

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390134

研究課題名（和文） 細胞性免疫により選択されるHIV-1逃避変異ウイルスに関する研究

研究課題名（英文） A study of HIV-1 escape mutants selected by cellular immunity

研究代表者

滝口 雅文 (TAKIGUCHI MASAFUMI)

熊本大学・エイズ学研究センター・教授

研究者番号：00183450

研究成果の概要（和文）：我々が明らかにした HIV-1 エピトープに特異的な CTL を用いて、新たに 3 つの逃避変異を明らかにした。このうち、HLA-B\*5101 拘束性 P<sub>0</sub>1283 特異的 CTL が選択する逃避エピトープの蓄積を、世界 9 つのコホートで解析し、その逃避変異の蓄積を明らかにした。更にこれらのコホートで、知られている 13 個の逃避変異の蓄積を明らかにし、HIV-1 が HLA に適応するように進化していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We identified novel 3 escape mutations from HIV-1-specific CTLs. We analyzed one escape mutation of them, RT 135 mutation, and found that this mutation accumulated in 9 cohorts. In addition, we showed the accumulation of other 13 escape mutations in these cohorts. These findings demonstrated strong evidence of HIV adaptation to HLA at a population level.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：感染防御・ワクチン・免疫逃避・CTL

## 1. 研究開始当初の背景

CTL からの逃避変異の報告は今までに数多くされている (P. Borrow et al. Nat Med 3:205-211, 1997 など)。CTL からの逃避変異を同定する方法は、コホートでの HLA アレルと HIV-1 の変異の相関から解析する方法と、CTL のエピトープ部位の変異を HIV-1 感染者でみられるウイルスで解析し、それに対する CTL の認識を調べて明らかにする方法がある。最近前者の方法では CTL による逃避変異を見誤る場合があるという報告があり、エピトープ部位に生じた変異により CTL が変異エピトープを認識できなく

なることを免疫学的に証明する必要性が明らかになった。我々は日本人の HIV-1 感染者の細胞性免疫学的解析から、過去 10 年の間に数多くの HIV-1 の CTL エピトープを明らかにしてきた (J. Immunol. 158:5026-5034, 1997; J. Immunol. 159:6242-6252, 1997; AIDS 12:2073-2074, 1998; Hum. Immunol. 60:177-186, 1999; AIDS 13:861-863, 1999; AIDS 16:701-711, 2002 などその他多数)。さらに患者体内の HIV-1 の解析から、これらのエピトープ上に生じる CTL からの逃避変異を免疫学的に明らかにした (J. Virol. 82:138-147, 2008)。

一方我々は、*in vitro*でのCTLのHIV-1の増殖抑制能を直接見る方法を開発し(J. Virol. 76:7535-7543, 2002)、様々な HIV-1 エピトープ特異的 CTL の HIV-1 増殖抑制能を HIV-1 感染 CD4T細胞やマクロファージを対象に調べ、その能力はエピトープによって異なることを明らかにした (J. Immunol. 174:36-40, 2005; Blood 109:4832-4838, 2007)。CTLによる免疫圧が逃避エピトープの選択に関与していると考えられるが、CTLにより作り出される免疫圧を反映しているのは、患者体内に見られる特異的 CTL の数なのか、CTL の HIV-1 増殖抑制能なのか、あるいは他のものによるのか現在までまったく明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

1) 今までに我々が明らかにした HIV-1 エピトープに特異的な CTL を用いて、逃避エピトープの選択と特異的 CTL との関係性を明らかにし、逃避変異が選択される機序を明らかにする。  
2) さらに選択された逃避変異がどのような機序で集団に保存されていくかを明らかにし、その逃避変異が集団全体の抗 HIV-1 免疫に及ぼす影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

