

## 第22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

効果的な HIV ワクチン開発に向けたサルエイズモデルにおける  
宿主適応免疫反応に関する研究Analysis of Adaptive Immune Responses in Macaque AIDS Model for  
the Development of an Effective HIV Vaccine

石 井 洋

Hiroshi ISHII

国立感染症研究所エイズ研究センター

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

日本エイズ学会誌 24: 54-62, 2022

## はじめに

いまだ世界規模での感染流行を続ける HIV 感染症を制御するためには、効果的な予防ワクチンの開発や根治療法の新出が重要な戦略である。宿主免疫反応による自然寛解がほとんど存在せず慢性持続感染を呈する HIV の免疫反応による制御には、個体レベルでのウイルス複製増殖動態と宿主免疫反応によるウイルス制御機序を解明することが重要となる。筆者は、宿主免疫反応と HIV 複製増殖との相互作用を理解し、ワクチン等の免疫療法へ応用することを目的として、サル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルエイズモデルを用いた解析を進めてきた。本稿では、筆者がこれまでに行ってきた研究の成果と HIV 感染症制御に向けた今後の展望について紹介する。

1. エピトープ特異的 T 細胞反応の誘導および  
ウイルス逃避機序に関する研究

CD8 陽性 T 細胞反応は、HIV 複製抑制において主要な役割を果たすことが知られている<sup>1)</sup>。個体内で誘導される抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応は、CD8 陽性 T 細胞への抗原提示を担う主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I の遺伝子多型により規定されており、HIV 感染者および SIV 感染サルにおける解析から、MHC クラス I 遺伝子多型が HIV・SIV 病態進行に影響することが報告されている<sup>2)</sup>。筆者が所属する国立感染症研究所エイズ研究センターでは、MHC クラス I 遺伝子をハプロタイプレベルで共有する独自のサル群を構築し、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の解析および SIV 複製制御機序の解明研究を進めてき

た<sup>3)</sup>。中でも、MHC クラス I ハプロタイプ 90-120-Ia 共有群は、SIV Gag を標的とした抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞がドミナントに誘導され、SIV 感染後の血中ウイルス量が低値を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。このように個体レベルで効果的なウイルス複製制御を示す免疫反応を解析することは、ワクチン等によって誘導すべき免疫反応を明らかにするための一助となると考えられる。

筆者らは、抗原デリバリーツールとしてセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いたワクチン開発研究を行っている<sup>5-7)</sup>。先行研究において、MHC クラス I ハプロタイプ 90-120-Ia に拘束される複数の CD8 陽性 T 細胞エピトープが同定され、これらのエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が SIV 複製制御に寄与していることが示唆されている<sup>8-10)</sup>。筆者は、これら同定されたエピトープのうち、Gag に存在する 2 つのエピトープ (Gag<sub>206-216</sub> および Gag<sub>241-249</sub>) をそれぞれ発現するプラスミド DNA・SeV ベクターを構築し (図 1)、アカゲザルを用いたワクチン接種および SIV 経静脈感染実験を行った<sup>11)</sup>。

非ワクチン接種群および 2 つのエピトープをともに含む Gag 発現ワクチンを接種した群では、SIV 感染後に Gag<sub>206-216</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応と Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が同程度誘導されたのに対し、Gag<sub>202-216</sub>-EGFP ワクチン接種群では Gag<sub>206-216</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が、Gag<sub>236-250</sub>-EGFP ワクチン接種群では Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応が優位に誘導され、ワクチン抗原に含まれないエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の誘導は非ワクチン接種群よりも低レベルであることを明らかにした (図 2)。これらの結果は、ワクチンによって抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応を選択的に誘導することが、ウイルス感染後に誘導される抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の優位性にも影響を及ぼすことを表している。また、ワクチ

著者連絡先：石井 洋 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1  
国立感染症研究所エイズ研究センター)

