

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 拡大研究会議 兼 情報共有会議 プログラム

日 時：平成 26 年 8 月 24 日（日） 14:00～16:00 （予定）  
場 所：大阪府立労働センター（エル・大阪）5階 504号室  
〒540-0031 大阪府中央区北浜東 3-14  
Tel:06-6942-0001  
Fax:06-6942-1933

### 議題

1. 今年度研究計画の概要について（川畑）
  2. 新型変異 HIV について（森）
  3. 研究協力依頼の具体的な内容について（川畑）
  4. 今年度のクリニック検査キャンペーンについて（川畑）
  5. 質疑応答
  6. 事務連絡
- ・出席者・団体（予定）

各協力 NPO 等団体担当者、協力診療所医師、協力拠点病院医師、行政担当者、  
森 治代、小島洋子、川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）



厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 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)

研究代表者

・川畑拓也(大阪府立公衆衛生研究所・主任研究員)

研究分担者

- ・白阪琢磨(国立病院機構大阪医療センター・エイズ先端治療研究センター長)
- ・塩田達雄(大阪大学微生物病研究所・教授)
- ・森 治代(大阪府立公衆衛生研究所・主任研究員)
- ・駒野 淳(国立病院機構名古屋医療センター・統括診療部臨床検査科長)
- ・小島洋子(大阪府立公衆衛生研究所・主任研究員)

## seronegative HIV-1 infection症例を経験

- ・ 30歳代 日本人男性  
 感染リスクは不明

### 臨床経過

Ab	-	±	±	+	+		
Ag/Ab	+	+	+	+	+		
P24Ag	+	+	-/+	-	-		
WB	NT	-	p25のみ微弱	gp160,p55,p25弱 (判定保留)	+		
VL	>10000000	1200000	15000	1100	96		
CD4	241	64	198	221	264		
	2012年2月 感染機会	3月	7月	↑ 8月 治療開始 TDF/FTC+DRV/r	9月	11月	2013年1月

## seronegative HIV-1 infection

通常、HIVに感染すると数週間で抗体が出現する。

false negativeの原因:

- ・window period
- ・HIV-2やグループOなど → 現在の検査法で検出可能
- ・感染の早期 (before seroconversion) に治療を開始  
→ 抗原が抑制され、抗体が十分に産生されない

非常に稀なケースで...

