

3. 新型変異 HIV 感染者の宿主側因子の解析

研究分担者：塩田達雄（大阪大学微生物病研究所）

研究協力者：中山英美（大阪大学微生物病研究所）

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、世界でも報告の少ないセロネガティブ HIV 感染の事例を端緒として、大阪府南部で病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者の集団から世界に例を見ない挿入変異を共通して持ち、遺伝学的にも非常に近縁な HIV に感染した者の局地的な増加が報告された。しかし、当該 HIV 感染者であっても類似した臨床像(高 VL と CD4 数の急激な低下)を示さない者も存在するため、それらの感染者の病態が急速に進行しない理由を明らかにすることを目的として、HIV 感染に関わる宿主側の因子の解析を行う。今年度は、HIV 感染者のゲノム解析のための個人情報管理体制を整えるとともに、日本人において HIV 感染症の病態進行に影響する遺伝子多型を過去の報告から割り出した。その結果、来年度は HLA Class I、Class II、C-C chemokine receptor 5 (CCR5)、C-C chemokine receptor 2 (CCR2)、C-C chemokine ligand 5 (CCL5, RANTES)、および Interleukin-4 (IL-4) についてゲノム多型解析を行うこととした。

A. 研究目的

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、世界でも報告の少ないセロネガティブ HIV 感染の事例を端緒として、大阪府南部で病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者の集団から世界に例を見ない挿入変異を共通して持ち、遺伝学的にも非常に近縁な HIV に感染した者の局地的な増加が報告された。しかし、当該 HIV 感染者であっても類似した臨床像(高 VL と CD4 数の急激な低下)を示さない者も存在するため、それらの感染者の病態が急速に進行しない理由を明らかにすることを目的として、HIV 感染に関わる宿主因子の解析を行う。今年度は、HIV 感染者のゲノム解析のための個人情報管理体制を整えるとともに、日本人において HIV 感染症の病態進行に影響する遺伝子多型を過去の報告から割り出すことを目的とする。

B. 研究方法

HIV 感染症の病態進行に影響するヒト遺伝子多型について、特に日本人やアジア人について報告のある文献を検索して整理した。

C. 研究結果

HLA(human leukocyte antigen)

HLA と HIV-1 感染症の病態進行との関係は比

較的早くから解析されてきた。*B*27* や *B*57* は病態進行遅延と、*B*35* や *B*08* が病態進行加速との関連が指摘されている(引用文献 1)。また、HLA クラス I の 3 つのローカスのホモ接合体では、エイズ病態進行が加速することが報告されている。理由としては、ヘテロ接合体に比べて提示できるエピトープの数が限られるためと考えられている。

CCR5 delta 32

HIV-1 に繰り返し暴露されながらも感染を免れている人々の中に、R5-tropic HIV-1 のコレセプター *CCR5* 遺伝子の ORF に 32 塩基の欠失が認められた(引用文献 2)。*CCR5 delta 32* 遺伝子の産物は細胞表面には発現されないため、*CCR5 delta 32* のホモ接合体から得られた CD4 陽性細胞には R5-tropic HIV-1 は感染できない。HIV-1 が個体から個体へ伝播する際には R5-tropic HIV-1 が主に伝播するため、ホモ接合体は、ほぼ完全に HIV-1 感染に抵抗性を示す。ごく少数ホモ接合体でありながら HIV-1 に感染した人が報告されているが、このような感染者はいずれも X4-tropic HIV-1 に感染している。一方、片方の染色体にのみ変異を持つヘテロ接合体では、HIV-1 感染にはほとんど抵抗性を示さないが、AIDS の病態進行が遅延する場合は

多い。*CCR5 delta32* はこれまで報告のあるもののなかで最も HIV 抑制効果の高い遺伝子変異であるが、白色人種特異的で、残念なことに日本人には全く見られない。

CCR5 P1

CCR5 のプロモーター部分には多くの多型を示す部位が存在し、特定のハプロタイプ (P1) のホモ接合体の HIV-1 感染者では AIDS の病態進行が加速されることが報告されている。P1 ハプロタイプは他のハプロタイプよりも CCR5 遺伝子のプロモーター活性が強いことが確認されている。恐らく、CCR5 分子の発現が増強されるために、より HIV-1 が感染者体内で増殖しやすく、AIDS の病態進行が加速される、と考えられる (引用文献 3)。

CCR5 893(-)

CCR5 の coding 領域の 893 番目の塩基 C を欠く *CCR5 893(-)* は、フレームシフトにより、C 末端細胞内領域の本来のアミノ酸を欠くことになる。頻度は低いが日本人および中国人に特異的に認められる。著者らは CCR5 893(-) 分子は粗面小胞体から細胞表面への CCR5 分子の輸送が効率良く進行しないため、その発現細胞では R5 tropic HIV-1 の感受性が低下していることを明らかにした。*CCR5 893(-)* のホモ接合体は、HIV-1 感染の感受性が低下する可能性が考えられる (引用文献 4)。

CCR2 64I

CCR2 の 64 番目のアミノ酸がバリン (V) からイソロイシン (I) に置換する *CCR2 64I* アレルを持つ感染者ではエイズ病態進行が遅延することが知られている。白色人種に比べ、黄色人種で 20~30% と高い頻度で見られる。筆者らは、*CCR2 64I* アレルが HIV 感染成立に関わるか否かを検討するために、タイ国マヒドン大学病院産婦人科の妊婦検診を受診した HIV 感染者のうち、その配偶者が HIV 陰性である Discordant couple において遺伝子変異を調べた。すると、配偶者が HIV に感染していて、子供を設けるような接触があるにもかかわらず HIV に感染しなかった人の集団には、その配偶者らの集団あるいは一般の HIV 非感染者の集団よりも、有意に高い頻度で *CCR2 64I* のホモ接合体が存在しており、アジア人においては *CCR2 64I* が HIV 感染抵抗性と関連があることが明らかとなった (引用文献 5)。

RANTES -28G

CCR5 の生理的リガンド RANTES は R5 tropic

HIV-1 の細胞侵入を阻害する。筆者らは、日本人の RANTES のプロモーター部位を解析し、日本人には、I(-403G, -28C)、II(-403A, -28C)、III(-403A, -28G) の 3 つのハプロタイプが存在すること、そして、ハプロタイプ III(-403A, -28G) をホモあるいはヘテロに持つ日本人 HIV-1 感染者ではエイズ病態進行が遅延すること、を見出した。ハプロタイプ III に特異的な 28 番目の G への変異は 2 つ並んだ NF κ B 結合部位に隣接している。-28 番目が C から G に変わることにより RANTES プロモーターの活性も上昇することがレポーター遺伝子を用いた実験で明らかになり、RANTES -28G を持つ個体の CD4 細胞から産生される RANTES の量は、持たない個体の場合よりも多いことから、-28G では RANTES の転写がわずかに亢進するために AIDS の病態進行が遅延するものと考えられた。RANTES -28G の割合は、中国では 13.3%、タイでは 7.0%、フランスでは 3.0% であり、いずれも日本人の 16.6% より低い頻度を示した。さらに西アフリカでは RANTES -28G は全く検出されなかった (引用文献 6)。

