

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

梅毒感染が MSM 以外でも拡大している証拠を得るための梅毒遺伝子タイピング研究

研究分担者 小島洋子 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 主任研究員  
研究分担者 森 治代 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 総括研究員  
研究分担者 駒野 淳 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床検査科長  
研究分担者 本村和嗣 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 ウイルス課 課長  
研究協力者 古林敬一 そねざき古林診療所 所長  
研究代表者 川畑拓也 地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 主幹研究員

研究要旨

ゲイ・バイセクシュアル男性における HIV 対策にこれまで力を注いできた自治体から、広く成人男女の住民が受診する健診において HIV・梅毒検査の受検勧奨を自治体が推進するには、梅毒が men who have sex with men (MSM) 等同性愛者以外に、成人人口の大部分を占める異性愛者の男女にも感染拡大していることを裏付けるエビデンスが必要だと要望された。そこで、大阪府内で 2013 年 9 月より 2017 年 8 月まで採取した梅毒トレポネーマについて遺伝子型別（遺伝子タイピング）を行い、梅毒の流行状況を遺伝子疫学的に検討した。

その結果、異性愛者の男女で流行している梅毒トレポネーマの遺伝子型と MSM で流行している梅毒トレポネーマの遺伝子型は、その傾向に差があることが明らかとなった (J Clin Microbiol. 2019 Vol. 57(1), doi:10.1128/JCM.01148-18.)。

A. 研究目的

当研究班の研究目的の一つとして、研究成果を自治体に還元し、感染症法に基づく「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針」に定められる「職域検診 HIV・性感染症検査モデル事業」を普及させることがある。対象となる自治体（いわゆるエイズ対策における重点都道府県、政令市等）の中には、ゲイ・バイセクシュアル男性に対する HIV 対策にこれまで力を注いできた自治体が少なくない。そうした自治体の中には、検診の機会を利用して HIV 検査・梅毒検査を勧めることは、ゲイ・バイセクシュアル男性といったいわゆる個別施策層を対象としたエイズ対策から、広く一般住民を対象とした施策への転換と捉える自治体が存在した。そうした自治体の中には、一般住民が受診する健診における HIV・梅毒検査の受検勧奨を自治体が推進していくために、梅毒がゲイ・バイセクシュアル男性以外にも広く感染拡大していることを裏付けるエビデンスを要望する自治体が存在した。

そこで我々は、梅毒の流行状況を調査する目的で、我々が 2013 年 9 月より 2017 年 8 月まで採取した梅毒トレポネーマの遺伝子型別を行った。

B. 研究方法

本研究では、大阪府内の梅毒疑い症例患者から採取した病変部の滲出液から DNA を抽出し、梅毒トレポネーマ (TP) の遺伝子解析を行った。解析方法には、世界的に用いられている梅毒遺伝子の *arp*, *tprE*, *tprG*, *tprJ*, *tp0548* を指標に用いた Enhanced CDC -typing (ECDCT) 法と、*tp0136*, *tp0548*, 23S rRNA の塩基配列を指標にした Sequencing-based Molecular Typing (SBMT) 法の両方を実施した。

（倫理面の配慮）

本研究は地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した（申請番号：0810-05-4、1802-077）。

C. 研究結果

梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum* subsp. *pallidum*) は大きく SS14 系統と Nichols 系統に分かれるが、本研究では SS14 系統は 31 例 (86.1%)、Nichols 系統は 1 例 (2.8%) と世界的流行の傾向の中で中国やアメリカと同様の比率であった。また、梅毒と診断された内の 2 例の病原体が、国内でこれまで報告が無い、風土病性トレポネーマ症の病原体である TEN (*Treponema pallidum* subsp. *endemicum*) である事が分かった。また、ECDCT

法では25例が遺伝子型14d/f(男性14例、女性11例)、SBMT法では遺伝子型SSR8が26例(男性16例、女性10例)とそれぞれ最多であった。近年、世界的にはSS14系統の約90%、Nichols系統の約25%にマクロライド系抗生物質の耐性変異といわれている23S rRNAのA2058G変異がみついているが、今回の結果では、SS14系統の90.3%にこの変異がみつかった。Nichols系統は症例が1例であるが耐性変異はなかった。また、TENでは2例中2例(100%)で耐性変異がみつかった。

ECDCT法とSBMT法を合わせて解析した結果では、感染経路が異性間性的接触の検体では、14d/f-SSR8の遺伝子型のTPAが78.6%と多くを占めており、特に女性の検体の90.9%がこの遺伝子型であった。一方、同性間性的接触の検体ではこの遺伝子型のTPAは1例も認められず、それ以外の多様な遺伝子型が検出された。

#### D. 考察

現在の世界的な梅毒トレポネーマの流行において、いくつかの国では、異性間での流行に先行して同性間での流行が観察・報告されている。日本においても、川崎や東京、大阪などでも同様のことが観察されている。このことから、先にゲイ・バイセクシャル男性で流行した梅毒トレポネーマが、異性愛者の集団に漏れ出し、流行が拡大したという考え方もある。しかしながら、大阪において採取した限られた数の検体の解析ではあるが、今回の我々の解析結果では、先に同性間性的接触で流行した梅毒トレポネーマと、後から異性愛者の男女で流行した梅毒トレポネーマでは、遺伝子型の傾向が異なることが観察された。このことは、同性間で感染が拡大した梅毒トレポネーマが異性愛者の男女へ感染が拡大した訳では無いことを示唆している。

