

研究課題：HIV感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究

課題番号:H15-17-018

主任研究者

木原正博（京都大学大学院医学研究科社会疫学分野 教授）

分担研究者

和田 清（国立精神・神経センター精神保健研究所 部長）、小野寺昭一（東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科 教授）、木原雅子（京都大学大学院医学研究科社会疫学分野助教授）

1.研究目的

社会疫学的手法に基づいて、わが国の社会文化に直し、かつ行政施策にふさわしい予防介入モデルを開発し、その全国的普及を図ると共に、高リスク層の流行監視を通して、適時適切な行政施策の発展に資する。

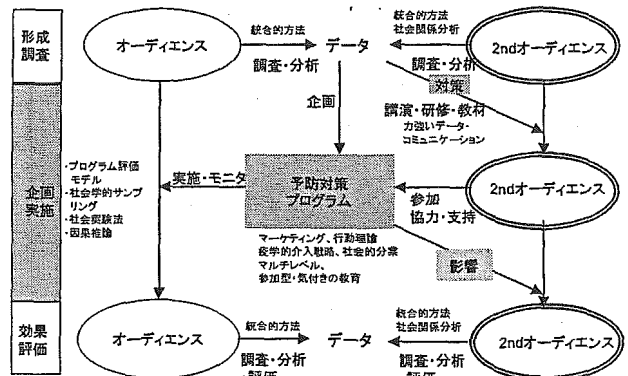
2.研究方法と3.研究結果

A. 予防介入モデルの開発に関する研究

(1)若者の予防介入研究(木原雅)

社会疫学的諸手法（質・量手法の併用、マーケティング、行動理論、教育理論、社会実験法等。右図）を集約して開発した若者予防介入モデル（WYSH モデル）は、新しい予防モデルとして高い評価を獲得し、平成 16 年度から青少年エイズ対策事業による研修が開始され、また文部科学省の中央研修に採用されるに伴い、極めて多数の学校、自治体から研究参加の依頼が寄せられるようになった。そうした状況を背景に、モデルの進化と多様化、全国普及を目的に以下の研究を実施した。

- 1) 観察的研究：①全国高校生と保護者の性意識・行動調査：昨年度に続き、(社)全国高等学校PTA 連合会と共同調査を実施した。本年度は、性行動等を含む問題行動とコミュニケーションの関連、親子間ギャップを分析の焦点とし、全国9ブロック各6校の高校生5778名、保護者4727名から調査票を回収した。現在集計中。②W県全域の中高中生と保護者及びK府全域の小中生の意識調査：W県・K府教育委員会との共同研究。W県の中高中生の性意識・行動と関連要因の分析と保護者の予防教育への意識把握のために、中高中生、保護者各3万人を年度内に調査予定。K府では、小学生対象のWYSHモデルの開発に必要な情報を得るため、府下小学生約5000人を対象に年度内に調査実施予定。
- 2) 予防介入研究：①中学生・高校生への予防介入研究：WYSHモデルの全国普及と進化を図るため、青少年エイズ予防対策事業と連動し、全国中高中生予防介入の研修と効果評価を実施する。希望校から、17府県の中学30校(3415人)と高校26校(5009人)を厳選し、事前調査(7月)後、研修(8月)を行った。介入期間(9-12月)の後、事後調査(12月)を行なう。介入には、全面改訂したパワーポイント、ビデオ(クラジア/HIVと中絶、CGにて自主開発)、地域情報に基づくパンフ・ポスター等の教材を使用し、教材の組み合わせによる中学生用と高校生用



注：オーディエンス = 直接の対象者、2ndオーディエンス = 対象者に関わる人々 (若者の場合、学校や保護者、保健所等)、統合的方法= 質的方法と量的方法の併用

授業プログラムを確立した。学校への質問票調査によって、実際の予防介入のパターンを分析・分類し、パターン別の効果比較を実施する。

- (2)滞日外国人の予防介入研究(木原正、岩木)：平成13年以降のプロジェクト。昨年度までの継続的KAP(知識・意識・行動)サーベイランスとして、浜松、小牧、大泉、名古屋の5つの在日ブラジル人集住地区でvenue-basedの質問票調査(HIV/STD関連知識・態度・性行動)を行った(263人、回収率81%)。情報ツールの変化(新聞↓、インターネット↑)、知識の向上が認められるが、集計中。②在日ブラジル人学校生徒に対してフォーカスグループインタビューを実施して質的内容分析を行った。言語障壁による生活空間の制限、性行動への責任感の高さ、学校の位置づけの高さなど日本人の若者とは異なる意識・状況が判明した。
- (3)HIV感染者の予防研究(木原正、井上)：前年度までの感染者、医療従事者に対する質的研究や共分散構造分析の結果を踏まえ、感染者の自他へのHIV/STI感染予防を支援するための準実験的予防介入を感染者と共同で開発実施する。介入は、患者と医療従事者向けに研究班で開発したパンフ(「ポジティブなSEX LIFEハンドブック」、「HIV感染者のセクシュアルヘルスへの支援」)を用い、医療従事者の態度の変化を問診票を用いて評価する。2005年11月~06年2月を介入期間とし、その後事後評価を行う。
- (4)プリソナー・マネージメント(PCM)法に関する研究(木原正、藤原)：米国で開発された個別契約式の予防介入法であるPCM法について文化的咀嚼と人材開発を終え、今年

度は8名(感染者7名、MSM6名)に適用し、効果を評価した。その結果、コンドーム使用の向上と使用率が全例で上昇し、パートナーや医療従事者との折衝能力にも向上が見られ、PCMがマイリテ性の高い集団に有効な方法で普及価値のある方法であることを確認した。

#### B.ハイリスク層の行動・感染監視に関する研究

(1)薬物乱用・依存者(和田):例年通り、全国6主要薬物依存治療施設の入院患者(全国の20%相当)のHIV/STI罹患状況、薬物使用行動、性行動を調査中(約500名を予定)。現時点でHIV感染者は確認されていない。

(2)STD患者(小野寺):全国13のSTD診療施設において、希望者のHIV感染率、性行動、検査行動を調査した。12月1日時点で434名(男性114名、一般女性135名、セックスワーカー135名)が調査に応じ、クラミジア感染率は、それぞれ8.8%、16.3%、9.1%で、HIV陽性者は0名であった(最終的には、昨年と同様、1500名程度を予定)。

(倫理面での配慮)

疫学研究に関する倫理指針に則り、プライバシーの保護、差別・偏見の問題について十分な配慮を行った。

#### 4.考察

アジア流行が接近しつつある中、我々は、1999年以來、若者に関して、予防介入研究の展開を急ぎ、まず一地域で集中的に社会疫学的手法による有効なモデルを(WYSHモデル)開発し、その全国普及を図るという戦略を取ってきた。WYSHモデルは、授業モデルと社会分業モデルから成るが、幸い、その成果は、科学性と社会文化的適切性の面で高く評価され、厚生労働省で一部事業化されると共に、文部科学省や全国高等学校PTA連合会の強い支持を得るに至った。その結果、多数の自治体や学校から研究参加希望が寄せられ、普及の機会が拡大すると共に、授業モデルの進化と多様化が可能となり、それがさらに参加希望の増加につながるという良循環が生まれるに至っている。本年度は、教材開発とその多様化の面でも重要な進歩があり、全国普及の基礎を教材面でもほぼ完成することができた。また、社会分業モデルの確立と評価・普及は今後の最重要課題であるが、このモデルの普及が現在混乱した予防教育の現状の整理をもたらすと考えている。一方、滞日外国人の研究は予定した予防モデルの開発に至らなかった。研究を担うNGOの人材基盤の安定に行政的支援が不可欠と考えられた。

HIV感染者の予防介入はHAART療法の普及に伴い、国際的にもエイズ研究の最重要の課題とされているが、その困難性故に、わが国には有効な手法が存在していなかった。本研究では、PCM手法の可能性、医療の場での可能性の両面から予防の可能性を追求した。現時点でPCMに関しては有効性を確認し、医療の場でHIV感染者のセクシュアリティ支援に用いる資料を感染者と共同で開発し、その効果を評価しつつある。こうした試みからHIV感染者の予防の展望が開くことが期待される。STD患者や薬物静注者(IDU)

のサーベイランス研究については、HIVの侵淫はないというほぼ前年並みの結果になることが予想されるが、昨年以來の台湾におけるIDU間の流行突発を考えれば、その波及を監視するために、事業化、もしくは研究の継続が必要であろう。

#### 5.自己評価

##### 1)達成度について

若者研究は、理論的・実践的に普及可能なモデルとして、教材を含めほぼ確立し、内外での普及が始まると共に、エイズ予防指針策定にも貢献した。滞日外国人研究は人材基盤の不安定性もあり、予防モデル開発まで至らなかった。PCM法は、マイリテ性の高い集団(HIV感染者やMSM)にわが国でも有効であることを証明した。医療従事者によるHIV感染者への予防介入では、感染者との共同で、医療現場で利用可能なHIV感染者のセクシュアリティ支援のパンフレットをわが国で初めて完成させた。ハイリスク者のモニタリング研究は従来目標を達成した。

##### 2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究はわが国で展開可能な予防法の基礎を築くという重要な責務を達成した。また、WYSHモデルという内外で科学的・社会文化的評価の高い予防モデルを創出することにより、「社会疫学」という新しい学際的アプローチの有効性を実践的に証明した学術的意義は大きい。また、中国(浙江省)、ユージホワールでWYSHプロジェクトが始まるなど国際的に役立つ研究成果となった。

##### 3)今後の展望について

本研究により、わが国で展開可能な予防法の理論的・実践的基礎が構築された。WYSHモデルは、予防授業モデルと社会分業モデルからなるが、授業モデルは、小学生を除き基本型がほぼ完成した。今後は、その進化と事業化による普及の推進が必要である。地域での社会分業モデル(ハイリスク者支援のための、保健所、医療従事者、民生委員、保護者組織等の連携と役割分担=ソーシャルキャピタル)の確立と評価は今後の最重要課題であり、研究は地域単位で効果評価するという大規模な社会実験の段階に入るが、その成否が日本社会の予防の展望を決定するだろう。

一方、PCM法がマイリテ性の高い対象にわが国でも有効なことをほぼ立証したが、今後は事業化の推進と、若者等のハイリスク層への応用性、保健所や保健室での実施可能なモデルの開発に取り組む必要がある。また、ハイリスク集団の感染率や行動のモニタリングは、本来行政的課題であるが、アジア流行の接近のため、今後もその必要性は高い。

#### 6.結論

わが国の社会文化に適した科学的予防介入モデルの開発とその全国的普及、ハイリスク層の流行監視を通して、適時適切な施策に資するという目的を達成した。

#### 7.知的所有権の出願・取得状況 特になし。

研究課題：アジア及び太平洋地域における HIV 感染症の疫学に関する研究 (H15-17 総括)

課題番号： H15-エイズ-019

主任研究者： 武部 豊 (国立感染症研究所エイズ研究センター 室長)

分担研究者： 駒野 淳・草川 茂・椎野禎一郎・\*有吉 紅也 (同 主任研究官、\*現長崎大教授)

## 1. 研究目的

アジアにおける流行形成のメカニズム、流行株の生物学的性質の解明と、流行の背景にあるウイルス側・宿主側要因の解析を目的として、次の3つの柱からなる研究を推進する。これら研究から得られた知見をもとに、我が国およびアジアでの最新の流行動向を探り、アジアにおける流行制圧と予防に向けた研究の「科学的基盤」の構築を目指す。

(柱 I) 「アジアにおけるエイズ流行の分子疫学研究」 (武部班員)  
我が国を含むアジア地域におけるエイズ流行の最新動向の分析を背景として、アジア各地域におけるエイズ流行の成立を解明し、我が国への影響を検討する。

(柱 II) 「アジア型 HIV ヴァリエントに関するウイルス学研究および基盤的研究資源の開発・整備」 (草川・椎野班員)

アジア型 HIV-1 variants に関する基盤的研究資源 (塩基配列情報データベース、感染性分子クローン、SHIV など) の開発・拡充を計り、将来のワクチン開発研究の基盤整備を進める。

(柱 III) 「コホート・フォローアップ研究」 (駒野・有吉班員)  
国内外 (国内および北タイ) の感染者を対象として、感染感受性やエイズ病態進行の遅延機序の解明を宿主側・ウイルス側双方から進め、エイズ病態研究に新たな局面を切り拓くことを目指す。

## 2. 研究方法

(柱 I) 「分子疫学研究」

我が国を含むアジア諸地域の共同研究者の協力のもとに、流行ウイルス株の分離とその遺伝子構造の解析を進めた。

(柱 II) 「ウイルス学的研究」

アジアの主要な流行株の完全長 HIV-1 クローンを構築、PBMC での感染性を指標として感染性の分子クローンを樹立し、そのウイルス学的性状を検討した。また組換え構造の特徴を解析した。