IL4 -589T

HIV 感染においては、IL4 は CCR5 の発現を低下させるが、逆に CXCR4 の発現は増強される。筆者らは、IL4 プロモーターの活性を上昇させる *IL4 - 589T* の、AIDS 病態進行に対する影響を検討するために、フランスの SEROCO cohort study group との共同研究で、感染時期が特定されている 427 人のフランス人感染者の遺伝子解析を行い、エイズ発症までの期間の Kaplan-Meier 解析を行った。その結果、*IL4 - 589T* を持つ感染者は、持たない感染者よりもエイズ発症が遅延することが明らかになった。また、*IL4 - 589T* を持つ感染者は感染初期の血中ウイルス RNA 量が有意に低く、それを補正すると、発症遅延効果は見られなくなった。おそらく、*IL4 - 589T* を持つ感染者は IL4 の量が若干多いために、CCR5 発現が低下していて、個体感染の成立ならびに初期のウイルス量の中心となる R5 topic HIV-1 の増殖が悪く、エイズ発症が遅延するものと考えられる。*IL4 - 589T* のアレル頻度は、フランスでは 17% なのに対し、日本では 70% と、人種によって大きく異なっている (引用文献 7)。

D. 考察

以上の結果から、今後、当該挿入変異を共通して持ち、遺伝学的にも非常に近縁な HIV に感染した者の HLA Class I、Class II、C-C chemokine receptor 5 (CCR5)、C-C chemokine

receptor 2 (CCR2)、C-C chemokine ligand 5 (CCL5, RANTES)、および Interleukin-4 (IL-4) の多型解析を行うこととした。

E. 結語

今年度の研究結果から、今後、当該挿入変異を共通して持ち、遺伝学的にも非常に近縁な HIV に感染した者の HLA Class I、Class II、C-C chemokine receptor 5 (CCR5)、C-C chemokine receptor 2 (CCR2)、C-C chemokine ligand 5 (CCL5, RANTES)、および Interleukin-4 (IL-4) の多型解析を行うこととした。

F. 発表論文等

(論文) - 英文

1. Taya K., Nakayama EE., and Shioda T. Moderate restriction of macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 by SAMHD1 in monocyte-derived macrophages. *PLoS one* 9: e90969. 2014.
2. Takeda E, Kono K, Hulme AE, Hope TJ, Nakayama EE, Shioda T. Fluorescent image analysis of HIV-1 and HIV-2 uncoating kinetics in the presence of old world monkey TRIM5 α . *PLoS one* 2015 Accepted.
3. Hayasaka H, Kobayashi D, Yoshimura H, Nakayama EE, Shioda T., Miyasaka M. The HIV-1 gp120/CXCR4 axis promotes CCR7 ligand-dependent CD4 T cell migration: CCR7 homo- and CCR7/CXCR4 hetero-oligomer formation as a possible mechanism for up-regulation of functional CCR7. *PLoS one* 2015 Accepted.
4. Nomaguchi M, Nakayama EE, Yokoyama M, Doi N, Igarashi T, Shioda T., Sato H, Adachi A. Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 α . *Microbes and infection / Institut Pasteur* 16:936-944, 2014.

(発表) - 海外

1. Tatsuo Shioda: Host Factors in the Pathogenesis of HIV Infection. 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) AIDS Panel Meeting 2015年1月26日-29日 Taipei, Taiwan.
2. Tatsuo Shioda: Host factors in the pathogenesis of HIV infection. International Congress on Medical

Virology 2014 2014年11月5日-7日 Bangkok, Thailand.

(発表) - 国内

1. 櫻木小百合, 塩田達雄, 櫻木淳一: HIV パッケージングシグナル内最重要領域 SL1 の機能的構造に関する多角的解析. 第28回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日 大阪, 日本
2. 中山英美, Uttayamakul Sumonmal, Tiphaine Oudot-Mellakh, Pimrapat Tengtrakulcharoen, Julien Guergnon, Jean-Francois Delfraissy, Srisin Khusmith, Chariya Sangsajja, Sirirat Likanonsakul, Ioannis Theodorou, 塩田達雄: Genome-wide association study of HIV-related lipodystrophy in Thai patients: Association of a DLGAP1 polymorphism with fat loss. 第28回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日 大阪, 日本
3. 武田英里, 河野健, Amy E. Hulme, Thomas J. Hope, 中山英美, 塩田達雄: TRIM5 α 存在下における HIV-1 および HIV-2 のカプシドコアの脱殻. 第28回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日 大阪, 日本
4. 田谷かほる, 武田英里, 中山英美, 塩田達雄, 明里宏文, 金子新. 再生医療技術のエイズ研究応用のためのアカゲザル iPS 細胞樹立と CD34 陽性細胞への分化. 第28回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日 大阪, 日本
5. Tahmina Sultana, 中山英美, 飛田哲志, 齊藤暁, 明里宏文, 塩田達雄: Novel mutant HIV-1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. 第28回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日 大阪, 日本
6. 櫻木淳一, 櫻木小百合, 塩田達雄: HIV-1 パッケージングシグナル内最重要領域 SL1 の機能的構造に関する多角的解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会 2014年11月10日-12日 横浜, 日本
7. 武田英里, 河野健, Amy E. Hulme, Thomas J. Hope, 中山英美, 塩田達雄: TRIM5 α による HIV-1 および HIV-2 のカプシドコアの脱殻促進: 可視化ウイルスによる解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会 2014年11月10日-12日 横浜, 日本
8. Emi E Nakayama, Tetsushi Tobita, Tahmina Sultana, Akatsuki Saito, Hirofumi Akari, Tatsuo Shioda: Novel mutant HIV-1 strains with high degree of resistance to cynomolgus

macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara 2014年9月23日-26日 奈良,日本

G. 引用文献

1. Lobritz MA, et al: HIV-1 replicative fitness in elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* 6: 214-220, 2011.
2. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86: 367-377, 1996.
3. Martin MP, Dean M, Smith MW, et al. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science* 282:1907-1911, 1998.
4. Shioda T, Nakayama EE, Tanaka Y, et al. Naturally occurring deletional mutation in the C-terminal cytoplasmic tail of CCR5 affects surface trafficking of CCR5. *J Virol* 75:3462-3468, 2001.
5. Smith MW, Dean M, Carrington M, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC), ALIVE Study. *Science* 277:959-965, 1997.
6. Liu H, Chao D, Nakayama EE, et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:4581-4585, 1999.
7. Nakayama EE, Meyer L, Iwamoto A, et al. Protective effect of interleukin-4 -589T polymorphism on human immunodeficiency virus type 1 disease progression: relationship with virus load. *J Infect Dis* 185:1183-1186, 2002.

