

特集：HIVと免疫

HIV に対する細胞傷害性 T 細胞の免疫応答

Cytotoxic T Lymphocyte-mediated Immune Responses to HIV

上野 貴将, 滝口 雅文

Takamasa UENO and Masafumi TAKIGUCHI

熊本大学エイズ学研究センター

Center for AIDS Research, Kumamoto University

はじめに

HIV の感染防御および HIV に感染後の病態制御では、CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞 (CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte ; CTL) の働きが重要であることが、さまざまな側面から明らかにされてきた。しかしながら CTL を中心とする免疫応答では、HIV を排除することはできず、慢性持続感染が成立して病態が進行する。HIV による CTL 免疫応答からの逃避機序の解明は重要な課題であるばかりでなく、その成果は有効なワクチンの開発研究にとって極めて有用である。本編では、HIV 特異的な CTL の性質について、特に HIV 感染制御に CTL とはどのようなものかという点に焦点を絞って、最近の知見を中心に述べる。

1. HIV 感染症の病態進行と HLA 遺伝子型

HIV 感染症の病態進行には個体差が認められる。遺伝学的な解析から *CCR5* の変異を始め、さまざまな遺伝学的要因が報告されている¹⁾。このうち獲得免疫系に関わる要因は HLA 遺伝子型との相関である。

HIV に感染した細胞では、HIV 由来の蛋白質はプロテアソームを始めとする蛋白質分解系によって消化されて、15 アミノ酸程度の短いペプチド断片となる。こうしたペプチド断片の一部は、小胞体で MHC (ヒトの場合は HLA) クラス I 分子と結合して、やがて細胞表面に運ばれ、CTL の抗原として提示される。HLA クラス I は多型性の著しい分子 (A, B, C 合わせて 1,000 種類以上) で、それぞれの HLA 分子は異なった構造を持ったペプチドと結合する。たとえば *HLA-A*02* を持つ人と *HLA-A*24* を持つ人では、たとえ HIV の同じ蛋白質に由来しても、異なったペプチドが抗原として提示されて CTL に認識される。したがって、HIV 抗原に応答する CTL のレパートリーは、その人がどの HLA クラス I を持っているかに依存する。

HLA 遺伝子型と HIV 感染症の病態進行の相関を表 1 にまとめた。ヒトの HLA クラス I は *HLA-A, B, C* と大きく 3 種類のアルルで構成され、それぞれが二対ずつあるため最大 6 種類の異なった HLA アルルを持つ。この種類が多いほど、提示する抗原ペプチドの構造多様性が大きく、より広範な CTL 応答が期待できるため、宿主免疫応答にとっては優位であると考えられている。しかしながら、ときに *HLA-A*24* や *HLA-A*02* など同一の HLA を両染色体に持つ人 (homozygote) がいるが、こうした homozygote では異なった HLA アルルを持つ人 (heterozygote) に比べて、エイズへの病態進行が統計学的に早いことが報告されている (表 1)。このことは、HLA 分子が仲介する CTL 応答が HIV 感染症の制御に大きな役割を担うことを示す。また、*HLA-B*57* が病態進行の遅延と *HLA-B*35* が病態の早期進行と相関するなど個別の HLA アルルが病態進行に影響することは、提示される抗原ペプチドの構造や種類によって HIV 特異的な CTL 応答の有効性が異なることを示唆している。我々は、病態進行の遅延と相関する HLA のうち、日本人に比較的頻度の高い *HLA-B*51* に拘束性の CTL による抗ウイルス免疫応答の解析から、HIV 感染症の病態進行にかかわる HLA あるいは免疫系の役割の解明を目指している。

最近 HLA クラス I アルルの抗 HIV 免疫応答の関与について興味深い報告がなされた。大規模な HIV 感染者のコホートを対象として、HLA 遺伝子型と病態進行の集団遺伝学的解析と、HIV に対する CTL 応答の機能的解析を組み合わせたところ、*HLA-A, B, C* アルルのうち *HLA-B* アルルに拘束される CTL 応答が最もよく病態進行の遅延と関連するという報告である⁹⁾。実際、アルル多型性では *HLA-B* アルルが 600 種類以上の多型性を持っていて最大である。HLA がアルル多型性を得る進化的要因は、数多くの病原体による選択圧だと考えられており、このことは HIV 感染症で *HLA-B* アルルが最も重要であるという結果と矛盾しない。しかし、この統計解析の結果は、*HLA-B*27* や *HLA-B*57* など個別のアルルで有意に HIV 感染症の病