1) HLA-B\*54:01 拘束性、Cw\*12:02 拘束性、あるいは HLA-B\*51:01 拘束性 HIV-1 特異的 CTL による逃避変異の選択

既に同定した HLA-B\*54:01 拘束性、Cw\*12:02 拘束性、あるいは HLA-B\*51:01 拘束性 HIV-1 特異的 CTL エピトープ部位のシクエンス解析を行い、それぞれの HLA を持っている人と持っていない人で、有意差がみられる変異を明らかにする。更にこれらのエピトープに対する CTL クローンを作製し、変異ペプチドに対する CTL の認識、変異ウイルス感染細胞に対する CTL の認識を調べ、逃避変異であるか明らかにする。

2) 逃避変異 CTL エピトープの集団内での蓄積

HLA-B\*51:01 拘束性 Po1283 特異的 CTL のように強い免疫原性がある 13 個の HIV-1 CTL エピトープにおける逃避変異の蓄積を、世界 9 つのホトの感染者の HIV-1 で解析し、逃避の蓄積がおきているか調べる。

## 4. 研究成果

1) HLA-B\*54:01 拘束性、Cw\*12:02 拘束性、あるいは HLA-B\*51:01 拘束性 HIV-1 特異的 CTL による逃避変異の選択

① HLA-B\*54:01 拘束性 HIV-1 特異的 CTL による逃避変異の選択

我々が以前明らかにした 4 つの HLA-B\*54:01 拘束性 HIV-1 特異的 CTL エピトープ部位のシクエンスを行い、HLA-B\*54:01 陽性者と陰性者間でエピトープ部位のアミノ酸の変異の有意差を調べたところ、Po1 154-162 (FV9) エ

トープの 7 番目のアミノ酸が、Glu から Asp へ変異が HLA-B\*54:01 陽性者に有意に高いことが明らかになった。FV9 特異的 CTL クローンを作製し、このクローンを用いて変異ペプチドに対する認識を調べたところ、著しく低下していた。また、エピトープ部位の変異ウイルスを作製し、このウイルスの感染細胞に対する細胞傷害活性を調べたところ、活性が見られなかった。それらのことから、この変異は CTL からの逃避変異と考えられた。

② HLA-Cw\*12:02 拘束性 HIV-1 特異的 CTL による逃避変異の選択

2 つの HLA-Cw12:01 拘束性 Po1 特異的 CTL エピトープを明らかにし、このエピトープ部位のシクエンスを行い、HLA-Cw\*12:01 陽性者と陰性者間でエピトープ部位のアミノ酸の変異の有意差を調べたところ、Po1 463-10 エピトープの 9 番目のアミノ酸部位の Val が Ala に置換した変異 (V9A) が、HLA-Cw\*12:01 陽性者に有意に高いことが明らかになった。Po1 463-10 特異的 CTL クローンを作製し、このクローンを用いて変異ペプチドに対する認識を調べたところ、V9A 変異ペプチドの認識が著しく低下していた。またエピトープ部位の変異ウイルスを作製し、このウイルスの感染細胞に対する細胞傷害活性を調べたところ、活性が見られなかった。それらのことから、この変異は CTL からの逃避変異と考えられた。本研究により HLA-C 拘束性 CTL が逃避変異を選択することが明らかになった。

③ HLA-B\*51:01 拘束性 HIV-1 特異的 CTL による逃避変異の選択

25 年以上 HIV-1 に感染している血友病患者の HIV 感染者の解析で、強い HIV 増殖抑制能をもった Po1283 特異的 HLA-B\*5101 拘束性 CTL が選択する逃避エピトープを解析したところ、ウイルス量が高くなった患者では、エピトープの 8 番目が I から逃避変異である T に置換していたが、一方、ウイルス量が低く抑えられた患者ではすべて V に置換していた。V への置換は T 細胞の認識にも影響を与えず、むしろ fitness は低下したことから、このような 8V ウイルスを獲得した患者には有利と考えられた。しかしながら、この 8V 変異ウイルスの認識は 8I ウイルスよりやや低下していることが、8V と 8I のウイルスを同時に感染させた細胞に対する特異的 T 細胞による HIV 増殖抑制を調べる試験により確認でき、8V は逃避ウイルスでもあり且つ患者には有利に働く変異ウイルスであると考えられた。