4. HIV 検査における偽陰性例の文献的考察

研究分担者：白阪琢磨（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）

研究協力者：渡邊 大（独立行政法人国立病院機構大阪医療センター）

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究要旨

WB 法が陰性もしくは判定保留である成人 HIV-1 感染者について文献的レビューを行った。文献上、以下の 7 つの項目に分類可能であった：ウインドウ期（セロコンバージョン前）、HIV-1 に対する抗体産生不全、抗体陽性から抗体陰性に変化（セロリバージョン）、医原性の免疫不全、無ガンマグロブリン血症、HIV-1 group O/N/P 感染症、検査の技術的なエラー。臨床的に最も経験するのがウインドウ期である。急性感染者では予想外に病期の進行が速いため早期診断が必要であり、検査の需要も存在している。次に、抗体産生不全やセロリバージョンも散発的に報告もあった。当院でも同様の症例の経験がある。このような症例の診断には確認検査において HIV-1-RNA の検出が必要であり、医療機関を含めた検査体制の検討を要する。

A. 研究目的

HIV-1 に感染後、多くの症例で初感染症状が出現し、通常は感染 3 ヶ月以内に血液中に抗 HIV-1 抗体がウエスタンブロット法（WB 法）で検出される。急性感染期後の症状を欠く期間を無症候期と呼ぶ。無症候期は 1980 年代の研究では約 10 年続くとされたが、近年はより短い期間で後天性免疫不全症候群（AIDS）に至るという報告がある。

多くの典型例は上記のような経過をたどる。しかし、非典型的な経過をたどる症例も存在し、診断時に難儀するケースも経験される。そこで本研究は WB 法が陰性もしくは判定保留である成人 HIV-1 感染者について文献的考察を行った。

B. 研究方法

WB 法が陰性もしくは判定保留である HIV-1 感染者について文献的考察を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は学会もしくは論文として公表した結果のみ扱うため、各種倫理指針の範囲には該当しない。

C. 研究結果

WB 法が陰性/判定保留の成人 HIV-1 感染者には以下の 7 つの分類が考えられた。ウインドウ期（セロコンバージョン前）、HIV-1 に対する

抗体産生不全、抗体陽性から抗体陰性に変化（セロリバージョン）、医原性の免疫不全、無ガンマグロブリン血症、HIV-1 group O/N/P 感染症、検査の技術的なエラー。

ウインドウ期はいわゆるセロコンバージョン前である。臨床的に経験する WB 法が陰性もしくは判定保留の症例の多くはウインドウ期である。我々が発表したデータでは、2003 年から 2010 年の新規診断 HIV-1 感染者のうち診断時の WB 法が陰性もしくは判定保留であった症例は 95 例であったが、91 例がウインドウ期であった¹⁾。残りの 4 例の内訳が、進行した AIDS によるセロリバージョン（2 例）、急性感染後の抗体産生不全（1 例）、セロリバージョンもしくは検査の誤差が推測された症例（1 例）であった。

HIV-1 に対する抗体産生不全は、小児においては少なくはない（Clin Infect Dis 2008;46:p322）。成人 HIV-1 感染者では稀であるが、1 例から少数例をまとめた報告が多数存在している。無症候期の症例（Ann Intern Med 1988;108:p785, J Virol 2007;81:p1528）に加え、進行した AIDS 症例（Vox Sang 1994;67:p410, AIDS 1995;9:p95, MMWR 1996;45:p181, J Infect Dis 1997;175:p955, J Infect Dis 1997;175:p1352, Clin Infect Dis 1997;25:p98, AIDS 1999;13:p89, J Infect Dis 1999;180:p1033, J Med Virol 2000;62:p1,

AIDS 2004;18:p1071, Clin Infect Dis 2007;45:p68, 感染症学会雑誌, 2009;83:p251, 日本エイズ学会雑誌, 2011;13:p505) の報告もある。多くの症例で HIV-1 に対する抗体産生不全の原因は不明とされているが、このような症例が散発的に世界各地で出現していることから、ウイルス側の要因ではなく宿主側の要因と考えられている。我々も急性感染後、WB 法が陽性にならずに経過し、急速に免疫が低下し AIDS を発症した症例を報告した²⁾。保有する HLA は特殊なものではなく、同時期に診断された症例との HIV-1 遺伝子配列の比較も行ったが、類似性の高い配列は存在しなかった。

抗体陽性から抗体陰性に変化することをセロリバージョンという。インターフェロン療法後の抗 HCV 抗体や B 型急性肝炎後の HBs 抗体など、感染症の治癒後に抗体が消失することは少なくない。唯一、体内から HIV-1 が駆逐された Berlin patient も抗 HIV 抗体は減弱した。しかし、慢性持続感染が成立する HIV-1 感染症ではセロリバージョンはそれとは異なった状況で出現する。第一に感染早期に抗 HIV 療法を開始した症例があげられる (AIDS 2004;18:p1607, Clin Infect Dis 2005;40:p868, Clin Infect Dis 2006;42:p700, AIDS 2006;20:p1460)。抗 HIV 療法の導入によって、抗 HIV 抗体の抗体価の低下や、抗体の親和性成熟の遅延が観察されている (J Exp Med 1998;188:p233, Nature 2000;407:p523)。一方で、HIV-1 に感染後 2 年経過した症例では、抗 HIV 療法でセロリバージョンはおこらない (AIDS research and therapy 2006;3:p3, J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46:p145)。第二に進行した AIDS 症例では免疫不全に伴い抗体が消失することがある

(Vox Sang 1994;67:p238)。免疫不全が進行している場合は、p24 に対する抗体は消退する傾向にある。抗体が消失してから HIV-1 陽性と診断された場合は、抗体産生不全と区別することは不可能である。我々も高度免疫不全のため WB 法が陰性化し、抗 HIV 療法による免疫能の回復とともに WB 法が陽転化した症例を報告した³⁾。

D. 考察

WB 法が陰性もしくは判定保留の症例の成人 HIV-1 感染者の診断は、診療の場においてはあまり大きな問題はないと考えられる。HIV-1-RNA 量が 10 万コピー/mL を超えている場合は第 4 世代のスクリーニング検査が陽性になることが見込まれる。また、抗体産生不全の症例で WB 法では抗体陰性であっても、より高感度の CLIA 法では検出可能なケースも多い。

もしスクリーニング検査が陽性となれば、診療の場では確認検査として WB 法と HIV-1-RNA 量の測定の両者を同意に行うことが推奨されているため、診断のプロトコールのすり抜けはそれほど多くはないと思われる。

しかし第 4 世代・CLIA 法以外のスクリーニング検査を用いる場合や、確認検査として WB 法のみ行う場合は、診断プロトコールをすり抜ける症例は増加する。ただし、その多くは上述のように急性感染者であろう。

我々は他の厚労科研の班研究で、急性感染者の病期の進行は予想以上に速く早期診断の必要性があること、初感染症状を自覚する症例での HIV 検査の需要があることを示した (論文投稿中)⁴⁾。現在、自主検査では感染早期者を速やかに診断できないシステムになっており、今後の改善が期待される。

E. 結語

WB 法が陰性もしくは判定保留の成人 HIV-1 感染者について文献的レビューを行った。ウィンドウ期の症例が最も多く、抗体産生不全やセロリバージョンも散発的に報告もあった。

F. 発表論文等

(論文) -英文

1) Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. BMC Infect Dis. 14:229. Published online 2014 Apr.

2) Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, Naoe T. Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk. PLoS One. 9(3):e92861. Published online 2014 Mar.

3) Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma

cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. Cancer Med. 3(1): 143-153, 2014 Feb.

