi N, Fujiwara S, *et al* : Systemic biological analysis of the mutations in two distinct HIV-1mt genomes occurred during replication in macaque cells. *Microbes Infect* 15 : 319–328, 2013.
- 126) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, *et al* : Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. *J Virol* 87 : 11447–11461, 2013.
- 127) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, *et al* : 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.
- 128) 関洋平, 齊藤暁, 佐藤賢文ら : カニクイザルにおける HIV-1mt 長期潜伏感染の解析. 第 31 回日本エイズ学会学術集会, 2017.