抗体検査ではくり返し陰性で、  
血中ウイルス量の測定などで感染が証明される例がある。

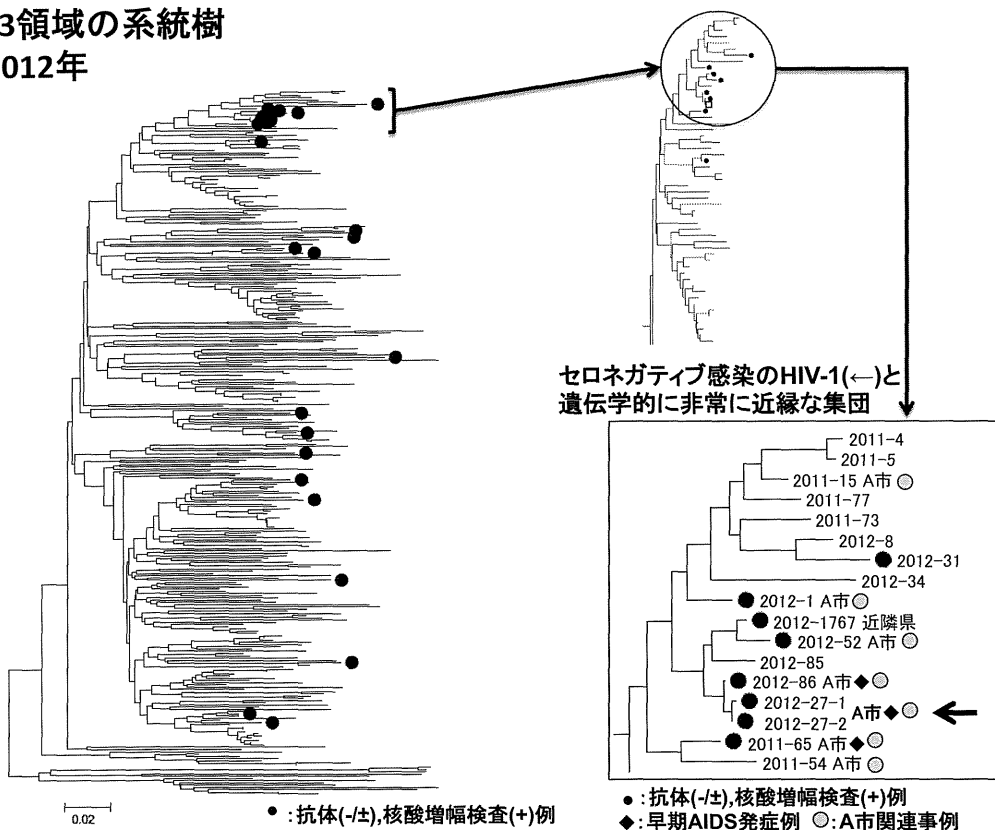
### → seronegative HIV-1 infection

(セロネガティブHIV-1感染)