G. 引用文献

1. 渡邊 大他：HIV に感染後、2 年以内に診断された症例における免疫が低下するまでの期間と、それに関与する因子の検討。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、2012 年
2. 渡邊 大他：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業・HIV 感染症およびその合併症の課題を克服する研究「急性感染期の診断・治療での課題に関する研究」。平成 25 年度分担研究報告書。
3. 渡邊 大他：Western blot 法が陰性化した AIDS の 1 例。第 197 回日本内科学会近畿地方会、2012 年
4. 渡邊 大他：厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業・HIV 感染症およびその合併症の課題を克服する研究「急性感染期の診断・治療での課題に関する研究」。平成 26 年度分担研究報告書。

5. 地域における個別施策層向け HIV 検査体制の強化

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）
研究分担者：森 治代（大阪府立公衆衛生研究所）
小島洋子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：岩佐 厚（岩佐クリニック）、亀岡 博（亀岡クリニック）、
菅野展史（菅野クリニック）、近藤雅彦（近藤クリニック）、
杉本賢治（京橋杉本クリニック）、高田昌彦（高田泌尿器科）、
田端運久（田端医院）、中村幸生（中村クリニック）、
古林敬一（そねざき古林診療所）、鬼塚哲郎（MASH 大阪）、
永井仁美（大阪府健康医療部医療対策課）

研究要旨

新型変異 HIV の流行状況を把握し感染拡大を阻止する目的で、地域における HIV 検査体制を強化した。方法としては、本年度大阪府が実施した診療所における MSM 向け HIV/STI 即日検査事業に併せ、通常検査を受けられる診療所を準備した。また、新型変異 HIV 感染例の中にセロネガティブ HIV-1 感染が含まれていたことから、セロネガティブ感染を見逃さない目的で、即日検査（迅速抗体検査）陰性者で同意の得られた者の核酸増幅検査（以下 NAT）を行った。

検査体制強化のため実施した通常検査の受検者数は 80 名で、そのうち 3 名が HIV-1 抗体陽性であった（陽性率 3.8%）。また、セロネガティブ感染を見逃さない目的で実施した NAT 受検者は 282 名で、そのうち 1 名が HIV-1 遺伝子陽性であった。遺伝子解析の結果、これら 4 名から検出された HIV-1 は新型変異 HIV-1 ではなかった。

HIV 感染リスクの高い集団における HIV 抗体検査において、急性感染期の感染者の検査すり抜けが実際に起こっている事が明らかとなった。急性期の感染者の血中ウイルス量は高いことが知られており、検査におけるこの時期の感染者の見逃しは問題がある。リスクの特に高い集団を対象とした HIV 検査では、急性期の感染を見逃さないよう検査法に EIA 法の第 4 世代検査法を導入するなどの対策が必要と思われる。

A. 研究目的

大阪府南部で世界的にも稀な挿入変異を持ち病期進行が著しく早い傾向がある新型変異 HIV 感染者の局地的な増加を見出した。その中には、通常抗体が上昇するまでの期間よりも長い間抗体陰性が続く、世界でも報告の稀な「セロネガティブ感染」例も含まれていた。現在までの所、こうした病態と HIV 遺伝子の関連性をはっきりと証明されたわけではないが、分子疫学的解析の結果、大阪府南部で同時期に感染が診断された集団に、低抗体価・核酸増幅検査（NAT）陽性例や、診断後短期間で発症した例が集積していることが判明した。この新型変異 HIV の全国への急拡大を防ぐには、当該 HIV に感染している者を効率的に把握する必要がある。

そこで本研究では、大阪府において新型変異

HIV を効率的に検出することを目的として、大阪府における HIV 検査体制をより強化し、新型変異 HIV の探索を行う。

B. 研究方法

大阪府では同性間性的接触を主な感染経路として感染が拡大している HIV の対策として、診療所における MSM 向け HIV/STI 検査事業を実施している（文献 1）。平成 26 年度は即日検査実施診療所でのみ行う予定であったが、選択肢を増やすことにより受検機会を拡大させ検査体制を強化することができると考え、本研究ではスクリーニング検査で第 4 世代の EIA 法を用いる通常検査でも受検できるよう通常検査実施診療所を増加させた。即日検査実施診療所では IC 法による HIV-1/2 抗体検査、梅毒 TP 抗体

検査、B型肝炎のHBs抗原検査、C型肝炎のHCV抗体検査を受検可能であったが、通常検査実施診療所ではHIV抗原抗体検査、梅毒のTP抗体検査とSTS検査、B型肝炎のHBs抗原検査、C型肝炎のHCV抗体検査の他に、尿を検体としたクラミジア遺伝子検査も実施した。

セロネガティブ感染を見逃さない目的で、同検査事業における即日HIV抗体検査の結果が陰性の者から同意を得てHIV-1のNATを行い、抗体を持たないHIV感染者の検出を試みた。

通常検査実施診療所には、これまで府の実施してきたMSM向けHIV/STI検査事業における協力診療所の医師2名に協力を依頼した。広報はMASH大阪の協力を得て、府の承諾のもと、府が実施するMSM向けHIV/STI検査事業と一緒にいった。検査希望者から採血された検体は、委託臨床検査会社にてHIV/STIの検査が実施され、結果は受け付けた診療所医師と研究班に伝えられた。スクリーニング検査においてHIV陽性が判明した検体は、大阪府立公衆衛生研究所に搬入され、HIV確認検査を実施した。確認検査の結果は医師に返され、受検者に告知された。

即日検査実施診療所に於いてHIV即日抗体検査が陰性であった者に対し、書面での同意を得てNATを実施した。NATに関しては、大阪府立公衆衛生研究所のwebサーバーに説明文を収納し、MSM向け検査事業の広報用webサイトのみからリンクを張り、限定的に告知した。実施方法としては、即日検査実施診療所の医師7名に依頼し、即日検査に供する血液とは別に1本の採血管を用いて同時に採血し、委託臨床検査会社において第4世代HIV抗原抗体スクリーニング検査を実施した後、陽性、陰性に関わらず、検体の残渣を大阪府立公衆衛生研究所へ移送し、NATを行った（一部は臨床検査会社に検査を委託した）。NATの検査法としてKK-TaqMan法を使用し、委託検査分はコバスTaqMan法を用いた。NATの検査結果は各診療所へ郵送で送り、2週間後（夏期）あるいは4週間後（冬期）以降に受検者に通知された。陽性例ではHIVに感染していることが告知され、拠点病院を受診する様、紹介された。

C. 研究結果

MSM向けHIV/STI検査事業の即日検査受検者数は、夏期（7/22～9/30）と冬期（12/1～2/28）の合計で380名であったが、当研究において強化した通常検査受検者数は、合計で80名であった。新規HIV陽性者は即日検査では6名みなかったが、強化分の通常検査では3名であった（図1）。また、即日検査で抗体陰性であった374

名のうち、同意してNATを受検したものは282名（全抗体陰性者の内の75.4%）で、そのうち1名がNATで陽性となった。HIV陽性であった受検者には全て告知が行われ、拠点病院の紹介がなされた。

NAT陽性の1例は、スクリーニング検査目的で行った第4世代HIV抗原抗体検査でも陽性となり、NATでしか検出できない、すなわち抗体が陰性でかつHIV-1抗原量が第4世代HIV抗原抗体検査の抗原検出感度以下という事例では無かった。また、採血1ヶ月後の陽性告知時に医師が実施した問診の結果、

- ・NATを受検可能とは事前に知らなかった。
 - ・感染の心当たりがあるのは採血の1ヶ月くらい前。
 - ・採血時期に倦怠感が有った記憶があるが、他に気になる症状は無かった。
 - ・採血時（迅速検査で陰性となった時）以降、告知までの間に性交渉があった。
- ということが明らかになっている。

MSM向けHIV/STI検査事業の6例、および本研究により検査体制を強化したことで検出された4例のHIVについて、遺伝子解析を実施した（分担研究課題1）結果、4例いずれのHIV-1も新型変異HIV-1ではないことが明らかとなった。

D. 考察

今回、新型変異HIVの流行状況を把握し、感染拡大を阻止する目的で、費用対効果を一番に念頭におき、大阪府が実施するMSM向け検査事業を補足する形でHIV検査体制の強化を行った。強化目的で実施した通常検査におけるHIV陽性率は3.8%と、即日検査の陽性率1.6%と比較して2倍以上であったが、過去の同事業における通常検査と即日検査の陽性率も今回同様通常検査の方が高い傾向であり、このことは即日検査の方が、利便性が高いために受検者が多いからだと考えられた。

