様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ５ 月 ３１ 日現在

機関番号：１７４０１

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：１６Ｋ１９１６０

研究課題名（和文）HLA適応逃避変異抗原を新たに認識するCTLの機能とその役割

研究課題名（英文）The role of de novo CTLs in recognition of mutant viruses escaped from HLA-mediated immune pressure

研究代表者

赤星　智寛（Akahoshi, Tomohiro）

熊本大学・エイズ学研究センター・特定事業研究員

研究者番号：１０６３５７８３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、日本人HIV-1慢性感染者において、HLA適応変異ウイルスを認識するCTLの誘導の実態とそれらCTLの病態進行への関与を明らかにすることを目的とした。感染者集団のHLA適応変異を含むウイルス配列から推定されたエピトープの内、長期に野生型と変異型の両方のウイルスの共存もしくは頻繁な往来が観察されたエピトープでは、変異エピトープを認識するCTLが誘導されていた。これらの結果は、HIV-1慢性感染期において、HLA適応変異ウイルスを認識する新たなCTLが誘導され、それらCTLがHIV-1の増殖制御ひいては病態の維持に寄与している可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：In present study, we aimed to clarify to what extent HIV-1-specific CD8+ cytotoxic T cells (CTL) recognizing HLA-adapted escape mutants are induced in a cohort of chronically HIV-1-infeand Japanese individuals and whether they contribute to control of HIV-1 replication. Among mutant epitopes which were predicted based on cohort’s consensus viral sequence containing HLA-associated mutations, we focused on two epitopes in which mixture of wild type (WT) and mutant viruses and/or frequent selection and reversion of those viruses were longitudinally observed. In those epitopes, cross-reactive CTLs, which recognized both WT and mutant peptides, and mutant-specific CTLs were induced in HIV-1-infected individuals. These results indicated that de novo CTLs recognizing HLA-adapted escape mutants elicited in chronic phase of HIV-1 infection may contribute to control of HIV-1 infection.

研究分野：感染免疫

キーワード：HIV-1　CTL　HLAクラスＩ関連変異　エピトープ推定　変異エピトープ　ネオエピトープ　変異特異的CTL

１．研究開始当初の背景

HIV-1は、感染者集団のHLAクラスⅠ分子依存の免疫圧に適応するように、個々の感染者集団レベルで異なる進化をしていることが次第に明らかになってきた（Chikata et al. ***J Virol***, 2014）。HLAクラスⅠ拘束性CTLによる逃避変異ウイルスの選択はその主要因であり、その変異の蓄積は病態進行の早まりとの関連が指摘されているが、なぜ病態が急速に進行しないのか明らかではない。逃避変異ウイルスを認識するCTLの関与が考えられるが、どのようなエピトープを認識するCTLがHIV-1の増殖制御に寄与しているのか十分に検証されていない。

これまでに申請者らは、2008年から2012年の間にリクルートされた未治療の日本人HIV-1サブタイプB慢性感染者において、低ウイルス量と高CD4数と相関がある13種類のエピトープを同定した（その内、9種類がコンサーブエピトープ、3種類が交差反応性CTLを誘導するエピトープであった。）（Murakoshi et al. ***J Virol***, 2015）。この結果は、集団に適応したHIV-1に対して、そのウイルスの変化に影響を受けにくいCTLが、感染者体内でのウイルスの増殖制御を担っていることを示唆している。しかし、当該研究では、CTLの免疫圧に対する変異（適応）の結果新たに生まれる変異型エピトープやネオエピトープを認識するCTLについては検討しておらず、そのようなCTLの誘導とウイルスの増殖制御への寄与は不明である。

２．研究の目的

本研究では、日本人HIV-1慢性感染者集団においてHLAクラスⅠ分子依存の免疫圧に適応したHIV-1に対して、変異型エピトープおよびネオエピトープを認識するCTLの誘導の実態を明らかにし、それらCTLのHIV-1感染症での病態進行への関与を検証することを目的とした。