2010年までに、世界中で25例の報告がある(内、日本国内では一例のみ)。

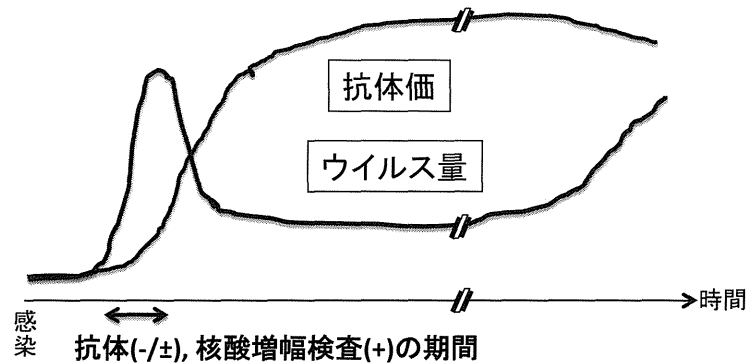
## 低抗体価・NAT陽性例、早期AIDS発症例の集積

env-C2V3領域の系統樹  
2010-2012年

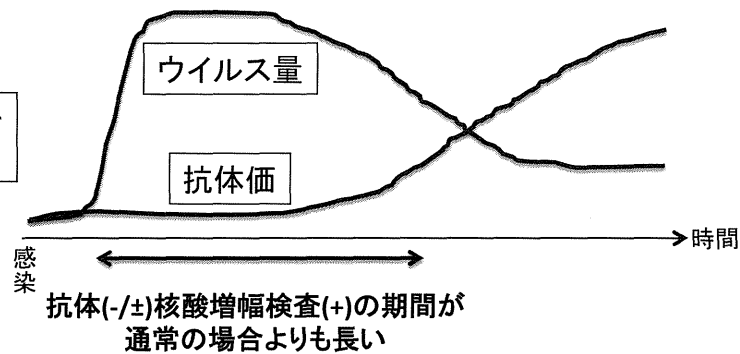


## 血中の抗体価・ウイルス量の推移

通常の症例



セロネガティブ感染を示した今回の症例



## 飛躍的な発想か？ 科学的に無理のない仮説か？

セロネガティブHIV感染を含む複数の急性感染症例が、  
分子遺伝学的に近縁である。



セロネガティブ感染の場合、検査で急性感染期  
(抗体:陰性、抗原:陽性)と診断される期間が通常よりも長くなる。



遺伝学的に近縁なHIVに見られる急性感染症例の集積は、  
セロネガティブ感染による可能性がある。



ウイルス側の原因でセロネガティブ感染が発生した可能性がある。

# セロネガティブ感染を起こしたHIV-1遺伝子の特徴

## p6gagの5アミノ酸リピート挿入変異

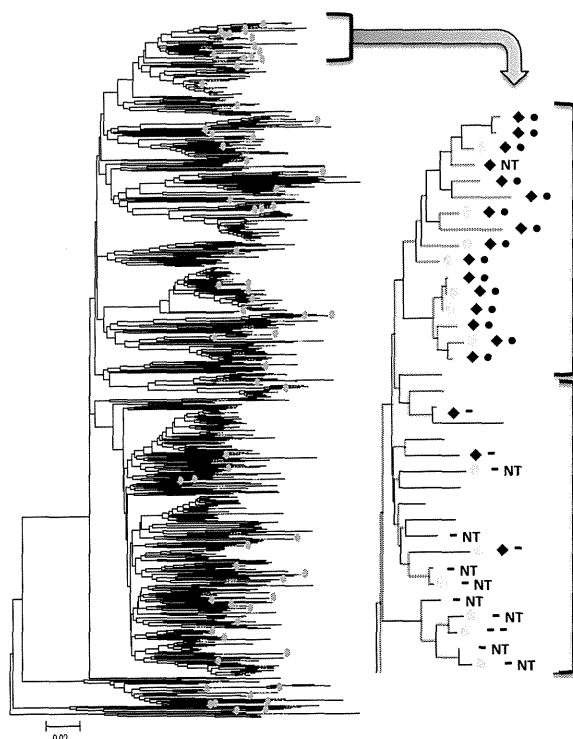
	p1	p6
AA pol	S S E Q T R A - - - - - N S P T R R E L Q V W G R D N N	
AA gag	F L Q S R P E - - - - - P T A P P E E S F R S G V E T T T	
HXB2	TTTCTTCAGAGCAGACCAGAG-----CCAACAGCCCCACCAGAAGAGAGCTTCAGGTCTGGGGTAGAGACAACAAC	
2012-27	TTTCTTCAGAGCAGACCAGAGCAGAGCAGACCAGAGCCAACAGCCCCACCAGAGGAGAGCTTCAGGTCTGGGGAAAGAG---ACAACA	
AA gag	F L Q S R P E Q S R P E P T A P P E E S F R F G E E - T T	
AA pol	S S E Q T R A E Q T R A N S P T R G E L Q V W G R - N N	

## インテグラーゼC末端の4アミノ酸付加

AA vif	M E N R W Q V M I V W Q V D R M R I R T W K S
AA IN	Y G K Q M A G D D C V A S R Q D E D *
HXB2	TATGGAAAACAGATGGCAGGTGATGATTGTGTGGCAAGTAGACAGGATGAGGATTAGAACATGGAAAAGT
2012-27	TATGGAAAACAGATGGCAGGTGATGATTGTGTGGCAAGTAGACAGGATGAGGATCAGAACATGGAAATAGT
AA IN	Y G K Q M A G D D C V A S R Q D E D Q N M E *
AA vif	M E N R W Q V M I V W Q V D R M R I R T W N S