2) 逃避変異 CTL エピトープの集団内での蓄積

HLA-B\*51:01 拘束性 Po1283 特異的 CTL による逃避エピトープの選択を調べるために、世界 9 カ所の 2027 人 (HLA-B\*51 陽性 213 人、HLA-B\*51 陰性 1994 人) の HIV 感染者のシクエンス解析を行った。その結果、B51 陽性患者では 96% の人で 8 番目に変異エピトープを持っていたが、B51 陰性患者では 29% の人しか保有し

ていなく、 $P=7.6 \times 10^{-89}$  と非常に強い有意差が見られた (図 1 A)。また B51 陽性患者では、アミノ酸は Ile からその約 8 割が Thr に変異しており、その他 Arg, Leu, Val などが見られた (図 1 B)。これらの変異を持ったウイルス (8T, 8R, 8L, 8V) を作製し、Po1283 特異的 CTL クローンによるウイルス増殖抑制能を調べた結果、8V に対しては軽度な増殖抑制能の低下がみられたが、8T, 8R, 8L ウイルスに対する増殖抑制能は全く見られなかった。これらの結果から、8T, 8R, 8L は Po1283 特異的 CTL からの逃避変異であると考えられた。

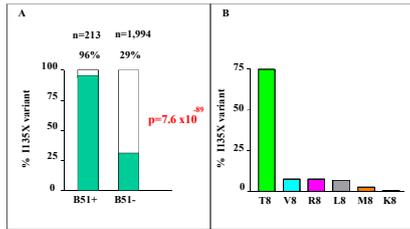


図 1 世界 9 カ所の 2207 人の Po1283-8 の 8 番目 (RT135) の変異解析  
A: HLA-B\*51 を持っている感染者と持っていない感染者での RT135 変異頻度 B: HLA-B\*51 を持っている患者に見られた変異の種類

さらに、世界 9 か所でのこれらの変異の出現を、B51 を持った人と B51 を持っていない人で調べたところ、B51 が 1 人しかいない所を除いた 8 か所で、B51 を持っていない人と比べて B51 を持った人でこれらの変異が優位に見られた (図 2 A)。これら 9 か所の HLA-B51 の頻度とそれぞれのコホート全体のこの変異の出現には正の相関がみられたことから (図 2 B)、HLA-B51 を持っている人の中でこの変異が作り出されていることが考えられた。さらに 9 か所の HLA-B51 の頻度とそれぞれのコホートの中で HLA-B51 を持っていない人でのこの変異の出現には正の相関がみられたことから (図 2 C)、これらの変異は各コホートで蓄積されてきていることが明らかになった。

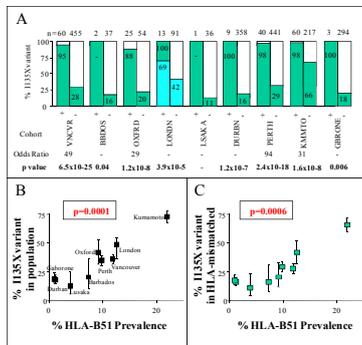


図 2 世界 9 カ所のコホートでの RT135 変異の解析  
A: 各コホートでの HLA-B\*51 を持っている感染者と持っていない感染者での RT135 変異頻度 B: 各コホートでの HLA-B\*51 頻度と RT135 変異の

頻度のコホート間の相関解析 C: 各コホートでの HLA-B\*51 頻度と HLA-B\*51 を持っていない感染者での RT135 変異の頻度のコホート間の相関解析

免疫原性が高い他の 12 種類のエピソードでの逃避エピソードの出現を、9 か所のコホートで解析した。Po1238 のエピソードを含めた 14 種類の解析をしたところ、それぞれの集団全体でのそれぞれのエピソードに拘束している HLA 分子の頻度とそのコホート集団での逃避変異の出現頻度とは強い相関がみられた (図 3 A)。また、これらの拘束分子をもたない集団でも、これらの逃避変異の出現と逃避変異の出現頻度とは強い相関がみられた (図 3 B)。これらのことから、逃避変異エピソードの蓄積が、世界的レベルで起きていることが確認できた。