2022 年 3 月 17 日受付

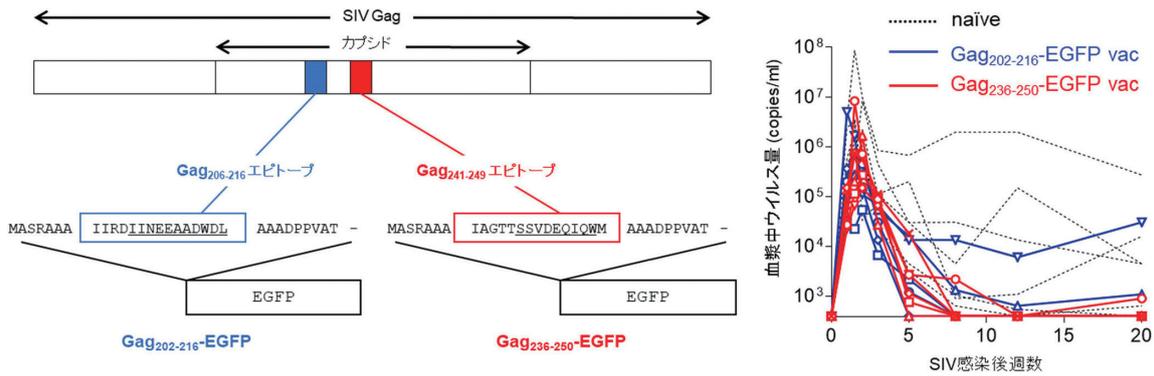
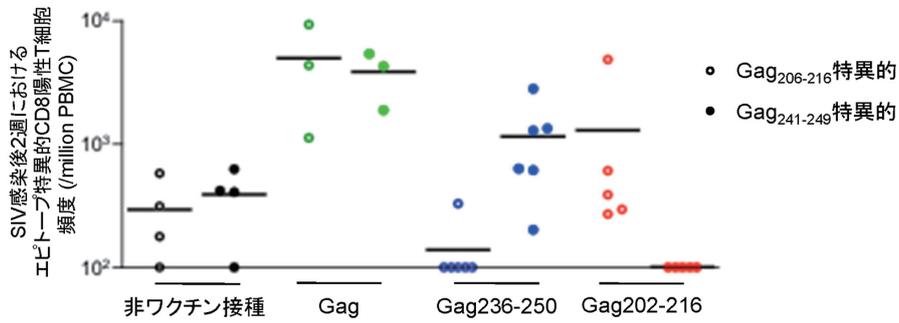


図 1 SIV 単独エピトープ発現ワクチンの抗原シエーマ図 (文献 11)



ワクチン	サルID	アミノ酸置換 (wk 5)		ワクチン	サルID	アミノ酸置換 (wk 5)	
		Gag <sub>206-216</sub>	Gag <sub>241-249</sub>			Gag <sub>206-216</sub>	Gag <sub>241-249</sub>
なし	I-1	none	none	Gag <sub>236-250</sub>	III-1	none	none
	I-2	none	none		III-2	none	none
	I-3	none	none		III-3	none	none
	I-4	none	none		III-4	none	none
	I-5	none	none		III-5	L216F	none
	I-6	none	none		III-6	none	none
Gag	II-1	L216S	none	Gag <sub>202-216</sub>	IV-1	L216S	none
	II-2	L216S	none		IV-2	L216S	none
	II-3	L216S	none		IV-3	L216S	none
	II-4	L216S	none		IV-4	L216S	none
	II-5	L216S	none		IV-5	L216S	none

図 2 エピトープ発現ワクチン接種が SIV 感染後の CD8 陽性 T 細胞反応および逃避変異蓄積に及ぼす影響 (文献 11)

ンによって Gag<sub>206-216</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応を誘導した個体では Gag<sub>206-216</sub> エピトープ内の逃避変異が SIV 感染後早期に蓄積すること、Gag<sub>206-216</sub> 逃避変異を有する個体では SIV 感染亜急性期 (感染後 3~5 週) における血中ウイルス量の減少率が低下することを明らかにした (図 2)。これらの結果は、ワクチン抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞と非ワクチン抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞が協調的にウイルス複製抑制に働いていることを示唆し、T 細胞誘導型 HIV ワクチン開発におけるワクチン抗原選択の重要性を示した。

慢性持続感染を呈し個体内での変異蓄積・多様性が大きい HIV の T 細胞による制御戦略を確立するためには、ウ

イルス変異が CD8 陽性 T 細胞反応の誘導やウイルス感染細胞の認識に及ぼす影響を明らかにする必要がある。前述した Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応は、MHC クラス I ハプロタイプ 90-120-Ia 共有サル個体における SIV 複製制御に主要な役割を果たしていることが示唆されるが、慢性的なウイルス複製増殖の結果、Gag<sub>241-249</sub> エピトープ領域内に複数の逃避変異が蓄積することが報告されている<sup>8,9,12</sup>。筆者は、これらの逃避変異の CD8 陽性 T 細胞からの逃避機序を明らかにするため、Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞クローンからの T 細胞受容体 (TCR) の同定および TCR 再構成による機能評価を行った<sup>13</sup>。TCR を欠損した TG40/