著者連絡先：上野貴将 〒860-0811 熊本県熊本市本荘 2-2-1
熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野

2005 年 9 月 4 日受付

表 1 HIV 感染症の病態と HLA 遺伝子型の相関

相関する HLA	HIV 感染症に与える影響	文献
<i>HLA-A, B, C</i> homozygosity	エイズへの進行促進	2, 3
<i>HLA-B*35</i>	エイズへの進行促進	4, 5
<i>HLA-B*57, HLA-B*27</i>	病態進行の遅延	6
<i>HLA-A*01-B0*8-DRB1*03</i>	エイズへの進行促進	7, 8

態遅延と相関する効果によって、見かけ上 *HLA-B* アリルの重要性がクローズアップされたのかもしれない。また、HIV がヒトからヒトへ伝播することを考えると、*HLA-A*02* のように遺伝子頻度の高い *HLA* アリルに対してはすでに HIV は適応しているため、免疫応答をうけにくいのもかもしれない^{10,11)}。いずれにしても、HIV 感染者の体内で HIV 感染制御に最も有効性の高い CTL 応答の実体の解明が待たれる。

2. HIV ゲノムの変異による CTL 応答からの逃避

HIV はさまざまな変異を獲得して抗 HIV 阻害剤に耐性を示すことが知られている。CTL による免疫応答に対しても、CTL エピトープあるいはその周辺領域に変異を獲得して、CTL から逃避することが明らかになってきた¹²⁾。数百人の HIV 感染者を用いた大規模な HIV の遺伝子配列を感染者の HLA 遺伝子型に沿って調べたところ、各 HLA 分子に共通した変異が認められた。こうした変異は、その HLA 分子が提示する CTL エピトープの内部の配列であったり、ごく近傍に位置していた。機能的な解析から、実際に CTL による傷害活性やサイトカイン産生活性を示さなくなることが明らかとなった。こうした変異のうち、CTL エピトープ内部の変異は HLA 分子との結合や TCR との相互作用に影響して、CTL による免疫応答から逃れると考えられる。また最近、CTL エピトープの近傍の変異によって、ペプチド断片を生成する蛋白質のプロセッシングパターンを変えてしまうことにより、エピトープペプチドが生成されなくなるという新しい逃避メカニズムが報告された^{13,14)}。こうしたことを考え合わせると、HIV ゲノムの変異による CTL 免疫応答からの逃避は、当初考えられていたよりもかなり広範囲にわたって起きていることが強く示唆される。

それではこうした CTL エスケープ変異は、HIV 感染症の病態進行にどのようにかわるのだろうか？ *HLA-B*27* 拘束性の Gag エピトープは、ドミナントなエピトープで非常に強い CTL 応答を誘導することが知られている。HIV 感染後数年にわたって血中ウイルス量が低く維持されていた患者では、このエピトープに特異的な CTL 応答

が認められた¹⁵⁾。そうした患者の一部では、このエピトープ領域に一つの変異を認めたが、それとほぼ同時期に急激なウイルス量の増加が観察された。この変異は、*HLA-B*27* 分子との結合を失わせる変異であったため、変異獲得後は CTL による免疫応答がほぼ完全に失われていた¹⁵⁾。こうしたことから、HIV が変異を獲得して CTL による免疫応答から逃れる結果、HIV 感染症の病態が進行することは明らかである。しかしながら、CTL エスケープ変異と病態進行の相関を示す症例の報告はまだまだ限られており、具体的にどんな、あるいはどの CTL エスケープ変異が病態進行と関連するのか、エスケープ変異に対して獲得免疫系はどのように対応するのかなど明らかになっていない問題は多い。

