

研究発表

研究代表者

滝口 雅文

1. ○Ladell K*, Hashimoto M*, Iglesias MC*, Wilmann PG*, McLaren JE, Gras S, Chikata T, Kuse N, Fastenackels S, Gostick E, Bridgeman JS, Venturi V, Arkoub ZA, Agut H, van Bockel DJ, Almeida JR, Douek DC, Meyer L, Venet A, Takiguchi M**, Rossjohn J**, Price DA** and Appay V** (***) Equal contribution) A molecular basis for the control of pre-immune escape variants by HIV-specific CD8⁺ T-cells. *Immunity* In press
2. ○ Yagita Y*, Kuse N*, Kuroki K*, Gatanaga H, Carlson J.M, Chikata T, Brumme Z.L., Murakoshi H, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Honda K, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, Takiguchi M. (***) Equal contribution) Distinct HIV-1 Escape Patterns Selected by CTLs with Identical Epitope Specificity. *J Virol*. In press
3. ○ Matthews PC*, Koyanagi M*, Kløverpris HN*, Harndahl M, Stryhn A, Akahoshi T, Gatanaga H, Oka S, Juarez Molina C, Valenzuela Ponce H, Avila Rios S, Cole D, Carlson J, Payne RP, Ogwu A, Bere A, Ndung'u T, Gounder K, Chen F, Riddell L, Luzzi G, Shapiro R, Brander C, Walker B, Sewell AK, Reyes Teran G, Heckerman D, Hunter E, Buus S, Takiguchi M, Goulder PJ. (***) Equal contribution) Differential Clade-Specific HLA-B*3501 Association with HIV-1 Disease Outcome Is Linked to Immunogenicity of a Single Gag Epitope. *J Virol*. 86(23):12643-54, 2012.
4. ○ Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, and Takiguchi M. HLA class I mediated control of HIV-1 in Japanese, where the protective HLA-B*57 and -B*27 are absent. *J Virol*. 86:10870-10872, 2012.
5. ○ Hashimoto M, Akahoshi T, Murakoshi H, Ishizuka N, Oka S, and Takiguchi M. CTL recognition of HIV-1-infected cells via cross-recognition of multiple overlapping peptides from a single 11-mer Pol sequence. *Eur J Immunol*. 42:2621-2631, 2012
6. Takata H, Naruto T, and Takiguchi M. Functional heterogeneity of human effector CD8⁺ T cells. *Blood* 119:1390-1398, 2012
7. ○ Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, and Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific CTLs recognizing wild-type and/or escape mutant epitopes. *J Virol*. 86:1971-1981, 2012
8. Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, Takeda A, Inoue M, Iida A, Hara H, Shu T, Hasegawa M, Naruse T, Kimura A, Takiguchi M, and Matano T. Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol*. 86:738-745, 2012
9. Sato Y, Nagata S, and Takiguchi M. Effective elicitation of human effector CD8⁺ T cells in HLA-B*51:01 transgenic humanized mice after infection with HIV-1. *PLoS ONE* 7: e42776, 2012
10. Sun X, Saito M, Sato Y, Chikata T, Naruto T, Ozawa T, Kobayashi E, Kishi H, Muraguchi A, Takiguchi M. Unbiased analysis of TCR α/β chains at the single-cell level in human CD8⁺ T-cell subsets *PLoS ONE* 7(7) e40386, 2012

研究分担者

湯永博之

1. ○ Matthews PC, Koyanagi M, Kløverpris HN, Harndahl M, Stryhn A, Akahoshi T, Gatanaga H, Oka S, Juarez Molina C, Valenzuela Ponce H, Avila Rios S, Cole D, Carlson J, Payne RP, Ogwu A, Bere A, Ndung'u T, Gounder K, Chen F, Riddell L, Luzzi G, Shapiro R, Brander C, Walker B, Sewell AK, Reyes Teran G, Heckerman D, Hunter E, Buus S, Takiguchi M, Goulder PJ. Differential clade-specific HLA-B*5301 association with HIV-1 disease outcome is linked to immunogenicity of a single gag epitope. *J. Virol*. 86:12643-12654, 2012
2. Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, Oka S, Gatanaga H. Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 55:1558-1567, 2012
3. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. High incidence of ranl stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 55:1262-1269, 2012
4. ○ Naruto T, Gatanaga H, Nelson G, Sakai K, Carrington M, Oka S, Takiguchi M. HLA class I-mediated control of HIV-1 in the Japanese population, in which the protective HLA-B*57 and HLA-B*27 alleles are absent. *J. Virol*. 86:10870-10872, 2012
5. ○ Akahoshi T, Chikata T, Tamura Y, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by three types of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes recognizing wild-type and/or escape epitopes. *J. Virol*. 86:1971-1981, 2012
6. Naruto T, Murakoshi H, Chikata T, Koyanagi M, Kawashima Y, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Selection of HLA-B*57-associated Gag A146P mutant by HLA-B*48:01-restricted gag140-147-specific CTLs in Chronically HIV-1-infected Japanese. *Microbes Infect* 13:766-770, 2012
7. Tanuma J, Hachiya A, Ishigaki K, Gatanaga H, Lien NV, Kinh NV, Kaku M, Oka S. Impact of CRF01_AE-specific polymorphic mutations G335D and A371V in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase (RT) on susceptibility to nucleoside RT inhibitors. *Microbes Infect* 12:1170-1177, 2012

馬場昌範

1. ○ Hamasaki T, Okamoto M, Baba M. Identification of novel inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 replication by in silico screening targeting cyclin T1/Tat interaction. *Antimicrob. Agents Chemother.* in press.
2. ○ Chande AG, Baba M, and Mukhopadhyaya R. A single step assay for rapid evaluation of inhibitors targeting HIV type 1 Tat mediated long terminal repeat transactivation. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 28: 902-906, 2012.
3. Sohl CD, Kasiviswanathan R, Kim J, Pradere U, Schinazi RF, Copeland WC, Mitsuya H, Baba M, and Anderson KS. Balancing antiviral potency and host toxicity: identifying a nucleotide inhibitor with an optimal kinetic phenotype for HIV-1 reverse transcriptase. *Mol. Pharmacol.* 82: 125-133, 2012.
4. Toyama M, Hamasaki T, Uto T, Aoyama H, Okamoto M, Hashimoto Y, and Baba M. Synergistic inhibition of HTLV-1-infected cell proliferation by combination of cepharanthine and a tetramethylnaphthalene derivative. *Anticancer Res.* 32: 2639-2646, 2012.
5. ○ Ordonez P, Hamasaki T, Isono Y, Sakakibara N, Ikejiri M, Maruyama T, and Baba M. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of novel 6-substituted 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* 56: 2582-2589, 2012.

松岡雅雄

1. Ma G, Yasunaga J-I, Fan J, Yanagawa S and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. *Oncogene.* In press.
2. ○ Tanaka G, Nakase I, Fukuda Y, Masuda R, Oishi S, Shimura K, Kawaguchi Y, Takatani-Nakase T, Langel U, Gräslund A, Okawa K, Matsuoka M, Fujii N, Hatanaka Y, Futaki S. CXCR4 Stimulates Macropinocytosis: Implications for Cellular Uptake of Arginine-Rich Cell-Penetrating Peptides and HIV. *Chem Biol.* 19(11):1437-46, 2012.
3. Mizuhara T, Oishi S, Ohno H, Shimura K, Matsuoka M, Fujii N. Structure-activity relationship study of pyrimido[1,2-c][1,3]benzothiazin-6-imine derivatives for potent anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem.* 20(21):6434-41, 2012.
4. Mizuhara T, Oishi S, Ohno H, Shimura K, Matsuoka M, Fujii N. Concise synthesis and anti-HIV activity of pyrimido[1,2-c][1,3]benzothiazin-6-imines and related tricyclic heterocycles. *Org Biomol Chem.* 10(33):6792-802, 2012.
5. Sugata K, Satou Y, Yasunaga JI, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood* 119:434-44, 2012.

松下修三

1. ○ Harada S, Yoshimura K, Yamaguchi A, Yusa K, Matsushita S. Impact of antiretroviral pressure on selection of primary HIV-1 envelope sequences in vitro. *J. Gen. Virol.* In press.
2. ○ Yokoyama M, Naganawa S, Yoshimura K, Matsushita S, Sato H. Structural Dynamics of HIV-1 Envelope Gp120 Outer Domain with V3 Loop. *PLoS ONE* 7(5): e37530, 2012.

天野将之

1. ○ Ghosh AK, Chapsal BD, Steffey M, Agniswamy J, Wang Y-F, Amano M, Weber IT, Mitsuya H. Substituent effects on P2-cyclopentyltetrahydrofuranlyl urethanes: Design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 22(6): 2308-2311, 2012

前仲勝実

1. ○ Yagita Y, Kuse N, Kuroki K, Gatanaga H, Carlson J.M, Chikata T, Brumme Z.L., Murakoshi H, Akahoshi T, Pfeifer N, Mallal S, John M, Ose T, Matsubara H, Kanda R, Fukunaga Y, Honda K, Kawashima Y, Ariumi Y, Oka S, Maenaka K, Takiguchi M. Distinct HIV-1 Escape Patterns Selected by CTLs with Identical Epitope Specificity. *J Virol.* In the press.
2. Otsuki N, Sekizuka T, Seki F, Sakai K, Kubota T, Nakatsu Y, Chen S, Fukuhara H, Maenaka K, Yamaguchi R, Kuroda M, Takeda M. Canine distemper virus with the intact C protein has the potential to replicate in human epithelial cells by using human nectin4 as a receptor. *Virology* In the press.
3. Tahara M, Ito Y, Brindley MA, Ma X, He J, Xu S, Fukuhara H, Sakai K, Komase K, Rota PA, Plemper RK, Maenaka K, Takeda M. Functional and structural characterization of neutralizing epitopes of measles virus hemagglutinin protein. *J Virol.* In the press.
4. Pratakpiriya W, Seki F, Otsuki N, Sakai K, Fukuhara H, Katamoto H, Hirai T, Maenaka K, Techangamsuwan S, Lan NT, Takeda M, Yamaguchi R. Nectin4 is an epithelial cell receptor for canine distemper virus and involved in neurovirulence. *J Virol.* 86(18):10207-10, 2012
5. Giles J, Shaw J, Piper C, Wong-Baeza I, McHugh K, Ridley A, Li D, Lenart I, Antoniou AN, Digleria K, Kuroki K, Maenaka K, Bowness P, Kollnberger S. HLA-B27 Homodimers and Free H Chains Are Stronger Ligands for Leukocyte Ig-like Receptor B2 than Classical HLA Class I. *J Immunol.* 188(12): 6184-93, 2012
6. Yoshida S, Mohamed RH, Kajikawa M, Koizumi J, Tanaka M, Fugo K, Otsuka N, Maenaka K, Yagita H, Chiba H, Kasahara M. Involvement of an NKG2D Ligand H60c in Epidermal Dendritic T Cell-Mediated Wound Repair. *J Immunol.* 188(8):3972-9, 2012