３．研究の方法

まず、未治療の日本人HIV-1慢性感染者集団（本コホート）のHIV-1 Gag, Pol, Nef領域の配列とそれらの配列を元に同定されたHLA遺伝子の有無と関連があるウイルス変異（HLA-AP）の情報（Chikata et al. ***J Virol***, 2014）を元に、下記の流れにより変異・ネオエピトープの推定を検討した。本コホートのGag, Pol, Nef領域の共通配列からHLA-APもしくは過去に我々が逃避変異として報告した位置を挟んで前後10アミノ酸の短い配列を作成し、エピトープ推定プログラムHLArestrictor（Erup Larsen et at. Immunogenetics, 2011）を用い、本コホートで10人以上で見られる34種類のHLAアリル（HLA-A: 9, HLA-B: 14, HLA-C: 11種類）の内、今回7種類（A*26:01, B*15:01, B*51:01, B*40:06, C12:02, C*14:03）に提示される変異・ネオエピトープを推定した。

次に、推定したエピトープ情報を元に、ペプチドを合成し、それらペプチドで感染者の末梢血単核球（PBMC）を刺激し、エピトープ特異的CTLの誘導を検討した。誘導されていれば、それらCTLの抗ウイルス機能と、PBMC中での頻度をペプチドとHLAの複合体を4量体化したテトラマーを用いて調べた。またエピトープ部位のウイルスシークエンスを長期的に解析し、CTLとウイルスとの相互作用を検討した。さらに、変異の有無および/もしくはそれらCTLの頻度と臨床指標との相関関係を調べた。

４．研究成果

(1) エピトープの推定

探索したHLAに提示されるエピトープのうち、Strong Binderとして推定されたエピトープの約60-100%が新規エピトープであった。またWeakもしくはCombined Binderとして推定されたエピトープまで含めると、HLA-APや逃避変異を含むエピトープが推定された。この結果は、逃避変異を指標にエピトープの推定が可能であること、さらに、未同定のCTLがHIV-1の増殖制御に寄与している可能性を示唆している。

(2) 推定変異エピトープに対するbulk T細胞の誘導と抗ウイルス機能の解析

推定エピトープの内、HLA-APの位置に野生型と変異型の両方の配列が、当該のHLAを有する感染者において頻度良く認められた5つのエピトープに着目した。それらのエピトープでは、ウイルスが何らかの免疫圧を受けていることが推測される。

初めに、エピトープ部位の長期的シークエンス解析をおこなった。5つのエピトープの内、2つのエピトープにおいて、長期的に野生型と変異型の両方のウイルスが共存、もしくは野生型と変異型のウイルスが頻度良く行ったり来たりしていることが観察された。

次に、それら2つのエピトープ（下記に記載）に提示されるRI8/RI8-7Rについて、それぞれ2名のHIV-1感染者におけるエピトープ特異的bulk T細胞の誘導と抗ウイルス機能の解析をおこなった。

① HLA-A*26:01拘束性EY9/EY9-4Iエピトープ

野生型と変異型の両方のウイルスから、野生型ウイルスのみになった１人の感染者では、野生型と変異型の両方のエピトープペプチドを認識する交差反応性のCTLが誘導された。また、野生型と変異型のウイルスが長期に行き来していたもう１人の感染者では、野生型特異的T細胞および変異型特異的T細胞の両方が誘導された。

② HLA-B*51:01拘束性RI8/RI8-7Rエピトープ

長期に野生型と変異型の両方のウイルス

が維持されていた１人の感染者では、野生型と変異型どちらのエピトープペプチドで誘導した場合でも、野生型ペプチドに強く、変異型ペプチドに弱く応答するＴ細胞が誘導された。

また、野生型と変異型のウイルスが長期に行き来していたもう１人の感染者では、野生型ペプチドで誘導した場合、野生型ペプチドに強く応答し、変異型ペプチドで誘導した場合、変異型ペプチドに強く応答するＴ細胞が誘導された。

これらの結果は、感染者によって同じエピトープに対して異なる認識能を有するＴ細胞が誘導されることで、ウイルスの変化のパターンが異なることを示しており、これらの変化はウイルスとCTL応答との相互適応の結果として見られていると考えられる。