HIV ゲノムの変異にかかわる大きな因子の一つとして、HIV の複製効率への影響がある。もし CTL エピトープの領域が HIV の複製にとって必須であった場合、CTL エスケープ変異は HIV の複製効率を低下させ、結果として HIV の増殖抑制に働くかもしれない (図 1)。こうした事例が SIV 感染モデルを用いた研究から示された¹⁶⁾。さらに、ウイルス複製能を低下させる CTL エスケープ変異を持ったウイルスが MHC の異なる他の個体に伝播するケースでは、変異はもとのアミノ酸に戻りウイルス複製能が回復することが SIV 感染モデルおよび HIV 感染症患者で明らか

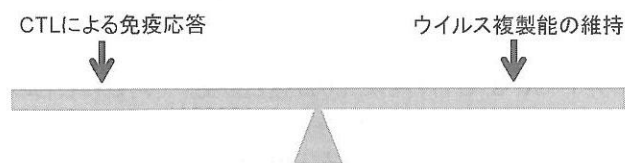


図 1 CTL エスケープ変異にかかわる要因

HIV に対する CTL の免疫応答の選択圧とウイルス複製能を維持する選択圧のバランスが、CTL エスケープ変異の出現に影響する。他にもさまざまな要因が考えられるが、それらがどの程度 HIV によるエスケープ変異獲得に関与するか現在さかんに研究されている。

にされた^{17,18)}。一方、HIVあるいはSIVがMHCを共有する他の個体に伝播したケースでは、エスケープ変異は保存されることから^{17,18)}、CTL免疫応答による選択圧とウイルス複製能のバランスが、CTLエスケープ変異の出現を決める因子であると示唆された(図1)。しかしながら、CD4⁺T細胞による細胞性免疫、抗体や自然免疫系あるいは他の生体内抗ウイルス因子など、CTL以外の要因による抗ウイルス効果も、CTLエスケープ変異の出現に影響すると考えられる。実際、強いCTL応答を示すにもかかわらず、エピトープおよびその周辺に変異が認められない例も多く(上野、未発表データ)、宿主が持つHIVに対する選択圧については防御免疫系以外の要因も含め、今後の詳細な解析が待たれる。HIVによるCTLエスケープ変異の出現要因や、変異によるエスケープ後の抗ウイルス免疫応答の解明という課題は、ワクチン開発に重要な情報を提供するだけでなく、持続的に感染する病原体に対するヒト免疫応答の性質を明らかにする上で、非常に興味深いモデルである。

3. CTLによる抗ウイルス活性の効率

MHCテトラマーやサイトカイン産生細胞の染色法を用いてHIV特異的なCD8⁺T細胞の頻度を測定すると、慢性HIV感染者ではHIV特異的なCTLは十分に存在するが、抗ウイルス機能を測定するとその機能は減弱している。その原因として、CD8⁺T細胞が機能的なCTLとして十分に成熟できないというモデルが提唱されたが¹⁹⁾、未だこの全容は解明されていない。我々は、HIV特異的なCD8⁺T細胞中には、エピトープ特異性は示すがHIV感染細胞に作用できないサブセットがいるのではないかと考え、これまでに樹立したHIV特異的なCTLクローンの抗ウイルス活性を再検討した。その結果、HLA-B*35拘束性で逆転写酵素由来のペプチド(IPLTEEAEL)に特異的なCTL55は、MHCテトラマーに結合し、合成ペプチドをパルスした標的細胞を殺傷するにもかかわらず、HIV感染細胞に対して全く機能しないことを見出した²⁰⁾。さらに興味深いことに、この患者の末梢リンパ球を数年にわたり経時的に解析したところ、CTL55タイプのCTLの頻度が増しており、逆に同一エピトープに特異的だが抗ウイルス活性に優れたCTLサブセットの頻度が減少していた。このことは、個々のCTLの機能が経時的に減少するのではなく、抗ウイルス活性機能が劣った別のCTLサブセットが増えてしまうために、個体全体のCTLによる抗ウイルス機能が減弱するという新しいモデルを示唆している(上野ら、投稿準備中)。