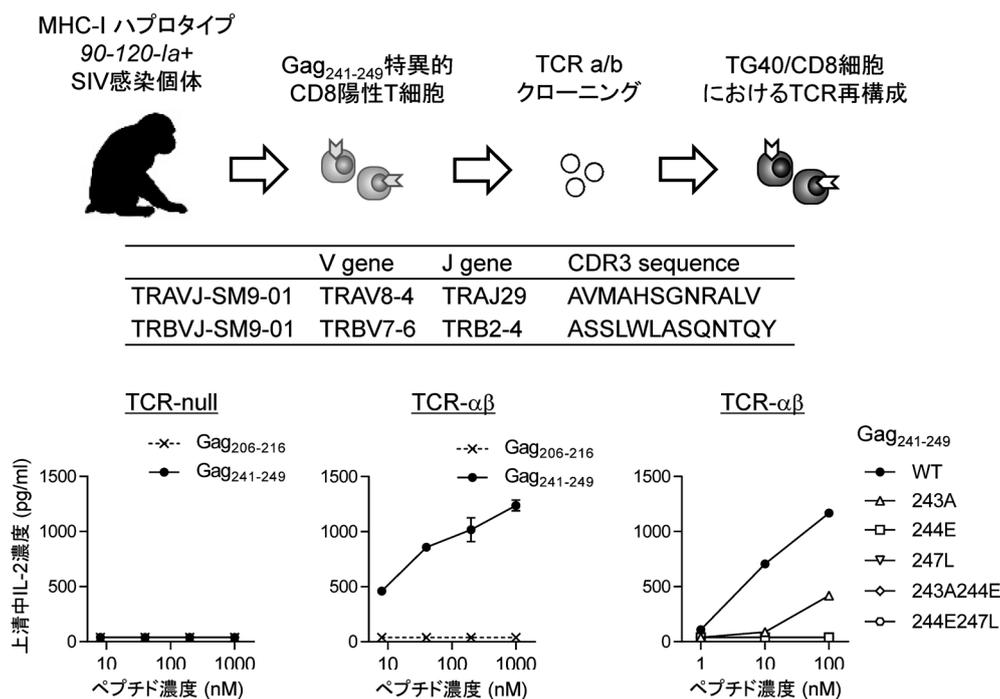


図 3 Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CD8 陽性 T 細胞からの TCR 再構成 (文献 13)

CD8 細胞上において同定した TCR を再構成した結果, Gag<sub>241-249</sub> ペプチド刺激特異的な TCR シグナル (マウス IL-2 産生) が確認されたとともに, SIV 感染サルにおいて報告されている Gag<sub>241-249</sub> エピトープ内の複数の逃避変異が TCR シグナルを顕著に減弱させることを明らかにした (図 3)。

これらの逃避変異が CD8 陽性 T 細胞による認識から逃れる機序を明らかにするため, Gag<sub>241-249</sub> エピトープの抗原提示を担う Mamu-A1\*065:01 を発現させた細胞を用いて, ペプチドと MHC クラス I 分子との結合能を評価した。その結果, 243A/247L 変異がペプチドと MHC クラス I との結合能を低下させるのに対し, 244E 変異はペプチドと MHC クラス I との結合能には影響を及ぼさないことを明らかにし, 244E 変異が TCR による認識から逃れることで CD8 陽性 T 細胞反応から逃避していることを示した (図 4)。分子動力学法によるペプチド/MHC クラス I/TCR 複合体の立体構造予測においても, D244 が MHC クラス I 側ではなく TCR 側に位置することを示しており, 変異による CD8 陽性 T 細胞からの逃避機序を分子レベルでも明らかにした。SIV Gag<sub>241-249</sub> エピトープは, HIV 感染者においてウイルス複製抑制に有効と報告されている HLA-B57 拘束性 TW10 (Gag<sub>240-249</sub>) エピトープと同等の位置に存在しており<sup>14)</sup>, このような有効な CD8 陽性 T 細胞反応からのウイルス逃避機序を明らかにすることは, T 細胞反応による HIV・SIV 制御機序を解明する一助になると考えられる。

## 2. ウイルス複製抑制に効果的な T 細胞反応の選択的誘導に関する研究

HIV 感染者体内ではさまざまなウイルス抗原を標的とした多様な CD8 陽性 T 細胞反応が誘導されており, 免疫優位性によって互いに制御し合っている。おのおのの抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞のウイルス複製抑制能は, 標的抗原の特異性や細胞のエフェクター機能によって異なることから, 有効な T 細胞誘導型 HIV ワクチン開発のためには, HIV 複製抑制に効果的な T 細胞反応を選択的に誘導することが重要な戦略となる。HIV 複製抑制に効果的な抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の同定を目的として, HIV 感染者における T 細胞反応とウイルス制御との関連性が解析されているが<sup>15,16)</sup>, 主に末梢血中における T 細胞反応の解析であり, HIV 複製増殖の主要な場であるリンパ組織における T 細胞反応についてはほとんど解析が進められていない。筆者は, リンパ節におけるウイルス増殖と多様な抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応との関連性を明らかにするため, SIV 感染サル由来リンパ節における SIV 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応を網羅的に解析した<sup>17)</sup>。

さまざまな MHC クラス I ハプロタイプを有する SIV 感染サル 20 頭からリンパ節を採取し, リンパ球中の SIV 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度および T 細胞メモリーフェノタイプを網羅的に解析した結果, Gag タンパク質の N 末半分 (Gag-N) に特異的な CD8 陽性 CD95 陽性 (セン

トラルメモリー) CD8 陽性 T 細胞の頻度が血中ウイルス量と有意に逆相関するのに対し, Env タンパク質の N 末半分 (Env-N) に特異的な CD28 陰性 CD95 陽性 (エフェクターメモリー) CD8 陽性 T 細胞の頻度が血中ウイルス量と有意に正相関することを明らかにした。また, リンパ節におけるウイルス増殖を免疫組織化学的に解析した結果, リンパ節において SIV p27 抗原が検出された個体では Env-N 特異的なエフェクターメモリー CD8 陽性 T 細胞の頻度が有意に高く, Gag-N 特異的なセントラルメモリー CD8 陽性 T 細胞の頻度が有意に低いことを見出した (図 5)。これらの