研究課題：HIV の潜伏・再活性化および慢性的免疫活性化を左右する細胞因子・免疫応答の解明とその制御

課題番号：H24-エイズ-一般-008

研究代表者：横田 恭子 (国立感染症研究所 免疫部 室長)

研究分担者：徳永 研三 (国立感染症研究所 感染病理部 主任研究官)、渡邊俊樹 (東京大学 ウイルス腫瘍学 教授)、立川 愛 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 准教授)、田中 勇悦 (琉球大学大学院 医学研究科 教授)、小柳 義夫 (京都大学ウイルス研究所 教授)、山本浩之 (国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員)、五十嵐樹彦 (京都大学ウイルス研究所 教授)、上野 貴将 (熊本大学エイズ学研究センター 准教授)

1. 研究目的

HIV の潜伏感染とウイルス再活性化および慢性的免疫活性化による T 細胞の疲弊化を左右する細胞内因子および免疫学的要因を明らかにすることにより、エイズ病態を制御する新規治療戦略のための基盤を確立する。

2. 研究方法

新規検出系として SIV 初期制御群の CD4 陽性 T 細胞を IL-7+IL-15 で刺激培養し、塩基配列解析を行った (山本)。非病原性 SIV 1A11/中国産アカゲザルモデル系において感染後の経過を解析する各種手法の確立と同時に、*in vitro* でのウイルスの潜伏・再活性化解析モデルを構築した (五十嵐、横田)。Vpx 蛋白を発現させた樹状細胞を用いてプロテオーム解析を行い、HIV-1 感染者マクロファージ (Mφ) の SAMHD1 発現レベルと病態進行との相関性の有無を検討した (徳永)。HIV-1 及び新規レポーターウイルスに対してノックダウン法及び阻害剤を用いて HIV-1 の潜伏化に関わる因子の特定と機能の検討を行った (渡辺)。HIV 感染者末梢血単核球 (PBMC) 中の T 細胞を刺激後、経時的に各種サイトカイン産生、それに関与する初期遺伝子 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) プロモーター領域における DNA メチル化解析を行った (立川)。健康人 CD14 陽性細胞を調製して単球あるいはマクロファージに HIV-1 を感染させ、PD-L1/L2 の発現をフローサイトメトリーで解析した (上野)。野生型あるいは *vpr* 欠損 HIV-1 をヒト化マウスに接種し、CD4⁺FOXP3⁺制御性 T 細胞 (Treg) のウイルス感染と細胞破壊、CD4 陽性細胞の免疫活性化状態の変動について解析した (小柳)。活性化した PBMC に HIV-1 を感染させ、OX40L を発現する自家 HTLV-I 不死化細胞と混合培養して p24 産生で感染抑制を評価した (田中)。

(倫理面への配慮)

臨床材料や血液の提供を受ける場合には、各施設の医学研究倫理委員会の承認を得、書面による同意確認と提供者の個人情報の保管管理を徹底しつつ実施する。動物実験は各施設の実験動物委員会の承認を得、実施の際は動物愛護の

精神に則って動物に与える苦痛の軽減・排除に努める。

3. 研究結果

潜伏感染と再活性化に関し、既に確立された SIV 複製制御群において安定的にプロウイルスが検出可能となり、CTL エスケープ変異蓄積の有無で2つの群に分かれることが明らかとなった (山本)。新規モデルとして潜伏感染しうる非病原性 SIVmac1A11 のサル感染実験の解析準備・手法の確立を行った (五十嵐、横田)。プロテオーム解析により得られた 8 種類の Vpx 標的宿主因子候補のうち、3つが Vpx と結合し、1つは Vpx による感染性増強能に関与していた。HIV-1 感染者 Mφ の SAMHD1 の発現レベルは CD4 細胞数と相関しなかった (徳永)。HIV-1 の潜伏化の導入と維持には polycomb ファミリーとアンチセンスが関わり、これらの因子は T 細胞において非常に動的に制御されていた (渡辺)。潜伏感染細胞を同定するため、抗原特異的に活性化維持される T 細胞の長期培養系と新たなレポーターウイルスを作成した (横田、渡辺)。

慢性的免疫活性化と疲弊に関し、高ウイルス量の感染者では低ウイルス量の感染者と比較して刺激初期の IL-2, TNF- α , IL-6, IL-7 産生量が有意に低いが、特に IL-2 産生量低下はその後の多様なサイトカインの産生と相関し、CD4⁺T 細胞における IL-2 遺伝子のプロモーター領域は重度にメチル化を受けていることを明らかにした (立川)。ヒト CD14 陽性の単球系細胞は、HIV-1 に感染させると PD-L1/L2 の発現が大きく変動したが、その様式は、分化・成熟状態によって著しく異なっていた (上野)。ヒト化マウスにおいて野生株 HIV-1 は Treg に効率よく感染し、1週目に脾臓でウイルスが産生され、3週目には細胞が破壊され枯渇したが、*vpr* 欠損 HIV-1 ではその活性は顕著に減弱化し、この細胞破壊には VPR による G2M 期停止とそれに続くアポトーシスが関与していた (小柳)。HTLV-I で不死化したヒトの T 細胞株は、OX40L と OX40 を細胞表面に発現するが、OX40L のみが活性をもち、組換え OX40L と同様、活性化 PBMC に β ケモカイン産生を誘導することにより R5 HIV-1 の感染を強く抑制した (田中)。

4. 考察

SIV 感染初期制御後の病態進行はプロウイルスの性状で層別化されることが示唆された。また、SIV1A11 はサル PBMC (in vitro)での複製は良好であることを確認したが、SIV1A11 の個体感染における低複製性には vpr 遺伝子欠損とマクロファージ指向性 Env 蛋白が関与すると想定されており、新規サル潜伏感染モデルとして興味深い。樹状細胞のプロテオーム解析により同定された Vpx と相互作用を示す蛋白の 1 つは、ジーンサイレンシングにより Vpx の機能を低下させたことから、Vpx の補助因子である可能性がある。一方、HIV-1 感染者 Mφでの SAMHD1 の発現レベルが病態と関連しなかった点は、樹状細胞でも検討すべきであろう。HIV-1 はインテグレートしてから早い段階で宿主のエピジェネティクスによって潜伏化が誘導され、LTR を取り巻くクロマチンの詳細な解析はその制御を考える上でも今後重要となる。

HIV-1 感染者 CD4⁺T 細胞におけるエピジェネティックな制御による IL-2 産生低下が T 細胞による多様なサイトカイン産生能低下の一因である可能性や HIV-1 感染によって抑制性レセプターのリガンド PD-L1 の発現量が著しく変化し、HIV 特異的 T 細胞機能に影響を与えている可能性は、慢性的免疫機能不全の背景として重要な知見である。また、HIV-1 感染ヒト化マウス個体内で VPR 依存性に Treg の優位なウイルス感染と細胞破壊が起きたことは、ウイルス感染個体内における VPR の機能を示唆している。更に、HTLV-I で不死化した T 細胞株が発現する OX40L が R5 HIV-1 による自家 PBMC の感染を効率良く抑制したことから、今後の OX40L を利用したエイズ予防戦略への手掛かりが得られた。

5. 自己評価

1) 達成度について

各分担研究者の当該年度の目標は 60-100%達成された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は各分担研究者が独創的な手法を開発して独自の研究テーマを進めながらも連携してその成果を共有し、可能な限り動物モデルで検証していく点に特色がある。HIV による病態発症機構の理解がすすめば、新規薬剤や治療法の開発に即座に結びつくような重要な知見が蓄積されることが期待される。

3) 今後の展望について

CTL 応答と潜伏 SIV の宿主組込み指向性に基づいて潜伏後に再増殖に至らないウイルスの性状を解析すると同時に、新たなサル潜伏感染モデルを用いて潜伏・再活性化

のメカニズムの解明をめざす。また、ヒト化マウスモデルを用いて潜伏感染細胞の同定とその性状を解析し、Treg 保護を基盤にした治療デザインの可否や HTLV-I 不死化細胞の OX40L による R5 HIV-1 抑制効果を検証する。in vitro 解析系においては樹状細胞や Mφ において特異的に発現する未知の抗ウイルス宿主因子の探索と Vpx の補助因子候補の機能解析、潜伏感染細胞自身とプロウイルスのダイナミズムの解析を進める。また、HIV-1 感染者個体の慢性的感染によって誘導される T 細胞転写因子調節障害や疲弊分子発現機構の解明をめざす。

6. 結論

サルエイズ潜伏感染モデルにおいて、SIV 初期制御群の CD4 陽性 T 細胞のプロウイルス配列や潜伏ウイルスを解析した結果、CTL エスケープ変異蓄積の有り無しの 2 群が存在し、SIV 初期制御後の病態進行に関わるプロウイルスの特徴が明らかとなった (山本)。新規サル潜伏感染モデルとして、非病原性 SIVmac1A11 株感染用サルを用意し、様々な解析手法を確立した (五十嵐・横田)。潜伏感染機構の in vitro 解析のため、抗原特異的に活性化維持される T 細胞の長期培養系を確立し、新たなレポーターウイルスを作製した (横田・渡辺)。HIV-1 の潜伏化の導入と維持には polycomb ファミリーとアンチセンスが関わり、これらの因子は T 細胞において非常に動的に制御されていた (渡辺)。Vpx と結合する SAMHD1 以外の蛋白を 3 つ同定したが、ウイルスの感染性に影響せず、そのうち 1 つは Vpx の機能の補助因子であることが示唆された。一方、HIV-1 感染者 Mφにおける SAMHD1 の遺伝子発現レベルは病態進行との相関性を示さなかった (徳永)。

慢性的免疫活性化に関しては、初めて IL-2 遺伝子のエピジェネティックな制御異常が HIV 感染における T 細胞の機能不全に関連する可能性を示唆した (立川)。抗 HIV 免疫系に抑制性に働く PD-L1/L2 の単球系細胞における発現様式を解析し、HIV-1 感染によって複雑な影響を与えることを明らかにした (上野)。ヒト化マウスでは Treg が HIV-1 の標的となりやすく、VPR による Treg の効率的破壊と枯渇による免疫活性化の現象を見いだした。(小柳)。一方、HTLV-I で不死化した T 細胞は機能的 OX40L の発現が高く、それらが R5 HIV-1 感染を beta ケモカイン依存性に抑制する事を確認し、新たな治療戦略としての有用性が示唆された (田中)。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特許出願予定有り (琉球大学 田中)。

研究発表

研究代表者

横田恭子

- 1) Terahara, K., Ishige, M., Ikeno, S., Mitsuki, Y-y, Okada, S., Kobayashi, K. and Tsunetsugu-Yokota, Y.: Evaluation of a humanized NOD/SCID/JAK3null mouse model: expansion of activated memory CD4⁺ T cells affects infectivity of CCR5-tropic HIV-1 in vivo. PLoS One, in press, 2012.
- 2) Mitsuki, Y-Y., Terahara, K., Shibusawa, K., Yamamoto, T., Tsuchiya, T., Ishige, M., Kobayashi, K., Morikawa, Y., Nakayama, T., Takeda, M., Yanagi, Y., and Tsunetsugu-Yokota, Y.: HIV-1 infection accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4⁺ T cells. J. Virol. 86:7227-7234, 2012.
- 3) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Terahara, K: Receptor usage and the pathogenesis in acute and chronic virus infections. Editorial, Front. Microbiol.3:289, 2012.
- 4) Sugimoto, C., Nakamura, S., Hagen, S.I., Tsunetsugu-Yokota, Y., Villinger, F., Ansari, A.A., Suzuki, Y., Yamamoto, N., Nagai, Y., Picker, L.J., Mori, K.: Glycosylation of SIV influences immune-tissue targeting during primary infection that leads to immunodeficiency or viral control J. Virol. 86:9323-9336, 2012.