また、オックスフォード大学のグループはHLA-B*08を持つ長期未発症者(long-term nonprogressor; LTNP)のNefエピトープ(FLKEKGGI)に反応するCTLを解析し

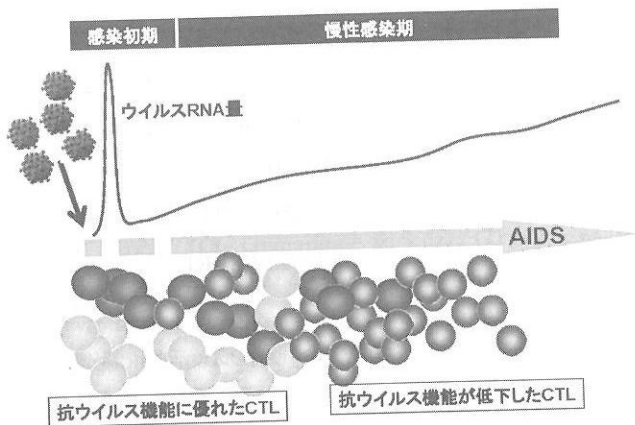


図2 CTLによる抗ウイルス免疫応答の経時変化
CTLによる免疫応答は感染初期には効率的にHIVの複製を制御するが、HIVの排除には至らない。慢性感染成立後のHIVに対するCTL応答を解析すると、HIV特異的なCD8⁺T細胞数は十分認められるにもかかわらず、CTLの抗ウイルス機能は低下している。抗ウイルス機能に優れた初期のCTLが時間とともにその機能を喪失するのか、あるいは機能が低下したCTLが後から誘導されるのだろうか。慢性感染ウイルスに対するヒトCTL応答には未解明の問題が多く残されている。

た。その結果、Vβ13.2というTCRを持つCTLは、他のTCRを持つCTLに比べて増殖能に優れ、エピトープ変異にも応答できる機能を有していた²¹⁾。

こうした結果は、抗原特異性が同一であっても、T細胞レセプター(TCR)が異なるCTLサブセット間では、抗ウイルス活性に差があることを示している。したがって、HIV感染者の抗ウイルス免疫応答の活性を評価するには、抗原特異的なT細胞の数よりもむしろCTLの機能を包括的に解析する方法が必要である。一方、TCR依存的に抗ウイルス活性に優れたCTLサブセットが一部の感染者で存在することを考えると、抗ウイルス活性に優れたTCRをコードする遺伝子を他の感染者のCD8⁺T細胞に導入することにより、効率的な抗ウイルス機能を持ったCTLを大量に作り出すことが可能である²²⁾。こうした情報を基に、抗ウイルス活性に優れたCTLの実体の解明や、こうしたCTLを効率的に誘導するためのワクチン開発研究が期待される。

4. CTLによる抗ウイルス活性のエピトープ依存性

CTLはHIV由来の複数のエピトープペプチドに反応する。一つのHLAアレルあたり平均しておおよそ10種類程度のペプチドがCTLエピトープとして認識されている。

表 2 HLA-B51 拘束性エピトープに特異的な CTL の抗ウイルス活性

蛋白質	エピトープ	ウイルス増殖阻害	細胞傷害活性	サイトカイン産生
IN	LPPVVAKEI	+++	+++	++
RT	TAKTIPSI	+++	+++	+++
Gag	NANPDCKTI	++	+	++
Rev	VPLQLPPLERL	+	-	+

エピトープ特異性は、CTL の抗ウイルス活性に影響するのだろうか。個々のエピトープは、それが由来する蛋白質の発現量、プロテアソームなど蛋白質分解酵素による消化効率、HLA 分子との結合活性などが異なるため、最終的に感染細胞表面で提示される量はエピトープごとに異なっている。実際 Yang らは、CTL の抗ウイルス活性は、その CTL が抗原ペプチドを認識する感度よりも、どの抗原を認識するかという抗原特異性の影響が大きいことを報告した²³⁾。