結果は, Gag 特異的な CD8 陽性 T 細胞反応がリンパ節における SIV 複製制御への寄与が大きいことを示すとともに, Env 特異的な CD8 陽性 T 細胞がリンパ節内におけるウイルス増殖量に比例して誘導されていることから SIV 複製抑制能が小さいことを示唆し, 有効な T 細胞誘導型 HIV ワクチン開発のための標的抗原の選択に向けた重要な知見であると考えられる。

T 細胞誘導を目的としたワクチンでは, 細胞における効率的な抗原発現などから抗原デリバリーツールとしてウイルスベクターが用いられるが, 抗原発現ウイルスベクター

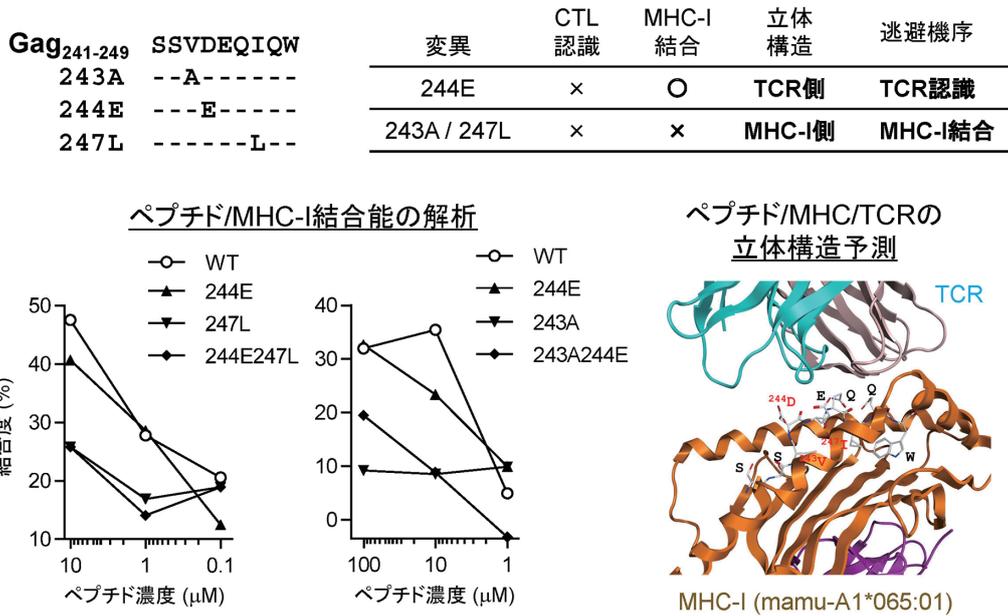


図 4 Gag<sub>241-249</sub> エピトープ内の変異による CD8 陽性 T 細胞逃避機序 (文献 13)

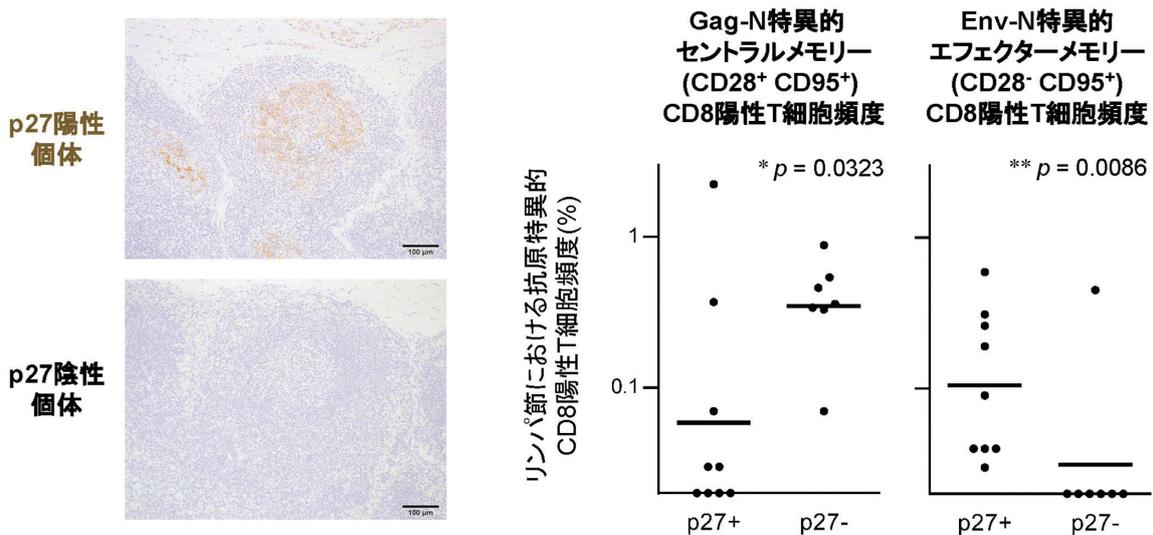


図 5 リンパ節における SIV 抗原検出と抗原特異的な T 細胞反応 (文献 17)