研究分担者

徳永研三

- 1) Zheng, Y.-H. Jeang, K.-T., and Tokunaga, K. Host Restriction Factors in HIV-1 Replication: Intracellular Conflicts and Promises in Virus-host interaction. Retrovirology *in press*.
- 2) Arias, J.A., Iwabu, Y., and Tokunaga, K. Sites of action of HIV-1 Vpu in BST-2/tetherin downregulation. Current HIV Res, 10: 283-291. 2012.
- 3) Tokunaga, K. HIV-1 Vpu and BST-2/tetherin: Enemies at the Gates. Current HIV Res, 10: 275-276. 2012.
- 4) Fujita, H., Fujimoto, K., Tokunaga, K., and Tanaka, Y. Intracellular Logistics of BST-2/Tetherin. Current HIV Res, 10: 321-326. 2012.

渡邊俊樹

- 1) Kobayashi-Ishihara M, Yamagishi M, Hara T, Matsuda Y, Takahashi R, Miyake A, Nakano K, Yamochi T, Ishida T, Watanabe T. HIV-1-encoded antisense RNA suppresses viral replication for a prolonged period. Retrovirology, 9:38, 17pp. Aug. 2012.
- 2) Yamagishi M, Watanabe T. New Paradigm of T cell Signaling: Learning from Malignancies (Review Article). J Clin Cell Immunol. S12:007. 2012 in press.

立川愛

- 1) Nakayama K, Nakamura H, Koga M, Koibuchi T, Fujii T, Miura T, Iwamoto A, Kawana-tachikawa A. Imbalanced production of cytokines by T cells associates with the activation/exhaustion status of memory T cells in chronic HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 28:702-14, 2012.
- 2) Nomura S, Hosoya N, Brumme ZL, Brockman MA, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Koibuchi T, Fujii T, Carlson JM, Heckerman D, Kawana-Tachikawa A, Iwamoto A, Miura T. Significant Reductions in Gag-protease Mediated HIV-1 Replication Capacity Over the Course of the Epidemic in Japan. J Virol. in press, 2012.

田中勇悦

- 1) Kamiyama H, Kakoki K, Shigematsu S, Izumida M, Yashima Y, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, Sano T, Shidoji Y, Kubo Y. CXCR4-Tropic, But Not CCR5-Tropic, Human Immunodeficiency Virus Infection Is Inhibited by the Lipid Raft-Associated Factors, Acyclic Retinoid Analogs, and Cholera Toxin B Subunit. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Aug 27. 22845664.

小柳義夫

- 1) Sato K, Misawa N, Fukuhara M, Iwami S, An DS, Ito M, Koyanagi Y. Vpu augments the initial burst phase of HIV-1 propagation and downregulates BST2 and CD4 in humanized mice. *J. Virol.* 86:5000-5013, 2012.
- 2) Sato K, Gee P, Koyanagi Y. Vpu and BST2: still not there yet? *Front. Microbiol.* 3:131, 2012.
- 3) Ebina H, Kanemura Y, Suzuki Y, Urata K, Koyanagi Y. Integrase-independent HIV-1 infection is augmented under physical and chemical stress and produces a viral reservoir. *Virology* 427:44-50, 2012.
- 4) Iwami S, Sato K, De Boer RJ, Aihara K, Miura T, Koyanagi Y, Identifying viral parameters from in vitro cell cultures, *Front Microbiol.* 3:319, 2012.

山本浩之

- 1) Nomura T, Yamamoto, H., Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in burmese rhesus macaques. *J Virol.* 86:6481-6490, 2012.
- 2) Ishii, H., Kawada, M., Tsukamoto, T., Yamamoto, H., Matsuoka, S., Shiino, T., Takeda, A., Inoue, M., Iida, A., Hara, H., Shu, T., Hasegawa, M., Naruse, TK., Kimura, A., Takiguchi, M., and Matano, T. Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol.*86:738-745, 2012.

五十嵐樹彦

- 1) Horiike, M., Iwami, S., Kodama, M., Sato, A., Watanabe, Y., Yasui, M., Ishida, Y., Kobayashi, T., Miura, T., and Igarashi T. Lymph nodes harbor viral reservoirs that cause rebound of plasma viremia in SIV-infected macaques upon cessation of combined antiretroviral therapy. *Virology.* 423:107-18, 2012.
- 2) Fujita, Y., Otsuki, H., Watanabe, Y., Yasui, M., Kobayashi, T., Miura, T., and Igarashi, T. Generation of a replication-competent chimeric simian-human immunodeficiency virus carrying env from subtype C clinical isolate through intracellular homologous recombination. *Virology.* in press.
- 3) Morita, D., Yamamoto, Y., Suzuki, J., Mori, N., Igarashi, T., and Sugita, M. Molecular requirements for T cell recognition of N-myristoylated peptides derived from the simian immunodeficiency virus Nef protein. *J. Virol.* in press.

上野貴将

- 1) Zafrul Hasan, Jonathan M Carlson, Hiroyuki Gatanaga, Anh Q. Le, Chanson J Brumme, Shinichi Oka, Zabrina L Brumme, Takamasa Ueno. Minor contribution of HLA class I-associated selective pressure to the variability of HIV-1 accessory protein Vpu. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 421, 291-295, 2012.
- 2) Philip Mwimanzi, Tristan J. Markle, Takamasa Ueno, Mark A. Brockman. HLA class I down-regulation by HIV-1 Nef: What might we learn from natural sequence variants? *Viruses* 4, 1844-2416, 2012.

研究課題：HIV 検査相談の充実と利用機会の促進に関する研究

課題番号：H24-エイズ一般-009

研究代表者：加藤真吾（慶應義塾大学医学部 専任講師）

研究分担者：今井光信（田園調布大学人間福祉学部 教授）、長野秀樹（北海道立衛生研究所 主幹）、貞升健志（東京都健康安全研究センター 専門副参事）、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所 主任研究員）、上木隆人（東京都南新宿検査・相談室 室長）、日野 学（日本赤十字社血液事業本部血液事業部 副本部長）、前田憲昭（医療法人社団皓歯会 理事長）、玉城英彦（北海道大学大学院医学研究科 教授）、坪井宏仁（金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授）、矢永由里子（慶應義塾大学医学部 特任講師）、近藤真規子（神奈川県衛生研究所 専門研究員）、佐野 貴子（神奈川県衛生研究所 主任研究員）、井戸田一朗（しらかば診療所 院長）、杉浦 互（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 部長）、松岡佐織（国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員）

1. 研究目的

本研究班は、HIV 検査相談を充実させ、その利用機会の拡大を促進することにより、HIV 感染者をより早期に診断し、早期治療・発症予防の機会を提供し、行動変容と抗 HIV 治療による感染拡大の抑制を図るため、以下の三課題に関する各項目の研究を行った。(1) HIV 検査相談の利用機会を促進するための研究：HIV 検査相談の普及啓発、質的向上を行い、様々な手法を取り入れて利便性を高めることにより受検者数の増加を図る。(2) HIV 検査相談体制の実態を把握するための研究：病院、保健所等、献血事業、自治体での HIV 検査相談事業の実態を把握する。(3) HIV 検査技術の向上に関する研究：新たな HIV 検査法の開発、導入、普及により HIV 検査技術の向上を図る。

2. 研究方法

(1) HIV 検査相談の利用機会を促進するための研究：ウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」を介した HIV 検査相談の情報提供、アクセス数の解析、スマートフォンへの対応。HIV 検査相談研修の開催とそれを利用した講師養成。MSM を対象とした唾液検査を併用する HIV/STIs 即日検査相談の実施。MSM 向け検査手帳ツールの開発。歯科診療所向け検査啓発ポスターの作成と配布。

(2) HIV 検査相談体制の実態を把握するための研究

全国の病院に HIV 検査に関するアンケート調査を実施。全国保健所等に HIV 検査相談に関するアンケート調査を実施。献血のスクリーニング検査で判明する HIV 陽性血液の動向調査。各地方自治体の検査相談事業の実態把握と分析。輸入可能な HIV 自己検査キットを購入し問題点を分析。米国における自己検査キット認可に関する文献調査。パートナー対応に関する WHO ガイドラインの翻訳。郵送検査会社へのアンケート調査を実施。

(3) HIV 検査技術の向上に関する研究：HIV 新規感染率推定のため抗 HIV IgA 抗体の検出法、次世代シーケンサーによる HIV-1 の遺伝的多様度の測定法を開発。高感度 RT-PCR とポアソン分布分析による国際 HIV-2 標準品の絶対濃度測定。国立名古屋医療センターで地方衛生研究所と拠点病院の HIV 検査担当者を対象に HIV 検査技術研修会を開催。

(倫理面への配慮)

文科省・厚労省の疫学研究に関する倫理指針に従って全ての研究を行った。また、エイズ患者・HIV 感染者・HIV

検査相談希望者に対する対応に当たっては、特にプライバシーの保護に配慮するとともに、偏見差別のない接遇に心がけた。血液等の扱いに関しても、感染防止の注意に加え、氏名等の保護に努める。検査結果に関しては、そのプライバシーの保護に努めるとともに、エイズ患者・HIV 感染者・HIV 検査希望者への迅速な還元にも努めた。

3. 研究結果と考察

(1) HIV 検査相談の利用機会を促進するための研究

ウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」での検査相談情報の更新を着実に実行した。スマートフォン対応の表示を始めた。保健所、特設検査施設における受検者の 7 割が当サイトから情報を得ていた。