(4) 変異の有無と臨床指標との相関関係

上記で解析した５種類のエピトープについて、変異の有無によって、臨床指標（血漿中のウイルス量、CD4 数）に差があるか統計学的手法(Mann-Whitney 試験)を用いて調べた。その結果、有意な差は認められなかった。特異的Ｔ細胞の解析をおこなった２種類のエピトープについては、変異ペプチドに対して認識能を有するＴ細胞が存在するため、変異の有無で比較した時に、差が見られない可能性も考えられる。

(5) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクトおよび今後の展望

これまでに、筆者が所属するグループでは、CTL の免疫圧によって変異が選択され、変異に対する認識能が低下もしくはロスすることで、その変異が国内および海外のHIV-1感染者集団において蓄積していることを示してきた。

一方で、本研究では、HIV-1 感染慢性期において、変異を認識するCTLが新たに誘導されることで、ウイルスの変異の選択が一方方向ではなく、可逆的であることを示した。また､このようなCTLが認識するエピトープは、感染者集団の免疫圧に適応したウイルスの配列情報から推定でき、多数の未同定のエピトープが推定されたことから、実際にはより多数の変異を認識するCTLの存在が、ウイルスが集団の免疫圧に適応する中で、ウイルス増殖の抑止力となり、病態の急速な進行を妨げている可能性が考えられる。

以上の結果から、個々の集団に適応したHIV-1 の変異情報を含んだ免疫抗原は、その集団においてHIV-1の免疫圧からの逃避を阻止するCTL応答を誘導し、より効果的なウイルスの増殖制御を可能にすると期待される。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計４ 件）

① Takayuki Chikata*, Giang Van Tran*, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Ying Qi, Vivek Naranbhai, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura,Madoka Koyanagi, Sachiko Sakai, Dung Hoai Nguyen, Dung Thi Nguyen, Ha Thu Nguyen, Trung Vu Nguyen, Shinichi Oka, Maureen P. Martin, Mary Carrington, Keiko Sakai, Kinh Van Nguyen, and Masafumi Takiguchi (*Equal contribution), HLA class I-mediated HIV-1 control in Vietnamese infected with HIV-1 subtype A/E, J. Virol. 92:e01749-17, 2018, doi: 10.1128/JVI.01749-17, 査読有

② Nicola Borthwick, Zhansong Lin, Tomohiro Akahoshi, Anuska Llano, Sandra Silva-Arrieta, Tina Ahmed, Lucy Dorrell, Christian Brander, Hayato Murakoshi, Masafumi Takiguchi, Tomas Hanke, Novel, in-natural-infection subdominant HIV-1 CD8+ T-cell epitopes revealed in human recipients of conserved-region T-cell vaccines, PLOS ONE e0176418, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0176418, 査読有

③ Zhansong Lin, Kimiko Kuroki, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Ying Qi, Takayuki Chikata, Takuya Naruto, Madoka Koyanagi, Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Mary Carrington, Katsumi Maenaka, Masafumi Takiguchi, HIV-1 control by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03, Cell Reports 17:2210-2220, 2016, doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.075, 査読有

④ Xiaoming Sun, Yi Shi, Tomohiro Akahoshi, Mamoru Fujiwara, Hiroyuki Gatanaga, Christian Schonbach, Nozomi Kuse, Victor Appay, George F. Gao, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Effects of a single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation, Cell Reports, 15:2279-2291, 2016, doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.017, 査読有

〔学会発表〕（計 34 件）

(1) 国内学会

① Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Anna Lissina, Takuya Yamamoto, Victor Appay, and Masafumi Takiguchi, Effective priming of functional HIV-1-specific CD8+ T Cells from naive T cells using STING

ligand，第46回日本免疫学会学術集会，仙台国際センター（宮城県・仙台市），2017年12月12-14日

② Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Madoka Koyanagi, Takayuki Chikata, Nozomi Kuse, and Masafumi Takiguchi, Impact of a single escape mutation selected by HLA-A*24:02-restricted CD8+ T cells on HIV-1 control by HLA-B*35:01-restricted ones and T cell adaptation，第46回日本免疫学会学術集会，仙台国際センター（宮城県・仙台市），2017年12月12-14日