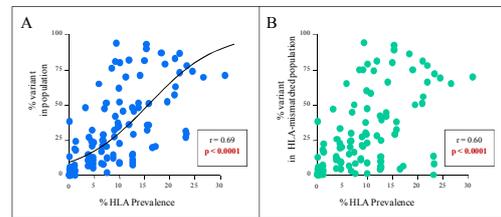


図 3 世界 9 カ所のコホートでの 14 個のエピソードの変異の解析  
A: 各コホートでのエピソードの拘束分子頻度と変異の頻度のコホート間の相関 B: 各コホートでのエピソードの拘束 HLA 頻度と拘束 HLA を持っていない感染者での変異の頻度のコホート間相関解析

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- 1) Takuya Naruto, Hayato Murakoshi, Takayuki Chikata, Madoka Koyanagi, Yuka Kawashima, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Selection of HLA-B57-associated Gag A146P mutant by HLA-B\*48:01-restricted Gag140-147-specific CTLs in chronically HIV-1-infected Japanese. *Microbes Infect.* In press 査読有
- 2) Tamayo Watanabe, Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Madoka Koyanagi, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Effective recognition of HIV-1-infected cells by HIV-1 integrase-specific HLA-B\*4002-restricted T cells. *Microbes Infect.* 13:160-166, 2011 査読有
- 3) Kazutaka Honda, Nan Zheng, Hayato Murakoshi, Masao Hashimoto, Keiko Sakai, Mohamed Ali Borghan, Takayuki

