

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
（分担）研究報告書

エイズ動向解析に関する研究

研究分担者 椎野 禎一郎 国立感染症研究所 感染症疫学センター主任研究官

研究要旨

東海地方のHIV診療の拠点病院であり、感染者の大半が受診している名古屋医療センターにおける新規感染者等数及びエイズ発症者率は、エイズ動向委員会による全国の動向と同様に近年横ばいの傾向にある。一方、名古屋市で過去16年間にわたり実施してきた無料検査会においては、近年新規HIV感染判明者率が減少しており、主にMSMを対象に実施されてきた早期発見のための検査普及啓発が行き届いていない層があることが示唆されている。研究分担者は、日本国内の5000名以上のHIV感染者から採取されたウイルスのpol領域の塩基配列から、国内伝播クラスタを同定し、未知の塩基配列がどのクラスタに属するかを迅速に検索できるデータベースシステムである「Searching Program of HIV Nationwide Cluster by Sequence (SPHNCS)」を開発している。本研究では、名古屋医療センターに2013年～2016年に来院した新規感染者由来のpol配列を、SPHNCSと従来の系統樹作成の両面から解析することで、伝播クラスタを同定した。配列解析に成功した112検体のサブタイプ構成は、CRF01_AEが5検体、subtype Cが3検体、CRF02_AG、CRF07_BC、未知の組換え体がそれぞれ1検体ずつ、subtype Bが101検体であった。Subtype Bの検体は、最尤系統樹上では4つのクラスタと10のペア集団に分かれた。そのうち、一つのクラスタを除く13クラスタ／ペアが、SPHNCS上の伝播クラスタと1対1で対応していた。一方、クラスタを形成しない検体のうち22検体が、SPHNCSにおいて別々の伝播クラスタに由来していた。今回の解析では、2013年以降東海地方には日本全国で流行する様々な伝播クラスタ由来のHIVが並行して感染していることがわかった。また、遺伝学的リンクが密で急速に感染を広げていることが明確な患者群も見いだせた。一方で、全国規模では大きなクラスタのいくつかが検体上で発見できないことは、検査会等で把握できないが無視できない感染者集団が存在することを示唆している。今後の普及啓発の対象としては、急速に伝播を広げた患者群と社会的背景の近い地区集団や、全国的には大きいにもかかわらず、少数しか見いだせない患者の周囲を標的とすべきである。

A. 研究目的

現在の動向調査を基にした、MSMを対象とする検査普及啓発が行き届いていない層に存在する感染者等の情報を収集解析し、今後の普及啓発の対象を明らかにしその手法を提言する。従来の検査普及啓発活動が活発な愛知県及び名古屋市を対象として、名古屋医療センターを受診した新規未治療感染者からpol領域のHIV遺伝子配列を採取し、以前に同定された日本人HIV感染者の大規模伝播クラスタのどこに分布するかを調べることで、検査会等に訪れないが日本国籍若年エイズ未発症MSMの全国的クラスタにあるHIV感染

者や、東海地域で急速に伝播を広げているサブ集団を同定することで、啓発の新たな標的を推定することを目的とする。

B. 研究方法

2013年から16年に名古屋医療センターと名古屋医療センターに薬剤耐性検査を依頼している東海地方の医療機関に来院した、新規HIV感染者の血漿から、RT-PCRとサンガー法を組み合わせた直接シーケンス解析で採取されたpol領域の塩基配列を、サブタイプ指標配列と共にアライメントし、距離行列法および最尤法で系統樹を作成し、統計学

的に有意なクラスタを同定した。薬剤耐性サーベイランスグループが2003年から12年に日本全国の新規感染者に感染しているHIVについて同様の方法で採取したpol領域から3つの系統樹と遺伝的距離の分布から同定された国内伝播クラスタ(TC)のデータベースを、塩基配列の平均塩基置換数で検索できるプログラムを作成し、web上から簡単にアクセスできるシステム”SPHNCS”を開発した。上記の東海地方由来の新規患者のpol配列をSPHNCSに投入し、既存のTCのいずれに所属するかを決定するとともに、新規患者同士で近縁な伝播ネットワークを形成するものがないかどうか調べた。

C. 研究結果

2013年～16年の新規患者でPol領域の配列が得られたものは、今年度は112検体であった。Pol領域配列から推測されるサブタイプは、CRF01_AEが5検体、subtype Cが3検体、CRF02_AG, CRF07_BC, 未知の組換え体がそれぞれ1検体ずつで、残りの101検体はsubtype Bであった。Subtype Bの配列で最尤法による系統樹解析を行ったところ、35検体が4つのクラスタと10のペアに分かれており、残りの66検体は遺伝的に近縁の配列を持たない単独検体(singleton)であった。101検体からの配列すべてを、SPHNCSに投入し、既存のTCへの所属の有無を調べたところ、一つのクラスタを除く13クラスタ/ペアが、SPHNCS上のTCと1対1で対応していた。一方、singletonの検体のうち22検体は、SPHNCSにおいて別々のTCに所属することがわかった。クラスタを形成する検体のうち、CL4と名付けたもの(全国的なTCではTC001に所属する)は、お互いの遺伝的関係が極めて近く、伝播ネットワーク上の近隣関係にあることがSPHNCSの解析結果からわかった。また、全国的なTCのうち50以上の患者を内包する巨大なTCのうち、TC005, 006, 007, 009, 013, 014 (ID番号は同定当時のクラスタサイズ順)は、今回の患者からは見いだされなかった。

(倫理面への配慮)

臨床試料の提供を受ける場合には、研究目的やその為に必要な事項について、平易な言葉と文書によって提供者に説明し、書面でインフォームドコンセントを得ている。検体情報の保存・使用にあたっては匿名化を行い、万が一の情報漏洩の事態においても個人情報の流出は起こりえないようにした。ヒトを対象とする医学研究に関する倫理指針(平成26年12月22日統合公布)で定めた倫理規定等を遵守するとともに、国立感染症研究所および名古屋医療センターの倫理委員会の承認を得た研究班の臨床研究計画書に基づいて研究を遂行した。

D. 考察

Pol領域の塩基配列をSPHNCSに投入したところ、2013年以降東海地方には日本全国で流行する様々な伝播クラスタ由来のHIVが並行して感染していることがわかった。一方で、全国規模では大きなクラスタのいくつかは検体上で発見できないこともわかった。過去の疫学的調査で、これらの巨大な伝播クラスタは、例外なくすべての大都市圏で伝播し続けているうえに、ウイルスの地域間の交換も生じていることが明らかたため、巨大な伝播クラスタのいくつかは検査会等で把握できないが無視できない感染者集団に伝播していることが示唆される。SPHNCSはまた、遺伝的に近縁で急速に感染を広げている患者のクラスタを見つけ出した。SPHNCSは、臨床現場でも比較的手に入れやすいpol領域の塩基配列を用いて迅速に解析を行えるため、こうした急速に感染を広げる患者集団の把握は、臨床現場では比較的容易になると考えられる。こうした、急速に伝播を広げた患者群や、全国的には大きいにもかかわらず少数しか見いだせない患者の周囲には、未検査かつ検査への啓発が不十分な新規感染者が多く存在することが推測され、これらを標的とした啓発活動が検査検出率の向上に寄与することが期待できる。