また、セロネガティブ感染を見逃さず、セロコンバージョンを起こしていない感染者を把握する目的で、即日抗体検査における抗体陰性者に実施したNATでは、282名中に1例（陽性率0.35%）のHIV陽性者がみつき、既報（文献2）同様に迅速抗体検査でHIV陽性者の見逃しが起こっていることが明らかとなった。我々が昨年実施した同様の調査（文献3）では、HIV抗体検査陰性者159名中にHIV陽性者を認めなかった。

今回の迅速抗体検査での見逃し例は、受検者はNATを自ら希望して受検した訳ではなく、また、急性期の自覚症状も無かったため、診療所

における検査といえども、補足するのは難しかったと思われる。今回の様に、ウインドウ期間中の急性期の者が受検し、即日抗体検査が陰性の結果であれば、相手に非常に感染させやすい高いウイルス量の状況にもかかわらず、検査結果に安心して無防備な性交渉を行い、感染を拡大させてしまう可能性が非常に高い。従って、感染リスクの特に高い、MSM等を対象とした検査の場合は、スクリーニング検査法にはIC法を単独で用いない様にするなど、検査法の選択には十分な配慮が必要と思われる。また、今後は即日検査の現場のニーズに応えられる、簡便で新しい核酸増幅検査法の開発など、検査法にも革新が必要である。

E. 結論

検査体制を強化し、新規 HIV 陽性者を 4 名確認した。いずれの HIV も遺伝子解析の結果、新型変異 HIV ではなかったが、陽性者を医療につなげることができた。即日抗体検査で実際に HIV 陽性者のすり抜けが起こっている事を明らかにした。

F. 発表論文等

(論文) -英文

1. Morita-Ishihara T, Unemo M, Furubayashi K, Kawahata T, Shimuta K, Nakayama S, Ohnishi M. :Treatment failure with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in *gonorrhoea* in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of *Neisseria gonorrhoeae*. J Antimicrob Chemother. Aug;69(8):2086-90, 2014

(論文) -和文

1. 森 治代、川畑拓也、小島洋子、他：大阪府における HIV/AIDS の現状と対策について、IASR 35, 205-206, 2014

(発表) -海外

1. Mori, H., Kojima, Y., and Kawahata, T. Drug resistance mutations persist in HIV-1 proviral DNA despite 12 years of successful viral suppression. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014, Melbourne, Australia.

(発表) -国内

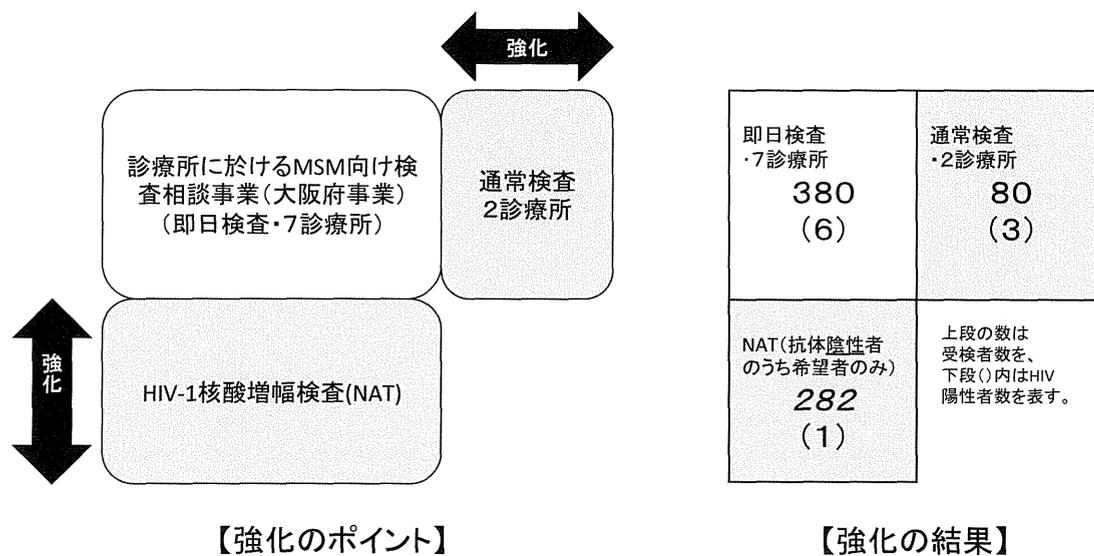
1. 川畑拓也. 地域における HIV・性感染症の検査について. 日本性感染症学会、2014 年、神戸.

2. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、駒野 淳. 急速な病期進行をみた感染初期例群に共通して検出された新規変異 HIV-1 の流行実態. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
3. 川畑拓也. 診療所における HIV 検査の算定要件緩和前後における比較検討. 日本エイズ学会 (日本エイズ学会日本性感染症学会合同シンポジウム)、2014 年、大阪.
4. 川畑拓也、古林敬一. 大阪府内の性感染症関連医療機関における HIV 検査に関するアンケート調査. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
5. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
6. 中瀬克己、川畑拓也、他 15 名. WB 法 HIV 抗体確認検査数陽性数による全国の HIV 診断動向. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
7. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、古林敬一、谷口 恭、井戸田一朗、駒野 淳. HIV 感染者における新規 Ae/G リコンビナント HBV の解析. 近畿エイズ研究会、2014 年、大阪.
8. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). 日本性感染症学会関西支部総会、2014 年、大阪.
9. 川畑拓也、古林敬一. 大阪府内の性感染症関連医療機関における HIV 検査に関するアンケート調査. 日本性感染症学会関西支部総会、2014 年、大阪.
10. 川畑拓也、古林敬一、亀岡 博、安本亮二、中山周一、大西 真. 大阪府内における淋菌の薬剤感受性調査結果 (H23-25). 日本性感染症学会関西支部総会、2014 年、大阪.

G. 引用文献

1. 森 治代、川畑拓也、小島洋子、他：大阪府における HIV/AIDS の現状と対策について、IASR 35, 205-206, 2014
2. 川畑拓也、小島洋子、森 治代、他：当所にて HIV 感染を確認した、2 例のイムノクロマトグラフィー法陰性の感染初期例、感染症学雑誌, 81 (1), 76-77, 2007
3. 川畑拓也、他：HIV 迅速検査に NAT(核酸増幅検査)を併用した場合の有用性評価、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 検査相談の充実と利用機会の促進に関する研究」平成 25 年度 研究報告書, 74-76, 2014

図1 MSM向け検査事業における検査体制の強化



6. 個別施策層向け新規 HIV 検査相談プログラムの検討

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）

研究協力者：大北全俊（東北大学）、辻 宏幸（公益財団法人エイズ予防財団）、
岳中美江（BULBY）

研究要旨

これまで様々な HIV 検査相談事業／プログラムに携わってきた研究者等により、新規 HIV 検査相談プログラムについて検討を行った。

新型 HIV の出現も考慮した結果、検査法はイムノクロマト（IC）法以外の第 4 世代スクリーニング検査法が望ましいこと、結果通知は利便性を考慮し即日検査（当日返し）が望ましいことと、相反する結論となった。検査対象へ向けた効果的なアプローチ方法については、更なる検討が必要と結論づけた。