- Chikata, Madoka Koyanagi, Yoshiko Tamura, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutant by HLA-C-restricted HIV-1 Pol-specific cytotoxic T lymphocytes carrying strong ability to suppress HIV-1 replication. *Eur. J. Immunol.* 41: 97-106, 2011 査読有
- 4) Yuka Kawashima, Nozomi Kuse, Hiroyuki Gatanaga, Takuya Naruto, Mamoru Fujiwara, Sachi Dohki, Tomohiro Akahoshi, Katsumi Maenaka, Philip Goulder, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Long-term control of HIV-1 in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B\*5101. *J. Virol.* 84:7151-7160, 2010 査読有
- 5) Hirokazu Koizumi, Masao Hashimoto, Mamoru Fujiwara, Hayato Murakoshi, Takayuki Chikata, Mohamed Ali Borghan, Atsuko Hachiya, Yuka Kawashima, Hiroshi Takata, Takamasa Ueno, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Different in vivo effects of HIV-1 immunodominant epitope-specific CTLs on selection of escape mutant viruses. *J. Virol.* 84:5508-5519, 2010 査読有
- 6) Masao Hashimoto, Mitsutaka Kitano, Kazutaka Honda, Hirokazu Koizumi, Sachi Dohki, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutation by Pol154-162-specific cytotoxic T cells among chronically HIV-1-infected HLA-B\*5401-positive individuals. *Hum. Immunol.* 71:123-127, 2010 査読有
- 7) Nan Zheng, Mamoru Fujiwara, Takamasa Ueno, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Strong ability of Nef-specific CD4+ cytotoxic T cells to suppress HIV-1 replication in HIV-1-infected CD4+ T cells and macrophages. *J. Virol.* 83: 7668-7677, 2009 査読有
- 8) Hayato Murakoshi, Mitsutaka Kitano, Tomohiro Akahoshi, Yuka Kawashima, Sachi Dohki, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Identification and characterization of 2 HIV-1 Gag immunodominant epitopes restricted by Asian HLA allele HLA-B\*4801, *Hum. Immunol.* 70:170-174, 2009 査読有
- 9) ①Yuka Kawashima, ②Katja Pfafferott, ③John Frater, ④Philippa Matthews, ⑤Rebecca Payne, ⑥Marylyn Addo, ⑦Hiroyuki Gatanaga, ⑧Mamoru Fujiwara, ⑨Atsuko Hachiya, ⑩Hirokazu Koizumi, ⑪Nozomi Kuse, ⑫Shinichi Oka, 42 Masafumi Takiguchi\*, and 43 Philip Goulder\* (\*equally contribution) Adaptation of HIV-1 to Human Leukocyte Antigen class I. *Nature* 458: 641-645, 2009 査読有
- 10) Hirokazu Koizumi, Tomomi Iwatani, Junko Tanuma, Mamoru Fujiwara, Taisuke Izumi, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Escape mutation selected by Gag28-36-specific cytotoxic T cells in HLA-A\*2402-positive HIV-1-infected donors, *Microbes Infect.* 11:198-204, 2009 査読有
- 11) Mitsutaka Kitano, Naoki Kobayashi, Yuka Kawashima, Tomohiro Akahoshi, Kiyoshi Nokihara, Shinichi Oka and Masafumi Takiguchi, Identification and characterization of HLA-B\*5401-restricted HIV-1-Nef and Pol-specific CTL epitopes, *Microbes Infect.* 10:764-772, 2008 査読有
- 12) Junko Tanuma, Mamoru Fujiwara, Katsuji Teruya, Saori Matsuoka, Hikaru Yamanaka, Hiroyuki Gatanaga, Natsuo Tachikawa, Yoshimi Kikuchi, Masafumi Takiguchi and Shinichi Oka, HLA-A\*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions, *Microbes Infect.* 10:689-698, 2008 査読有
- [学会発表] (計 28 件)
- 1) Takayuki Chikata, Masao Hashimoto, Yoshiko Tamura, Takuya Naruto, Mohamed Ali Borghan, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, HLA-Associated Viral Polymorphism in Chronically HIV-1-Infected Japanese Cohort, Keystone symposia – HIV Evolution, Genomics and Pathogenesis (Whistler Conference Centre, BC, Canada) March 21-25, 2011
- 2) Tomohiro Akahoshi, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Antiviral activities of HIV-1-specific T Lymphocytes cross-recognizing an escape mutation, Keystone symposia-Protection from HIV: Targeted Intervention Strategies (Whistler Conference Centre, BC, Canada) March 21-25, 2011
- 3) Madoka Koyanagi, Philippa C. Matthews, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, M. Harndahl, J. Carlson, R. P. Payne, H. Kloverpris, T. Ndung'u, F. Chen, L. Riddell, G. Luzzi, S. Buus, R. Shapiro,