の接種後には抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞のみならず、抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞も誘導される。CD4 陽性 T 細胞反応は CD8 陽性 T 細胞反応や B 細胞反応の誘導を補助する一方で、HIV 感染症においては CD4 陽性 T 細胞がウイルス感染の主要な標的であることに加え、HIV は HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞に優先的に感染することが報告されている<sup>18)</sup>。筆者らのサルモデルを用いた先行研究においても、SIV Gag 発現 SeV ベクター接種後に誘導されていた SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞が SIV 感染後早期に枯渇し、感染急性期におけるウイルス複製増悪につながることを示唆した<sup>19)</sup>。前述したエピトープ発現ワクチン接種実験では、ワクチン接種による SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の誘導なしに SIV 複製制御に至っていることから<sup>11,12)</sup>、ウイルスベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞反応が効率的なワクチン抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の誘導にも寄与し得ると考えられる。これらの結果から、ウイルスベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞反応による補助の元、HIV 複製増悪につながる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応を誘導せずに HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応を誘導することが、新たな T 細胞誘導型 HIV ワクチン開発戦略として考えられる。筆者は、ウイルス抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞反応を誘導せず、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応を選択的に誘導する戦略として、新規ワクチン抗原 TC11 (tandemly-connected 11-mer) を開発した<sup>20)</sup>。CD4 陽性 T 細胞へ MHC クラス II によって抗原提示される至適エピトープは 12 アミノ酸以上であることに対して、CD8 陽性 T 細胞へ MHC クラス I によって抗原提示される至適エピトープは 8 から 11 アミノ酸と短いことを考慮し、SIV 複製制御への寄与が報告されている SIV Gag カプシドおよび Vif を元に 11 アミノ酸の短い断片

を連結させた新規ワクチン抗原 CaV11 を設計した (図 6)。CaV11 抗原は SIV 由来の 12 アミノ酸以上のアミノ酸配列を含まないため、SIV 抗原由来の至適 CD4 陽性 T 細胞エピトープを含まず、GagVif 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応を選択的に誘導することが想定された。

アカゲザル 6 頭に対して CaV11 を発現する DNA・SeV ベクターワクチンを筋注および経鼻接種した結果、すべての個体において GagVif 特異的な CD8 陽性 T 細胞反応が効率的に誘導された一方で、GagVif 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応の誘導は限定的であり、新規 CaV11 抗原が SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の選択的誘導に有効な戦略であることを示した。先行研究における Gag 発現ワクチン接種群では、高用量 SIV 経静脈感染後 1 週における血中ウイルス量が非ワクチン接種群と比べて増加することが観察されていたが、CaV11 発現ワクチン接種群においては高用量 SIV 経静脈感染後 1 週におけるウイルス量の増加が観察されず、新たに誘導された SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応が SIV 感染後 1 週において検出された (図 7)。これらの結果は、ワクチン接種による HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞反応の選択的誘導が、HIV 感染後のウイルス複製増悪を生じない有効なワクチン戦略であることを示した。また興味深いことに、ワクチン接種後の SeV ベクター特異的 CD4 陽性 T 細胞頻度が血中ウイルス量と逆相関することを見出し、ワクチン接種による抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の効率的な誘導およびウイルス複製制御にベクター特異的 T 細胞反応が寄与し得ることを示した。

HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞によるウイルス複製増悪を生じないウイルス複製抑制効果は、特に感染伝播後初期の腸管粘膜におけるウイルス複製制御において有効であると

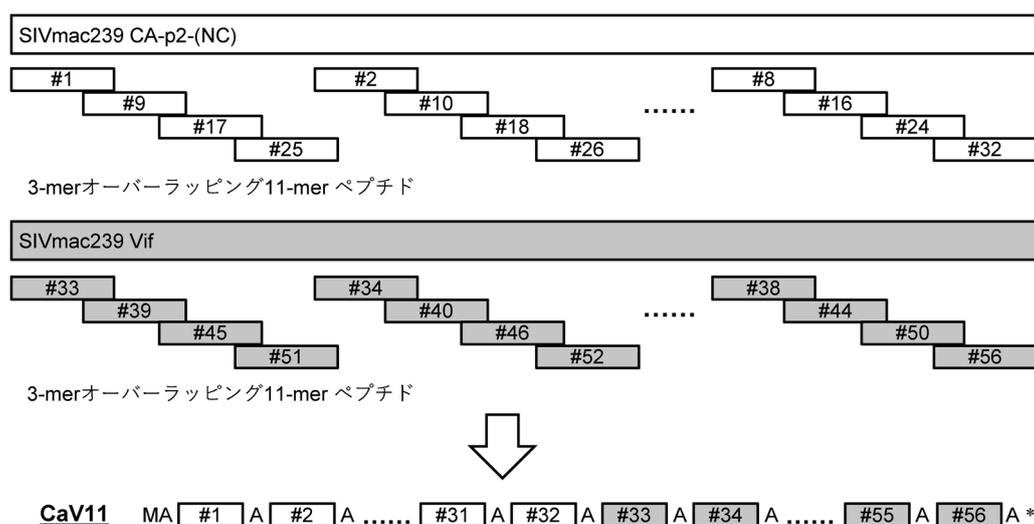


図 6 新規ワクチン抗原 CaV11 のシエマ図 (文献 20)