A. 研究目的

新型 HIV の流行状況を把握し、感染拡大を阻止する為には、HIV 検査体制の強化が必須である。そこで個別施策層向けに、国内でこれまで実施されたことのない様な、新しい HIV 検査相談プログラムを提供する事を目的とする。

B. 研究方法

HIV 検査プログラムについて、プログラムを構成する各要素、すなわち(1)採血法(2)検査法(3)実施場所・時間(4)結果通知(5)広報、に分け、現在様々な検査プログラムで採用されている方法と、その問題点を抽出し、他の選択肢について置換可能かどうか検討した。他の選択肢については、これまで取り組まれた事の無かった方法についても除外せず、広く検討した。

C. 研究結果

HIV 検査プログラムは、様々な構成要素が互いに干渉し合い、結果としてバリエーションの少ないいくつかの組み合わせに収斂し、現在実施されている。

(1)採血法：HIV 検査実施の上で、最も制約があるのが採血法で、医師の管理下に専門職（医師、看護師、臨床検査技師）による実施しか認められていない。現在、郵送検査を除く全ての HIV 検査相談は、この方法で採血を実施している。一方、郵送検査ではランセットを用いた自己採血が採用されている。自己採血は医師の管理が必要でないというメリットは大きい、十

分な量の血液を採取する事が困難というデメリットもある。

(2)検査法：次に制約が大きいのが検査法で、国内では第 4 世代の抗原抗体検査と IC 法を利用した迅速検査の 2 択となっており、1 週間後の結果返しとする場合は第 4 世代抗原抗体検査法が選択され、即日結果返し（陰性の場合のみ）とする場合は迅速検査法が選択されている。検査法に関しては、体外診断用医薬品として承認されている必要があり、現状では選択肢は少ない。

(3)実施場所・時間：実施場所は、検査を受ける側が最も影響をうける条件であるにも関わらず、選択肢が少ない状況にある。自治体等が実施する HIV 検査相談の場合、自治体が無償で施設を提供するため、場所・時間とも利便性が非常に悪くなる事が多い（例：保健所）。NPO 等に委託された検査の場合、繁華街の近くのコミュニティセンターや特設検査場で実施されたり、夜間や週末に実施されたりするなど、場所や時間の制約は多少改善されるが、そうした施設を持つのは一部の自治体に限られている。日本赤十字社が駅前や繁華街に派遣するバス型の「移動採血車」が理想であるが、取得や維持のコストを考慮すると、自治体での保有は難しいと考えられる。

(4)結果通知：陽性告知を含め、結果通知に関しては、対人援助の有無が大きな要素となる。陽性結果の通知の場合、医療や支援へ繋がる機会となり、また HIV 感染症や性感染症に関する

正確な知識を得る最初の機会でもある。一方、陰性結果の通知を予防の行動変容の重要な機会と捉えた場合、対面による結果通知は必須といえる。即日検査の場合、スクリーニング検査が陽性（要確認）結果となった場合は、確認検査を実施するために1週間後に再度結果返し（あるいは陽性告知）を行う必要性が生じ、即日に結果が分かるのはスクリーニング検査が陰性の結果となった場合のみである。郵送検査では対人援助の難しいwebやメール、郵送等での結果通知が行われているが、対人援助の脆弱さがデメリットとしてしばしば指摘される。(5) 広報：検査プログラムの内容によって広報が特色あるものになる事はあるが、検査の広報が検査プログラム自身に影響を及ぼす事は無い。

D. 考察

採血法では、制約の少ない採血法として自己採血に注目したが、手慣れていない者が実施した場合の失敗事例（主に採血不足）の頻度やそれを克服するためのガイドランスの強化等を考慮すると、熟練した医療者の採血には劣ってしまうと思われた。唾液（口蓋粘膜）を検体とした検査法で海外では承認されたものも存在するが、国内では承認されていないため、使用できない。

また、検査プログラムは1週間後の結果通知であるにもかかわらず、迅速検査を検査法として選択している場合がまれにあるが、これは結果を出すまでに充分時間があるにも関わらず検査精度を犠牲にした検査法を採用していることとなり、推奨できない(文献1)。

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、世界でも報告の少ないセロネガティブ HIV 感染の事例を端緒として発見された今回の新型 HIV の検出を目的とした場合、少なくとも、抗原検出感度が比較的高い、IC 法以外の抗原抗体検査を使用すべきである。可能であれば、簡便な核酸増幅検査法の開発が望ましいが、開発までの時間とコストが問題となる。

検査実施場所や受付時間に関しては、献血の移動採血車のような物を準備することで劇的に改善可能と考えられるが、導入コスト等課題も多い。

HIV 感染のリスクの特に高い者に対する広報の方法に関しては、web の利用も含めて、更なる検討を要すると考えられた。

E. 結論

HIV 感染のリスクの特に高い者に対する新しい検査プログラムにおいては、IC 法以外の

第4世代のスクリーニング検査法が望ましく、検査の利便性を考慮すると当日の結果通知が望ましい。検査対象への広報については更なる検討を要する。

F. 発表論文等

(論文) -英文

1. Morita-Ishihara T, Unemo M, Furubayashi K, Kawahata T, Shimuta K, Nakayama S, Ohnishi M. :Treatment failure with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in gonorrhoea in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of *Neisseria gonorrhoeae*. J Antimicrob Chemother. Aug;69(8):2086-90, 2014

(論文) -和文

1. 森 治代、川畑拓也、小島洋子、他：大阪府における HIV/AIDS の現状と対策について、IASR 35, 205-206, 2014

(発表) -海外

1. Mori, H., Kojima, Y., and Kawahata, T. Drug resistance mutations persist in HIV-1 proviral DNA despite 12 years of successful viral suppression. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014, Melbourne, Australia.

(発表) -国内

1. 川畑拓也. 地域における HIV・性感染症の検査について. 日本性感染症学会、2014 年、神戸.
2. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、駒野 淳. 急速な病期進行をみた感染初期例群に共通して検出された新規変異 HIV-1 の流行実態. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
3. 川畑拓也. 診療所における HIV 検査の算定要件緩和前後における比較検討. 日本エイズ学会（日本エイズ学会日本性感染症学会合同シンポジウム）、2014 年、大阪.
4. 川畑拓也、古林敬一. 大阪府内の性感染症関連医療機関における HIV 検査に関するアンケート調査. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
5. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン(2013 年). 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
6. 中瀬克己、川畑拓也、他 15 名. WB 法 HIV 抗

体確認検査数陽性数による全国の HIV 診断
動向. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.

7. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、古林敬一、
谷口 恭、井戸田一朗、駒野 淳. HIV 感染
者における新規 Ae/G リコンビナント HBV
の解析. 近畿エイズ研究会、2014 年、大阪.
8. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、他 14 名.
診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペ
ーン (2013 年). 日本性感染症学会関西支
部総会、2014 年、大阪.
9. 川畑拓也、古林敬一. 大阪府内の性感染症
関連医療機関における HIV 検査に関するア
ンケート調査. 日本性感染症学会関西支部
総会、2014 年、大阪.
10. 川畑拓也、古林敬一、亀岡 博、安本亮二、
中山周一、大西 真. 大阪府内における淋
菌の薬剤感受性調査結果 (H23-25). 日本
性感染症学会関西支部総会、2014 年、大阪.