- D. Heckerman, Masafumi Takiguchi, P. Goulder, HLA-B\*3501 is associated with different outcomes in HIV-1 according to the clade of infection, Keystone symposia - Protection from HIV: Targeted Intervention Strategies (Whistler Conference Centre, BC, Canada) March 21-25, 2011
- 4) Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Madoka Koyanagi, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Comprehensive analysis of HIV-1-specific CD8+ T cell responses in chronically HIV-1-infected Japanese cohort, Keystone symposia - Protection from HIV: Targeted Intervention Strategies (Whistler Conference Centre, BC, Canada) March 21-25, 2011
  - 5) Masafumi Takiguchi, Recognition and selection of HIV-1 escape mutations by CTL, International Symposium "Virus, host, and disease" (京都大学芝蘭会館, 京都市), March 11, 2011
  - 6) Masafumi Takiguchi, AIDS Vaccine Development: The Present and Future The 19th Symposium on the International Medical Cooperation "Vaccine save our century" (国立国際医療研究センター, 東京都), Nov. 19, 2010
  - 7) Kazutaka Honda, N. Zheng, H. Murakoshi, M. Hashimoto, K. Sakai, M. Koyanagi, T. Chikata, Y. Tamura, M. A. Borgham, H. Gatanaga, Shinichi Oka and Masafumi Takiguchi, Selection of HIV-1 escape mutant by HLA-C-restricted cytotoxic T Lymphocytes having a strong ability to suppress HIV-1 replication, AIDS Vaccine 2010 (Omni Hotel at CNN Center, Atlanta, USA) Sep. 28-Oct. 1, 2010
  - 8) Kazutaka Honda, N. Zheng, M. Hashimoto, K. Sakai, T. Chikata, Y. Tamura, M. A. Borgham, H. Gatanaga, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutant by HLA-C-restricted HIV-1 Pol-specific cytotoxic T lymphocytes having a strong ability to suppress HIV-1 replication, 14th International Congress of Immunology (神戸コンベンションセンター, 神戸市) August 22-27, 2010
  - 9) Nozomi Kuse, Yuka Kawashima, Hiroyuki Gatanaga, Takuya Naruto, Shinichi Oka and Masafumi Takiguchi, Long term control of HIV-1 replication by Pol283-8-specific CTLs in HLA-B\*5101+ slow progressors, 14th International Congress of Immunology (神戸コンベンションセンター, 神戸市) August 22-27, 2010
  - 10) Masao Hashimoto, Mitsutaka Kitano, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Comprehensive analysis of escape mutation from HIV-1-specific cytotoxic T cells restricted by Asian allele HLA-B\*5401, Keystone symposia-HIV-Vaccines (Fairmont Banff Springs, AB, Canada) March 21-26, 2010
  - 11) Nan Zheng, Mamoru Fujiwara, Takamasa Ueno, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Roles of CD4+ T Cells in the Control of HIV Infection: The Victim Strikes Back, International Young Investigator Symposium 2010 (グランドイリホテル, 熊本県阿蘇市) March 4-5, 2010
  - 12) Kazutaka Honda, N. Zheng, H. Murakoshi, M. Hashimoto, K. Sakai, T. Chikata, Y. Tamura, M. A. Borgham, H. Gatanaga, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutant by HLA-C-restricted HIV-1 Pol-specific cytotoxic T lymphocytes having a strong ability to suppress HIV-1 replication, International Young Investigator Symposium 2010 (グランドイリホテル, 熊本県阿蘇市) March 4-5, 2010
  - 13) Masao Hashimoto, Mitsutaka Kitano, Kazutaka Honda, Hirokazu Koizumi, Sachi Dohki, Shinichi Oka and Masafumi Takiguchi, Comprehensive analysis of escape mutation from HIV-1-specific cytotoxic T cells restricted by Asian allele HLA-B\*5401, Int. Young Investigator Symposium 2010 (グランドイリホテル, 熊本県阿蘇市) March 4-5, 2010
  - 14) Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Madoka Koyanagi, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Control of HIV-1 by HIV-1 Pol-specific CD8+ T cells in chronically HIV-1-infected Japanese cohort, AIDS Vaccine 2009 (Marriott Rive Gauche Conference Center, Paris) Oct. 19-22, 2009
  - 15) Masafumi Takiguchi, HLA-B\*5101 and HIV infection, 10th Kumamoto AIDS Seminar-GCOE joint International Symposium (ホテル日航熊本, 熊本市) Sep. 28-29, 2009
  - 16) Masao Hashimoto, M. Kitano, K. Honda, Hirokazu Koizumi, Sachi Dohki, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutation by Pol154-162-specific cytotoxic T cells among chronically HIV-1-infected HLA-B\*5401-positive individuals, 10th Kumamoto AIDS Seminar-GCOE joint Int. Symposium (ホテル日航熊本, 熊本市) Sep.