検査相談研修会を金沢、沖縄、静岡の 3ヶ所で計 44 名の担当者を対象に開催し、検査相談技術の普及と講師養成に取り組んだ。

民間クリニックにおける HIV 即日検査に関しては、検査実施状況の調査、ガイダンスの学会等での配布、協力施設の拡大(3施設)を行った。

横浜市において MSM を主な対象として血液を用いた迅速キットと米国より輸入した唾液を用いた迅速キットを用いて即日検査イベントを毎月一回開催し、両キットの感度、使いやすさ、受検者の受容性等の比較検討を実施している。

南新宿検査相談室及び東京都内の保健所で MSN を対象に活用するための検査手帳ツールの作成が完了した。

歯科診療における唾液を用いた迅速キットの使用可能性を検討するため、全国数ヶ所の拠点病院で倫理申請提出の準備を始めた。

(2) HIV 検査相談体制の実態を把握するための研究

全国の病院における HIV 検査の実態調査を行った結果、病院での推定 HIV 検査数は 560 万で推定 HBV 検査数 2380 万の約 1/4 であった。また、そのうちの 75% が手術前あるいは入院時における検査であった。都道府県別の HBV 検査数に対する HIV 検査数割合を求め、これを各都道府県における過去 10 年間の新規感染者報告数の増加率との関係を求めると、相関係数 0.77 の有意な相関がみられた。この結果は病院における HIV 検査を拡大することにより HIV 感染拡大を抑制できることを示唆している。

献血の HIV スクリーニング検査の結果によれば、平成 24 年 1 月から 9 月末の HIV 陽性数は、56 件であり前年同期と比較して 14 件減少した。特に大阪府内での献血で

は前年同期 10 件から 5 件に減少したこと、また全国的には初回献血者からの陽性数が前年同期 30 件から 13 件へ減少したことが減少の大きな要因であった。

米国 FDA が昨年 7 月に OTC 販売を認可した HIV 検査キット OraQuick についてその認可に至るまでの過程を調査した。

医療者主導による HIV 検査相談 (PITC) スキームのわが国への導入に関する調査研究の一環として、WHO が発表したガイドライン「HIV 感染不一致カップルにおける治療と予防のための抗レトロウイルス療法とカップル HIV 検査相談に関する指針〜一つの公衆衛生アプローチとして〜」(2012 年 4 月)の翻訳を行った。来年度の印刷配布を計画。

(3) HIV 検査技術の向上に関する研究

HIV-1 と HIV-2 核酸検査法の精度管理実施の準備のため、WHO 国際標準品の絶対濃度測定を行った。HIV-1 の 1 国際単位は 0.60 コピー、HIV-2 の 1 国際単位は 2.5 コピーであった。従来の報告値と比べて前者は同程度であったが、後者は約 15 倍も高かった。この結果は HIV-2 RNA の遺伝子検出法の検出感度の評価において重要な結果である。

新規感染検査法開発のため、IgA 抗体価検査法の検討、次世代シーケンサーによる HIV-1 遺伝的多様度測定法の開発を行った。この方法を用いて臨床検体を分析したところ、CD4 数と HIV-1 多様度の間に有意な逆相関が認められた。

HIV-1/2 技術研修会を名古屋医療センターにおいて開催し、薬剤耐性検査、サブタイピング等に関する講義および実習を行った。

4. 自己評価

1) 達成度について

本研究班は 1 年目であるため、保健所等、民間クリニック、検査センターへのアンケート調査、コミュニティー検査等の研究がまだ分析中であり、論文発表の形ではまだまとまっていない。しかし、全国の病院における HIV 検査の実態調査、ウェブサイト「HIV 検査相談マップ」の活用による検査相談の広報啓発、民間クリニックにおける即日検査の普及、郵送検査の実態と課題等についてはエイズ学会で発表を行った。特に、郵送検査に関しては新聞で大きく取り上げられ、社会の注目を集めることとなった。これらの研究項目以外でも、HIV 感染不一致パートナーに関する WHO ガイドラインの翻訳、HIV 検査相談研修会の開催、HIV 検査技術研修会の開催などを実行することができた。ただ、対应当初の計画では、自己採血による HIV 検査相談の機会提供を川崎市で開催することを予定していたが、市からその許可が下りなかったため、残念ながら中止した。以上のように、本研究班の研究はほぼ計画通り進行していると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

年間 60 万件のアクセスがあるウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」によって検査希望者に HIV 検査情報を提供するとともに、これを介した HIV 検査普及ツールを

開発・普及することにより HIV 検査数の増加に寄与できる。

各都道府県における一般病院での HIV 検査の目的別実施率を明らかにし、病院での検査が各地方における感染拡大に及ぼす影響を分析した。ここで得られた結果は、病院での HIV 検査のあり方、術前・入院時検査などの院内感染対策のための HIV 検査の拡大に関して重要な情報を提供する。

HIV 検査数の増大を図るため、保健所等以外での様々な検査相談の方法を試行・活用し、それらの有効性と問題点を検討している。これには、唾液を用いた検査法、民間クリニックにおける即日検査、郵送検査、MSM 向け STI 検査手帳ツールの活用、歯科診療所での検査勧奨などが含まれる。これらの研究からより有効な検査相談方法をエビデンスに基づいて提示することが可能となる。

IgA 抗体価、HIV-1 遺伝的多様度などを組み合わせて新しい新規感染検査法 (Recent Infection Assay) を開発する。これにより HIV-1 の発生率をより正しく推定することが可能となる。

3) 今後の展望について

年間 60 万件のアクセスがあるウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」によって検査希望者に HIV 検査情報を提供するとともに、これを介した HIV 検査普及ツールを開発・普及することにより HIV 検査数の増加に寄与できる。

各都道府県における一般病院での HIV 検査の目的別実施率を明らかにし、病院での検査が各地方における感染拡大に及ぼす影響を分析する。ここで得られる結果は、病院での HIV 検査のあり方や、術前・入院時検査などの院内感染対策のための HIV 検査の保険適用に関して重要な情報を提供する可能性がある。

HIV 検査数の増大を図るため、保健所等以外での様々な検査相談の方法を試行・活用し、それらの有効性と問題点を検討する。これには、唾液を用いた検査法、民間クリニックにおける即日検査、郵送検査、MSM 向け STI 検査手帳ツールの活用、歯科診療所での検査勧奨などが含まれる。この研究からより有効な検査相談方法をエビデンスに基づいて提示することが可能となる。

IgA 抗体価、HIV-1 遺伝的多様度などを組み合わせて新しい新規感染検査法 (Recent Infection Assay) を開発する。これにより HIV-1 の発生率をより正しく推定することが可能となる。

5. 結論

HIV 感染者の早期診断、早期治療を実現し、HIV 感染流行の速やかな終息をはかるため、HIV 検査相談に関係する様々な課題について包括的に研究を進めている。本年は初年度であるため、研究成果がまだ結実していないが、今後本研究を着実に遂行することにより、エビデンスをもとにわが国の HIV 感染予防のための具体的方策を提言できるよう努力していきたい。

6. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし

別紙

研究発表

研究代表者及び研究分担者による共著が多いため、研究に関連する原著論文を総合して以下に示した

原著論文による発表

1. Makiko Kondo, Takako Sano, Ichiro Itoda, Yukihiro Yoshimura, Hiroko Sagara, Natsuo Tachikawa, Ko Yamanaka, Shinya Iwamuro, Tetsuro Matano, Mitsunobu Imai, Shingo Kato and Yutaka Takebe, Emergence in Japan of HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of Chinese MSM lineage, *J. Virol* (in press)
2. Hattori, J., Shiino T., Gatanaga, H., Yoshida, S., Watanabe, D., Minami, R., Sadamasu, K., Kondo, M., Mori, H., Ueda, M., Tateyama, M., Ueda, A., Kato, S., Ito, T., Oie, M., Takata, N., Hayashida, T., Nagashima, M., Matsuda, M., Ibe, Y., Ota, Y., Sasaki, S., Ishigatsubo, Y., Tanabe, Y., Koga, I., Kojima, Y., Yamamoto, M., Fujita, J., Yokomaku, Y., Koike, T., Shirasaka, T., Oka, S., and Sugiura, W. (2010) Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: Nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res.* 88(1):72- 79.
3. Ibe, S., Yokomaku, Y., Shiino, T., Tanaka, R., Hattori, J., Fujisaki, S., Iwatani, Y., Mamiya, N., Utsumi, M., Kato, S., Hamaguchi, M., and Sugiura, W. (2010) HIV-1 CRF01_AB: First circulating recombinant from of HIV-2. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 54(3):241- 247.
4. Shima-Sano, T., Yamada, R., Sekita, K., Hankins, R. W., Horr, H., Seto, H., Sudo, K., Kondo, M., Kawahara, K., Tsukahara, Y., Inaba, N., Kato, S., and Imai, M. (2010) A human immunodeficiency virus screening algorithm to address the high rate of false-positive results in pregnant women in Japan. *PLoS One* 5(2):e9382.
5. Ma CM, Kawahata T, Hattori M, Otake T, Wang L, Daneshtalab M. Synthesis, anti-HIV and anti-oxidant activities of caffeoyl 5,6-anhydroquinic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 18. 863-869. 2010
6. Sanekata T, Fukuda T, Miura T, Morino H, Lee C, Maeda K, Araki K, Otake T, Kawahata T, Shibata T. Evaluation of the Antiviral Activity of Chlorine Dioxide and Sodium Hypochlorite against Feline Calicivirus, Human Influenza Virus, Measles Virus, Canine Distemper Virus, Human Herpesvirus, Human Adenovirus, Canine Adenovirus and Canine Parvovirus. *Biocontrol Science.* 15. 2. 2010
7. Kanda K, Jayasinghe A, Silva KT, Priyadarshani NGW, Delpitiya NY, Obayashi Y, Arai A, Gamage CD, Tamashiro H. Religious leaders as potential advocates for HIV/AIDS prevention among the general population in Sri Lanka. *Glob Public Health* 1-15, 2012.
8. Bunupuradah T, Imahashi M, Iampornsinn T, Matsuoka K, Iwatani Y, Puthanakit T, Ananworanich J, Sophonphan J, Mahanontharit A, Naoe T, Vonthanak S, Phanuphak P, Sugiura W, On Behalf Of The Predict Study Team. Association of APOBEC3G genotypes and CD4 decline in Thai and Cambodian HIV-infected children with moderate immune deficiency. *AIDS Res Ther.* 2012 Nov 24;9(1):34
9. Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations. *Future Microbiol.* 2011 Mar;6(3):295-315.
10. Tsuzuki T, Iwase H, Shimada M, Hirashima N, Hibino Y, Ryuge N, Saito M, Tamaki D, Kamiya A, Yokoi M, Yokomaku Y, Fujisaki S, Sugiura W, Goto H. Clinical evaluation of peginterferon alpha plus ribavirin for patients co-infected with HIV and HCV at Nagoya Medical Center. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology.* 109(7):1186-1196. 2012.
11. Ode H, Nakashima M, Kitamura S, Sugiura W, Sato H. Molecular dynamics simulation in virus research. *Frontiers in microbiology.* 3:258. 2012.
12. Miyamoto T, Nakayama EE, Yokoyama M, Ibe S, Takehara S, Kono K, Yokomaku Y, Pizzato M, Luban J, Sugiura W, Sato H, Shioda T. The Carboxyl-Terminus of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Circulating Recombinant