③ 近田 貴敬，Tran Van Giang，村越 勇人，田村 美子，赤星 智寛，久世 望，阪井 恵子，小柳 円，Kinh Van Nguyen，滝口 雅文，ベトナム人HIV-1サブタイプA/E感染者コホートにおける、エイズ病態進行に関与するHLAアリルおよびHLA関連HIV-1多型のエイズ病態進行に及ぼす影響，第31回日本エイズ学会学術集会・総会，中野サンプラザ（東京都・中野区），2017年11月24-26日

④ 赤星 智寛，久世 望，村越 勇人，近田 貴敬，潟永 博之，岡 慎一，滝口 雅文，複数の異なったHLA拘束性CTLによるRT135変異の選択とその相互作用，第31回日本エイズ学会学術集会・総会，中野サンプラザ（東京都・中野区），2017年11月24-26日

⑤ 久世 望，Sun Xiaoming，赤星 智寛，Lissina Anna，山本 拓也，Appay Victor，滝口 雅文，STINGリガンドによるウイルス抑制機能の高いHIV-1特異的CD8陽性T細胞のプライミング，第31回日本エイズ学会学術集会・総会，中野サンプラザ（東京都・中野区），2017年11月24-26日

⑥ 村越 勇人，久世 望，赤星 智寛，近田 貴敬，Zhang Yu，潟永 博之，岡 慎一，滝口 雅文，強いHIV-1増殖抑制能を有したCTLによる変異HIV-1の認識，第31回日本エイズ学会学術集会・総会，中野サンプラザ（東京都・中野区），2017年11月24-26日

⑦ Takayuki Chikata, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Keiko Sakai, and Masafumi Takiguchi, Identification of a detrimental HLA haplotype and the effect of its associated HIV-1 mutations in HIV-1 subtype A/E-infected Vietnamese，第65回日本ウイルス学会学術集会，大阪国際会議場（大阪府・大阪市），2017年10月24-26日

⑧ Hayato Murakoshi, Takayuki Chikata, Madoka Koyanagi, Kazutaka Honda, Lin Zhansong, Tomohiro Akahoshi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Control of HIV-1 by CTLs restricted by an HLA-B*52:01-HLA-C*12:02 protective haplotype，第65回日本ウイルス学会学術集会，大阪国際会議場（大阪府・大阪市），2017年10月24-26日

⑨ Zhansong Lin, Nozomi Kuse, Tomohiro Akahoshi, Kimiko Kuroki, Katsumi Maenaka, and Masafumi Takiguchi, The effect of one amino acid difference outside of peptide binding groove of HLA-C molecules on NK cell function and HIV-1 control，第45回日本免疫学会学術集会，沖縄コンベンションセンター（沖縄県・宜野湾市），2016年12月5-7日

⑩ Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Anna Lissina, Takuya Yamamoto, Ken J. Ishii, Victor Appay, and Masafumi Takiguchi, In vitro priming of HIV-1-specific CD8+ T cells from naive T cells，第45回日本免疫学会学術集会，沖縄コンベンションセンター（沖縄県・宜野湾市），2016年12月5-7日

⑪ Zhansong Lin, Nozomi Kuse, Tomohiro Akahoshi, Kimiko Kuroki, Katsumi Maenaka, and Masafumi Takiguchi, The effect of a single CTL escape -mutation on HIV-1 control by NK cell functions，第30回日本エイズ学会学術集会・総会，かごしま県民交流センター（鹿児島県・鹿児島市），2016年11月24-26日

⑫ 近田 貴敬，Giang Van Tran，村越 勇人，田村 美子，赤星 智寛，久世 望，阪井 恵子，小柳 円，Kinh Van Nguyen，滝口 雅文，ベトナム人HIV-1サブタイプA/E感染者コホートにおけるエイズ病態進行に関与するHLAアリルの探索，第30回日本エイズ学会学術集会・総会，かごしま県民交流センター（鹿児島県・鹿児島市），2016年11月24-26日

⑬ 赤星 智寛，端本 昌夫，村越 勇人，近田 貴敬，田村 美子，潟永 博之，岡 慎一，滝口 雅文，HIV-1と特異的CTLの相互適応，第30回日本エイズ学会学術集会・総会，かごしま県民交流センター（鹿児島県・鹿児島市），2016年11月24-26日