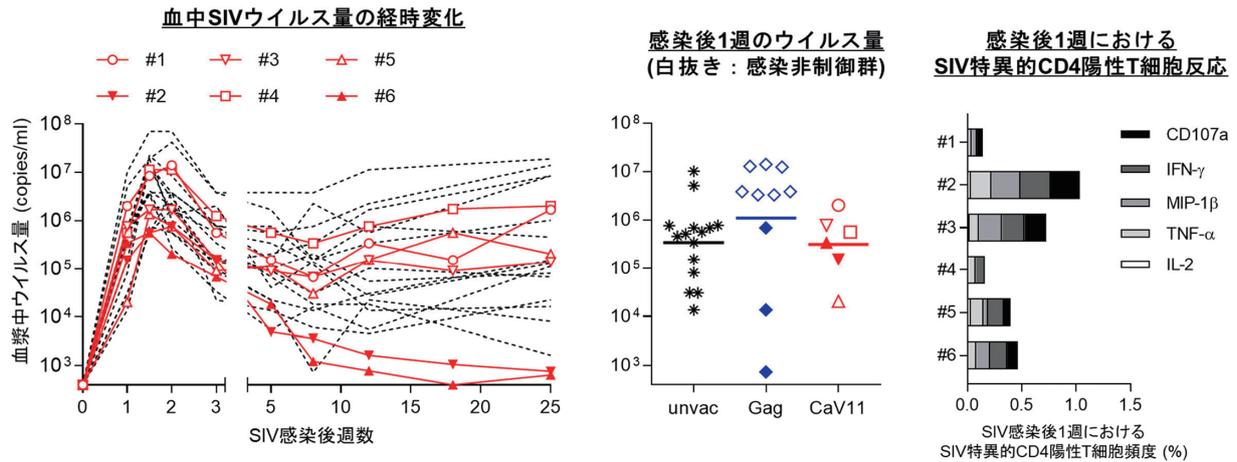


図 7 CaV11 ワクチン接種個体におけるウイルス量および SIV 感染後の CD4 陽性 T 細胞反応 (文献 20)

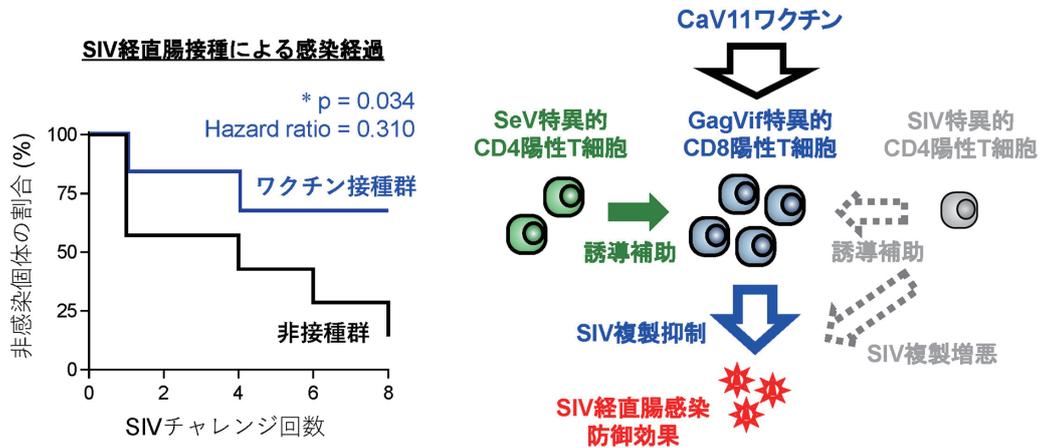


図 8 SIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞選択的誘導によるウイルス感染防御効果 (文献 21)

考えられる。そこでCaV11 発現ワクチンのSIV 経直腸感染防御効果を検証するため、CaV11 発現 DNA・SeV ベクターワクチン接種個体に対して低用量 SIV 経直腸感染実験を行った<sup>21)</sup>。8 回の SIV 経直腸接種後において、非ワクチン接種群では 8 頭中 7 頭が SIV 感染成立したのに対し、CaV11 発現ワクチン接種群では 12 頭中 8 頭で SIV 感染を防御し、CaV11 ワクチンが有意な感染防御効果を有することを示した (図 8)。本研究において開発した CD8 陽性 T 細胞反応選択的誘導抗原は、Env 特異的な抗体反応を介さず、ワクチン接種によって誘導された conventional な抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞反応のみによって SIV 経直腸感染防御が可能であることを初めて示し、有効な HIV ワクチン開発に向けた重要な知見であると考えられる。