(柱 III) 「コホート・フォローアップ研究」

(国内) 国内感染者から、エイズ病態進行の遅延症例と (ハイリスク行動による) 重複感染例をスクリーニングし、ウイルス側・宿主側要因について解析した。

(タイ) タイ製薬公団による generic 薬 (GPOvir) 治療による影響を調べるために、GPOvir 治療を受けたコホート患者の治療開始時点の臨床情報を新たに収集すると共に、治療開始 6 ヶ月～12 ヶ月後に患者インタビューを行ない GPOvir 薬のコンプライアンスならびに患者の社会的背景について調査した。②これまでに蓄積した患者検体・患者情報ならびに生存追跡データを活用し、宿主遺伝子多型評価実験・細胞性免疫実験・液性免疫実験・薬剤耐性検査と連携した解析を進めた。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、研究実施場所である国立感染症研究所 (平成 7 年 12 月 21 日) および各協力医療機関 [荻窪病院 (平成 7 年 8 月 9 日) 及び国立国際医療センター (平成 7 年 12 月 21 日)] における医学研究倫理審査委員会においてそれぞれ承認された。本研究のための血液の供与は本人の自由意思によるものであり、同意の意志は同意書をもって確認する。またアジア各国エイズ研究機関との共同研究に関しては各国政府所轄機関の指示する倫理規程に従って遂行される。北タイにおけるコホート研究は、2000 年 1 月にタイ政府保健省医学研究倫理委員会にて承認済みである。

## 3. 研究結果

(柱 I) 「分子疫学研究」 (武部班員)

① アジアの注目すべき流行地 (中国およびミャンマー) における HIV 流行株に関する分子疫学的解析：

a) 第 2 世代の組換えウイルス (inter-CRF recombinant) の発見

中国雲南省とミャンマーで、既に確立した組換え型流行株 (Circulating recombinant form, CRF) 間の第 2 世代の組換えウイルス-CRF 間組換えウイルス (Inter-CRF recombinant, ICR) を 2 種同定した。第 1 のものは、雲南省東部地域の IDU 集団において同定した中国型 CRF (CRF07\_BC と CRF08\_BC) 間の組換えウイルス (ICR01\_0708) である。第 2 のものは、ミャンマー (首都ヤンゴン) の STD 患者の間に今回はじめて同定された中国型の CRF07\_BC とタイに起源をもつ CRF01\_AE 間との組換えウイルス (ICR02\_0701) である。

b) 中国におけるエイズ非 (低) 流行地に分布するウイルス株に関する分子疫学解析：

中国におけるエイズ非 (あるいは低) 流行地の代表として遼寧省 (東北部) に流布する HIV-1 株の解析を行い、この地域に流布するウイルス株が、雲南省などとは違って、感染経路毎に異なるファウンダー株が流行を形作っていることを明らかにした。性感染ルートでは CRF01\_AE とサブタイプ B' ; 注射薬物乱用者 (IDU) では CRF07\_BC および CRF08\_BC ; プラズマ供血者ではサブタイプ B' が強いファウンダー効果をもっているという際立った特徴を明らかにした。

② アジアの新興流行地における分子疫学

a) マレーシアに出現した新しい組換えウイルスの同定

マレーシアにおいては、2002-03 年以降、感染者の増加傾向が顕著となっている。われわれは、首都クアラルンプールの HIV 感染者の約 20% に新しいタイプの組換えウイルスを検出し、その全ゲノム配列を決定した。このウイルスは CRF01\_AE とサブタイプ B からなる新しいタイプの組換えウイルスであることを明らかにした。これまでに疫学的に関連性のない 4 人の感染者から分離した 4 種のウイルス株の全ゲノム配列を決定し、そのいずれもが同一の組換え構造をもつことから、このものが新規の組換え型流行株 (CRF) (承認されれば、おそらく CRF25\_01B と命名される) であることを明らかにした。

③ 我が国における新規動向

a) 国内症例における新規組換えウイルスの同定

我が国においては、昨年末にエイズ感染者・患者の総数がはじめて 1 万人の大台に達し、また年間の感染者・患者報告数が 1,000 人を超えるなど、HIV 感染症の拡大がますます加速しつつある。このような状況を反映し、関東地域の検体 (n=58) に異なる遺伝子領域に関するサブタイプ帰属不一致 subtype discordance 例 (いずれもサブタイプ B と CRF01\_AE との間) を 4 例見出した。うち 2 例は組換えウイルスであることを明らかにした。

b) スーパー感染例の同定

国立国際医療センター (岡博士) と熊大 (小泉、滝口博士) との共同研究によって、国内症例 (危険度の高い性行動を繰り返している男性同性愛者 (MSM) の中に、はじめて HIV-1 サブタイプ B 同士のスーパー感染例を同定した。我が国の HIV 新規感染者の 60% にも昇ることが報告されているが、この症例は我が国の MSM (少なくとも一部) が高いリスク行動を繰り返し行っていることを推測させる知見である。

(柱 II) 「ウイルス学的研究・研究資源の整備・拡充」

a) アジア型 HIV-1 ヴァリエントの感染性分子クローンの樹立

これまで樹立されたサブタイプ C, CRF01\_AE に加え、新たにサブタイプ B', CRF08\_BC の感染性分子クローンの樹立に成功した。

b) HIV-1 組換えにおけるサブタイプ C LTR の生物学的優位性の発見：中国雲南省西部に新生している新規組換えウイルス (unique recombinant form, URF) の詳細な構造解析の結果、LTR 領域はサブ

タイプ C であるにもかかわらず、組換えの最初期過程に関与する 2 量体形成開始配列 (Dimerization inducing sequence) は、サブタイプ B' と C の両者が使われていることから、組換えウイルスが淘汰される過程で、サブタイプ C LTR を獲得したウイルスが他のものに対して何らかの生物学的優位性をもつことを示す直接的な証拠を見出した。

#### (柱 III) 「コホート・フォローアップ研究」

##### a) *nef*LTR 領域の遺伝子欠損によってエイズ病態進行の遅延が見られた弱毒型 HIV-1 CRF01\_AE 株感染症例の同定

神奈川衛研 (今井光信・近藤真規子博士) との共同研究によって、国内感染者の中から、5 年間にわたる長期のフォローアップ期間中、HIV 抗体価が低値に止まり、また血漿中ウイルス量が検出限界以下に推移した病態進行遅延症例 (GM43) を見出した。解析の結果、*nef*LTR 領域に大きな遺伝子欠損をもつ CRF01\_AE 株に感染していることが明らかになった。本症例は、*nef*LTR 領域の遺伝子欠損が、非サブタイプ B (欧米型のサブタイプ B 株以外の) においてもエイズ発症遅延に関連していることを示す世界ではじめてのケースとなった。

##### b) 北タイ・コホート研究

タイ製薬公団 (GPO) による安価な抗ウイルス剤の供給が 2002 年から開始されたが、それによって 2001 年上半期から 2002 年下半期まで、7~9% (Death/100Person-Years) あった死亡率が 2003 年上半期から 2004 年上半期にかけて、4.8%→3.3%→1.3%と、GPO 薬治療開始した累積患者数に反比例して、死亡率が急激に減少していることを明らかにした。

宿主遺伝子多型研究に関しては、HIV の感染初期群をより多く含む女性群に絞って解析した場合、宿主遺伝子多型と自然経過がより鮮明に現れることが判明した。IL4-589T アリールと低ウイルス量・高 CD4 値との相関に加え、RANTES-28G アリールにおいても、低ウイルス量・高 CD4 値ならびにより良好な生存率との関連が判明した。

#### 4. 考察

##### (柱 I) 「分子疫学研究」

① アジアにおけるエイズ流行の拡大と共に、流布するウイルス間の様々な組換え体が、我が国を含む諸地域で生み出されていることが明らかとなった。

② 第 1 のウイルスの感染後、宿主の防御的免疫応答によって、ウイルス増殖が制御され、ウイルス学的セットポイントに達した後、第 2 のウイルスの感染 (スーパー感染) が起るかどうかは、宿主免疫応答の強度、さらにワクチン開発の可能性を試す「試金石」として極めて重要な意義をもっている。スーパー感染が起こりうるということは、有効なワクチンの開発が必ずしも容易な課題ではないことを暗示する。

③ マレーシアにおける新規組換え型流行株 (CRF<sub>xx</sub>\_01B) の同定は、アジアにおける流行の動因として、組換えウイルスがますます重要な役割をもち始めていることを示す新たな証左と考えられる。

##### (柱 II) 「ウイルス学的研究・研究資源の整備・拡充」

アジア型流行株の感染性分子クローンの確立は、今後のとりわけ東アジア地域を標的とするワクチン開発に向けた重要な一歩となると考えられる。またフィールド株の組換え構造の解析は、*in vivo* (現実の流行の場合) での組換えメカニズムを考察する上で貴重な情報を与えるものと考えられる。

##### (柱 III) 「コホート・フォローアップ研究」

本研究はエイズ発症遅延機序に関わるウイルス側・宿主側双方の要因の解明を目指したアジアにおける数少ない研究であり、今後我が国を含むアジア地域での解析の一層の展開によって、ユニークな発見の可能性が期待される。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

中国とミャンマーにおける流行の直接的相互関係の証明、中国における巨大流行の起源の解明、アジアの流行を担う重要なウイルス株の感染性分子クローンの分離成功はいずれも世界に先駆ける

重要な研究成果と考えられ、高い達成度にあると評価したい。

今後、我が国の HIV 感染症の最新動向との関連において研究の一層の深化の必要があると考える。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

① 中国におけるエイズ流行に代表されるように、アジアにおける流行はさらに深刻度を増している。これら地域の爆発的な流行がどのような起源のウイルスによって形成され、またどのように拡大しているかは、アジアまた東アジア地域における予防・ワクチン戦略の礎となる研究であり、研究の学術的・国際的意義は大きいと考えられる。

② アジア地域における流行拡大は、我が国における HIV 感染症の将来動向を探る上で重要であり、本研究の社会的意義は大きいと考えられる。

③ 本研究班の研究活動は、アジアをフィールドとし、またアジアにおける流行株/感染者を研究の主軸にしている点においてユニークであり、現在解析中の結果から、学術的に新しい事実が発見される可能性が期待される。また、開発途上国の若手研究者の育成という国際貢献として意義も高いと考えられる。

##### 3) 今後の展望について

① 東アジアにおけるエイズ流行状況の急速な変貌は、90 年代初頭にみられた CRF01\_AE の東南アジア地域からの我が国への急速な侵淫の例を引くまでもなく、我が国における HIV-1 感染症の将来動向に今後極めて大きなインパクトをもたらす可能性があり、今後一層注意深いサーベイを進める必要があると考えられる。継続している研究サイトに加え、アジアにおいて新たな感染爆発が懸念されている地域への研究の拡大を計画したいと考える。

② アジア型 HIV-1 株の塩基配列情報の蓄積また感染性分子クローンの樹立は、アジアを対象とする基礎・応用研究の礎になるものであり、将来のワクチン開発をも視野に入れ、非 B 型 SHIV の構築など研究の基盤整備に力を注ぎたいと考える。

③ エイズ発症遅延あるいはその加速に関わる宿主と病原体側双方の要因に関する分子疫学研究を、我が国を含むアジアをフィールドとして進めることは、今後に残された重要な研究課題の一つである。新たな治療標的の同定などの可能性を秘める重要な研究分野であり、今後一層の研究展開を計りたいと計画している。

#### 6. 結論

① 分子疫学的アプローチによって、我が国を含むアジア地域における流行形成のメカニズムに関する理解に大きな前進があった。

② アジア型 HIV-1 ヴァリエントに関する基礎研究およびワクチン開発などに資する基盤的研究資源の開発整備が進んだ。

③ 国内のフォローアップ研究から興味深いエイズ発症遅延例・スーパー感染例を同定し、その疫学的・生物学的意義を明らかにした。また北タイ HIV コホートが、成功裏に維持され、同コホートから得られた臨床情報・検体によって多方面の研究が進められた。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (2003-2005) (準備中を含む)

(主任研究者 武部)

1. 「RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計装置、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の作製方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計プログラム、及び RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物」(特願 2005-55064、平成 17 年 2 月 28 日)(東大理 西郷・内藤博士と共同出願)

2. 「弱毒型 HIV-1 塩基配列」(特願 2005-08741、平成 17 年 1 月 17 日)(神奈川衛研 今井・近藤博士と共同出願)

3. 「感染性 HIV 分子クローン」(特願 2003-026950、平成 15 年 2 月 4 日)(感染研エイズ研究センター 草川博士と共同出願)

4. 「アジア型 HIV 流行株複製可能 DNA」(出願準備中)

5. 「siRNA 最適化設計技術」(共同出願準備中)