⑭ Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Madoka Koyanagi, Takayuki Chikata, Katherine L James, Yoshiko Tamura, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Hiroyuki Gatanaga, Sarah L Rowland-Jones, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Impact of a Single HLA-A*24:02-associated Escape Mutation on HLA-B*35:01-associated HIV-1 Control and T cell Adaptation,

第30回日本エイズ学会学術集会・総会，かごしま県民交流センター（鹿児島県・鹿児島市），2016年11月24-26日

⑮ Takayuki Chikata, Giang Van Tran, Hayato Murakoshi, Yoshiko Tamura, Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Keiko Sakai, Kinh Van Nguyen, and Masafumi Takiguchi, Contribution of HLA class I alleles to clinical outcome in HIV-1 subtype A/E infected Vietnamese individuals, 第64回日本ウイルス学会学術集会，札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市），2016年10月23-25日

（2）国際学会

① Masafumi Takiguchi, Takayuki Chikata, Giang Van Tran, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Ying Qi, Vivek Naranbhai, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Madoka Koyanagi, Sachiko Sakai, Dung Hoai Nguyen, Dung Thi Nguyen, Ha Thu Nguyen, Trung Vu Nguyen, Shinichi Oka, Maureen P. Martin, Mary Carrington, Keiko Sakai, Kinh Van Nguyen, HLA class I-mediated HIV-1 control in Vietnamese infected with HIV-1 subtype A/E, 20th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim /U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program:AIDS and Immunology Joint Panel (Shenzhen, China), January 10-11, 2018

② Masafumi Takiguchi, Hayato Murakoshi, Takayuki Chikata, Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Zhansong Lin, Mary Carrington, Hiroyuki Gatanaga, and Shinichi Oka, HLA class I-mediated HIV-1 control in HIV-1 infection, 20th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim/U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (Shenzhen, China), January 8-9, 2018

③ Yu Zhang, Nozomi Kuse, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Takayuki Chikata, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Analysis of conserved epitopes-specific and cross-reactive CTLs controlling HIV-1 in Japanese individuals, 18th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 30 - November 1, 2017

④ Zhansong Lin, Takayuki Chikata, Giang Van Tran, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Madoka Koyanagi, Sachiko Sakai, Dung Hoai Nguyen, Dung Thi Nguyen, Ha Thu Nguyen, Trung Vu Nguyen, Keiko Sakai, Kinh Van Nguyen, and Masafumi Takiguchi, The Effect of KIR Genes on HIV-1 Control in the Vietnamese Cohort, 18th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 30 - November 1, 2017

⑤ Takayuki Chikata, Giang Van Tran, Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Ying Qi, Yoshiko Tamura, Madoka Koyanagi, Sachiko Sakai, Dung Hoai Nguyen, Dung Thi Nguyen, Ha Thu Nguyen, Trung Vu Nguyen, Shinichi Oka, Marry Carrington, Keiko Sakai, Kinh Van Nguyen, and Masafumi Takiguchi, HLA class I-mediated HIV-1 control in Vietnamese infected with HIV-1 subtype A/E, 18th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 30 - November 1, 2017

⑥ Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Hayato Murakoshi, Takayuki Chikata, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Generation of HIV-1 polymorphism at RT135 via coevolution of multiple HIV-1-specific T cells with HIV-1, 18th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 30 - November 1, 2017

⑦ Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Anna Lissina, Takuya Yamamoto, Victor Appay, and Masafumi Takiguchi, STING ligand effectively prime functional HIV-1-specific CD8+ T Cells from naive T cells, 18th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 30 - November 1, 2017

⑧ Hayato Murakoshi, Takayuki Chikata, Madoka Koyanagi, Kazutaka Honda, Tomohiro Akahoshi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Control of HIV-1 by an HLA-B*52:01-HLA-C*12:02 protective haplotype, 18th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 30 - November 1, 2017

⑨ Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Anna Lissina, Ken J. Ishii, Takuya Yamamoto, Victor Appay, and Masafumi Takiguchi, Effective priming of CD8+ T cells with ability to suppress HIV-1 replication using STING ligand, IAS 2017 (Paris, France), July 23 - 26, 2017