- form 01_AB Capsid Protein Affects Sensitivity to Human TRIM5 α . *PloS one*. 7(10):e47757. 2012.
13. Matsunaga S, Sawasaki T, Ode H, Morishita R, Furukawa A, Sakuma R, Sugiura W, Sato H, Katahira M, Takaori-Kondo A, Yamamoto N, Ryo A. Molecular and enzymatic characterization of XMRV protease by a cell-free proteolytic analysis. *Journal of proteomics*. 75(15):4863-4873. 2012.
 14. Kitamura S, Ode H, Nakashima M, Imahashi M, Naganawa Y, Kurosawa T, Yokomaku Y, Yamane T, Watanabe N, Suzuki A, Sugiura W, Iwatani Y. The APOBEC3C crystal structure and the interface for HIV-1 Vif binding. *Nature structural & molecular biology*. 19(10):1005-1010. 2012.
 15. Jahanbakhsh F, Ibe S, Hattori J, Monavari SH, Matsuda M, Maejima M, Iwatani Y, Memarnejadian A, Keyvani H, Azadmanesh K, Sugiura W. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Iran: genomic evidence of CRF35_AD predominance and CRF01_AE infection among individuals associated with injection drug use. *AIDS research and human retroviruses*. 2012.
 16. Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W. Short communication: lack of correlation between UGT1A1*6, *28 genotypes, and plasma raltegravir concentrations in Japanese HIV type 1-infected patients. *AIDS research and human retroviruses*. 28(8):776-779. 2012.
 17. Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K. Mutations to the probe of Cobas TaqMan HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 17(6):863-865. 2011.
 18. Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H. Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples. *PloS one*. 6(4):e18630. 2011.
 19. Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA, RDI study group. The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool. *AIDS*. 25(15):1855-1863. 2011.
 20. Ibe S, Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse-transcriptase inhibitor-resistance mutations. *Future microbiology*. 6(3):295-315. 2011.
 21. Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H. Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case. *Antiviral Res*. 2011 Apr;90(1):33-41. Epub 2011 Feb 19.
 22. Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W. Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan. *J Clin Microbiol*. 2011 Mar;49(3):1017-24. Epub 2011 Jan 19.
 23. Bandaranayake RM, Kolli M, King NM, Nalivaika EA, Heroux A, Kakizawa J, Sugiura W, Schiffer CA. The effect of clade-specific sequence polymorphisms on HIV-1 protease activity and inhibitor resistance pathways. *J Virol*. 84(19). 9995-10003. 2010
 24. Suzuki S, Urano E, Hashimoto C, Tsutsumi H, Nakahara T, Tanaka T, Nakanishi Y, Maddali K, Han Y, Hamatake M, Miyauchi K, Pommier Y, Beutler JA, Sugiura W, Fuji H, Hoshino T, Itotani K, Nomura W, Narumi T, Yamamoto N, Komano JA, Tamamura H. Peptide HIV-1 integrase inhibitors from HIV-1 gene products. *J Med Chem*. 53(14). 5356-5360. 2010
 25. Saeng-aroon S, Tsuchiya N, Auwanit W, Ayuthaya PI, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Rojanawiwat A, Kannagi M, Ariyoshi K, Sugiura W. Drug-resistant mutation patterns in CRF01_AE cases that failed d4T+3TC+nevirapine fixed-dosed, combination treatment: Follow-up study from the Lampang cohort. *Antiviral Res*. 87(1). 22-29. 2010
 26. Matsuyama S, Aydan A, Ode H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T. Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation. *J Phys Chem B*. 114(1). 521-30. 2010

研究課題：高リスク層の HIV 感染監視と予防啓発及び内外の HIV 関連疫学動向のモニタリングに関する研究

課題番号：H24-エイズ一般-010

主任研究者：木原正博（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻社会疫学分野 教授）

分担研究者：和田 清（国立精神・神経医療センター精神保健研究所 薬物依存研究部長）、荒川創一（神戸大学医学部附属病院感染制御部教授）、中村亮介（東京都立松沢病院精神科 医長）、小林桜児（国立精神・神経医療研究センター病院精神科 医師）

1. 研究目的

21 世紀に入って以降、HIV 流行は東アジアで急拡大、欧米諸国で再燃が始まり、その影響がわが国に及ぶ危険が高まっており、高リスク層の HIV 流行・リスクの監視やタイムリーで包括的な情報分析による施策形成が不可欠となっている。

そこで、本研究では、高リスク層のうち、薬物依存・乱用者と、セックスワーカー[CSW]を含む性感染症(STI)クリニック受診者の HIV 感染及びリスク行動を監視すると共に、我国の HIV 流行に影響する、①国内の STI/母子保健関連統計の動向、②諸外国の HIV/STI 流行の動向に関する情報を系統的に収集・分析し、我国の HIV 流行の現状と将来展望の理解、施策形成、予防啓発に必要な情報基盤を構築し、さらに、①②の情報をウェブサイトを通して公開・発信する。また、厚生労働省の依頼により、本年度以降、海外の HIV/AIDS 報告体制の調査と、高リスク層のうち、男性同性愛者 (MSM) と CSW に関する海外の予防啓発施策について調査を実施する。

2. 研究方法と 3. 研究結果

A. 薬物依存・乱用患者（民間回復支援施設及び精神科医療施設）の HIV 感染と行動リスクのモニタリングに関する研究（和田、中村、小林）

【方法】①薬物依存・乱用者（1993 年以降の継続研究）：日本の薬物依存治療入院患者の約 20% をカバーする全国 5 医療施設の新規入院患者（病院群）と関東を中心とする 6 民間回復支援施設(DARC)の通所・入所者（非病院群）に、同意の下で、リスク行動（注射行動、性行動、注：UNGASS 指標項目を含む）についての聞き取り調査と血清学的 HIV/STI 検査ないしは診療録からの転記調査を実施した。本調査は、聞き取り内容の点で極めて困難な調査であり、高度に訓練を受け、経験豊富な調査者により実施した。

【経過・結果】①薬物乱用・依存者については、2012年12月末時点で、非病院群では延べ253人、新規参加者112人と過去最高の人数に調査を行なうことができた。病院群の調査も順調に進んでおり、昨年同様、延べ200人以上、新規患者100人以上を確保できる予定である。現時点で HIV 陽性者はないが、あぶりが減少し、注射使用が増加する傾向が生じていることから、HIV 感染リスクの上昇が懸念される。また、覚せい剤、有機溶剤などから、大麻や脱法ドラッグ等のカジュアルな薬物にシフトする傾向が依然強く、それによる性行動の変化を介したリスクの増大も懸念される。

B. STI 患者の HIV 感染と行動リスクのモニタリングに関する研究（荒川、木原）

本研究は、2003 年以降の継続研究であるが、本年度から対象医療機関を、関東を中心とする従来の 10 施設から、

北海道(4 施設)、東北(2 施設)、関東(8 施設)、東海(5 施設)、関西(8 施設)、九州(2 施設)の 30 施設に拡大し、受診者を対象として、希望者に HIV 抗体検査を実施した。対象者は、STI の診断・治療のために受診した患者、及び定期検査で受診した CSW とし、同意を得て、HIV 抗体検査及び HIV/STD 知識・リスク認知に関するアンケートを実施した（回答後正解を配布）。本年度は、9 月 1 日から 12 月末日までを調査期間とし、男性 880 人、女性 330 人、CSW225 人を HIV 抗体検査受検者の目標値として設定した。

2013 年 1 月 7 日時点で、11 医療機関からデータが送付され、HIV 検査受検者及びアンケート回答者は 494 例（男 253、女 141、CSW100）で、現時点では、HIV 抗体陽性者 1 名（男性）が確認され、また非検査目的受診者の 90%以上が無料検査を希望した。

（倫理面での配慮）疫学研究に関する倫理指針に則って実施し、薬物乱用・依存者は所属機関の、STI クリニック調査は、2011 年以來性感染症学会の倫理審査を受け実施している。C 国内・海外の HIV/STI 関連情報の収集・分析に関する研究（木原）

【方法】(1)日本の HIV 関連情報：①HIV/AIDS 発生動向情報、STD サーベイランス情報、母子保健統計、保健所等 HIV 検査・相談統計、薬事工業生産動態統計（コールドアウト荷量）、出入国管理統計、警察関係統計に関する最新の公式統計を継続収集し動向を分析した。(2)海外の HIV 関連情報：最新の HIV/STI サーベイランス情報（年齢、性別、感染経路別）を、①主要先進国（米、英、仏、独、加、豪、2011 年まで）については、HIV/AIDS Surveillance in Europe, OECD Health Data や各国の関連 web サイトから（英語、独語、仏語）、②台湾、韓国、香港については各国関連部局から基準様式を送付してデータ収集を行い、中国、タイ（2 年目）については、保健省の公式データ（中国語、タイ語）を担当部局より入手し分析した。また、本年度は、欧米の HIV/AIDS 報告体制、及び MSM と CSW に関する海外の予防啓発施策について調査を実施する。【経過・結果】日本、欧米の関連情報を継続収集し、データベースを 2011 年まで最新化した（現時点で、英、独、仏、豪、カナダ、米国は 2013 年 1 月末に発表後入手予定）。台湾、香港、韓国については、基準様式でデータ送付を例年 1 月に依頼予定。中国については、保健省より 2011 年報告書（中国語）を入手し、2010 年までの HIV/AIDS 報告数、各集団（特に MSM）の感染率についての情報を得た。タイ保健省からは、2011 年末時点の AIDS 報告数、各種集団 HIV 感染率、及び STD サーベイランス情報と 10 代若者のリスクティブヘルス関連情報を入手した。今年度は、ブラジル、インドネシア、ベトナムも調査予定。

現時点で、以下の動向が確認された。

【日本】HIV 感染者数は横ばい、AIDS 患者は増加傾向が続き（特に東京以外の MSM）、2009-11 の平均値で、人口百万当たりの AIDS 患者数は、大阪府が最高(7.33)となった(東京 7.27、愛知 6.21、沖縄 5.03)。一方、STI は、2010 年に減少に転じた梅毒が、男女とも再び増加し、2009 年まで低下してきた性器クラミジア、淋菌感染症、性器ヘルペスにも、10 代女性と 20 代後半から 40 代前半の男女に、増加傾向が明確となり、新たな流行波の出現が示唆された。人工妊娠中絶率は、25 歳以上の年齢層では減少が続いているが、16-18 歳の各年齢層では、明確な増加傾向が出現した。これに対し、コンドーム出荷数は、2009 年以降増加に転じた。