G. 引用文献

1. 川畑拓也、長島真美、貞升健志、小島洋子、
森 治代: HIV 急性感染期の診断における
第 4 世代 HIV 迅速検査試薬の性能評価、感
染症学雑誌、87、431-434, 2013

(資料)

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業

急速な病期進行あるいはセロネガティブ感染を伴う新型 HIV の国内感染拡大を検知可能な

サーベイランスシステム開発研究

(略称：新型 HIV 探知システム研究班)

H26 年度 第 1 回検査グループ会議 議事録

日 時：平成 26 年 5 月 20 日 (火) 17:00～19:00

場 所：国立病院機構大阪医療センター

〒540-0006 大阪府中央区法円坂 2-1-14

Tel:06-6942-1331

Fax:06-6943-6467

・出席者 (順不同・敬称略)

大北全俊 (大阪大学)

岳中美江 (BULBY)

辻 宏幸 (公益財団法人エイズ予防財団)

川畑拓也 (大阪府立公衆衛生研究所)

討議内容

- ・ 交付基準額と配分予算について。
- ・ 研究的検査事業の方針変更の説明。
(個別施策層向け大規模検査実施→新規検査モデルの検討(試行))
- ・ 自己採血検査の国内の最新動向の共有。
- ・ レンタル移動診療車による、巡回採血検査の可能性に関して。
- ・ HIV 検査に関する海外の動向。
- ・ 新しい HIV 検査法に関して。
- ・ HIV 感染に特に高いリスクを持つ集団に対するアプローチに関して。
- ・ 本研究の目的に沿った検査システムの検討。

討議結果

- ・方針変更についての了承。
- ・採血方法は自己採血が有力。(医師による採血も除外せず。)
- ・自己採血でない場合、医師の協力・巡回診療の届出が不可欠。
(事故時の対策／補償も重要。また、地域の医師会との擦り合わせも不可欠。)(川畑)
- ・自己採血で実施すれば、医療者不要？ 医療者の方がメリットが大きい？
(「検体測定室に関するガイドライン」に準拠した実施。対象外の検査項目は研究として実施可能か。)
- ・検査法については、第3世代は却下。
- ・即日結果返しで第4世代検査が最有力か。(新しい検査法の開発が望ましい。)
- ・スクリーニング検査陽性段階での拠点病院受診の可否。
→拠点病院に確認する
(疑陽性者(陽性と診断される前の者)が治療中の陽性者と顔を合わす心配は？)(川畑)
- ・検査対象へのアプローチ法に関しては、ペンディング。

次回開催日：未定(メールで協議)

研究班の今後のスケジュール：

- 5/30 第1回研究班全体会議
- 6/10 研究計画ヒアリング会資料提出〆切
- 6/28 研究計画ヒアリング会(東京)

以上

7. HIV サーベイランスの強化を目的とした地域ネットワークの構築

研究代表者：川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）
研究分担者：白阪琢磨（国立病院機構大阪医療センター）
森 治代（大阪府立公衆衛生研究所）
駒野 淳（国立病院機構名古屋医療センター）
小島洋子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：青木理恵子（特定非営利活動法人 CHARM）、岩佐 厚（岩佐クリニック）、
宇野健司（奈良県立医科大学）、鬼塚哲郎（MASH 大阪）、亀岡 博（亀岡クリニック）、
菅野展史（菅野クリニック）、木村 礼（堺市保健所感染症対策課）、
近藤雅彦（近藤クリニック）、桜井健司（HIV と人権・情報センター）、
白野倫徳（大阪市立総合医療センター）、杉本賢治（京橋杉本クリニック）、
高田昌彦（高田泌尿器科）、田端運久（田端医院）、
辻 宏幸（公益財団法人エイズ予防財団）、中村幸生（中村クリニック）、
永井仁美（大阪府健康医療部医療対策課）、古林敬一（そねざき古林診療所）、
松浦基夫（市立堺病院）、松本珠実（大阪市保健所）、
毛受矩子（NPO 法人スマートらいふネット）、
渡邊 大（国立病院機構大阪医療センター）

研究要旨

新型 HIV の情報を共有するために、地域において HIV 感染症対策に携わる様々な立場の者（ブロック拠点病院医師、中核拠点病院医師、診療所医師、CBO・NPO、陽性者支援組織、大学の研究者、地方衛生研究所ウイルス担当者、自治体担当者）が参加する連絡会議を開催しネットワークを構築した。今後は、通常と異なる病期進行の HIV 感染事例を把握可能にするため、その具体的な方法を提示しながら、ネットワークを強化していく予定である。

A. 研究目的

本研究では、地方衛生研究所を核として、自治体、検査所、一次医療機関、拠点病院、NPO・CBO 等が連携する情報ネットワークを構築し、個人情報に最大限配慮しながら、病期進行が通常とは異なる新規 HIV 感染者を見出し、新型 HIV を捕捉することを目的とする。

B. 研究方法

これまで診療所医師、研究者、CBO、NPO、自治体担当者で年に数回行ってきた連絡会議の規模を拡大し、新たに拠点病院医師、大学の研究者、陽性者支援組織、近隣自治体の施策担当者らにも参加を呼びかけ、新型 HIV や地域の HIV 疫学情報の共有を行うための連絡会議を

開催する。

そうして構築されたネットワークを用いて、ささやきレベルの「病期進行が通常とは異なる症例」の情報を捕捉し、実際の解析にまで繋げられる様にエビデンスとして把握していく。

方法としては、ネットワークに参加する組織・個人が「病期進行が通常とは異なる症例」を察知した場合、当該感染者・患者に対し研究への参加を呼びかけ、拠点病院の主治医に患者から参加を申し出てもらえる様に、各自で働き掛け、ネットワークはその支援を行う。

C. 研究結果

ネットワークの構築と研究成果の共有・還元：本年度、会議を実施し、新型変異 HIV-1 に関する情報共有を行い、通常とは異なる病期

進行を示す HIV の補足・検出に向けた地域のネットワークを構築した。

検査相談・陽性者支援・治療等の各現場での通常とは異なる病期進行事例の把握強化: 上述のネットワーク構成各個人・団体に対し、「病期進行が通常とは異なる症例」の把握を依頼した。また拠点病院においては、特に急性感染期の新規患者に注視するようにした。

D. 考察

セロコンバージョンまでの期間が通常よりも長い、世界でも報告の少ないセロネガティブ HIV 感染の事例を端緒として、大阪府南部で病期進行が著しく早い傾向があるエイズ患者の集団から世界に例を見ない挿入変異を共通して持ち、遺伝学的にも非常に近縁な HIV に感染した者の局地的な増加を報告した。当該 HIV、あるいは他の「病期進行が通常とは異なる症例」を把握し、対策をとるためには、地域における情報の共有、病原体サーベイランス体制の構築、臨床から基礎研究への橋渡し等が必要となる。

今回構築したネットワークを、今後はそれらのニーズを全て満たすことが可能な様に強化していくことが重要である。さらに、その手法を一般化することで、他地域・全国で応用可能な様にしていく必要が有る。

E. 結語

地域において HIV 対策に携わる様々な立場の者が参加する情報ネットワークを構築し、新型 HIV の情報共有を行った。今後はネットワークを強化しつつ、当該新型 HIV 等、病期進行が通常とは異なる症例の把握を試みる。