また我々は、HLA-B*51 拘束性の四つの異なるエピトープについて、CTL の抗ウイルス活性を比較した(表 2)。これまでは CTL 活性を測定する標的細胞には B 細胞由来の細胞株が頻繁に用いられていたが、この実験では HIV-1 を感染させる標的細胞にヒト末梢血から分離した CD4⁺T 細胞を用いた。また Nef 蛋白質は HLA クラス I 分子の細胞表面での発現量を低下させ、CTL による傷害活性から逃避することが知られている。Nef 陽性の HIV-1 株(NL432)を用いることにより、CTL にとってより厳しい条件下で抗ウイルス機能を評価する実験系を確立した²⁴⁾。その結果、逆転写酵素やインテグラーゼ由来エピトープに特異的な CTL では顕著な抗ウイルス活性を認めたが、Rev 特異的な CTL は抗ウイルス活性をほとんど示さなかった(表 2)。HLA-B*51 はエイズ病態進行の遅延と相関していることを考えると、HLA-B*51 拘束性の CTL が Nef による HLA 分子の発現低下にもかかわらず効率的な抗ウイルス活性を示したことは、こうした CTL が病態進行を遅延させる要因となっているのかもしれない。

おわりに

これまでウイルス感染症に対する免疫応答の研究は、主に急性感染ウイルスをモデルを中心として進められてきた。HIV 感染症のように、長期にわたって持続的に抗原が存在する感染症に対して、ヒト獲得免疫系がどのように応答するのか、未解明な問題が多く残されている。ウイルス特異的 CTL の抗ウイルス機能が一様ではなく、ウイルス複製を制御できない CTL サブセットが長期に渡って存在するなど、急性感染症とは異なり、慢性 HIV 感染症に際

立った感染免疫学的現象が見出されてきている。今後は、クロスプレゼンテーションなど抗原提示系や自然免疫系との相互作用を通じて、HIV の抗原変異がヒト免疫応答に与える長期的な影響や抗ウイルス機能に優れた CTL の実体とその成立メカニズムなどが統合的に解析されることにより、獲得免疫系による HIV の制御機構と破綻メカニズムの解明、合わせてそれを修復する新たな方法論の開発が期待される。

文 献

- 1) O'Brien SJ, Nelson GW : Human genes that limit AIDS. *Nat Genetics* 36 : 565-574, 2004.
- 2) Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, Kaslow R, Buchbinder S, Hoots K, O'Brien SJ : HLA and HIV-1 : heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage, *Science* 283 : 1748-1752, 1999.
- 3) Tang J, Costello C, Keet IP, Rivers C, Leblanc S, Karita E, Allen S, Kaslow RA : HLA class I homozygosity accelerates disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection, *AIDS Res Hum Retroviruses* 15, 317-324, 1999.
- 4) Gao X, Nelson GW, Karacki P, Martin MP, Phair J, Kaslow R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D *et al* : Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med* 344 : 1668-1675, 2001.
- 5) Itescu S, Mathur-Wagh U, Skovron ML, Brancato LJ, Marmor M, Zeleniuch-Jacquotte A, Winchester R : HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS, *J Acquir Immune Defic Syndr* 5 : 37-45, 1992.
- 6) Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C *et al* : Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 2 : 405-411, 1996.
- 7) Kaslow RA, Duquesnoy R, VanRaden M, Kingsley L,