【主要先進国】先進国（英、独、仏、豪。データ未発表の加、米を除く）では、AIDS 患者報告数の減少が続き、21 世紀初頭から増加し始めた HIV 感染者報告数は（注：主として MSM）、独ではなお増加傾向にあるが、英で減少、仏で横ばい傾向となった。【アジア諸国】中国では、報告例に占める異性間、同性間の割合が急増しており（MSM は 2005 年 0.3%→2011 年 13.0%、異性間 11.3%→62.2%）、セネガル・ベトナムでは、主要都市における MSM の HIV 感染率増加が続いている。現時点で IDU、CSW、STI 患者の感染率は低く(<0.5%)、増加傾向も認められていない。一方タイでは、AIDS は 2004 年以降、各種集団の HIV 感染率は 1994 年以降減少傾向にあるが、MSM では増加が続き、平均感染率は約 10%に達している。STI（特に淋病）は 2005 年以降 10 代を含む 35 歳未満の全年齢層男女で大きく増加し(2005 年から 2011 年にかけて倍増)、15-17 歳の出産(注：中絶は非合法のため公式統計なし)も 2000 年以降急増し、若年者における性行動の高まりが示唆されている。

4. 考察

本研究では、内外の HIV 流行や関連情報に関する 2 次データ、1 次データ（薬物依存・乱用者、男女 STI 患者、CSW）について、データを継続・拡大更新した。

データ分析の結果、日本では、AIDS 事例の増加が続き、他の先進国と明らかに異なる動向を示していた。AIDS の増加は、MSM で、かつ東京以外で生じ、単位人口当たりの AIDS 発生率 incidence は、大阪府が最大となったため、特にこの地域での HIV 検査促進が急務である。一方、STI や人工妊娠中絶の発生率は、21 世紀初頭以来減少していたが、中絶では 10 代、STI では 10 代以外の年齢層で増加傾向が明確となり、新たな流行波の発生が示唆されているため、予防啓発の強化が必要となっている。

一方、先進国では、HAART 療法導入後に、AIDS の減少が続く一方で、MSM を主とする再流行が発生している現状に変わりはないが、こうした状況下で各国がどのように予防施策を工夫しているか、今後情報収集を強める必要がある。アジアでは、東アジア、特に中国で、異性間感染が増大するとともに、主要都市で同性間の HIV 流行が進行していること、また、タイでは、10 代の若者で STI、妊娠が増

加し、性感染リスクが大きく高まるなど、HIV 流行再燃につながる予断を許さない状況が進行しているため、1990 年代初頭に生じた移民を介した流行の流入に注意するだけでなく、これらの国々の長期滞在邦人に対する啓発強化の必要性も高まっている。

また、薬物依存・乱用者の研究は、協力医療機関が減少する中で、民間回復支援施設（DARC）の協力を増やす努力を続けるという形で観察数を維持してきた。HIV 感染の勃発は観察されていないが、注射共用行動の変化や性行動の実態から依然 HIV 流行リスクの高い状態にあることが示唆された。一方、STI 患者研究では、無料 HIV 検査への希望率は、90%以上と高く、また、HIV 陽性者も検出され、過去 10 年一貫して、保健所検査を上回る陽性率であることから、無料 HIV 検査の医療機関導入の施策の現実的可能性と必要性が示唆された。

最後に、本研究班の web ページは、マダガ、HIV/STD 専門家、保健医療・教育関係者からの利用が増加しており、関係者の重要な情報源として注目されている。

5. 自己評価

1) 達成度について

内外の HIV/AIDS/STI 関連情報の収集・分析を予定通り行い、薬物依存・乱用者および STI 患者の HIV 感染率・行動調査を拡大実施した。また、厚生労働省の要望により MSM、CSW に関する海外の施策や HIV/AIDS 報告体制の調査を追加実施中である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究には、関連情報の継続的・総合的分析を通して、①わが国の HIV 流行とリスクの動向を観察する、②我が国の HIV 流行の社会的・国際的文脈を明らかにする、③普及啓発と施策形成に必要な情報基盤を構築する、という側面から、エイズ予防指針に基づくわが国のエイズ施策の推進に資するという社会的意義がある。特に、薬物依存・乱用者の研究は本研究班のみに可能な研究であり、独自性が高い。また、本研究の成果は、ベトナムに基づく政策のリソースとなるという意味で、国際的・学術的意義も大きい。

3) 今後の展望について

近隣諸国や欧米の流行状況から、我国の高リスク層の HIV 感染やリスク行動の監視の必要性は依然として高く、あらゆる高リスク者を含む STI 患者の監視は特に重要であるため、今後も参加医療機関の拡大を追求する。また、日本と人的交流の深い国々（欧米、東・東南アジア、南米）の HIV/AIDS/STI 情報収集・発信、及び海外における MSM の有効施策情報の収集は、我国の HIV 施策形成の観点から重要であり、次年度以降、さらに充実させる。

6. 結論

研究をほぼ計画通りに進め、わが国の施策形成や普及啓発の推進に必要な内外の関連情報基盤をさらに充実した。

7. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。

研究発表（二重線=主任研究者、単線=分担研究者）

[原著等]

<主任研究者>

1. Masika MP, Feldman MD, Teeranee T, Ono-Kihara M, Kihara M. If I have nothing to eat, I get angry and push the pills bottle away from me”: A qualitative study of patient determinants of adherence to antiretroviral therapy in the Democratic Republic of Congo. AIDS Care 2013 (in press)
2. Suguimoto SP, Ono-Kihara M, Feldman MD, and Kihara M. Latin American immigrants have limited access to health insurance in Japan: a cross sectional study. BMC Public Health 2012 Mar 25;12:2238

<分担研究者>

3. Yamamichi F, Shigemura K, Arakawa S et al. Relationship between urinary tract infection categorization and pathogens' antimicrobial susceptibilities. Urol Int.88(2):198-208,2012;
4. Hamasuna R, Takahashi S., Arakawa S et al. Guideline for the prevention of health care-associated infection in urological practice in Japan. Int J Urol.
5. 吉田弘之, 荒川創一, 藤原美樹, 田 一志, 藤澤正人. 兵庫県下で分離された Neisseria gonorrhoeae の薬剤感受性状況. 日本性感染症学会誌 23(1): 75-82, 2012 年
6. 松本俊彦, 嶋根卓也, 尾崎 茂, 小林桜児, 和田 清: 乱用・依存の危険性の高いベンゾジアゼピン系薬剤同定の試み. 精神医学 54(2): 201-209, 2012.
7. 今村扶美, 松本俊彦, 小林桜児, 和田 清: 心神喪失者等医療観察法における物質使用障害治療プログラムの開発と効果. 精神医学 54(9): 921-930, 2012.
8. Shimane T, Matsumoto T, Wada K: Prevention of Overlapping Preventions of Psychotropic Drugs by Community Pharmacists. Japanese Medical Society of Alcohol & Drug Studies 47(5): 202-210, 2012.

[総説等]

1. 小林桜児. 自傷と物質乱用—心の痛みに対する「鎮痛薬」. 精神療法 38(3):45-9, 2012
2. 小林桜児. アディクションと解離の視点から見た成人のメンタルヘルス支援. 日本社会精神医学会雑誌 21(3):329-333, 2012
3. 小林桜児. いわゆるパーソナリティ障害症例におけるアルコール・薬物問題をどのように認識し、対応するか. 精神医学 54(11):1097-1102, 2012
4. 荒川創一. 性感染症の予防教育のあり方. 臨床と研究 89: 884-90, 2012

[著書等]

1. 木原雅子, 木原正博. 現代の医学的研究方法—質的・量的方法、ミクストメソッド、EBP. メディカルサイエンスインターナショナル、東京、2012（原著：Liamputtong P et al. Research in Medical Research-Foundations in evidence-based practice. Oxford University Press. 2010）
2. 木原正博、木原雅子. 疫学と人類学：医学的研究におけるパラダイムシフト. メディカルサイエンスインターナショナル、東京、2012（原著：Trostle JA. Epidemiology and Culture. Cambridge University Press. 2005）

[学会発表（口頭発表）]

1. Techasrivichien T, Musumari PM, Suguimoto SP, Christina El saaidi, Ruanganchanasetr S, Tassanapitikul T, Chokprajakchad M, Ono-Kihara M, Kihara M. Factors influencing attitudes of Thai female adolescents towards teenage sex: a qualitative study. 44th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, Colombo, Sri Lanka, October 14-17 (2012)
2. Suguimoto SP, Musumari PM, Techasrivichien T, Ono-Kihara M, Kihara M. Neglected in Japan-Low HIV testing rates among Latin American Immigrants in Japan. S 44th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, Colombo, Sri Lanka, October 14-17 (2012)
1. Musumari PM, Techasrivichien T, Suguimoto SP, Feldman MD, Ono-Kihara M, Kihara M. You should have faith before putting the pills in your mouth: A qualitative study of patient adherence to antiretroviral therapy in the Democratic Republic of Congo. 44th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, Colombo, Sri Lanka, October 14-17 (2012)

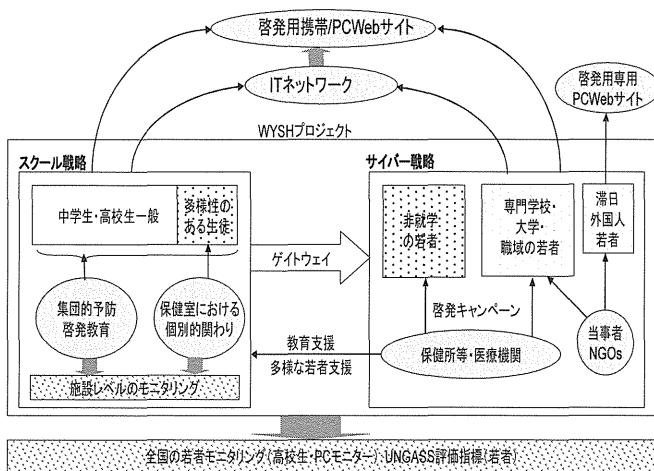
研究課題：複合予防戦略による多様な若者を対象とした予防啓発手法の開発・普及に関する社会疫学的研究
 課題番号:H24・エイズ一般-011