# 特徴的な遺伝子変異をもつHIV-1の集積

env-C2V3領域の系統樹  
- 2006-2012年確認検査検体 -



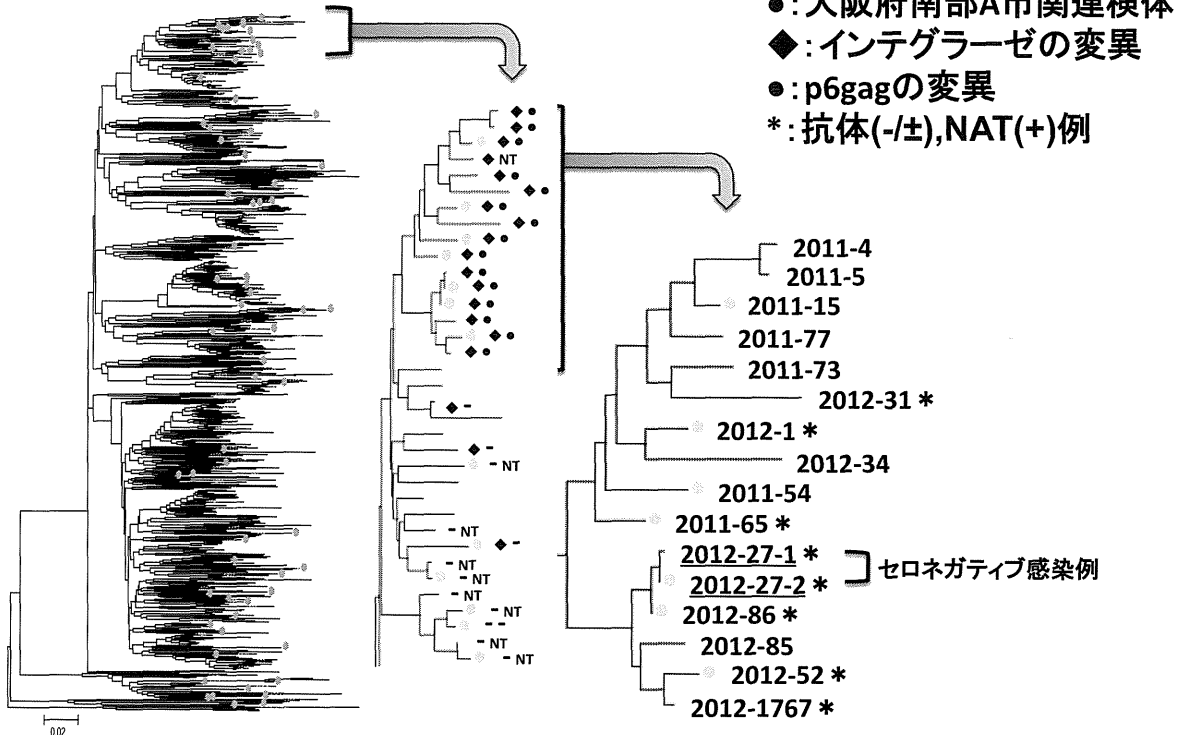
- : 大阪府南部A市関連検体
- ◆: インテグラーゼの変異
- : p6gagの変異