### 3. 中和抗体誘導に影響する宿主 B 細胞受容体遺伝子多型に関する研究

中和抗体反応はワクチンによるウイルス感染防御戦略を考える上で重要な免疫エフェクターである一方で、現在ヒトにおいて流行している HIV 株のほとんどが中和抗体に対して高度に抵抗性であることが知られている。また、HIV 表面抗原 Env の構造的特性により<sup>22)</sup>、HIV 複製抑制に有効な中和抗体の効率的な誘導は非常に困難であり、抗体誘導に向けた HIV ワクチン開発のためには、HIV 感染および Env 抗原に対する中和抗体誘導機序を明らかにすることが重要である。近年、一部の HIV 感染者から複数の広域交差性中和抗体 (broadly neutralizing antibody : bnAb) が単離されており、抗体が標的とするエピトープの構造学的解析や抗体反応誘導機序の解明が進められている<sup>23,24)</sup>。桑田らの先行研究において中和抗体感受性株である SIVsmH635FC



解明と有効な免疫反応誘導につながる知見を得た。T細胞反応に関しては、SIV複製制御に寄与するエピトープ特異的CD8陽性T細胞反応の詳細な解析に加え、SIV感染サルにおけるT細胞反応解析結果を基にした新規免疫抗原を設計し、SIV経直腸感染防御に対して有効な免疫反応を誘導するワクチン開発戦略を確立した。抗体反応に関しては、中和抗体抵抗性SIVに対する中和抗体誘導に影響する宿主BCR遺伝子多型を同定し、有効な抗SIV中和抗体誘導機序の解析に向けたSIV感染サルモデルを確立した。

慢性持続感染症を呈するHIV感染症を制御するためには、宿主免疫反応とウイルス複製増殖との相互作用を明らかにし、個体レベルでのウイルス複製制御機序を解明することが重要となる。このように個体レベルでの宿主免疫反応によるウイルス複製制御機序を解明し、感染免疫学的知見を基にしてワクチン開発戦略を確立することは、近年世界規模での感染拡大を続ける新型コロナウイルス感染症などにも応用可能であるとともに<sup>29,30</sup>、今後も発生すると想定される新興・再興感染症の制御に向けた戦略基盤として重要であると考えられる。

#### 謝辞

第22回日本エイズ学会ECC山口メモリアルエイズ研究奨励賞の受賞にあたり、大学院時代より長年にわたりご指導いただき、本賞にご推薦いただいた国立感染症研究所エイズ研究センター・俣野哲朗センター長に厚く御礼申し上げます。本研究の遂行にあたり、実験や解析にご協力いただいた国立感染症研究所エイズ研究センターの皆様へ深く感謝いたします。病理学的解析においてご協力いただいた国立感染症研究所の長谷川秀樹先生（インフルエンザ・呼吸器ウイルス研究センター）、岩田奈織子先生、佐藤由子先生（感染病理部）、立体構造予測解析および次世代シーケンズ解析においてご協力いただいた佐藤裕徳先生、横山勝先生、黒田誠先生、関塚剛史先生（病原体ゲノム解析研究センター）、腸管粘膜における免疫反応解析にご協力いただいた寺原和孝先生（治療薬・ワクチン開発研究センター）に深く感謝いたします。また、TCRおよびBCRの解析においてご助言・ご指導をいただいた熊本大学ヒトトロウイルス学共同研究センターの滝口雅文先生、上野貴将先生、松下修三先生、桑田岳夫先生、MHC遺伝子解析においてご協力いただいた東京医科歯科大学の木村彰方先生、長崎大学熱帯医学研究所の成瀬妙子先生、SeVベクターワクチン構築にご協力いただいた株式会社IDファーマの朱亜峰先生に厚く御礼申し上げます。サル実験の遂行においては、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の三浦智行先生、阪脇廣美先生、小柳義夫先生、明里宏文先生、医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センターの保

富康宏先生、一般社団法人予衛衛生協会の皆様に、多大なるご尽力をいただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