主任研究者：木原 雅子（京都大学大学院医学研究科 准教授）
 分担研究者：鬼塚 哲郎（京都産業大学文化学部 教授）

1.研究目的

本研究では、社会疫学的手法（注：質的・量的手法の併用、ソーシャルマーケティング、行動理論、教育理論、社会実験法等）を方法論的基礎とし、複合予防戦略に基づく、包括的 HIV 予防啓発手法を開発・評価する。急速に拡大する IT ネットワークを場とする予防戦略（サイバー戦略）と学校を場とする予防戦略（スクール戦略）とを車の両輪として、多様な若者を対象とした全国規模で持続性のある予防モデルを確立することを目的とする。

具体的には、①サイバー戦略：予防支援ニーズが高いにもかかわらず、アプローチが困難な多様性のある若者（セクシャルマイノリティ若者、性行動の活発な非就学・就労の若者、滞日ラテン系若者）に対して、効果的経済的な予防サイトの開発普及を行うこと、②スクール戦略：主任研究者が以前開発した学校集団指導プログラムの普及阻害要因を減少させ、プログラムを普及させる。同時に学校個別指導プログラム等を用いたセクシャルマイノリティ生徒向けの啓発/支援方法の開発普及を行うことを目的とする（下図参照）。



2. 研究方法と 3 研究結果

(1) サイバー戦略を用いた予防介入研究

(web-based intervention)

初年度は、中学生・高校生のセクシャルマイノリティ生徒向けサイト開発の形成調査として以下の研究を実施した。

(1)性的多様性についての意識調査：【方法】某社に登録 web モーター 1,119,539 人のうち包含基準（中学生を除く 15 歳～59 歳男女）を満たす 10,520 人を対象に性的多様性に関する意識知識調査（ネット調査）を実施した。質問は 30 項目で、①ネット上の知人との実際の交際の有無等、②各種性意識（中高生の性行為、婚外交渉、同性間性行為、売買春等）、③同性愛との告白に対する態度、④同性愛についての情報源・入手時期、⑤同性愛についての知識、⑥セクシャルマイノリティに対する周囲の嫌がらせ経験、⑦同性愛の知人の有無、⑧同性愛についての学

校教育、支援対策の必要性、⑨性的指向、⑩同性愛に対する意見[自由記載]であった。【結果】15 歳～59 歳男女合計 2,150 人が回答うち不完全回答を除く 2060 人を解析対象とした。男性同性愛に対する容認態度は、男性では 10-20 代で 35-39%、以後 30-50 代では年代上昇とともに減少傾向（26%、20%、19%）を示した。女性では、10 代 65%で男性の約 2 倍、20-50 代（57%、52%、34%、39%）とどの年代でも高い容認意識を示していた。1999 年に主任研究者が実施した全国の大学生に対する同様の調査では、男性で 34%。女性では 52%の容認率であったことから、若年男性の意識は 15 年前と変化が見られないが、若年女性の容認意識が大きく上昇した可能性が示唆された。次に、学校でのセクシャルマイノリティに対する頻回の嫌がらせは、10 代男性 29%、女性 16%であり、米国の大規模若者調査結果の嫌がらせ 61%よりもかなり低値であった。また、知人の中での同性愛者の有無については、日本では、男性では 8-14%、女性では 7-24%であったが、ヨーロッパ 27 カ国の調査では、平均 41%が同性愛の知人がいることから、欧米と日本では同性愛に対する学校や社会の意識態度が異なっている可能性が示唆された。

(2)セクシャルマイノリティ生徒のためのサイト開発：先進国および日本のセクシャルマイノリティ向けサイトの内容分析及びピアからの意見も含めて、中学生・高校生が安心してアクセスできるような基礎サイトの開発準備を行った。アクセスできた日本既存サイトは、ほとんどが思春期若者のみを対象としているわけでないことから、自身のセクシャルマイノリティに揺らぐ児童生徒にも入りやすいサイトの構築を企画した。サイトの主要コンテンツは、①セクシャルマイノリティへの肯定的受容メッセージ、②セクシャルマイノリティに関するよくある質問（FAQ）、③相談窓口の紹介とし、初年度は PC サイト、次年度以降はスマホも視野に入れ、ピアの協力で改善を加える予定である。

(3)滞日ラテン系若者向けのサイト開発・普及：ラテン系若者のためのポルトガル語/スペイン語の情報提供用 Web サイトをピア（在日ブラジル人中学生）と協働で内容を改善し、サイト評価のためのアンケートの実施可能性の予備調査を実施した。結果、10-11 月のアクセス総数 358 人のうち 35 人（10%）がアンケートに参加という結果が示された。

(2) スクール戦略を用いた予防介入研究

(school-based intervention)

(1)エイズ予防教育実施状況調査：主任研究者が開発した系統的集団予防教育プログラム（WYSH 教育）の普及の現状と普及の障壁把握のために、学校の性教育担当者（575 人：中間集計）を対象に質問紙調査を実施。結果、WYSH 教育の認知率は約半数（51%）で、実施経験者は 2.4%にとどまり、

未実施の理由は、①指導方法の詳細が不明、②時間の確保が困難が上位を占めており、今後研修会の内容・方法の検討により改善できる可能性が示唆された。

(2)各国のセクシャルマイノリティ生徒への対策に関する文献調査

調査:先進国における学校内でのセクシャルマイノリティ生徒に対する支援対策/予防教育に関する文献調査を実施した。【方法】4データベース (Pub Med, Web of Science, Education resources Information, The Cochrane Library) から、過去 10 年間 (2002-2012 年) について、School, questioning, LGBTQ, sexual minority, gay, lesbian, bisexual, suicide, substance, alcohol, victimization, harassment, bullying, support, prevention を複合キーワードとして文献を検索し、研究デザインの質等なども考慮し、最終的に 15 件の文献を分析対象とした。

【結果】効果が見られた対策・方法は、①セクシャルマイノリティに対する学内の生徒・教職員の肯定的態度の育成(positive school climate):米国、7,376 人中学生対象、肯定的態度の学校では、LGB 生徒の抑うつ傾向、自殺未遂、薬物・アルコール摂取が有意に減少。②教職員の肯定的態度、③学内の避難部屋 (生徒をくつろがせたり、精神的葛藤を和らげる専門技術を有するスタッフがいる部屋)。④学内のいじめ/ハラスメント指針 (規則) の作成と実施:カナダの全国生徒調査 3,607 人によると、指針のある学校では、ない学校に比べ、性的多様性に関するいじめ嫌がらせが減少。2011 年、米国の全国調査 (13-20 歳) 8,584 人対象でも同様の傾向が観察されたが、オーストラリアの調査では、嫌がらせは減少したが、自傷行為、自殺には影響なしであった。⑤Gay-straight alliance(GSA):GSA は生徒主導の学内クラブでメンバーは性的指向に関係なく誰でも参加可能。カナダ、英国、メキシコ、オランダ、ニュージーランドの高校や中学校で開始。米国 50 州の 8,584 人調査では、GSA の存在が、LGBTQ へのいじめ嫌がらせを減少させ、学校集団帰属意識を増加させた。ウイソコンシ 45 校の中学生 15,965 人調査でも、GSA の存在が不登校、喫煙、飲酒、自殺未遂、Casual sex を減少させた。⑥学内カリキュラムに包含:セクシャル関連の情報提供を授業のカリキュラムに入れる。学内のポスター掲示、書籍の紹介。以上、一部はわが国でも実施可能性のある参考情報を入手した。

(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

これまで、主任研究者が社会疫学的手法に基づいて開発した、就学生徒を対象とした予防モデル (WYSH モデル) 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、文部科学省の公式の支援を得るに至り、わが国最大の予防教育プロジェクトに発展した。この実績を基に、本研究では、さらに、支援ニーズの高い若者や学外の若者等、これまでアクセスが困難であった若者への予防介入研究を実施した。サイバー戦略では、初年度として、予防啓発手法の開発に向けての基礎情報収集

を実施し、セクシャルマイノリティに対する Social climate に関するネット調査から、15 年前よりも特に女性での受容の態度が大きく増加し 7 割弱が受容していることが示され、また、海外とわが国の状況は、異なる点も多いことから、セクシャルマイノリティ生徒に対してわが国に適した啓発・支援方法の開発が必要であることが示唆された。またセクシャルマイノリティ生徒 (中学生・高校生) 向けのサイト開発の予備調査では、日本の既存サイトでは低年齢生徒向けのサイトは極めて少数であり、各大学のサイトは、当該大学所属学生限定というものが多くことから、海外のセクシャルマイノリティ生徒向けのサイト等も参考にわが国の中学生・高校生のニーズや現状に即したサイト開発の必要性が示唆された。一方、スクール戦略では、以前、我々が開発した系統的予防教育プログラム (WYSH 教育) は文科省の研修会でも紹介推薦され、性教育担当者の半数以上が認知しているにもかかわらず、実施率は極めて低率であることから、普及方法の改善が喫緊の課題であることが示唆された。また、文献調査より、セクシャルマイノリティ生徒に対する各種対策が示されたが、学校現場の現状 (文部科学省の学習指導要領には記載がない) に鑑み、日本の学校で実施可能性のある方法として、前述のサイバー戦略を取り入れながら、学校関係者にも抵抗なく、生徒に情報が提供できる方法を開発することが必要であることが示唆された。

5. 自己評価

1) 達成度について:サイバー戦略、スクール戦略を車の両輪として、これまでニーズが高いにもかかわらずアプローチが困難であったセクシャルマイノリティ中学生・高校生に対し予防サイトを使った啓発手法の開発の形成調査として、日本の実態把握および海外からの基礎情報の収集を行い、当初の予定通り、今後の予防研究の開発の多角的準備研究を行った。

2) 研究成果の社会的意義について:本研究は多様な若者 (セクシャルマイノリティ生徒を含む) の社会文化に適した科学的予防モデルの創出と普及という重要な課題に取り組み、また近年急速に発達している IT を用いた費用対効果の面で応用性の高い予防介入の可能性を示そうとしているという意味で社会的意義が高い。

3) 今後の展望について:セクシャルマイノリティ中高生等アクセス困難な高ニーズ層の若者や学内の生徒に対する現状把握および海外の基礎情報収集研究に続いて、現在のわが国で実施可能性のある効果的な青少年向け予防啓発手法モデルの開発に着手する予定であるが、わが国の MSM の HIV 感染報告者数増加が継続する中で MSM 対策と青少年対策の有機的連携は喫緊の課題であると考えられる。

6. 結論

日本に在住する多様な若者 (セクシャルマイノリティ) (日本人・滞日外国人) (就学・非就学) に適した科学的予防介入モデルの開発の基礎情報の収集という当初の目標を予定通り達成した。

7. 知的所有権の出願・取得状況 : 特になし

研究発表（下線=主任研究者）（平成 24 年度）

[欧文原著]