すべて2011年以降の検体

多くが2006-2010の検体

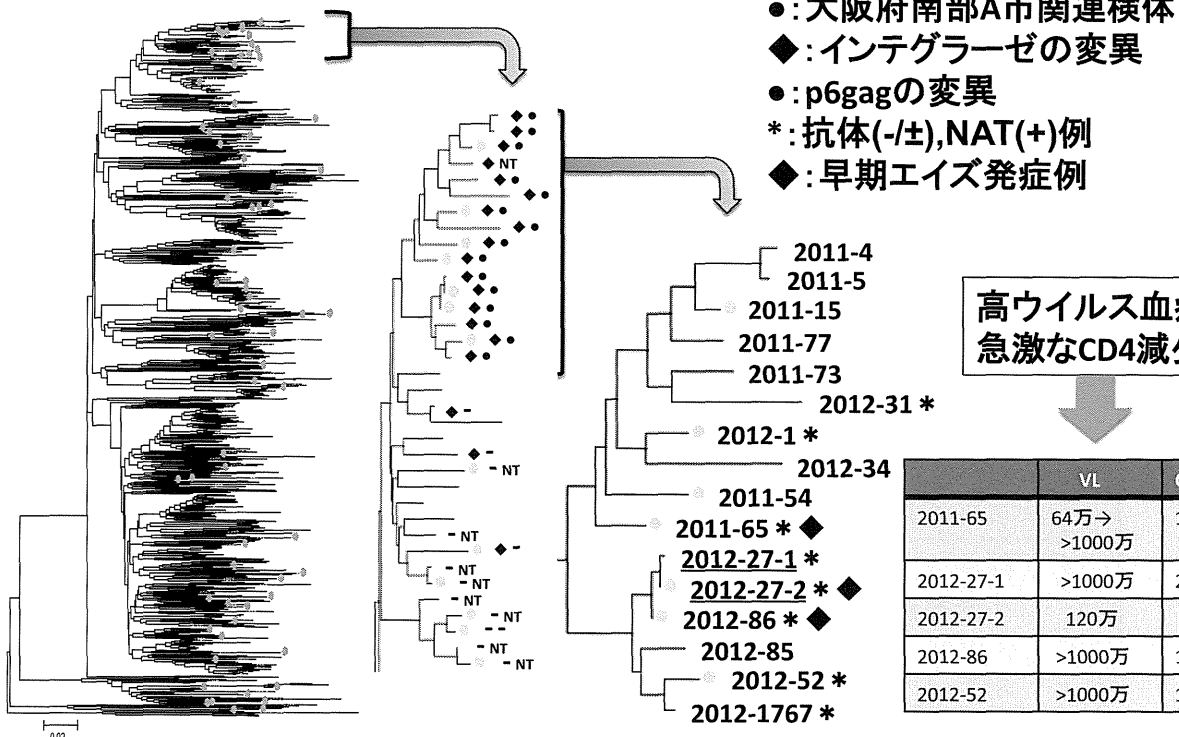
## 特徴的な遺伝子変異をもつHIV-1の集積

env-C2V3領域の系統樹  
- 2006-2012年確認検査検体 -



## 特徴的な遺伝子変異をもつHIV-1の集積

env-C2V3領域の系統樹  
- 2006-2012年確認検査検体 -



## 研究の必要性

### ウイルスの性状に起因している場合

- 同様の症例(抗体陰性～判定保留がしばらく続き、急激に病期が進行する事例)が増加する可能性がある。
- 抗体陰性の期間が長いため、現在、即日検査のスクリーニング検査に用いられている抗体のみを検出する迅速検査キットでは、false negative(すりぬけ)が発生する可能性がある。
- 血中ウイルス量が高い期間が長いので、通常よりHIV-1の伝播効率が上昇する。



原因がウイルス側なのか宿主側なのかを解析すると同時に、検査・サーベイランス体制を強化し、他に同様の事例が無いかどうか調査する必要がある。

## 研究の計画と分担

### ・通常とは異なる病期進行を伴う新型HIV感染の解析

#### ・新型HIV感染の病態解析

1. ウイルス側因子の解析(駒野・森)
2. 宿主側因子の解析(塩田)

#### ・新型HIVの遺伝子疫学的解析

3. 後ろ向き研究・他施設との連携(森・白阪)
4. 前向き研究・他地域との連携(小島・白阪)

### ・啓発・相談・支援・臨床が連携したHIVサーベイランスの強化・再編

#### ・個別施策層向けHIV検査体制の強化

5. ハイリスク集団向け検査体制の強化(川畑)
6. ハイリスク集団向け検査機会提供方法の開発(川畑)

#### ・地域におけるHIVサーベイランス体制の強化

7. 検査相談・支援の現場における通常とは異なる病期進行事例の情報収集と拠点病院での把握(川畑・白阪)
8. ネットワークの構築と研究成果の共有・還元(川畑・白阪)

## 研究1

・通常とは異なる病期進行を伴う新型HIV感染の解析

・新型HIV感染の病態解析

1. ウイルス側因子の解析(森・駒野)

- ・新型HIV感染の病態をウイルス側から解析する。
- ・具体的には、検体からHIV-1を分離し、ウイルス株の遺伝子変異や増殖性、コレセプターの利用など、ウイルスの性状を解析し、一般的なHIVの性質との差を調べる。
- ・NL4-3を基盤とした分子クローンやgag発現系を作出して、signature配列のウイルス学的意義を明らかにする。