(分担研究者 駒野野準)

4. Inventory of a method to develop EBNA-1 inhibitors (US Patent No. 6,811,983, approved in Dec 10, 2004) (co-inventors: Jun Komano, Gregory Kennedy and Bill Sugden)

課題番号： H15-エイズ-019

主任研究者： 武部 豊 (国立感染症研究所エイズ研究センター 室長)

分担研究者： 駒野 淳・草川 茂・椎野 禎一郎 (同 主任研究官)

## 1. 研究目的

アジアにおける流行形成のメカニズムの解明、流行株のウイルス学研究と、流行の背景にあるウイルス側・宿主側要因の解析を目的として、次の3つの柱からなる研究を推進する。さらに、これら研究から得られた知見をもとに、我が国およびアジアでの最新の流行動向を探り、アジアにおける流行制圧と予防に向けた研究の「科学的基盤」の構築を目指す。

(柱 I) 「アジアにおけるエイズ流行の分子疫学研究」 (武部班員)  
我が国を含むアジア地域におけるエイズ流行の最新動向の分析を背景として、アジア各地域におけるエイズ流行の成立を解明し、我が国への影響を検討する。

(柱 II) 「アジア型 HIV ヴァリantに関するウイルス学研究および基盤的研究資源の開発・整備」 (草川・椎野班員)  
アジア型 HIV-1 variants に関する基盤的研究資源 (塩基配列情報データベース、感染性分子クローン、SHIV など) の開発・拡充を計り、将来のワクチン開発研究に向けた基盤整備を進める。

(柱 III) 「フォローアップ研究」 (駒野班員)  
国内外の感染者を対象として、感染感受性やエイズ病態進行の遅延機序の解明を宿主側・ウイルス側双方から進め、エイズ病態研究に新たな局面を切り拓くことを目指す。また (ハイリスク行動による) HIV 重複感染およびスーパー感染例を検索し、ワクチン開発に関わる問題点に関して考察を進める。

## 2. 研究方法

(柱 I) 「分子疫学研究」  
我が国を含むアジア諸地域の共同研究者の協力のもとに、流行ウイルス株の分離とその遺伝子構造の解析を進めた。

(柱 II) 「ウイルス学的研究」  
アジアの主要な流行株の完全長 HIV-1 クローンを構築、PBMC での感染性を指標として感染性の分子クローンを樹立し、そのウイルス学的性状を検討した。

(柱 III) 「フォローアップ研究」  
国内感染者から、エイズ病態進行の遅延症例を enroll し、解析のための基盤整備を行った。また (ハイリスク行動による) 重複感染・スーパー感染例を検索し、ウイルスの個体内分子進化の様相を明らかにすると共に、エイズ・ワクチン開発に関わる問題点について考察を進めた。

### (倫理面への配慮)

本研究計画は、研究実施場所である国立感染症研究所 (平成 7 年 12 月 21 日) および各協力医療機関 [荻窪病院 (平成 7 年 8 月 9 日) 及び国立国際医療センター (平成 7 年 12 月 21 日)] における医学研究倫理審査委員会においてそれぞれ承認された。本研究のための血液の供与は本人の自由意思によるものであり、同意の意志は同意書をもって確認する。またアジア各国エイズ研究機関との共同研究に関しては各国政府所轄機関の指示する倫理規程に従って遂行される。北タイにおけるコホート研究は、2000 年 1 月にタイ政府保健省医学研究倫理委員会にて承認済みである。

## 3. 研究結果

(柱 I) 「分子疫学研究」 (武部班員)

① マレーシアに出現した新型組換え型流行株 (CRF33\_01B) の発見：マレーシアにおいては、2002-03 年以降、感染者の増加傾向が顕著となっている。われわれは、疫学的に関連性のない 4 人の感染者からウイルスを分離し、その全ゲノム配列を決定した。その結果、このウイルスは CRF01\_AE とサブタイプ B からなる新しいタイプの組換えウイルスであることを明らかにした。CRF01\_AE とサブタイプ B からなる CRF としては、これまでにタイで発見された CRF15\_01B が知られているが、これとは異なる組換え構造をもつ。また、遺伝子型スクリーニングの結果、同一構造のウイル

ス株は首都クアラルンプールの HIV 感染者の 19% (35/184) に分布し、特に IDU の間では 45.5% (20/44) に達する主要な流行株であることが明らかとなった。これらの知見から、この新規の組換え型流行株は、HIV sequence database (Los Alamos national Laboratory) によって CRF33\_01B と命名されることが正式承認された。

さらに、また CRF33\_01B に関連する CRF01\_AE とサブタイプ B からなる unique recombinant form (URF) 4 株の全塩基配列を決定した。このタイプの組換えウイルスは集団の約 3% に分布し、また組換え点のいくつかは CRF33\_01B と共通することから、CRF33\_01B に二次的な組換えが加わって生成したものと推測された。このことは、マレーシアではハイリスク集団において新たな組換えが継続的に起っていることを示唆する事実と考えられる。

a) 新しいカテゴリーの組換えウイルス (inter-CRF recombinant) の発見：われわれは、一昨年度、中国雲南省において、既に確立した組換え型流行株 (Circulating recombinant form, CRF) (CRF07\_BC と CRF08\_BC) 間の第 2 世代の組換えウイルス—CRF 間組換えウイルス (Inter-CRF recombinant, ICR) — を同定し、ICR01\_0708 と命名したが、昨年—今年度の研究によって、さらに、ミャンマー (首都ヤンゴン) の STD 患者の間に、中国型の CRF07\_BC とタイに起源をもつ CRF01\_AE 間との間の組換えウイルス (ICR02\_0701) を同定した。ICR02\_0701 に関しては、その全ゲノム構造を疫学的に関連性のない 3 名の感染者から分離されたウイルス株から決定することに成功しており、新たな CRF として承認される可能性が期待される。

これらの知見は、複数のウイルス株が流布しているアジアの流行地においては、新たな組換えウイルスが容易に形成され、これまでレトロウイルスで言われていた重感染を阻害する “superinfection immunity” のメカニズムは実質的に作動していないようにみえること。一方疫学的な見地からみると、これらの現象は、高いリスク行動を行っている人々 (highly exposed individuals) の存在とウイルスの急速な伝播を可能とする社会的ネットワークの存在をあらためて示唆するものである。

(柱 II) 「ウイルス学的研究・研究資源の整備・拡充」 (草川・椎野・武部班員)

a) アジア型 HIV-1 ヴァリantの感染性分子クローンの樹立  
一昨年度の CRF08\_BC に続き、今年度、新たに中国北西部における IDU 間の HIV 流行に重要な役割を果たしている組換え型流行株 CRF07\_BC の感染性分子クローンの樹立にはじめて成功した。

b) 我が国を含むアジアの流行地に分布する流行株のゲノム情報データベースの整備・拡充が継続して行われた。

c) HIV-1 組換えにおけるサブタイプ C LTR の生物学的優位性の発見：中国雲南省西部に新生している新規組換えウイルス (unique recombinant form, URF) の詳細な構造解析の結果、組換えウイルスのいずれもがサブタイプ C LTR をもつことを見出した。この現象は、サブタイプ B' とサブタイプ C 株の間で形成された組換えウイルスが淘汰される過程で、サブタイプ C LTR を獲得したウイルスが選択されるということを示唆する。現時点ではメカニズムの詳細は明らかではないが、サブタイプ C LTR が他のものに対して何らかの生物学的優位性をもつことを示す *in vivo* (個体レベル) におけるはじめての直接的な証拠と考えられ、極めて興味深い。

(柱 III) 「フォローアップ研究」 (駒野・武部班員)

a) スーパー感染例の同定

国立国際医療センター (岡博士) と熊大 (小泉、滝口博士) との共同研究によって、国内症例 (危険度の高い性行動を繰り返している男性同性愛者 (MSM) の中に、異なる系統の HIV-1 サブタイプ B 株間のスーパー感染例を同定した。この症例ではスーパー感染を起こしたと考えられる時期に血漿 virus load の著明な上昇があ

り、それまで 2-3,000 コピーレベルにコントロールされていた virus load が約 40 倍に上昇し、以後 10 万コピー以上の高値に推移した。これら知見は、第 1 のウイルス感染によって誘起された宿主の防御的免疫応答によっても第 2 のウイルスの感染を阻止できないことを意味している。しかも、スーパー感染後の極めて短期間にもとのウイルスとスーパー感染したウイルス間の多様な組換えウイルスが形成されていることをはじめて明らかにした。

一方、我が国では HIV 新規感染者の 60% が MSM となっているが、疫学的観点からみると、ここに観察した現象は、我が国の MSM (少なくとも一部) が高リスク行動を繰り返し行っていることを推測させるものである。

#### b) 我が国における長期未発症者を対象としたエイズ発症遅延機序に関する研究

我が国における HIV 感染症を考える上で、血友病患者は特別な位置にあり、HIV 感染症の natural history を理解する上でかけがえない情報を得られる可能性がある。血友病患者に関しては 1985 年以前に感染したことが明確であり、初感染から 20 年以上経過しているにもかかわらず、発症から免れ、未治療の状態にある HIV 感染者に関する解析は極めて興味深い課題と考える。荻窪病院 花房博士の協力を得て、本年度約 40 名の患者を enroll し、患者の疫学・臨床情報の整理、血漿・PBMC 検体の保存・管理を行った。今後エイズの病態進行の遅延メカニズムを宿主側・ウイルス側双方から解析を進める予定であり、現在予備的解析が進行中である。

### 4. 考察

#### (柱 I) 「分子疫学研究」

① アジアにおけるエイズ流行の拡大と共に、流布するウイルス間の様々な組換え体が、我が国を含む諸地域で生み出されていることが明らかとなった。

② 第 1 のウイルスの感染後、宿主の防御的免疫応答によって、ウイルス増殖が制御され、ウイルス学的セットポイントに達した後、第 2 のウイルスの感染 (スーパー感染) が起るかどうかは、宿主免疫応答の強度、さらにワクチン開発の可能性を試す「試金石」として極めて重要な意義をもっている。スーパー感染が起こりうるということは、有効なワクチンの開発が必ずしも容易な課題ではないことを暗示する。

③ マレーシアにおける新規組換え型流行株 (CRF33\_01B) の同定は、アジアにおける流行の動因として、組換えウイルスがますます重要な役割をもちはじめていることを示す新たな証左と考えられる。

#### (柱 II) 「ウイルス学的研究・研究資源の整備・拡充」

アジア型流行株の感染性分子クローンの確立は、今後のとりわけ東アジア地域を標的とするワクチン開発に向けた重要な一歩となると考えられる。またフィールド株の組換え構造の解析は、*in vivo* (現実の流行の場) での組換えメカニズムを考察する上で貴重な情報を与えるものと考えられる。

#### (柱 III) 「コホート・フォローアップ研究」

本研究はエイズ発症遅延機序に関わるウイルス側・宿主側双方の要因の解明を目指したアジアにおける数少ない研究であり、今後我が国を含むアジア地域での解析の一層の展開によって、ユニークな発見の可能性が期待される。

### 5. 自己評価

#### 1) 達成度について

アジア諸地域における流行の動因として、組換えウイルスが極めて重要な役割を持っていることを、今年度マレーシアにおいて実証したこと。アジアにおける流行形成に重要なウイルス株に関する研究ツール・データベースの拡充整備、またワクチン開発戦略に重要な示唆を与えるスーパー感染例の同定など、いくつかの critical な前進があり、高い達成度にあると評価したい。

今後、我が国の HIV 感染症の最新動向との関連において研究の一層の強化を進めていく計画である。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

① アジアにおける流行はさらに深刻度を増しているが、これら地域の爆発的な流行がどのような起源のウイルスによって形成され、

またどのように拡大しているかは、アジアまた東アジア地域における予防・ワクチン戦略の礎となる研究であり、研究の学術的・国際的意義は大きいと考えられる。CRF33\_01B、スーパー感染症例の同定、CRF07\_BC の感染性分子クローンの樹立は、今年度本研究班における特記すべき学術的成果と考える。

② アジア地域における流行拡大は、我が国の HIV 感染症の将来動向に大きな影響を与える可能性がある。アジアの各流行地を足場として展開されている本研究は、我が国における HIV 感染症の動向をより大きな視野から探る上で、社会的・学術的意義が大きいと考えられる。

③ 本研究班の研究活動は、アジアをフィールドとし、またアジアにおける流行株/感染者を研究の主軸にしている点においてユニークであり、学術的に新しい事実が発見される可能性が期待される。また、本研究班の研究活動の多くが、海外の研究機関との共同で行われており、とりわけ開発途上国の若手研究者の育成という意味で、国際貢献としての意義も大きい。