⑩ Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Madoka Koyanagi, Takayuki Chikata, Katherine L James, Yoshiko Tamura, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Hiroyuki Gatanaga, Sarah L Rowland-Jones, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi,

Impact of a single escape mutation selected by HLA-A*24:02-restricted CD8+ T cells on HIV-1 control by HLA-B*35:01-restricted ones and T cell adaptation, IAS 2017 (Paris, France), July 23 - 26, 2017

⑪ Zhansong Lin, Kimiko Kuroki, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Ying Qi, Takayuki Chikata, Takuya Naruto, Madoka Koyanagi, Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Mary Carrington, Katsumi Maenaka, Masafumi Takiguchi, Control of HIV-1 by NK cells via KIR-2DL2 and 2 HLA-C alleles, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 31 - November 2, 2016

⑫ Takayuki Chikata, Giang Van Tran, Hayato Murakoshi, Yoshiko Tamura, Tomohiro Akahoshi, Nozomi Kuse, Madoka Koyanagi, Sachiko Sakai, Keiko Sakai, Kinh Van Nguyen, and Masafumi Takiguchi, Contribution of HLA class I alleles to clinical outcome in HIV-1 subtype A/E infected Vietnamese individuals, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 31 - November 2, 2016

⑬ Tomohiro Akahoshi, Masao Hashimoto, Takayuki Chikata, Hayato Murakoshi, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Co-evolution between HIV-1 escape mutant and HIV-1-specific T cells, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 31 - November 2, 2016

⑭ Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Anna Lissina, Victor Appay, and Masafumi Takiguchi, Functional analysis of HIV-1-specific CD8+ T cells primed in vitro from naive T cells, 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar (Kumamoto, Japan), October 31 - November 2, 2016

⑮ Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Anna Lissina, Victor Appay, and Masafumi Takiguchi, In Vitro Priming of HIV-1-specific CD8+ T Cells from Naive T Cells, HIVR4P 2016 (Chicago, USA), October 17-21, 2016

⑯ Hayato Murakoshi, Tomohiro Akahoshi, Madoka Koyanagi, Takayuki Chikata, Katherine L James, Nozomi Kuse, Yoshiko Tamura, Sarah L Rowland-Jones, Shinichi Oka, Hiroyuki Gatanaga, and Masafumi Takiguchi, Impaired Effect of HLA-A*24:02-Associated Mutation on HLA-B*35:01-Associated HIV-1 Control, HIVR4P 2016 (Chicago, USA), October 17-21, 2016

⑰ Zhansong Lin, Kimiko Kuroki, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Ying Qi, Takayuki Chikata, Takuya Naruto, Madoka Koyanagi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Mary Carrington, Katsumi Maenaka, and Masafumi Takiguchi, Control of HIV-1 by NK cells via KIR2DL2, Keystone Symposia -HIV Persistence: Pathogenesis and Eradication- (Olympic Valley, USA), March 20-24, 2016

⑱ Zhansong Lin, Kimiko Kuroki, Nozomi Kuse, Xiaoming Sun, Tomohiro Akahoshi, Ying Qi, Takayuki Chikata, Takuya Naruto, Madoka Koyanagi, Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Mary Carrington, Katsumi Maenaka, Masafumi Takiguchi, HIV-1 control by NK cells via reduced interaction between KIR2DL2 and HLA-C*12:02/C*14:03, Cell Reports 17:2210-2220, 2016

⑲ Xiaoming Sun, Yi Shi, Tomohiro Akahoshi, Mamoru Fujiwara, Hiroyuki Gatanaga, Christian Schonbach, Nozomi Kuse, Victor Appay, George F. Gao, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Effects of a single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation, Cell Reports, 15:2279-2291, 2016

〔その他〕
ホームページ
熊本大学エイズ学研究センター　滝口プロジェクト研究室
http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/data/takiguchi/default.html

６．研究組織
(1)研究代表者
赤星　智寛　（AKAHOSHI Tomohiro）
熊本大学・エイズ学研究センター・特定事業研究員

研究者番号：10635783

(2)研究協力者
潟永　博之　（GATANAGA Hiroyuki）
国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発センター