## 研究2

・通常とは異なる病期進行を伴う新型HIV感染の解析

・新型HIV感染の病態解析

2. 宿主側因子の解析(塩田)

- ・新型HIV感染の病態を宿主側から解析する。
- ・具体的には、患者の免疫学的な状態や遺伝学的な特徴を解析し、抗体が出来にくい遺伝的素因や、血中ウイルス量が高く維持される遺伝的素因、病態進行を早める遺伝的素因が集積しているか否かを検討する。

(研究協力者: 中山英美、松浦基夫、宇野健司、ほか)



## 研究3

・通常とは異なる病期進行を伴う新型HIV感染の解析

・新型HIVの遺伝子疫学的解析

3.後ろ向き研究・他施設との連携(森・白阪)

- ・病期進行に関する新型変異HIVの遺伝子疫学的解析を、過去の検体を用いて行う。また、他施設に保存されている検体についても解析する。
- ・具体的には、集団感染事例としては世界で初めての新型HIV-1のウイルス学的特徴を遺伝子の変異の面から明らかにし、国内外で流行する他のHIV-1株との関連性を解析する。
- ・大阪府立公衆衛生研究所、国立病院機構大阪医療センターで保管されている過去のすべてのHIV陽性検体を用いて、新型ウイルスがどのように進化し、大阪南部に出現したかを明らかにする。
- ・他の施設で保管または遺伝子解析が行われたHIVについても検討する。

(研究協力者:渡邊 大、ほか)

## 研究4

・通常とは異なる病期進行を伴う新型HIV感染の解析

・新型HIVの遺伝子疫学的解析

4.前向き研究・他地域との連携(小島・白阪)

- ・病期進行が異なる新型変異HIVを検出するために、確認検査を強化する。
- ・具体的には、大阪府立公衆衛生研究所で実施するHIV確認検査に核酸増幅検査を併用し、急性感染期における抗体-VL乖離の有無を検討する。
- ・自発検査で急性感染と診断された陽性者が「通常とは異なる病期進行」をとらないかどうか、紹介先拠点病院と連携しフォローアップを行う。
- ・新型HIVを疑う「通常とは異なる病期進行」が認められれば、拠点病院を通じ研究協力を呼びかける。
- ・他地域で診断されるHIV感染についても、協力を求めて解析を行う。

(研究協力者:渡邊 大、ほか)

## 研究5

・啓発・相談・支援・臨床が連携したHIVサーベイランスの強化・再編

・個別施策層向けHIV検査体制の強化  
5.ハイリスク集団向け検査体制の強化(川畑)

- ・大阪府が実施するMSM向け検査事業の検査体制を研究班で強化する。
- ・具体的には、すべての検体のプール濃縮法による核酸増幅検査の実施、迅速検査陰性検体への第4世代スクリーニング検査の追加。
- ・通常検査の同時実施。(今年度、府事業が即日検査のみのため)
- ・広報段階から、第4世代検査・核酸増幅検査実施の告知、研究協力への呼びかけを行う。

(研究協力者:協力診療所医師、MASH大阪、大阪府)

## 研究6

・啓発・相談・支援・臨床が連携したHIVサーベイランスの強化・再編

・個別施策層向けHIV検査体制の強化  
6.ハイリスク集団向け検査機会提供方法の開発(川畑)

- ・個別施策層(MSM)が受検しやすいコミュニティに出向く「出前検査」を、国内で初めての方法で実施する。
- ・具体的には、検査法は第4世代スクリーニング検査法を用いる。
- ・実施方法・場所、対象への呼びかけ方法(広報)は、今後検討する。

(研究協力者:岳中美江、大北全俊、辻 宏幸、MASH大阪、大阪府、大阪市、白阪琢磨)

## 研究7

・啓発・相談・支援・臨床が連携したHIVサーベイランスの強化・再編

・地域におけるHIVサーベイランス体制の強化

7.検査相談・支援の現場における通常とは異なる病期進行事例の  
情報収集と拠点病院での把握(川畑・白阪)