#### 3) 今後の展望について

① 東アジアにおけるエイズ流行状況の急速な変貌は、90 年代初頭にみられた CRF01\_AE の東南アジア地域からの我が国への急速な侵淫の例を引くまでもなく、我が国における HIV-1 感染症の将来動向に今後極めて大きなインパクトをもたらす可能性があり、今後一層注意深いサーベイを進める必要があると考えられる。継続している研究サイトに加え、アジアにおいて新たな感染爆発が懸念されている地域への研究の拡大を計画したいと考える。

② アジア型 HIV-1 株の塩基配列情報の蓄積また感染性分子クローンの樹立は、アジアを対象とする基礎・応用研究の礎になるものであり、将来のワクチン開発をも視野に入れ、それに向けた研究の基盤整備に力を注ぎたいと考える。

③ エイズ発症遅延あるいはその加速に関わる宿主と病原体側双方の要因に関する分子疫学研究を、我が国を含むアジアをフィールドとして進めることは、今後に残された重要な研究課題の一つである。新たな治療標的の同定などの可能性を秘める重要な研究分野であり、今後一層の研究展開を計りたいと計画している。

### 6. 結論

① 分子疫学的アプローチを駆使することによって、我が国を含むアジア地域における流行形成のメカニズムに関する理解に大きな前進があった。とりわけ CRF33\_01B の同定は我が国研究機関よりはじめて報告される CRF として、特記すべき研究成果と考えられる。

② アジア型 HIV-1 ヴァリエントに関する基礎研究およびワクチン開発などに資する基盤的研究資源の開発整備が進んだ。とりわけ CRF07BC の感染性分子クローンの樹立は今後の対アジア・ワクチン開発に向けた有用なツールとして重要な意義があると考えられる。

③ 国内のフォローアップ研究から国内症例で初めてのスーパー感染例を同定し、ワクチン開発戦略を考える上でこの現象の意味を考察した。また我が国血友病患者にみられるエイズ発症遅延機序の解明に向け、研究の基盤整備と、ウイルス側・宿主側双方に関する解析を開始した。

### 7. 知的所有権の出願・取得状況 (2005) (準備中を含む)

(主任研究者 武部)

1. 「RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計装置、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の作製方法、RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物の設計プログラム、及び RNA 干渉ポリヌクレオチド混合物」(特願 2005-55064、平成 17 年 2 月 28 日)(東大理 西郷・内藤博士と共同出願)
2. 「弱毒型 HIV-1 塩基配列」(特願 2005-08741、平成 17 年 1 月 17 日)(神奈川衛研 今井・近藤博士と共同出願)
3. 「アジア型 HIV 流行株複製可能 DNA」(出願準備中)
4. 「高度保存領域高速検索技術」(共同出願準備中)



研究課題名：非サブタイプB型HIVにおける薬剤耐性ジェノタイプ解析アルゴリズムに関する研究

課題番号：H15・エイズ・020

主任研究者：山本 直彦（名古屋大学大学院医学系研究科 助教授）

分担研究者：市村 宏（金沢大学大学院医学系研究科 教授）、金田 次弘（国立名古屋病院 室長）

大竹 徹（大阪府立公衆衛生研究所 課長）、森下 高行（愛知県食品衛生センター 主任研究員）

### 1. 研究目的

HAART療法が導入されて以来、薬剤耐性HIVに対する対策が大きな課題となっている。アジアやアフリカの開発途上国においては十分な服用指導が行なわれていないまま、抗AIDS薬を安価に提供したり、また、ある地域では中身が不確かな製剤が広まっており、一層、薬剤耐性HIVの出現を助長しているのが現状である。一方で、現在広く利用されている薬剤耐性に関するデータはサブタイプBにおけるものであり、開発途上国に多いサブタイプAやC、日本の性的接触による感染に多いサブタイプAEなどいわゆるnon-B型のHIVにおけるデータに乏しいのが現状である。本研究の目的は、非サブタイプBのデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの必要性が急務と考え、世界でも最もHIVの流行が懸念されているアジア・アフリカの途上国の地域に多く流行する非サブタイプBにおける薬剤耐性HIVの遺伝学的特徴を明らかにし、薬剤耐性ウイルスの伝播の要因を分析し、さらに日本への影響に関する知見を得る事にある。最終的には、社会的予防対策および実際の薬物治療に重要な基礎的および臨床的データを相互に共有し、各国と連携した国際的・総合的なエイズ予防戦略の構築が期待される。

### 2. 研究方法

インドにおいては Sanjay Gandhi Postgraduate Institute Medical Sciences の Dr. Dhole 博士、アフリカ・ケニアにおいては Kenya Medical Research Institute(KMRI)の Dr. Ochieng 博士、コロンビア大学の稲田頼太郎博士、中国においては江蘇省南京市CDC (Center of Disease and Control) の Dr. Yang の協力を得て、患者

血清を採取し、逆転写酵素およびプロテアーゼ領域の変異部位を解析する。その結果と、関連する臨床的データおよびサブタイプBを基にした薬剤耐性のデータと比較検討し、新たに得られた逆転写酵素あるいはプロテアーゼ領域の変異部位における phenotype を検討する。

#### （倫理面への配慮）

調査研究実施国の実情にあわせ、その国の方針を尊重しつつ、原則としてわが国の基準「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成13年3月文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）」、疫学研究に関する倫理指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）を遵守して研究を遂行する。すなわち、検体収集にあたっては、現地側共同研究者によるインフォームドコンセントを確認後、被検者に遺伝子解析の研究目的であり、被検者のプライバシーの守秘義務に十分配慮する旨、説明し同意を得た上で血液を採取する。

### 3. 研究結果

これまでの3年間でのインド、アフリカ、中国の研究者らと共同研究における我々の調査・解析で、多くのnon-B型HIVに特徴的と思われる変異が多く見られている。すなわち、治療に対し抵抗性を示したサブタイプCの症例において、サブタイプBにみられないT69N, L74I, V106M, H208Y, K219E/Qの変異がみられた。さらに、逆転写酵素領域において、Y69S/P/LがサブタイプAとDに3例、V106IがサブタイプAEに2例、Y115GとY181DがサブタイプAに、K103S, V118C, L210SがサブタイプCにみられている（サブタイプBではそれぞれ、T69D, V106A/M, Y115F, Y181C/I, K103N, V118I, L210W）。また、プロテ

アフリカにおいて、V82IがサブタイプCとDに3例みられた(サブタイプBではV82/A/F/T/S/L) (現在論文作成中)。一方、ケニアのスラム街(Puwani村)での我々の調査では、未治療感染者における薬剤耐性変異の見られる陽性率は、サブタイプB型のgenotypeを基にした解析では、2002年:0%(63例中0例)、2003年:3%(65例中2例)、2004年:8%(74例中6例)と増加しているが、non-B型HIVに特徴的と思われる薬剤耐性変異も含めた解析では、2002年:3%(63例中2例)、2003年:14%(65例中9例)、2004年:19%(74例中14例)と陽性率の増加が見られており(現在論文作成中)、非サブタイプB型HIVのデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの構築が急務である。

#### 4. 考察

治療に対し抵抗性を示したインドのサブタイプCの症例においてみられた逆転写酵素領域の変異のうち、V106Mはすでに、recombinant virusによるphenotype assayよって、サブタイプCにおいてNNRTIに対して交叉耐性を示すという報告がみられており(AIDS, 17(1):F1-5, 2003 Jan 3)、他の種々の変異についても、それぞれのサブタイプに特徴的な耐性関連変異である可能性がある。今後さらに、サブタイプB以外の症例を重ねるとともに、これらの変異が非サブタイプBにみられる特徴的な耐性関連変異であるか、recombinant virusを用いてphenotypeを詳細に検討していきたい。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

アジア、アフリカの途上国において抗エイズ薬による積極的な治療は開始されてまだ日も浅く、さらにそれらを行なっている施設も症例も限られている中で、金沢大学の市村宏博士とコロンビア大学の稲田頼太郎博士の協力でケニアの検体を多く得る事が出来た。現在なお解析中のものがあり、さらにインド、中国においても症例を重ねているが従来報告されているサブタイプBにはみられない薬剤耐性

に関連していると思われる変異が種々多くみられており、今後もアジア、アフリカの途上国の研究所、医療機関との協力体制を維持しつつ、調査、解析を進めていきたい。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の本研究事業による解析の結果、従来のサブタイプBにはみられない薬剤耐性に関連していると思われる変異が種々多くみられており、しかも途上国において年々急増の傾向にあることがわかった。地球上で広く流行しているnon-Bサブタイプの多いアジア・アフリカの途上国において、今後さらに積極的に抗AIDS薬の治療が行なわれる機会が多くなる中で、従来のサブタイプBのデータを基にした薬剤耐性関連遺伝子とは異なる非サブタイプBに特徴的なジェノタイプ解析アルゴリズムを構築する事は、これらの国々において積極的に抗エイズ治療を行なっていく上で極めて有益な事と思われる。

##### 3) 今後の展望について

従来のサブタイプBにはみられない薬剤耐性に関連していると思われる変異も含めると、ケニアの未治療感染者における薬剤耐性変異の見られる陽性率が年々急増している。これらの変異も非サブタイプBにみられる特徴的な耐性変異であるかを確認する事が極めて重要であり、今後の優先課題としたい。また、政府の経済的支援の下で抗エイズ薬による積極的な治療が始まったアジアにおける重要なHIV流行国、中国においても、江蘇省南京市のCDC(Center of Disease and Control)と共同研究を行なっており、さらに広くデータの収集と解析が可能となった。

#### 6. 結論

今回の本研究事業による解析の結果、従来のサブタイプBにはみられない薬剤耐性に関連していると思われる変異が種々多くみられており、しかも途上国の未治療患者において年々急増の傾向にあることがわかった。

#### 6. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。



研究課題名：非サブタイプB型HIVにおける薬剤耐性ジェノタイプ解析アルゴリズムに関する研究

課題番号：H15・エイズ・020

主任研究者：山本 直彦（名古屋大学大学院医学系研究科 助教授）

分担研究者：市村 宏（金沢大学大学院医学系研究科 教授）、金田 次弘（国立名古屋病院 室長）

大竹 徹（大阪府立公衆衛生研究所 課長）、森下 高行（愛知県食品衛生センター 主任研究員）

## 1. 研究目的

HAART療法が導入されて以来、薬剤耐性HIVに対する対策が大きな課題となっている。アジアやアフリカの開発途上国においては十分な服用指導が行なわれないまま、抗AIDS薬を安価に提供したり、また、ある地域では中身が不確かな製剤が広まっており、一層、薬剤耐性HIVの出現を助長しているのが現状である。一方で、現在広く利用されている薬剤耐性に関するデータはサブタイプBにおけるものであり、開発途上国に多いサブタイプAやC、日本の性的接触による感染に多いサブタイプAEなどいわゆるnon-B型のHIVにおけるデータに乏しいのが現状である。本研究の目的は、非サブタイプBのデータから導かれたジェノタイプ解析アルゴリズムの必要性が急務と考え、世界でも最もHIVの流行が懸念されているアジア・アフリカの途上国の地域に多く流行する非サブタイプBにおける薬剤耐性HIVの遺伝学的特徴を明らかにし、薬剤耐性ウイルスの伝播の要因を分析し、さらに日本への影響に関する知見を得る事にある。最終的には、社会的予防対策および実際の薬物治療に重要な基盤的および臨床的データを相互に共有し、各国と連携した国際的・総合的なエイズ予防戦略の構築が期待される。

## 2. 研究方法

インドにおいてはSanjay Gandhi Postgraduate Institute Medical SciencesのDr. Dhole博士、アフリカ・ケニアにおいてはKenya Medical Research Institute (KMRI)のDr. Ochieng博士、コロンビア大学の稲田頼太郎博士、中国においては江蘇省南京市CDC (Center of Disease and Control)のDr. Yangの協力を得て、患者血清を採取し、逆転写酵素

およびプロテアーゼ領域の変異部位を解析する。その結果と、関連する臨床的データおよびサブタイプBを基にした薬剤耐性のデータと比較検討し、新たに得られた逆転写酵素あるいはプロテアーゼ領域の変異部位におけるphenotypeを検討する。

### （倫理面への配慮）

調査研究実施国の実情にあわせ、その国の方針を尊重しつつ、原則としてわが国の基準「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）」、疫学研究に関する倫理指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）」を遵守して研究を遂行する。

## 3. 研究結果

今年度の新たな研究成果として、ケニアにおける薬剤投与中のnon-B subtypeの症例において、viral load値が低下せず、治療に反応を示さなかった症例につき、耐性関連遺伝子の出現を解析したところ、逆転写酵素領域において、これまでのサブタイプBで報告されている変異部位が同じであるが、変異アミノ酸が異なるV75M（サブタイプBではV75I）およびD67G（サブタイプBではD67N）が見られ、サブタイプBでは報告されていない新たな変異部位として、K20R（3例）、K101E/Q（2例）、E138Q、T139K、I178Mが見られた。インドにおけるサブタイプCではV118C（サブタイプBではV118I）とL210S（サブタイプBではL210W）が見られた。また日本国内で検出されたサブタイプAEの症例では、逆転写酵素領域において、新たな変異としてI135Tが、プロテアーゼ領域において、K20T（サブタイプBではK20M/R/I）、V82I（サブタイプBではV82A/F/L/T/S）、新たな変異としてL231とL89Mが