1. Masika MP, Feldman MD, Teeranee T, Ono-Kihara M, Kihara M. If I have no thing to eat, I get angry and push the pills bottle away from me”: A qualitative study of patient determinants of adherence to antiretroviral therapy in the Democratic Republic of Congo. *AIDS Care* 2012 (in press)
2. Suguimoto SP, Ono-Kihara M, Feldman MD, and Kihara M. Latin American immigrants have limited access to health insurance in Japan: a cross sectional study. *BMC Public Health* 2012 Mar 25;12:2238

[シンポジウム・学会発表等]

1. 木原雅子.教育講演：HPV・HSV・HIV Up date,日本の若者の性行動の現状とHIV感染 第111回日本皮膚科学会総会、国立京都国際会議場、2012.6.3
2. Techasrivichien T, Musumari MP, Suguimoto SP, El saaidi C, Ruangchanasetr S, Tassanapitikul T, Chokprajakchad M, Ono-Kihara M, Kihara M. Factors influencing attitudes of Thai female adolescents towards teenage sex: a qualitative study. Oral presentation, 44th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, Colombo, Sri Lanka, October 14-17 (2012)
3. Suguimoto SP, Masika MP, Teeranee T, Ono-Kihara M, Kihara M. Neglected in Japan- Low HIV testing rates among Latin American Immigrants in Japan. Oral presentation, 44th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, Colombo, Sri Lanka, October 14-17 (2012)
4. Musumari PM, Techasrivichien T, Suguimoto SP, Feldman MD, Ono-Kihara M, Kihara M. You should have faith before putting the pills in your mouth: A qualitative study of patient adherence to antiretroviral therapy in the Democratic Republic of Congo. Oral presentation, 44th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH) Conference, Colombo, Sri Lanka, October 14-17 (2012)

研究課題：地方公共団体とNGO連携による個別施策層を含めたHIV対策に関する研究

課題番号：H24-エイズ一般-012

研究代表者：嶋田 憲司（特定非営利活動法人 動くゲイとレズビアンのかい）

研究分担者：河口 和也（広島修道大学人文学部 教授）、大石 敏寛（特定非営利活動法人 動くゲイとレズビアンのかい）

1. 研究目的

本研究は、一般層・個別施策層を対象としたHIV検査事業及び普及啓発事業において、地方公共団体とNGOの連携を進め、その成果をNGO不在地域にも普及させ、検査体制及び予防啓発を充実させることを目標とする。研究は、研究1「地方公共団体とNGOによるHIV対策の実態把握と効果の普及」による連携とNGOの能力に関する実態調査、研究2「地方公共団体とNGOによるHIV対策の実践を活かした検査相談体制ならびに個別施策層への啓発普及の充実」による連携事業の実践とその効果の充実と普及、の二つの枠組みから構成される。

2. 研究方法

調査①：NGO連携によるエイズ対策の実施状況とその効果に関する質問票調査

保健所を設置している139の地方公共団体を対象としてNGO連携によるエイズ対策の実施状況とその効果に関する質問票調査を行い、NGO連携の実態を把握する。

調査②：地方公共団体とNGOによるHIV対策の実践

地方公共団体とNGOが連携し、検査相談事業及び予防啓発事業の実施と効果評価を行い、先駆的な事例を蓄積する。

調査③：個別施策層ごとの性行動及び予防知識に関する質問票調査

連携による検査事業の受検者を対象に質問票調査を実施し、受検者の属性・性行動・意識・予防行動の実態を明らかにし、NGO連携の特徴である相談体制の充実を図る。

調査④：MSM対象のHIVリスクアセスメント調査

検査事業及び予防啓発事業に参加するMSMを対象に質問票調査を実施し、MSMのHIVリスク要因、社会的脆弱性を把握し、MSMの啓発手法を検討する。

（倫理面への配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する。被調査者には調査の主旨について十分な説明と同意を得て調査を行い、拒否の機会を保障し、個人が不利益を受けないようプライバシー保護に配慮した。

3. 研究結果

調査①：地方公共団体(N=139)に質問票調査を実施し、132件(回収率95.0%)の回答を得た。エイズ対策実施上

の課題については、各個別施策層対策における「普及啓発の具体的方法がわからない」が青少年3.8%、外国人34.8%、同性愛者39.4%、性風俗産業従事者及び利用者43.8%、薬物使用者44.7%、「対象層のコミュニティとつながるルートがない」が青少年6.8%、外国人56.1%、同性愛者で58.3%、性風俗産業従事者及び利用者73.5%、薬物使用者63.6%であった。エイズNGOとの連携経験を有する地方公共団体は50.8%であり、エイズNGOとの連携で期待される効果は、「行政ではできない活動を担う」が92.4%、「普及啓発の拡充」が90.2%、「コミュニティとの関係の調整」が80.3%であった。

エイズNGOに関する情報を「持っている」としたのは69.7%であった。情報の入手先は、ホームページが71.2%、団体からの紹介が37.1%、独自での情報入手は9.1%、前任者からの紹介が22.7%である。これらを連携経験の有無で比較すると、ホームページが有経験群48.9%、不経験群51.1%であるのに対し、団体からの紹介は有経験群61.2%、不経験群38.8%、独自での情報入手は有経験群100.0%、前任者からの紹介は有経験群83.3%、不経験群16.7%であり、より具体的な情報提供(情報収集)が連携に結びついている傾向が見られた。

調査②：検査事業の連携は、2つの地方公共団体(さいたま市、中野区)とNPO法人アカーの連携により実施した。さいたま市では平成24年11月までに8回の検査を実施し、受検者数は724名で、前年度の同時期の受検者数653名に比べ増加した。中野区では平成24年11月までに4回の検査を実施し、受検者数は310名で、前年度の同時期の受検者数263名に比べ増加があった。また、MSMの受検者は17.4%であり、さいたま市のMSMの受検者11.7%に比べMSMの受検が多かった。NPOのもつ相談スキルについては、「検査後説明がわかりやすい」が、さいたま市94.7%、中野区89.9%、「今後予防をこころがける」が、さいたま市94.0%、中野区91.2%であり、NPOの担う検査相談が予防啓発の効果も併せ持つことが判明した。

MSM向け予防啓発事業の連携では、3つの地方公共団体(東京都、静岡県、北九州市)とNPO法人アカーの連携により、ワークショップ「LIFEGUARD」を全国7カ所で開催した(12月15日現在、3カ所実施済み、参加者数67名(平均年齢32.1歳)。介入前後に質問票調査(N=67)を実施し、

影響評価を実施した結果、感染知識・HIV 検査知識 ($p < .001$) が有意に増加した。

調査③: 11 月時点でプレ調査を実施した。昨年度の NGO 連携による検査事業の受検者アンケートの再解析を行い、個別施策層ごとの回答の差について分析した。検査の相談対応において、特に MSM は「感染予防に関する情報」(MSM50.9%、非 MSM 37.4%)、「性行動の理解」(MSM37.4%、非 MSM 25.0%)、「同性愛への理解」(MSM60.0%、非 MSM4.7%) をより高い割合で求めていた。これらの分析をもとに、検査事業の受検者に対し、受検者の属性・性行動・意識・予防行動の実態を明らかにする質問票調査を平成 25 年 1 月～3 月に実施する。

調査④: 地方公共団体とエイズ NGO が連携して実施する予防啓発事業に参加する MSM (67 名: 11 月時点集計) を対象とした質問票調査を実施した。この 1 年間によく利用した施設・サービスは、出会い系サイト 29.9%、ゲイ向け出会い系アプリ 35.5% など、モバイル環境を利用した方法が目立った。次に、自身がゲイであることを受容度については、「かなり／ある程度受け入れている」が 62.7% 「あまり／まったく受け入れている」が 31.3% であった。これらを受容度と現在の性行動を比較すると、不特定の相手とのアナルセックスでは、不受容群のうち 83.3% が「(コンドームを) 全く使わない」(受容群は 20.8%) と答えた。ゲイとして抱えるトラブル(プライバシー侵害、嫌がらせなど)の経験については 53.7% が「ある」と答えていた。また、それらを相談できる窓口の認知は 26.9% にとどまった。また、相談先の認知と受容度を比較すると、不受容群は 4.8% しか相談先を認知していなかった。

4. 考察

連携経験のある地方公共団体の傾向を調査したところ、エイズ NGO に関する情報入手方法として団体や前任者の紹介などの具体的な情報提供(情報収集)が連携に結びついている傾向が見られた。NGO 連携を深めていくためには、双方向的な情報交換が求められていると推察される。

地方公共団体との連携事業では、MSM 向け予防啓発事業を全国 7 カ所で開催し、効果評価の結果、有意な介入効果が認められた。検査事業では、2 地域ともに前年度と比較して受検者の増加がみられ、効果的な NGO 連携の事例を蓄積した。今後、受検者の対象層ごとの特徴を把握することで NGO 連携による検査相談の効果の増大が期待される。

次に、MSM については、近年では、特にモバイル環境を利用した出会いの手段が増加しており、これらの媒体における予防啓発手法の開発が期待される。また、自身のセクシャリティの受容度と性行動の関連が示唆されたこと、相

談できる窓口の認知について、セクシャリティの不受容度群の認知は低いことなどから、セクシャリティの受容度によって、予防行動や相談先などの情報量に差があることが確認された。MSM の受容度を改善することで HIV 感染リスクを減少させる効果があると推測できる。

5. 自己評価

1) 達成度について

NGO 連携の検査事業には、事前説明・結果説明による予防啓発の効果が確認され、単に検査に留まらずエイズ対策全般の質的充実が期待できる。また、MSM のコミュニティ調査からは、セクシュアリティの受容度と HIV 感染リスクの関係なども示唆され、新たな手法の開発が可能となる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究成果の社会的意義として、①地方公共団体との連携実践による汎用性の高い連携の事例化、②個別施策層の実態調査による検査相談体制の充実、③MSM への介入におけるコミュニティ育成、④NGO 連携による検査事業による検査機会の拡大、がある。

3) 今後の展望について

「NGO 連携による地方公共団体の HIV 対策」を支援するために、地方公共団体にエイズ NGO に関する情報や連携事例を効果的に提供するための手法を検討する。また、個別施策層に必要とされる情報を確認し、対象層に合わせた相談手法の開発と全国保健所への普及により検査相談体制の充実に貢献する。

6. 結論

地方公共団体からは、NGO との連携に大きな期待が寄せられているが、その情報は不足している。地方公共団体と NGO が双方向的な情報交換を経て連携に結びついた実践例の普及が求められる。連携による HIV 検査事業には、NGO のスキルを活用した検査・相談体制の充実、知識増加や不安軽減といった予防啓発の効果などが確認された。また、MSM 対策については、セクシュアリティの受容度を上げることで、予防行動や情報へのアクセスが改善されることが示唆されたことから、MSM の置かれている社会的脆弱性に対して取り組むことが HIV 感染リスクを減少させる効果があると推測できる。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

なし。