- ・地域の検査相談・支援の現場と連携し、「通常とは異なる病期進行」を示すHIV感染事例の情報を収集し、当該HIV感染者・患者に拠点病院を通じて本研究に協力してもらう。
- ・具体的には、検査相談・支援を行う自治体担当者、NPO、CBOが「通常とは異なる病期進行」を通常の活動で察知した場合に、当該HIV感染者・患者に当研究班の研究活動を紹介し、拠点病院を通じて協力・参加してもらう。

(研究協力者:各NPO・CBO、府内各自治体、拠点病院)

## 研究8

・啓発・相談・支援・臨床が連携したHIVサーベイランスの強化・再編

・地域におけるHIVサーベイランス体制の強化

8.ネットワークの構築と研究成果の共有・還元(川畑・白阪)

- ・「7.検査相談・支援の現場における通常とは異なる病期進行事例(新型HIV)の情報収集と拠点病院での把握」を実現するために、地域のネットワークを構築する。
- ・具体的には、検査相談・支援を行う自治体、NPO・CBO、拠点病院が新型HIV感染疑いを探知した場合に、当研究班に情報提供し、当該感染者・患者のHIV等を調査・研究できるよう研究協力を依頼するネットワークを構築する。
- ・さらに、地域のHIV疫学情報と、基礎から臨床まで本研究の成果を地域で共有し、コミュニティへ還元するための連絡会議を催す。

(研究協力者:府内各自治体、各NPO・CBO、拠点病院、協力診療所医師)

## 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

- 原因がウイルスに起因すると考えられエイズ発症までの期間が短い集団的な感染事例は、世界で初めての発見である。また、セロネガティブHIV-1感染も世界的に稀である。
- 今回の新型変異HIVに感染した患者の通常とは異なる病態が、HIVの性質に規定されるものであるならば、HIV検査体制を見直す貴重な資料となる。
- 他の新型変異HIV出現という健康危機管理の点からも、地方感染症情報センターである地方衛生研究所を中心としてサーベイランス体制の強化・再構築を目指す本研究は重要である。

## 今後の発展性

新型変異HIVに感染していて通常とは異なる病態を示す患者と、同じウイルスに感染しているにも関わらず通常と同じ病態を示す患者の宿主遺伝子を詳細に解析することで、HIVの病態に関わる新たな宿主因子の発見や、ウイルス側因子と宿主因子の新たな相互作用の発見に繋がる可能性がある。