**利益相反**：筆者はCTL誘導ワクチン新規抗原の出願に関して発明者の一人である。その他、本研究に関して開示すべき利益相反事項はない。

#### 文 献

- 1) McDermott AB, Koup RA : CD8(+) T cells in preventing HIV infection and disease. *AIDS* 26 : 1281-1292, 2012.
- 2) Goulder PJ, Walker BD : HIV and HLA class I : an evolving relationship. *Immunity* 37 : 426-440, 2012.
- 3) Naruse TK, Chen Z, Yanagida R, Yamashita T, Saito Y, Mori K, *et al* : Diversity of MHC class I genes in Burmese-origin rhesus macaques. *Immunogenetics* 62 : 601-611, 2010.
- 4) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, *et al* : Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in burmese rhesus macaques. *J Virol* 86 : 6481-6490, 2012.
- 5) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, *et al* : Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199 : 1709-1718, 2004.
- 6) Ishii H, Matano T : Development of an AIDS vaccine using Sendai virus vectors. *Vaccine* 33 : 6061-6065, 2015.
- 7) Nyombayire J, Anzala O, Gazzard B, Karita E, Bergin P, Hayes P, *et al* : First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of an intranasally administered replication-competent Sendai virus-vectored HIV type 1 Gag vaccine : induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. *J Infect Dis* 215 : 95-104, 2017.
- 8) Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Tsukamoto T, Yamamoto H, Dohki S, *et al* : Involvement of multiple epitope-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vaccine-based control of simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 80 : 1949-1958, 2006.
- 9) Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Iwamoto N, Kurihara K, Takeda A, *et al* : Gag-specific cytotoxic T-lymphocyte-based control of primary simian immunodeficiency virus replication in a vaccine trial. *J Virol* 82 : 10199-10206, 2008.
- 10) Nomura T, Yamamoto H, Takahashi N, Naruse TK, Kimura A, Matano T : Identification of SIV Nef CD8(+) T cell epitopes restricted by a MHC class I haplotype associated

- with lower viral loads in a macaque AIDS model. *Biochem Biophys Res Commun* 450 : 942–947, 2014.
- 11) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, *et al* : Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 86 : 738–745, 2012.
  - 12) Tsukamoto T, Takeda A, Yamamoto T, Yamamoto H, Kawada M, Matano T : Impact of cytotoxic-T-lymphocyte memory induction without virus-specific CD4<sup>+</sup> T-Cell help on control of a simian immunodeficiency virus challenge in rhesus macaques. *J Virol* 83 : 9339–9346, 2009.
  - 13) Ishii H, Matsuoka S, Ikeda N, Kurihara K, Ueno T, Takiguchi M, *et al* : Determination of a T cell receptor of potent CD8<sup>+</sup> T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem Biophys Res Commun* 521 : 894–899, 2020.
  - 14) Tsukamoto T, Dohki S, Ueno T, Kawada M, Takeda A, Yasunami M, *et al* : Determination of a major histocompatibility complex class I restricting simian immunodeficiency virus Gag241-249 epitope. *AIDS* 22 : 993–994, 2008.
  - 15) Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, Ramduth D, Honeyborne I, Moodley E, *et al* : CD8<sup>+</sup> T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* 13 : 46–53, 2007.
  - 16) Mothe B, Hu X, Llano A, Rosati M, Olvera A, Kulkarni V, *et al* : A human immune data-informed vaccine concept elicits strong and broad T-cell specificities associated with HIV-1 control in mice and macaques. *J Transl Med* 13 : 60, 2015.
  - 17) Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, *et al* : Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8(+) T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep* 6 : 30153, 2016.
  - 18) Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, *et al* : HIV preferentially infects HIV-specific CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature* 417 : 95–98, 2002.
  - 19) Terahara K, Ishii H, Nomura T, Takahashi N, Takeda A, Shiino T, *et al* : Vaccine-induced CD107a<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells are resistant to depletion following AIDS virus infection. *J Virol* 88 : 14232–14240, 2014.
  - 20) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, *et al* : A novel immunogen selectively eliciting CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells targeting immunodeficiency virus antigens. *J Virol* 94 : e01876–19, 2020.
  - 21) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Shu T, *et al* : Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8<sup>+</sup> T cells but not CD4<sup>+</sup> T cells. *Mol Ther*, 2022 (online ahead of print).
  - 22) Ward AB, Wilson IA : The HIV-1 envelope glycoprotein structure: nailing down a moving target. *Immunol Rev* 275 : 21–32, 2017.
  - 23) Walker LM, Phogat SK, Chan-Hui PY, Wagner D, Phung P, Goss JL, *et al* : Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target. *Science* 326 : 285–289, 2009.
  - 24) Hraber P, Seaman MS, Bailer RT, Mascola JR, Montefiori DC, Korber BT : Prevalence of broadly neutralizing antibody responses during chronic HIV-1 infection. *AIDS* 28 : 163–169, 2014.
  - 25) Kuwata T, Katsumata Y, Takaki K, Miura T, Igarashi T : Isolation of potent neutralizing monoclonal antibodies from an SIV-Infected rhesus macaque by phage display. *AIDS Res Hum Retroviruses* 27 : 487–500, 2011.
  - 26) Kuwata T, Takaki K, Yoshimura K, Enomoto I, Wu F, Ourmanov I, *et al* : Conformational epitope consisting of the V3 and V4 loops as a target for potent and broad neutralization of simian immunodeficiency viruses. *J Virol* 87 : 5424–5436, 2013.
  - 27) Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, *et al* : A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in Rhesus macaques. *J Virol* 95 : e02455–20, 2021.
  - 28) Nomura Y, Matsuoka S, Okazaki M, Kuwata T, Matano T, Ishii H : Neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in neutralization-resistant SIVsmE543-3 infection. *Viruses* 13 : 1181, 2021.
  - 29) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, *et al* : Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8<sup>+</sup> T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog* 17 : e1009668, 2021.
  - 30) Ishii H, Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Thu Hau TT, Harada S, *et al* : Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8<sup>+</sup> T cell responses. *Cell Rep Med* 3 : 100520, 2022.