- 28-29, 2009
- 17) Hayato Murakoshi, Hiroyuki Gatanaga, Madoka Koyanagi, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Control of HIV-1 by HIV-1 Pol-specific CD8+ T cells in chronically HIV-1-infected Japanese cohort, 10th Kumamoto AIDS Seminar-GCOE joint International Symposium (ホテル日航熊本, 熊本市) Sep. 28-29, 2009
  - 18) Kazutaka Honda, M. Hashimoto, K. Sakai, T. Akahoshi, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutant by HLA-C-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes having a strong ability of to suppress HIV-1 replication, 10th Kumamoto AIDS Seminar-GCOE joint Int. Symposium (ホテル日航熊本, 熊本市) Sep. 28-29, 2009
  - 19) Nozomi Kuse, Y. Kawashima, H. Gatanaga, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Competitive HIV-1 replication suppression assay: selection of HIV-1 escape mutants by HLA-B\*5101-restricted Pol283-8-specific CTLs, 10th Kumamoto AIDS Seminar-GCOE joint Int. Symposium (ホテル日航熊本, 熊本市) Sep. 28-29, 2009
  - 20) Nan Zheng, M. Fujiwara, T. Ueno, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Strong ability of Nef-specific CD4+ cytotoxic T cells to suppress HIV-1 replication in HIV-1-infected CD4+ T cells and macrophages, 10th Kumamoto AIDS Seminar-GCOE joint Int. Symposium (ホテル日航熊本, 熊本市) Sep. 28-29, 2009
  - 21) Hayato Murakoshi, H. Gatanaga, Akiko Taki, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, HIV-1-specific CD8+ T cell responses in ART-free Japanese cohort, Keystone symposia-HIV Immunobiology (Keystone Resort, Denver, USA) March 22-27, 2009
  - 22) Kazutaka Honda, ⑥ Shinichi Oka, ⑦ Masafumi Takiguchi, A strong ability of HLA-C-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes to suppress HIV-1 replication and escape mutations from the CTLs, Keystone symposia-HIV Immunobiology (Keystone Resort, Denver, USA) March 22-27, 2009
  - 23) Nozomi Kuse, Yuka Kawashima, Hiroyuki Gatanaga, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Selection of HIV-1 escape mutants from HIV-1-specific CTLs in HIV-1 replication suppression assay, Keystone symposia-HIV Immunobiology (Keystone Resort, Denver, USA) March 22-27, 2009
  - 24) Nan Zheng, Mamoru Fujiwara, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Killing of HIV-1-infected CD4+ T cells and macrophages by an HIV-1 Nef-specific CD4+ CTL, Kumamoto AIDS Seminar (グランドイリオホテル, 熊本県阿蘇市) Sep. 18-19, 2008
  - 25) Hirokazu Koizumi, M. Fujiwara, A. Hachiya, Y. Kawashima, T. Ueno, Shinichi Oka, Masafumi Takiguchi, Different effects of HIV-1-specific CTLs having a strong ability to suppress HIV-1 replication on selection of escape mutant viruses, Kumamoto AIDS Seminar (グランドイリオホテル, 熊本県阿蘇市) Sep. 18-19, 2008
  - 26) Kazutaka Honda, H. Koizumi, Z. Nan, T. Akahoshi, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Selection of escape mutant from HLA-Cw\*1202-restricted cytotoxic T lymphocytes having a strong ability to suppress HIV-1 replication, Kumamoto AIDS Seminar (グランドイリオホテル, 熊本県阿蘇市) Sep. 18-19, 2008
  - 27) Nozomi Kuse, Yuka Kawashima, Masafumi Takiguchi, Selection of HIV-1 escape mutants from HIV-1-specific CTLs in HIV-1 replication suppression assay, Kumamoto AIDS Seminar (グランドイリオホテル, 熊本県阿蘇市) Sep. 18-19, 2008
  - 28) Hayato Murakoshi, Mitsutaka Kitano, Shinichi Oka, and Masafumi Takiguchi, Identification of HLA-B\*4801-restricted HIV-1-Gag epitopes, Kumamoto AIDS Seminar (グランドイリオホテル, 熊本県阿蘇市) Sep. 18-19, 2008
- [その他]  
ホームページ等  
<http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/data/takiguchi/default.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

滝口 雅文 (TAKIGUCHI MASAFUMI)  
熊本大学・エイズ学研究センター・教授  
研究者番号：00183450

### (3) 連携研究者

岡 慎一 (OKA SHINICHI)  
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・センター長  
研究者番号：20194326