そのことが、新規抗HIV薬の開発や治療法の研究に大きく寄与する可能性が有る。

## 相談・支援に携わる研究協力団体の皆様への依頼

1. 普段の活動において、「通常とは異なる病期進行」を示すHIV感染者・エイズ患者がいないか、気にかけて下さい。

「通常とは異なる病期進行」の例

◇発症が早い例

- ・感染機会からの期間が短いのに発症した。
- ・前回の抗体検査陰性から期間が短いのに発症した。
- ・未成年(あるいは20代前半)なのに発症した、等。

◇抗体上昇が遅い(見られない)例

- ・抗体検査で少し前に陰性だったのに発症した。
- ・即日検査で陰性だったのに、通常検査で陽性と言われた、等。

本人だけでなく、パートナーや友人の方の話にも注意を！

## 相談・支援に携わる研究協力団体の皆様への依頼

2. 「通常とは異なる病期進行」を示す患者・感染者の方から、具体的な内容を聞き取り、本研究の趣旨を説明し、研究への協力を得て下さい。

- ・聞き取りについては、無理のないようにお願いします。
- ・協力の可否にかかわらず、「通常とは異なる病期進行」事例について、研究班へご報告下さい。

※倫理審査承認後、聞き取り内容についてのフォームと研究の説明資料をお渡しします。

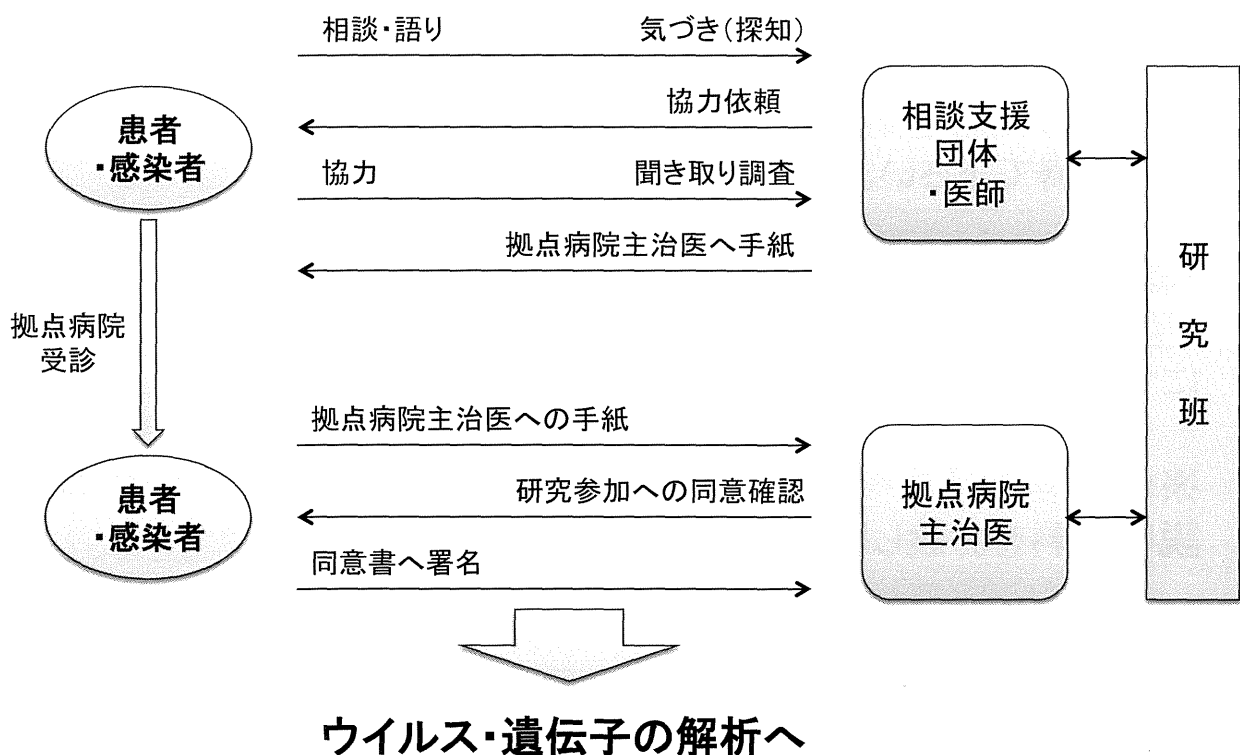
## 相談・支援に携わる研究協力団体の皆様への依頼

3. 「通常とは異なる病期進行」を示す患者・感染者の方へ、拠点病院の主治医に研究に協力する旨を伝える(研究班からの手紙を渡す)様、お願いして下さい。

・研究協力の得られた方について、主治医宛の研究協力・参加申し込みを作成し、主治医に手渡すようお願いして下さい。

※研究協力・参加の申し込み用紙は後日ご用意します。

## 「通常とは異なる病期進行」把握と研究参加への流れ(イメージ)



---

平成 26 年度 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」  
平成 26 年度 研究報告書

発行日 2015 年 3 月 31 日  
発行者 研究代表者 川畑拓也（大阪府立公衆衛生研究所）  
大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課  
〒537-0025 大阪市東成区中道 1-3-69

---

印刷：(株)日興商会

本報告書に掲載された文章および図表には、著作権が発生しております。

利用にあたりご留意ください。