見られた。なお、ケニアのスラム街 (Puwani 村) で 2004 年度中に収集した未治療感染者における検体の解析が 2005 年度中にすべて終了し、その結果、耐性変異を持った症例の陽性率は、サブタイプ B 型の genotype を基にした解析では、8% (74 例中 6 例) であったが、non-B 型 HIV に特徴的と思われる薬剤耐性変異も含めた解析では 19% (74 例中 14 例) となった。2002 年からの経緯をみると、サブタイプ B 型の genotype を基にした解析では、2002 年: 0% (63 例中 0 例)、2003 年: 3% (65 例中 2 例)、non-B 型 HIV に特徴的と思われる薬剤耐性変異も含めた解析では、2002 年: 3% (63 例中 2 例)、2003 年: 14% (65 例中 9 例) と、いずれも陽性率の増加が見られている。なお、2005 年度中に収集した未治療感染者における薬剤耐性変異は現在解析中である。

#### 4. 考察

治療に対し抵抗性を示したインドのサブタイプ C の症例においてみられた逆転写酵素領域の変異のうち、V106M はすでに、recombinant virus による phenotype assay よって、サブタイプ C において NNRTI に対して交叉耐性を示すという報告がみられており (AIDS, 17 (1):F1-5, 2003 Jan 3)、他の種々の変異についても、それぞれのサブタイプに特徴的な耐性関連変異である可能性がある。今後さらに、サブタイプ B 以外の症例を重ねるとともに、これらの変異が非サブタイプ B にみられる特徴的な耐性関連変異であるか、recombinant virus を用いて phenotype を詳細に検討していきたい。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

アジア、アフリカの途上国において抗エイズ薬による積極的な治療は開始されてまだ日も浅く、さらにそれらを行なっている施設も症例も限られている中で、金沢大学の市村宏博士とコロンビア大学の稲田頼太郎博士の協力でケニアの検体を多く得る事が出来た。現在なお解析中のものがあり、さらにインド、中国においても症例を重ねているが、従来報告されているサブタイプ B にはみられない薬剤耐性

に関連していると思われる変異が種々多くみられており、今後もアジア、アフリカの途上国の研究所、医療機関との協力体制を維持しつつ、調査、解析を進めていきたい。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の本研究事業による解析の結果、従来のサブタイプ B にはみられない薬剤耐性に関連していると思われる変異が種々多くみられており、しかも途上国において年々急増の傾向にあることがわかった。地球上で広く流行している non-B サブタイプの多いアジア・アフリカの途上国において、今後さらに積極的に抗 AIDS 薬の治療が行なわれる機会が多くなる中で、従来のサブタイプ B のデータを基にした薬剤耐性関連遺伝子とは異なる非サブタイプ B に特徴的なジェノタイプ解析アルゴリズムを構築する事は、これらの国々において積極的に抗エイズ治療を行なっていく上で極めて有益な事と思われる。

##### 3) 今後の展望について

従来のサブタイプ B にはみられない薬剤耐性に関連していると思われる変異も含めると、ケニアの未治療感染者における薬剤耐性変異の見られる陽性率が年々急増している。これらの変異も非サブタイプ B にみられる特徴的な耐性変異であるかを確認する事が極めて重要であり、今後の優先課題としたい。また、政府の経済的支援の下で抗エイズ薬による積極的な治療が始まったアジアにおける重要な HIV 流行国、中国においても、江蘇省南京市の CDC (Center of Disease and Control) と共同研究を行なっており、さらに広くデータの収集と解析が可能となった。

#### 6. 結論

今回の本研究事業による解析の結果、従来のサブタイプ B にはみられない薬剤耐性に関連していると思われる変異が種数多くみられており、しかも途上国の未治療患者において年々急増の傾向にあることがわかった。

#### 7. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。

研究課題：アジア太平洋地域における国際人口移動から見た危機管理としての HIV 感染症対策に関する研究

課題番号：H15・エイズ・021

主任研究者：石川信克（結核予防会結核研究所 副所長） 分担研究者：丸井英二（順天堂大学医学部 教授）、吉原なみ子（国立感染症研究所 客員研究員）、沢崎康（エイズ予防財団 主任）、野内英樹（結核研究所研究部主任研究員）、吉山崇（結核予防会 複十字病院部長）、小野崎郁史（結核研究所国際協力部副部長）

## 1. 研究目的

平成 15 年度より 3 年間に亘り実施した本研究は、アジア太平洋地域における HIV 感染症に対する国際人口移動の影響の検証と、結核を入り口とした HIV 問題の実態把握を通じ、一時的な緊急政策ではなく、人間の安全保障を目的とした長期的な国家戦略としての「危機管理」論を基盤にし、国際人口移動と HIV/結核対策に関する政策提言を追求した。

## 2. 研究計画・方法

具体的には以下の 3 項目に沿って研究を実施した。

1. 在日外国人の HIV 感染に関する研究：来日外国人の HIV/AIDS 発生動向に関する理論的理解を提供する目的で、東南アジア地域 6 カ国を選定し以下の要領で数理生態学的研究を行った。1.1 法務省による出入国管理統計資料を用いて、年次別の時点滞在者数を出身国別に時系列で推定した。1.2 出身国の時系列 AIDS 患者数（報告数）から逆計算法を利用して東南アジア各国の HIV 有病率を推定した。1.3 厚生労働省エイズ発生動向調査委員会に基づく外国人 HIV 感染者数を年次別に得た。1.4 1.1 および 1.2 において得られた推定から入国年次別の感染割合が静的であるという想定の下、来日外国人中の HIV 有病率を推定し、それと 1.3 の間における生態学的相関関係を分析した。それを通じて、流行抑止策、倫理的問題、統計学的・技術的欠陥の除去に関する方法論的問題を検討した。1.5 来日外国人の結核問題とリンクしたエイズ対策について検討するため、首都圏の結核患者に対する HIV 抗体検査の現状把握を行った。

2. アジア太平洋地域の HIV 疫学と人口移動に関する研究：アジア太平洋地域における HIV/AIDS 発生動向のわが国に対する影響を探る目的で、HIV/AIDS と人口移動の関係について疫学的な調査を行った。2.1 タイ：ミャンマーとの国境地域での、エイズと結核コホートを活用した治療脱落率・薬剤耐性頻度の国籍比較を行った。2.2 カンボジア：国家結核プログラムに登録された全国結核患者中の HIV 感染率調査と分子疫学分析により国境地域の問題を分析した。2.3 中国に関して、人口移動と HIV 感染の関係を検討している。2.4 旧島尾班の成果であるジェンダー分析の応用をした。2.5 アジア諸国（タイ、シンガポール）における日本人中・長期滞在者の HIV 感染リスクの検討をした。

3. 政策分析と提言：HIV/AIDS に対する危機管理対策のあり

方を検証するため、政策学および政治学の見地から検討した。

3.1 重症急性呼吸器症候群（SARS）に対する「危機管理政策」を分析し、HIV/AIDS に対する応用性を検証した。3.2 他地域（西ヨーロッパなど）における移民に対するエイズ等感染症に対する政策の分析を行い、日本の現状への応用性を検討した。3.3 日本の現状を踏まえた、HIV 等感染症の国際人口移動に関連した危機管理としての政策提言を試みた。

（倫理面への配慮）本研究は現地政府と倫理委員会の許可の下で行われ、現地の結核・エイズ対策責任者、研究協力機関との共同研究を組んで行われた。

## 3. 研究結果（3年間の総括）

1.1-1.4 によって、対象とする東南アジア 6 カ国について、HIV 感染新規登録数と推定滞在者数および推定感染者数について時系列レベルの相関関係が示された。わが国での対象者中の HIV 感染症報告数に対して、東南アジア対象国出身者のうちの時点滞在者数 ( $R^2 = 0.28$ )、およびそれら間における推定された HIV 感染者数 ( $R^2 = 0.60$ ) の両方に関して単変量回帰分析から生態学的相関関係を認めた。また、東南アジア諸国を出身とする外国人の出入国の動向、およびそれと同時に背景因子としての各国における HIV 感染症流行状況が、わが国での来日外国人中における HIV 感染症報告数に影響を与える主要因として同定された。1.5 に関しては、検査前後の説明は HIV 抗体陰性の場合には日本人、外国人を問わず十分とはいえ、担当する医師の負担も大きいことが判明した。

2.1 では、近隣諸国より国境を越えてタイ国の病院に結核治療に来る患者が HIV 感染陽性結核（感染率はタイ人と同等）も含めて増加しているが、53.9%(193/358)と高い治療脱落率が示された。同地域のタイ人では、抗結核薬主要 2 剤に対する薬剤耐性頻度は低下して 2%台であるが、この群では 6.4%(13/202)と高かった。

2.2 では、2005 年の 1 月に 2002 年 1 月と同様にカンボジア全国の新規登録結核患者において HIV 検査を実施した。登録患者 2,668 症例で、2,632(98.7%)の患者より血清が採取され、HIV 陽性率は 9.9%であった。ロジステック多変量解析では、25-44 歳である事、再登録結核患者（調整オッズ比 2.49）、肺外結核（同 3.83）、の他に場所としてプノンペン（同 4.1）、沿岸地域（同 2.8）、タイ国境地域（同 2.4）が独立危険因子として同定され、国内・国際間の人口移動の影響が測定された。

2.5 では、まだ分析を続行しているが、現段階ではタイ・シンガポールにおいて、日本人中・長期滞在者の Condom 使用率は低く、また性産業が日本にいたときよりも身近にあることから、感染リスクは決して低くはないことが示唆された。また、HIV/AIDS に関する情報も、主に日本にいたときに入手していることがわかり、現地における有効なコミュニケーション・チャンネルを同定し、滞在中も継続的な啓蒙活動を行う必要があると考えられた。

3 では、HIV に対しては、水際作戦的な SARS 対策とは異なる長期的な「危機管理対策」が必要であることが示された。また、西ヨーロッパの政策分析より、HIV に対しては地域的な取り組み (Euro-HIV という共同のサーベイランスや人口移動問題にも対応した共同政策) が効果的であり、またそれを可能にしているのは EU を基盤とした組織構造と、コミュニティとしての協力認識があるためと考えられた。また、この地域政策はオランダを拠点にしている AIDS & Mobility という専門家のネットワークの効率的な関与によって方向性と一貫性が維持されていることが観察された。また、アジアにおける専門家のネットワーク構築の第一歩として、2005 年 7 月に神戸で開催されたアジア・太平洋エイズ国際会議の場を借りて、サテライトミーティングを開催した。アジアにおける移民送出国及び移民受入国において活動している非政府組織 (CARAM Asia、SHARE、ACHIEVE、MAP Foundation)、並びに UNDP からの代表者をスピーカーとして迎え、それぞれの経験や見地を共有し、また移民における HIV/AIDS 対策に関する協議を行った。

#### 4. 考察

1.1-1.4 にて、これまでに人口移動を考察したわが国の来日外国人中における HIV/AIDS 発生動向に関する決定要因は記述的考察などによる検討が多くを占めており、定量的検討が充分でなかった。不報告等の問題を含めて解釈を慎重にする為、来日外国人の HIV 及び結核に対する脆弱性も認められたので、更なる事例研究を進める必要がある。

2 では「移動人口」と HIV 感染症の関連性という課題に、結核を入り口として分析を行った結果、国境地域での定点観測が、国籍や人種等の人口移動等の情報をより深く分析し、移動人口に対してエイズ対策を講じた場合の評価指標として用いる事が可能であると判明した。3. では、ヨーロッパの経験がいかに日本や多種多様な文化や歴史を抱えるアジアにおいて適応できるかという課題が出されたが、国際間人口移動と HIV 伝播の問題に取り組む諸国間の連携は必須で、今回アジアの専門家ネットワークの構築からその可能性が示された。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

当初に研究方法に記載した 3 年間全体の計画項目の研究は順次進行できたと言える。本研究で得られた疫学的根拠を活用した政策提言は、2004 年 8 月にバンコクで行われた第 15 回国際エイズ会議と 2005 年 7 月に神戸での第 7 回アジア太平洋エイズ会議にてそれぞれ 6 演題発表すると共に、バンコクでは WHO の TB/HIV Working Group と共同でシンポジウムを、神戸ではアジアの専門家グループとのサテライト会議を開催した。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、結核対策の経験を生かして国際人口移動に対応した HIV 感染症対策に貢献すると考える。移動人口は、HIV 感染症流行に寄与しているとされながらも調査が難しい集団であり、人口移動に関する定量的調査を行った点で、学術的に意義があると言える。研究成果は、国内・国際会議にて積極的に発表を行っている。また、国際的・社会的意義としては、研究成果をアジア諸国の HIV 政策に還元できること、研究協力機関での人材育成に貢献できること等があげられる。