- Marrari M, Friedman H, Su S, Saah AJ, Detels R, Phair J *et al* : A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet* 335 : 927-930, 1990.
- 8) Flores-Villanueva PO, Hendel H, Caillat-Zucman S, Rappaport J, Burgos-Tiburcio A, Bertin-Maghit S, Ruiz-Morales JA, Teran ME, Rodriguez-Tafur J, Zagury JF : Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J Immunol* 170 : 1925-1929, 2003.
 - 9) Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferott KJ, Hilton L, Zimbwa P, Moore S, Allen T, Brander C, Addo MM, Altfeld M, James I, Mallal S, Bunce M, Barber LD, Szinger J, Day C, Klenerman P, Mullins J, Korber B, Coovadia HM, Walker BD, Goulder PJ : Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 432 : 769-775, 2004.
 - 10) Trachtenberg E, Korber B, Sollars C, Kepler TB, Hraber PT, Hayes E, Funkhouser R, Fugate M, Theiler J, Hsu YS *et al* : Advantage of rare HLA supertype in HIV disease progression, *Nat Med* 9 : 928-935, 2003.
 - 11) Altfeld M, Allen TM, Kalife ET, Frahm N, Addo MM, Mothe BR, Rathod A, Reyor LL, Harlow J, Yu XG, Perkins B, Robinson LK, Sidney J, Alter G, Lichterfeld M, Sette A, Rosenberg ES, Goulder PJ, Brander C, Walker BD : The majority of currently circulating human immunodeficiency virus type 1 clade B viruses fail to prime cytotoxic T-lymphocyte responses against an otherwise immunodominant HLA-A2-restricted epitope : implications for vaccine design. *J Virol* 5000-5005, 2005.
 - 12) Goulder PJ, Watkins DI : HIV and SIV CTL escape : implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4 : 630-640, 2004.
 - 13) Draenert R, Le Gall S, Pfafferott KJ, Leslie AJ, Chetty P, Brander C, Holmes EC, Chang SC, Feeney ME, Addo MM, Ruiz L, Ramduth D, Jeena P, Altfeld M, Thomas S, Tang Y, Verrill CL, Dixon C, Prado JG, Kiepiela P, Martinez-Picado J, Walker BD, Goulder PJ : Immune selection for altered antigen processing leads to cytotoxic T lymphocyte escape in chronic HIV-1 infection. *J Exp Med* 199 : 905-915, 2005.
 - 14) Yokomaku Y, Miura H, Tomiyama H, Kawana-Tachikawa A, Takiguchi M, Kojima A, Nagai Y, Iwamoto A, Matsuda Z, Ariyoshi K : Impaired processing and presentation of cytotoxic-T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78 : 1324-1332, 2004.
 - 15) Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, Giangrande P, Luzzi G, Morgana B, Edwards A *et al* : Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nature Med* 3 : 212-217, 1997.
 - 16) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, Sugimoto C, Mori K, Iida A, Hirata T, Hasegawa M, Yuasa T, Miyazawa M, Takahashi Y, Yasunami M, Kimura A, O'Connor DH, Watkins DI, Nagai Y : Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199 : 1709-1718, 2004.
 - 17) Friedrich TC, Dodds EJ, Yant LJ, Vojnov L, Rudersdorf R, Cullen C, Evans DT, Desrosiers RC, Mothé BR, Sidney J *et al* : Reversion of CTL escape-variant immunodeficiency viruses *in vivo*. *Nature Med* 10 : 275-281, 2004.
 - 18) Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ : HIV evolution : CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 10 : 282-289, 2004.
 - 19) McMichael AJ, Rowland-Jones SL : Cellular immune responses to HIV. *Nature* 410 : 980-987, 2001.
 - 20) Ueno T, Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M : Functionally impaired HIV-specific CD8 T cells show high-affinity T cell receptor-ligand interactions. *J Immunol* 173 : 5451-5457, 2004.
 - 21) Dong T, Stewart-Jones G, Chen N, Easterbrook P, Xu X, Papagno L, Appay V, Weekes M, Conlon C, Spina C, Little S, Sreaton G, van der Merwe A, Richman DD, McMichael AJ, Jones EY, Rowland-Jones SL : HIV-specific cytotoxic T cells from long-term survivors select a unique T cell receptor. *J Exp Med* 200 : 1547-1557, 2004.
 - 22) Ueno T, Fujiwara M, Tomiyama H, Onodera M, Takiguchi M : Reconstitution of anti-HIV effector functions

- of primary human CD8 T lymphocytes by transfer of HIV-specific $\alpha\beta$ TCR genes. *Eur J Immunol* 34 : 3379-3388, 2004.
- 23) Yang OO, Sarkis PT, Trocha A, Kalams SA, Johnson RP, Walker BD : Impacts of avidity and specificity on the antiviral efficiency of HIV-1-specific CTL. *J Immunol* 171 : 3718-3724, 2003.
- 24) Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M : Cutting edge : Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. *J Immunol* 174 : 36-40, 2005.