F. 発表論文等

(論文) - 英文

1. Morita-Ishihara T, Unemo M, Furubayashi K, Kawahata T, Shimuta K, Nakayama S, Ohnishi M: Treatment failure with 2 g of azithromycin (extended-release formulation) in *gonorrhoea* in Japan caused by the international multidrug-resistant ST1407 strain of *Neisseria gonorrhoeae*. J Antimicrob Chemother. Aug. 69(8):2086-90, 2014
2. Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, Mine S, Igari T, Ajisawa A, Teruya K, Tanuma J, Kikuchi Y, Uehira T, Shirasaka T, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Yasuoka A: The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. BMC Infect Dis. 14:229. Published online Apr, 2014
3. Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, Naoe T. Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk. PLoS One. 9(3):e92861. Published online Mar, 2014
4. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. Cancer Med. 3(1): 143-153, Feb, 2014
5. Hayasaka H, Kobayashi D, Yoshimura H, Nakayama EE, Shioda T, Miyasaka M: The HIV-1 gp120/CXCR4 axis promotes CCR7 ligand-dependent CD4 T cell migration: CCR7 homo- and CCR7/CXCR4 hetero-oligomer formation as a possible mechanism for up-regulation of functional CCR7. PLoS One, 2014 Accepted.
6. Nomaguchi M, Nakayama EE, Yokoyama M, Doi N, Igarashi T, Shioda T, Sato H, Adachi A: Distinct combinations of amino acid substitutions in N-terminal domain of Gag-capsid afford HIV-1 resistance to rhesus TRIM5 α . Microbes infect. 16(11), 936-44, 2014.
7. Taya K, Nakayama EE, Shioda T: Moderate restriction of macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 by SAMHD1

in monocyte-derived macrophages. *PLoS One* 9(3), e90969, 2014.

8. Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A, Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G. *Virology* 2014 Jul 1;11:122. doi: 10.1186/1743-422X-11-122.

(論文) -和文

1. 古林敬一、廣井 聡、川畑拓也. 異性間性的接触によるアデノウイルス 53 型の伝播. *日本性感染症学会誌*, Vol. 25, No. 1 113-114, 2014
2. 森 治代、川畑拓也、小島洋子、永井仁美、田邊雅章、原田一浩、松本治子、溝端孝史、田中佐代子. 大阪府における HIV/AIDS の現状と対策について. *病原微生物検出情報*. Vol. 35. 205-206, 2014.

(発表) -海外

1. Tatsuo Shioda: Host Factors in the Pathogenesis of HIV Infection. 17th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) AIDS Panel Meeting 2015年1月26日-29日 Taipei, Taiwan.
2. Tatsuo Shioda: Host factors in the pathogenesis of HIV infection. International Congress on Medical Virology 2014 2014年11月5日-7日 Bangkok, Thailand.
3. Mori, H., Kojima, Y., and Kawahata, T. Drug resistance mutations persist in HIV-1 proviral DNA despite 12 years of successful viral suppression. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014, Melbourne, Australia.

(発表) -国内

1. 川畑拓也. 地域における HIV・性感染症の検査について. *日本性感染症学会*, 2014年、神戸.
2. 森 治代、小島洋子、川畑拓也、駒野 淳. 急速な病期進行をみた感染初期例群に共通して検出された新規変異 HIV-1 の流行実態. *日本エイズ学会*, 2014年、大阪.
3. 川畑拓也. 診療所における HIV 検査の算定

要件緩和前後における比較検討. *日本エイズ学会 (日本エイズ学会日本性感染症学会合同シンポジウム)*, 2014年、大阪.

4. 川畑拓也、古林敬一. 大阪府内の性感染症関連医療機関における HIV 検査に関するアンケート調査. *日本エイズ学会*, 2014年、大阪.
5. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). *日本エイズ学会*, 2014年、大阪.
6. 中瀬克己、川畑拓也、他 15 名. WB 法 HIV 抗体確認検査数陽性数による全国の HIV 診断動向. *日本エイズ学会*, 2014年、大阪.
7. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、古林敬一、谷口 恭、井戸田一朗、駒野 淳. HIV 感染者における新規 Ae/G リコンビナント HBV の解析. *近畿エイズ研究会*, 2014年、大阪.
8. 川畑拓也、森 治代、小島洋子、他 14 名. 診療所を窓口とした MSM 向け検査キャンペーン (2013 年). *日本性感染症学会関西支部総会*, 2014年、大阪.
9. 川畑拓也、古林敬一. 大阪府内の性感染症関連医療機関における HIV 検査に関するアンケート調査. *日本性感染症学会関西支部総会*, 2014年、大阪.
10. 川畑拓也、古林敬一、亀岡 博、安本亮二、中山周一、大西 真. 大阪府内における淋菌の薬剤感受性調査結果 (H23-25). *日本性感染症学会関西支部総会*, 2014年、大阪.
11. 櫻木小百合、塩田達雄、櫻木淳一: HIV パッケージングシグナル内最重要領域 SL1 の機能的構造に関する多角的解析. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日、大阪
12. 中山 英美, Uttayamakul Sumonmal, Tiphaine Oudot-Mellakh, Pimrapat Tengtrakulcharoen, Julien Guernon, Jean-Francois Delfraissy, Srisin Khusmith, Chariya Sangsajja, Sirirat Likanonsakul, Ioannis Theodorou, 塩田達雄: Genome-wide association study of HIV-related lipodystrophy in Thai patients: Association of a DLGAP1 polymorphism with fat loss. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 2014年12月3日-5日 大阪
13. 武田英里, 河野 健, Amy E. Hulme, Thomas

- J. Hope, 中山英美, 塩田達雄: TRIM5 α 存在下における HIV-1 および HIV-2 のカプシドコアの脱殻. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 2014 年 12 月 3 日-5 日大阪
14. 田谷かほる, 武田英里, 中山英美, 塩田達雄, 明里宏文, 金子 新. 再生医療技術のエイズ研究応用のためのアカゲザル iPS 細胞樹立と CD34 陽性細胞への分化. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 2014 年 12 月 3 日-5 日 大阪
15. Tahmina Sultana, 中山英美, 飛田哲志, 齊藤 暁, 明里宏文, 塩田達雄: Novel mutant HIV-1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会 2014 年 12 月 3 日-5 日 大阪
16. 櫻木淳一, 櫻木小百合, 塩田達雄: HIV-1 パッケージングシグナル内最重要領域 SL1 の機能的構造に関する多角的解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 2014 年 11 月 10 日-12 日 横浜
17. 武田英里, 河野 健, Amy E. Hulme, Thomas J. Hope, 中山英美, 塩田達雄: TRIM5 α による HIV-1 および HIV-2 のカプシドコアの脱殻促進: 可視化ウイルスによる解析. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 2014 年 11 月 10 日-12 日 横浜
18. Emi E Nakayama, Tetsushi Tobita, Tahmina Sultana, Akatsuki Saito, Hirofumi Akari, Tatsuo Shioda: Novel mutant HIV-1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara 2014 年 9 月 23 日-26 日 奈良
19. 椎野禎一郎, 服部純子, 瀧永博之, 他 9 名, 森 治代, 南 留美, 健山正男, 杉浦 互. 国内感染者集団の大規模塩基配列解析 5: MSM コミュニティへのサブタイプ B 感染の動態. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
20. 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 服部純子, 瀧永博之, 渡邊 大, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 南 留美, 吉田 繁, 森 治代, 他 35 名. 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.
21. 野村 渉, 水口貴章, 大橋南美, Mathieu Metifiot, 藤野真之, Yves Pommier, 駒野 淳, 村上 努, 玉村啓和. HIV-1 遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害活性を持ったステーブルペプチド. 日本エイズ学会、2014 年、大阪.