##### 3) 今後の展望について

本研究班は今年度で終了するが、今後もアジア諸国での国境問題に関しての調査の分析・考察を踏まえて、アジアおよび日本の HIV 感染症政策に還元することを目指す。特に、2.5 の日本人旅行者の HIV 感染リスクについては、調査結果を取りまとめ中であるので、来年度に向けて他の関連テーマを抱えた研究班の分担として活動を継続したい。本研究班での研究の蓄積したアジアでのエイズ状況の把握も活用し、アジアにいる日本人や日本企業に向けて、10 年前にエイズ予防財団から配られたエイズ対策のガイドラインの改訂を検討している。また今後、結核を入り口とした研究班の必要性が出てきた時には積極的に応募したい。

日本を含むアジアの人口形態、文化は多様であり、地域協力の枠組みでいかにアジアにおける国際人口移動と HIV 伝播に取り組むかは難しい課題であるが、エイズ会議やアジア地域エイズ国際研修を活用して、アジアに根付いた HIV 感染対策専門家のネットワークの形成に貢献したい。

#### 6. 結論

HIV や結核等の感染症の蔓延には、国際人口移動の関与が深く、その状況を出来るだけ正しく把握することが有効な危機管理につながると思われた。本研究はその為の貴重な資料を提供し、政策提言への足がかりを作った。

#### 7. 知的所有権の出願・所得状況 (予定を含む)

特になし

研究課題：アジア太平洋地域における国際人口移動から見た危機管理としての HIV 感染症対策に関する研究

課題番号：H15・エイズ・021

主任研究者：石川信克（結核予防会結核研究所 副所長） 分担研究者：丸井英二（順天堂大学医学部 教授）、吉原なみ子（国立感染症研究所 客員研究員）、沢崎康（エイズ予防財団 主任）、野内英樹（結核研究所研究部主任研究員）、吉山崇（結核予防会 複十字病院部長）、小野崎郁史（結核研究所国際協力部副部長）

## 1. 研究目的

平成 15 年度より実施し、最終年度である本研究は、アジア太平洋地域における HIV 感染症に対する国際人口移動の影響の検証と、結核を入り口とした HIV 問題の実態把握を通じ、一時的な緊急政策ではなく、人間の安全保障を目的とした長期的な国家戦略としての「危機管理」論を基盤にし、国際人口移動と HIV/結核対策に関する政策提言を追求した。

## 2. 研究計画・方法

具体的には以下の 3 項目に沿って研究を実施した。

1. 在日外国人の HIV 感染に関する研究：来日外国人の HIV/AIDS 発生動向に関する理論的理解を提供する目的で、東南アジア地域 6 カ国を選定し以下の要領で数理生態学的研究を昨年度まで行った。本年度は来日外国人の結核問題とリンクしたエイズ対策について検討するため、首都圏の結核患者に対する HIV 抗体検査の現状把握を行った。

2. アジア太平洋地域の HIV 疫学と人口移動に関する研究：アジア太平洋地域における HIV/AIDS 発生動向のわが国に対する影響を探る目的で、HIV/AIDS と人口移動の関係について疫学的な調査を行った。本年度はカンボジアにおいて国家結核プログラムに登録された全国結核患者中の HIV 感染率調査と分子疫学分析により国境地域の問題を分析した。またアジア諸国における日本人中・長期滞在者の HIV 感染リスクの検討をした。具体的には、約 3 万人の日本人が在留し、成人 HIV 有病率が比較的高いタイ国において（2003 年末統計 1.9%）在タイ盤谷日本人商工会議所加盟企業・団体に従事する在タイ日本人勤労者に対してこの集団の性行動に焦点を当てた HIV 感染リスクの同定とその影響因子の解明を目的とし、質問票調査を行った（調査期間：2005 年 11～2005 年 12 月、有効回答数：1,452 人）。

3. 政策分析と提言：HIV/AIDS に対する危機管理対策のあり方を検証するため、政策学および政治学の見地から検討した。本年度は、アジア地域に基づく専門家のネットワークの構築を試みた。

（倫理面への配慮）本研究は現地政府と倫理委員会の許可の下で行われ、現地の結核・エイズ対策責任者、研究協力機関との共同研究を組んで行われた。

## 3. 研究結果（2005 年度）

在日外国人の HIV 感染に関する研究に関しては、HIV 合併結核患者はここ数年間で大きな増加はみられず、全結核患者からみれば HIV 合併結核患者は少数ではあるが、20 代～40 代男性を中心に、確実に同程度発生していることがわかった。HIV 感染者が増大している現状から、HIV 合併結核患者の増加が懸念され、継続的な追跡が必要であると示唆された。

アジア太平洋地域の HIV 疫学と人口移動に関する研究における、カンボジアでの調査では、2005 年の 1 月に 2002 年 1 月と同様にカンボジア全国の新規登録結核患者において HIV 検査を実施した。登録患者 2,668 症例で、2,632(98.7%)の患者より血清が採取され、HIV 陽性率は 9.9%であった。ロジスティック解析では、25-44 歳である事、再登録結核患者（調整オッズ比 2.49）、肺外結核（同 3.8）、の他に場所としてプノンペン（同 4.1）、沿岸地域（同 2.8）、タイ国境地域（同 2.4）が独立危険因子として同定され、国内・国際間の人口移動の影響が測定された。

タイにおける中・長期滞在者 HIV 感染リスクの同定に係る主な結果は、1)「現在、タイにおいて性行為をしていますか」との問いに対して、「はい」と答えた回答者が 72.4%であった。また、タイへの渡航前・後の比較で、「性行為の回数」と「性行為のパートナーの人数」の増減を聞いたところ、両方の質問で「増えた」と回答した回答者は 38.7%であった。2) 最後の性行為がタイで行われた回答者（n=1,051）のうち「最後の性行為におけるコンドーム使用の有無」と「コンドームの使い方」を訊ねたところ、33.4%がコンドームを未使用（うち、性産業従事者との性行為におけるコンドーム未使用が 29 件）、使用していたにもかかわらず、HIV 感染の予防において不完全な使用（勃起後にすぐ装着しない）は 96.6%であった。3) HIV 検査に関しては、日本で HIV 検査を受けたのは 24.9%、タイで受けたのは 27.8%であったが、回答者の 36.4%からは「自分は HIV の検査をうけるべきだと思うので、今は受けていないが今後機会があれば受けてみたい」と HIV 検査に対しての肯定的な回答を得た。4) 過去に性病歴があるにもかかわらず、タイでの最後の性行為においてコンドームを使用しておらず、自分自身の HIV 感染の可能性が「全くない」または「あるが低い」と考え、しかも、今ま

で日本・タイいずれの国でも HIV 検査を受けたことがない、HIV 感染のリスクが高いと推測される回答者は、1,051 ケース中、152 ケース、14.5%であった。5) HIV/AIDS に関する情報の入手経路は、日本・タイ両国において、「テレビ」「新聞」「インターネット」(複数回答)の順に高位を示した一方、日本出国時の空港や検疫所は 1.5%であったため、これらの施設が HIV/AIDS に関しての主な情報入手経路になっていないことが示唆された。また、タイにおいては、「テレビから HIV/AIDS 情報を入手している」と回答した中では、93.4%が「NHK の海外放送」からで、「新聞から情報を得ている」と答えた中では、87.8%が現地で発行されている「無料配布されている日本語新聞」からであった。従って、海外に渡航している日本人特有のメディアチャンネルを活用した効果的な情報提供を検討する必要があることが示唆された。6) 回答者が従事する企業・団体において、エイズ教育・研修を行っているところは、回答者中の 3.4%にとどまった。

政策分析と提言ではアジアにおける専門家のネットワーク構築の第一歩として、2005 年 7 月に神戸で開催されたアジア・太平洋エイズ国際会議の場を借りて、サテライトミーティングを開催した。アジアにおける移民送出国及び移民受入国において活動している非政府組織 (CARAM Asia, SHARE, ACHIEVE, MAP Foundation)、並びに UNDP からの代表者をスピーカーとして迎え、それぞれの経験や見地を共有し、また移民における HIV/AIDS 対策に関する協議を行った。

#### 4. 考察

タイにおける中・長期滞在者 HIV 感染リスクに関する調査では、調査対象者へのアクセスにおいて多くの制約があり、無作為抽出法を用いることができなかった。そのため、標本には様々な偏向が含まれ、調査結果をもって在タイ日本人を一般化することは困難である。しかし、調査集団においては、上記主要調査結果、特に 2) および 4) によって、一定の HIV 感染リスクが示唆された。今後は、在タイ日本人の 80%以上が勤労者またはその配偶者である事実を踏まえ、企業における HIV 感染予防の対費用効果と、「企業の社会的責任」(CSR) 的視点から、日系企業を有効な予防介入の場とすることが在タイ日本人の HIV 感染予防においては重要であると考えられる。海外に渡航・在留する日本人 (2004 年度統計、渡航者: 約 1,700 万人、在留者: 約 96 万人) の 99%は最低 1 年に一度帰国している。このため、渡航先での HIV 感染リスクは日本に住む日本人にとっても無関係とはいえず、更なる調査が必要である。

政策分析と提言では、ヨーロッパの経験がいかに関係

多種多様な文化や歴史を抱えるアジアにおいて適応できるかという課題が出されたが、国際間人口移動と HIV 伝播の問題に取り組む諸国間の連携は必須で、今回アジアの専門家ネットワークの構築からその可能性が示された。

#### 5. 自己評価

##### 1) 達成度について

本研究で得られた疫学的根拠を活用した政策提言は、今年度は特に力を入れて、7 月に神戸での第 7 回アジア太平洋エイズ会議にてそれぞれ 6 演題発表すると共に、アジアの専門家グループとのサテライト会議を開催した。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、結核対策の経験を生かして国際人口移動に対応した HIV 感染症対策に貢献すると考える。研究成果は、国内・国際会議にて積極的に発表を行っている。また、国際的・社会的意義としては、研究成果をアジア諸国の HIV 政策に還元できること、研究協力機関での人材育成に貢献できること等があげられる。

##### 3) 今後の展望について

本研究班は今年度で終了するが、今後もアジア諸国での国境問題に関する調査の分析・考察を踏まえて、アジアおよび日本の HIV 感染症政策に還元することを目指した。特に、アジアにおける日本人中・長期滞在者の HIV 感染リスクについては、調査結果を取りまとめ中であるので、来年度に向けて他の関連テーマを抱えた研究班の分担として活動を継続したい。本研究班での研究の蓄積したアジアでのエイズ状況の把握も活用し、アジアにいる日本人や日本企業に向けて、10 年前にエイズ予防財団から配られたエイズ対策のガイドラインの改訂を検討している。また今後、結核を入り口とした研究班の必要性が出てきた時には積極的に応募したい。

日本を含むアジアの人口形態、文化は多様であり、地域協力の枠組みでいかにアジアにおける国際人口移動と HIV 伝播に取り組むかは難しい課題であるが、エイズ会議やアジア地域エイズ国際研修を活用して、アジアに根付いた HIV 感染対策専門家のネットワークの形成に貢献したい。

#### 6. 結論

HIV や結核等の感染症の蔓延には、国際人口移動の関与が深く、その状況を出来るだけ正しく把握することが有効な危機管理につながると考えられた。本研究はその為の貴重な資料を提供し、政策提言への足がかりを作った。

#### 7. 知的所有権の出願・所得状況 (予定を含む)

特になし



# 社会医学研究

研究課題: HIV 検査体制の構築に関する研究 (3年間用 H15年度-H17年度)

課題番号: H15-エイズ-015

主任研究者名: 今井光信(神奈川県衛生研究所 所長)

分担研究者名: 河原和夫(東京医科歯科大学大学院 医療政策学 教授)、山口 剛(東京都南新宿検査・相談室 室長)

貞升健志(東京都健康安全研究センター 微生物部 主任研究員)、大竹 徹(大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課 課長)、  
本間 寛(北海道立衛生研究所 所長)、中瀬克己(岡山市保健所 所長)、金光公浩(日本赤十字社血液事業本部 副本部長)、  
木村和子(金沢大学大学院 医療薬理学 教授)、杉浦 互(国立感染症研究所 エイズ研究センター第2研究グループ グループ長)、  
加藤真吾(慶應大学医学部 微生物学 助手)、蜂谷敦子(国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター 研究員)、  
金田次弘(国立病院機構 名古屋医療センター 血液免疫研究部 部長)、吉村和久(熊本大学 エイズ学研究センター 助手)  
近藤真規子(神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員)、玉城英彦(北海道大学大学院 予防医学 教授)

## 1. 研究目的

本研究班は、HIV感染者の増加に伴い、自らのHIV感染に気づかずにいる感染者や献血者の中のHIV検査陽性者が増加し続けている現状を踏まえ、HIV感染者のスクリーニング検査とフォローアップ検査のより効果的な検査体制を構築するために研究を行った。特に、保健所等のHIV検査をより受けやすくするため、即日検査方法の開発と普及を最重点課題として3年間の研究を行った。

## 2. 研究方法および結果

### (1) 保健所等におけるHIV無料検査をより受けやすく、より効果的なものにするための研究

#### ① 保健所HIV検査への即日検査の試験的導入とその効果

栃木県小山市の県南健康福祉センターにおいて即日検査を試験的に実施し、その効果と問題点を明らかにした。受検者数が、導入後1年目には3.5倍に2年目には6.3倍に増加し、受検者のほとんどが即日検査の受検を希望するなど、保健所検査における即日検査へのニーズの高さが実証された。東京の江戸川保健所においては、即日検査導入後、受検者数は導入前の12倍に増加し、1回あたりの平均受検者数が73名に達するなど、大都市圏においては即日検査の受検者増に及ぼす効果が極めて高いことが実証された。また、北海道においては、全道立保健所にHIV即日検査を導入した結果、受検者数は導入前の1.8倍増と、地方においても、また、その地域の全保健所に即日検査を導入した場合にも、受検者増に繋がることが実証された。

#### ② 保健所における即日検査のガイドラインの作成とその活用による即日検査の普及

栃木県県南健康福祉センター等における即日検査の試験的実施とその成果に基づいて、“保健所等におけるHIV即日検査のガイドライン”を平成16年4月に作成(翌、17年4月にはその改訂版を作成)し、厚生労働省の協力により、全国の自治体担当者、保健所およびエイズ拠点病院等にガイドラインを配布した。また、このガイドラインを使用して、出前研修も含めた各種の即日検査の研修を行い、即日検査の普及に努めた。その結果、即日検査の実施保健所は、平成15年には1ヶ所であったが、平成16年度末には11都道府県15自治体の41保健所、平成17年10月には23都道府県39自治体の122保健所に増加した。

#### ③ 民間クリニックの即日検査、NPOによる即日検査および各種イベント検査への支援

研究班との連携で行っている民間クリニックの即日検査、NPOが自治体から委託を受けて行っている日曜HIV即日検査(名古屋、大阪)の確認検査や、世界エイズデーに合わせて厚生労働省、エイズ予防財団が実施しているイベント即日検査の検査を担当するなど、各種イベント検査に関して技術支援を行った。また、ホームページ“HIV検査・相談マップ”による広報により、各種HIV検査をバックアップするとともに、アンケート調査によりその評価を行った。

#### ④ HIV検査相談におけるNAT検査の試験的導入

日赤におけるNAT検査によるマグネット効果を防ぐため、また、感染初期の可能性のある検査希望者を保健所等のHIV検査相談に受け入れやすくするため、NAT検査を東京都南新宿検査相談室や川崎市日曜検査、大和保健所の夜間検査等において試験的に実施した。その結果、抗体では陰性でNAT検査のみ陽性の1例を検出した。

#### ⑤ 保健所等無料検査の受検者数、検査陽性数の推移

毎年定点調査を行っている保健所等無料検査機関(15都道府県)における受検者数と検査陽性数は、平成14年には45313件、216件、平成15年には56456件、221件、平成16年には63557件、313件と年々増加傾向にあり、即日検査の普及や“HIV検査・相談マップ”等によるHIV検査に関する情報提供がその効果を生みつつあることが伺われた。平成17年には即日検査の急速な普及により、その検査数はさらに増加しており、現在その最終数を集計中である。

### (2) 民間クリニックにおける即日検査の導入とその定点調査

STD患者の受診が比較的多い、都市部にある民間クリニックと連携してHIV即日検査を実施し、その効果を調べるとともに、その定点観測による動向調査を行った。研究班との連携により即日検査を実施しているクリニックは、平成15年、16年には12ヶ所、17年には17ヶ所であった。その検査数と陽性数は、平成15年には8170件、陽性37件、平成16年には10485件、陽性41件であり、平成17年は現在集計中である。これらの検査数と陽性数は、同時期における保健所等無料検査の10%以上にあたり、民間クリニックにおけるHIV検査も保健所等の無料検査を補完する意味でかなり重要な役割を果たしていることが分かった。

### (3) 日本赤十字社との連携による、献血血液の安全とHIV検査体制に関する研究

HIV検査陽性献血者の増加は、輸血後HIV感染の危険性を増大させるため、その対策は緊急を要する重要課題の一つとして本研究班でも日赤と連携をして取り組んできた。日赤では、NAT検査のプール数を平成16年より50本から20本に減少し、その高感度化を計ると共に、本人確認と問診の強化を徹底する一方で、全献血者に配布するチラシで“HIV検査・相談マップ”の紹介、HIV検査相談に関する情報提供を行う等、検査目的の献血の防止や、献血者への啓発に力を入れている。11月末現在までの集計では、献血者の中のHIV検査陽性者数は69件(抗体陽性67件、NAT陽性2件)とHIV検査開始以来初めてHIV検査陽性数が前年よりも減少する可能性が高い結果となっている。今後の動向を注意深く見守る必要があるが、日赤の各種対策と即日検査の普及等による保健所等HIV検査相談の充実とが、その効果を現しつつある可能性があり、今後もHIV検査陽性献血者数の増加を抑えられるようさらに努力して行きたい。

### (4) HIV検査技術に関する研究

#### ① 抗原抗体同時検査キットによるHIVスクリーニング検査後の確認検査法の検討

抗原抗体同時検査で陽性となった場合には、従来の抗体確認検査法のWB法では陰性と確定できない。このため、その確認検査法の検討を行い、新規の抗原抗体同時検査キット(バイダスHIVデュオII)をスクリーニング検査の追加検査として加えることにより、偽陽性のほとんどを除外でき、極めて有用な組み合わせ検査となることを明らかにした。

#### ② HIV検査担当者へのHIV検査の技術支援

全国の衛生研究所および拠点病院等のHIV検査担当者を対象に、HIV検査の技術講習会を実施し、検査技術の移管と最新情報の提供を行った。

#### ③ 血中HIV-1の定量検査法のコントロールサーベイに関する研究

HIV-1のウイルス定量検査(アンプリコアHIV-1モニター)を実施している検査・研究機関(35施設)を対象に、年1回、コントロールサーベイを実施し、必要な技術支援を行った。

#### ④ HIV-1プロウイルス定量法の確立とその臨床的意義の検討

サブタイプBのプロウイルス定量法の開発・検討を行うとともに、日本で見られる6種類のサブタイプに対応できるプロウイルス定量法を新たに開発した。また、高感度プロウイルス定量法により、長期間に渡り、HAARTでウイルスが抑制可能であった症例において、その測定値の臨床的意義を検証した。

### 4. 考察

本研究班が最重点課題として取り組んだ即日検査の普及に関して、厚生労働省の積極的な働きかけもあり、全国の各自治体に急速に普及しつつある。また、本研究班が即日検査の導入機界を含めHIV検査相談の最新詳細情報を提供しているホームページ“HIV検査・相談マ

ップ”へのアクセス数は、積算で200万件、一日あたり2000件を超え、また、即日検査の導入においても、ホームページでの紹介後、受検者が大幅に増加するなど、情報提供手段として極めて有効であることが実証された。HIV感染の拡大しつつある現在、さらに受けやすい検査法の開発など、HIV検査相談機界の更なる拡大に努めると共に、その機会が感染予防や感染拡大の防止により有効に機能するよう、その質の向上に努めることが今後ますます重要と思われる。

### 5. 自己評価

達成度：即日検査の普及等により、HIV検査相談の受検者数は大幅に増加しつつあり、今回の研究班の主要目標“より受けやすいHIV検査体制の構築”について、ほぼ達成できた。

意義：即日検査の普及等により、受検しやすいHIV検査相談機界が増加し、また、ホームページ“HIV検査・相談マップ”による効果的かつ継続的な情報提供により、HIV検査相談の受検者数を長期減少傾向から増加傾向に転換することが出来た。また、日赤と研究班との連携による、献血者への各種対策と保健所等HIV検査相談体制の充実の相乗効果により、検査開始以来、本年初めて、献血者の年間HIV検査陽性数を、前年より減少させることができる見通しである。

展望：即日検査の普及等により受検者数は増加傾向にあるが、今後はさらに受けやすいHIV検査相談の機会を広げ、感染者の早期発見・早期治療につなげると共に、検査相談の質を高めることにより、HIV検査相談が感染予防にもより効果的につなげられるよう、その体制を充実させる必要がある。また、偽陽性等の問題もあり、検査関連技術の進歩も極めて早いので、HIV検査法に関する技術的研究を引き続き充実させて行くことも極めて重要である。

### 6. 結論

本研究班では、より効果的なHIV検査体制の構築を目的として、即日検査の試験的実施、そのガイドラインの作成、研修等によるその普及、およびホームページによるその広報の強化を最重点課題として取り組んだ。現在、即日検査は保健所等のHIV検査相談に急速に普及しつつあり、受検者の大幅な増加をもたらしつつある。また、これら検査体制の充実と、日赤におけるHIV対策との相乗効果を生み、献血におけるHIV検査陽性者の初めての減少にも貢献できたものと思われる。しかしながら、感染者の拡大は現在も続いており、感染者の早期発見・早期治療とHIV感染予防・感染拡大の防止の実効性を更に高めていく必要がある。今後、新たな検査法の開発も含め、利便性の高いHIV検査相談の場を更に拡大すると共に、相談の質を高めることで、検査相談の機会がより確実に感染予防につながるよう、今後も継続した研究と努力が必要である。

### 7. 知的所有権の出願・取得状況

ne遺伝子欠損HIV分子クローンに関する特許を出願中

(武部らとの共同出願)

研究課題: HIV 検査体制の構築に関する研究 (H17年度 単年度用)

課題番号: H15-エイズ-015

主任研究者名: 今井光信(神奈川県衛生研究所 所長)

分担研究者名: 河原和夫(東京医科歯科大学大学院 医療政策学 教授)、山口 剛(東京都南新宿検査・相談室 室長)

貞升健志(東京都健康安全研究センター 微生物部 主任研究員)、大竹 徹(大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課 課長)、  
本間 寛(北海道立衛生研究所 所長)、中瀬克己(岡山市保健所 所長)、金光公浩(日本赤十字社血液事業本部 副本部長)、  
木村和子(金沢大学大学院 医療薬理学 教授)、杉浦 互(国立感染症研究所 エイズ研究センター第2研究グループ グループ長)、  
加藤真吾(慶應大学医学部 微生物学 助手)、蜂谷敦子(国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター 研究員)、  
金田次弘(国立病院機構 名古屋医療センター 血液免疫研究部 部長)、吉村和久(熊本大学 エイズ学研究センター 助手)  
近藤真規子(神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員)、玉城英彦(北海道大学大学院 予防医学 教授)

## 1. 研究目的

本研究班は、HIV感染者の増加に伴い、自らのHIV感染に気づかずにいる感染者や献血者の中のHIV検査陽性者が増加し続けている現状を踏まえ、HIV感染者のスクリーニング検査とフォローアップ検査のより効果的な検査体制構築するために研究を行っているが、本年度は、特に即日検査の普及と受検者の増加を重点課題として研究を行った。

## 2. 研究方法および結果

### (1) 保健所等におけるHIV無料検査をより受けやすく、より効果的なものにするための研究

#### ① 保健所HIV検査への即日検査の試験的導入とその効果

栃木県小山市の県南健康福祉センターにおいて即日検査を試験的に実施した結果、受検者数が、導入後1年目には3.5倍に2年目には6.3倍に増加し、受検者のほとんどが即日検査の受検を希望するなど、保健所検査における即日検査へのニーズの高さが実証された。但し、同時に実施している性感染症検査のうち、クラミジア検査等、特に、結果返しが後日になる検査においては、受検率と結果返しの率が大幅に減少することが分かった。このため、本年度は、クラミジア等の結果返しを電話で行う等の試みを行ったところ、受検率、結果返却率共にかなり回復できることが分かった。また、東京の江戸川保健所において即日検査を導入した結果、受検者数は導入前の12割に増加し、1回あたりの平均受検者数が73名に達するなど、大都市圏においては、即日検査の受検者増に及ぼす効果が極めて高いことがわかった。一時期受検者の集中により、予約なしの検査の続行が危ぶまれたが、本年度は徐々に周辺地域においても即日検査が普及したことにより、過度の集中化が防げることも分かった。

#### ② 保健所における即日検査のガイドラインの作成とその活用による即日検査の普及

栃木県県南健康福祉センター等における即日検査の試験的実施とその成果に基づき作成した“保健所等におけるHIV即日検査のガイドライン”の改訂版を本年5月に作成し、厚生労働省の協力により、全国の自治体担当者、保健所およびエイズ拠点病院等にガイドラインを配布した。また、このガイドラインを使用して、出前研修も含めた各種の

即日検査の研修を行い、即日検査の普及に努めた。その結果、即日検査の実施保健所は、平成15年には1ヶ所であったが、平成16年度末には11都道府県15自治体の41保健所、平成17年10月には23都道府県39自治体の122保健所にまで増加した。

#### ③ 民間クリニックの即日検査、NPOによる即日検査および各種イベント検査への支援

研究班との連携で行っている民間クリニックの即日検査、NPOが自治体から委託を受けて行っている日曜HIV即日検査(名古屋、大阪)の確認検査や、世界エイズデーに合わせて厚生労働省、エイズ予防財団が実施しているイベント即日検査の検査を担当するなど、各種イベント検査に関して技術支援を行った。また、ホームページ“HIV検査・相談マップ”による広報により、各種HIV検査をバックアップするとともに、アンケート調査によりその評価を行った。

#### ④ HIV検査相談におけるNAT検査の試験的導入

日赤におけるNAT検査によるマグネット効果を防ぐため、また、感染初期の可能性のある検査希望者を保健所等のHIV検査相談に受け入れやすくするため、NAT検査を東京都南新宿検査相談室や川崎市日曜検査、大和市保健所の夜間検査等において試験的に実施した。その結果、抗体では陰性でNAT検査のみ陽性の1例を検出した。

#### ⑤ 保健所等無料検査の受検者数、検査陽性数の推移

毎年定点調査を行っている保健所等無料検査機関(15都道府県)における受検者数と検査陽性数は、平成14年には45313件、216件、平成15年には56456件、221件、平成16年には63557件、313件と年々増加傾向にあり、即日検査の普及や“HIV検査・相談マップ”等によるHIV検査に関する情報提供がその効果を生みつつあることが伺われた。平成17年には即日検査の急速な普及によりその検査数もさらに増加しており、現在その最終数を集計中である。

### (2) 民間クリニックにおける即日検査の導入とその定点調査

STD患者の受診が比較的多い、都市部にあり民間クリニックと連携してHIV即日検査を本年も継続して実施し、定点観測による動向調査を行った。研究班との連携により即日検査を実施しているクリニックは、平成15年、16年には12ヶ所、17年には17ヶ所であった。その検査数と陽性数は、平成15年には8170件、陽性37件、平成16年には10485件、

陽性41件であり、平成17年は現在集計中である。これらの検査数と陽性数は、同時期における保健所等無料検査の10%以上にあたり、民間クリニックにおけるHIV検査も保健所等の無料検査を補完する意味でかなり重要な役割を果たしていることが分かった。

### (3) 日本赤十字社との連携による、献血血液の安全とHIV検査体制に関する研究

HIV検査陽性献血者の増加は、輸血後HIV感染の危険性を増大させるため、その対策は緊急を要する重要課題の一つとして本研究班でも日赤と連携をして取り組んできた。日赤では、NAT検査のプール数を平成16年より50本から20本に減少し、その高感度化を計ると共に、本人確認と問診の強化を徹底する一方で、全献血者に配布するチラシで“HIV検査・相談マップ”の紹介、HIV検査相談に関する情報提供を行う等、検査目的の献血の防止や、献血者への啓発に力を入れている。11月末現在までの集計では、献血者の中のHIV検査陽性者数は69件(抗体陽性67件、NAT陽性2件)とHIV検査開始以来始めてHIV検査陽性数が前年よりも減少する可能性が高い結果となっている。今後の動向を注意深く見守る必要があるが、日赤の各種対策と即日検査の普及等による保健所等HIV検査相談の充実が、その効果を現しつつある可能性があり、今後もHIV検査陽性献血者数の増加を抑えられるようさらに努力して行きたい。

### (4) HIV検査技術に関する研究

#### ① 抗原抗体同時検査キットによるHIVスクリーニング検査後の確認検査法の検討

抗原抗体同時検査で陽性となった場合の確認検査法の検討を行い、新規の抗原抗体同時検査キット(バイダスHIVデュオII)をスクリーニング検査の追加検査として加えることにより、偽陽性のほとんどを除外でき、極めて有用な組み合わせ検査となることを明らかにした。

#### ② HIV検査担当者へのHIV検査の技術支援

全国の衛生研究所および拠点病院等のHIV検査担当者を対象に、HIV検査の技術講習会を実施し、検査技術の移管と最新情報の提供を行った。

#### ③ 血中HIV-1の定量検査法のコントロールサーベイに関する研究

HIV-1のウイルス定量検査(アンプリコアHIV-1モニター)を実施している検査・研究機関(35施設)を対象に、コントロールサーベイと必要な技術支援を行った。

#### ④ HIV-1プロウイルス定量法の確立とその臨床的意義の検討

日本で見られる6種類のサブタイプに対応できるプロウイルス定量法を新たに開発した。また、高感度プロウイルス定量法により、長期間に渡り、HAARTでウイルスが抑制可能であった症例において、その測定値の臨床的意義を検討した。

## 4. 考察

本研究班が最重点課題として取り組んだ即日検査の普及に関して、厚生労働省の積極的な働きかけもあり、全国の各自治体に急速に普及しつつある。また、本研究班が即日検査の導入機関を含めHIV検査

相談の最新詳細情報を提供しているホームページ“HIV検査・相談マップ”へのアクセス数は、積算で200万件、一日あたり2000件を超え、また、即日検査の導入においても、ホームページでの紹介後、受検者が大幅に増加するなど、情報提供手段として極めて有効であることが実証された。HIV感染の拡大しつつある現在、さらに受けやすい検査法の開発など、HIV検査相談機会の更なる拡大に努めると共に、その機会が感染予防や感染拡大の防止により有効に機能するよう、その質の向上に努めることが今後ますます重要と思われる。

## 5. 自己評価

達成度：即日検査の普及等により、HIV検査相談の受検者数は大幅に増加しつつあり、今回の研究班の主要目標“より受けやすいHIV検査体制の構築”について、ほぼ達成できた。

意義：即日検査の普及等により、受検しやすいHIV検査相談機関が増加し、また、ホームページ“HIV検査・相談マップ”による効果的かつ継続的な情報提供により、HIV検査相談の受検者数を長期減少傾向から増加傾向に転じることが出来た。また、日赤と研究班との連携による、献血者への各種対策と保健所等HIV検査相談体制の充実の相乗効果により、検査開始以来、本年初めて、献血者の年間HIV検査陽性数を、前年より減少させることができる見通しである。

展望：即日検査の普及等により受検者数は増加傾向にあるが、今後はさらに受けやすいHIV検査相談の機会を広げ、感染者の早期発見・早期治療につなげると共に、検査相談の質を高めることにより、HIV検査相談が感染予防にもより効果的につなげられるよう、その体制を充実させる必要がある。また、偽陽性等の問題もあり、検査関連技術の進歩も極めて早いので、HIV検査法に関する技術的研究を引き続き充実させて行くことも極めて重要である。

## 6. 結論

本研究班では、より効果的なHIV検査体制の構築を目的として、即日検査の試験的実施、そのガイドラインの作成、研修等によるその普及、およびホームページによるその広報の強化を最重点課題として取り組んだ。現在、即日検査は保健所等のHIV検査相談に急速に普及しつつあり、受検者の大幅な増加をもたらしつつある。また、これら検査体制の充実が、日赤におけるHIV対策との相乗効果を産み、献血におけるHIV検査陽性者の初めての減少にも貢献できたものと思われる。しかしながら、感染者の拡大は現在も続いており、感染者の早期発見・早期治療とHIV感染予防・感染拡大の防止の実効性を更に高めていく必要がある。今後、新たな検査法の開発も含め、利便性の高いHIV検査相談の場を更に拡大すると共に、相談の質を高めることで、検査相談の機会がより確実に感染予防につながるよう、今後も継続した研究と努力が必要である。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況

ne遺伝子欠損HIV分子クローンに関する特許を出願中

(武部らとの共同出願)

研究課題：NGOによる個別施策層の支援とその評価に関する研究

課題番号：H17-エイズ-005

主任研究者：樽井 正義（慶應義塾大学文学部 教授）

分担研究者：沢田 貴志（港町診療所 医師）

## 1. 研究目的

在日外国籍陽性者の医療環境を整備し、外国人コミュニティの予防啓発を促進することを目的とする。

在日外国人、わけても途上国出身の陽性者は、経済的言語的文化的理由によって医療から遠ざけられ、これまでは予防介入も容易ではなかった。しかし近年、ブラジルのみならずタイ等でも ARV 治療の導入がはかられつつあり、エイズ対策はそれら途上国のみならず日本でも、大きな転換点を迎つつある。すなわち、これまでの対策はコンドーム使用と受検促進による予防を直接に目的としていたが、検査を受けても感染を宣告されるだけで QOL の向上を望めない状況では、受検の動機づけは容易ではなかった。そこで、予防と検査の情報に加えて、母国での ARV 治療の可能性を伝えることが、いまや求められている。検査とともに治療の情報を提供することによって、早期発見早期治療による陽性者の QOL 向上と帰国への前向きな姿勢形成がはかれるとともに、感染の広がりを予防することも期待される。

この認識のもとに、以下の3つの研究課題が設定された。

1. 在日外国人の支援体制に関する研究 在日外国人の医療アクセスに関する現状とニーズ、および情報伝達経路を調査する（1、2年目）。2. 在日外国人の受診促進と予防啓発の研究 母国語による情報パンフレットを開発し、外国人コミュニティに配布する（2年目）。3. 医療機関における外国人診療促進の研究 医療機関、行政、NGO に向けて母国の医療・支援組織情報を含む外国人相談マニュアルを作成する（1、2年目）。

## 2. 研究方法

1. 在日外国人の支援体制に関する研究 在日タイ住民、在日ラテン系住民を対象に、医療・予防へのアクセスを主題に、フォーカス・グループ・ディスカッション／グループ・インタビュー等の手法を用いた質的調査を行った。在日タイ人住民に関しては、在日タイ大使館および地域のタイ人支援者を通じ、首都圏の住民に接触を図り、在日タイ人の調査者を交え、9回のグループ・セッションを行い、計29名より情報を得た。在日ラテン系住民に関しては、CRIATIVOS を通じ、スペイン系住民と計3回のグループ・セッションで計15名、在日ポルトガル系住民と計3

回のセッションで合計13名より、情報を得た。在日アフリカ住民については、アフリカ日本協議会による在日大使館、キリスト教会・イスラム寺院、飲食店等との接触を通じて、各コミュニティのリーダーとの連携をはかった。

3. 医療機関における外国人診療促進の研究 母国の医療情報については、とくに西アフリカ（ナイジェリア、ガーナ）の自治体 HIV/AIDS 担当部署、医療機関、陽性者組織を含む医療・生活支援 NGO から医療情報を収集し、これをガイドブックにまとめた。さらに、医療機関用診療マニュアルに収載する情報として、医療通訳確保の方法、利用できる医療制度、外国人支援 NGO に加えて、外国人診療に関わる成功・失敗事例を、在日公館、NGO、医療機関から収集した。これらの事例から抽出したモデル事例に即して、具体的な対応策を相談マニュアルにまとめ、相談担当者による検討を経て改訂を行った。

（倫理面への配慮）

在日タイ住民、ラテン系住民を対象とするインタビュー調査においては、個人情報保護の方法（匿名化）について説明し、インタビュー内容の研究利用について同意を得た。在日公館、NGO、医療機関からの診療事例収集に際しても、個人情報保護の方法について説明した。

## 3. 研究結果

1. 在日外国人の支援体制に関する研究 在日タイ住民、ラテン系住民の調査により、外国籍住民の健康に関わる社会・文化的健康決定因子としては、大きく「医療サービスの質」「健康行動の選択・代替治療」「医療・保健情報へのアクセス」「個々人の財政・経済課題」「生活・労働環境条件」「支援メカニズム」「コミュニケーション」「社会・人間関係」等が分類された。また、先行研究では十分に注目されなかった上記の健康決定因子の複雑かつ多岐にわたる関連性も推測された。アフリカ系住民の調査からは、コミュニティの主な課題である失業・貧困、滞在資格・入管、家族問題の陰で、HIV/AIDS への関心が低く、情報も不足していることが明らかにされた。

3. 医療機関における外国人診療促進の研究 西アフリカ（ナイジェリア、ガーナ）における HIV/AIDS の現状とともに、ケア・サポートを提供している NGO、治療を提供している機関を紹介するガイドブック（帰国する在日アフ