本研究の目的は、異性愛者の男女で梅毒が感染拡大していることを証明することであったが、大阪においては世界的に感染が拡大しているSS14系統の梅毒トレポネーマが、異性愛者の男女の間で流行している事を明らかにした。さらに同性間性的接触と異性間性的接触では流行している梅毒トレポネーマに差があることも明らかにした。我々の報文に続き国立感染症研究所の金井らも、ECDCT法と23S rRNA遺伝子の耐性変異の解析の結果、我々の結果と同様の傾向が観察されたことを報告しており(J Clin Microbiol. 2019 Vol. 57(1), doi:10.1128/JCM.01167-18.) 我々の報文の確度は高いと考えられる。

#### E. 結論

大阪地域の異性間性的接触で流行している梅毒トレポネーマは、男性同性間の性的接触で流行している梅毒トレポネーマとは異なるタイプ(遺伝子型)であることを明らかにした。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kojima Y, Furubayashi K, Kawahata T, Mori H, Komano J. Circulation of Distinct *Treponema pallidum* Strains in Individuals with Heterosexual Orientation and Men Who Have Sex with Men. *J Clin Microbiol.* 2019 Jan 2;57(1). pii: e01148-18. doi:10.1128/JCM.01148-18. Print 2019 Jan. PubMed PMID: 30381419; PubMed Central PMCID: PMC6322452.
2. Makiko Kondo, Koji Sudo, Takako Sano, Takuya Kawahata, Ichiro Itoda, Shinya Iwamuro, Yukihiro Yoshimura, Natsuo Tachikawa, Yoko Kojima, Haruyo Mori, Shingo Kato. Comparative evaluation of the Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay and the HIV-1 and HIV-2 Western blots in the Japanese population. *PLoS One* 13(10):e0198924
3. Urano E, Miyauchi K, Kojima Y, Hamatake M, Ablan SD, Fudo S, Freed EO, Hoshino T, Komano J. A Triazinone Derivative inhibits HIV-1 Replication by Interfering with Reverse Transcriptase Activity. *ChemMedChem.* 2016, 11(20), 2320-2326.
4. 古林敬一、小島洋子、川畑拓也、RPR陰性の第1期梅毒、日本性感染症学会誌、Vol.29, No.1 141-142 2018
5. Junko Hattori, Teiichiro Shiino, Hiroyuki Gatanaga, Haruyo Mori, Rumi Minami, Kazue Uchida, Kenji Sadamasu, Makiko Kondo, Wataru Sugiura. Characteristics of Transmitted Drug-Resistant HIV-1 in Recently Infected Treatment-Naïve Patients in Japan. *JAIDS.* 2016. 71:367-373.
6. Kurata T, Uchino K, Hotta C, Ogura A, Miyoshi T, Ogawa T, Kanbayashi D, Tanaka T, Yumisashi T, Komano J. Clinical value of enzyme immunoassay that detects rubella-specific immunoglobulin M

- immediately after disease onset. *Microbiol Immunol.* 2019 Jan;63(1):32-35. doi: 10.1111/1348-0421.12664. PubMed PMID:30549103.
7. Sakon N, Sadamasu K, Shinkai T, Hamajima Y, Yoshitomi H, Matsushima Y, Takada R, Terasoma F, Nakamura A, Komano J, Nagasawa K, Shimizu H, Katayama K, Kimura H. Foodborne Outbreaks Caused by Human Norovirus GII.P17-GII.17-Contaminated Nori, Japan, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018 May;24(5):920-923. doi:10.3201/eid2405.171733. PubMed PMID: 29664371; PubMed Central PMCID: PMC5938760.
  8. Kariya N, Sakon N, Komano J, Tomono K, Iso H. Current prevention and control of health care-associated infections in long-term care facilities for the elderly in Japan. *J Infect Chemother.* 2018 May;24(5):347-352. doi:10.1016/j.jiac.2017.12.004. Epub 2018 Jan 11. PubMed PMID: 29336918.
  9. 下坂 馨歩, 浅香 敏之, 今村 淳治, 横幕 能行, 片山 雅夫, 川崎 朋範, 下坂 寿希, 亀井 克彦, 矢田 啓二, 駒野 淳. ベトナム人 HIV 陽性者から分離された *Talaromyces marneffeii* によるマルネツフェイ型ペニシリウム症の 1 例. *Med Mycol J.* 60(1), 15-20, 2019
  10. Koji Yahara, Shu-ichi Nakayama, Ken Shimuta, Ken-ichi Lee, Masatomo Morita, Takuya Kawahata, Toshiro Kuroki, Yuko Watanabe, Hitomi Ohya, Mitsuru Yasuda, Takashi Deguchi, Xavier Didelot, Makoto Ohnishi. Genomic surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* to investigate the distribution and evolution of antimicrobial resistance determinants and lineages. *Microbial Genomics* 2018 Aug;4(8). DOI 10.1099/mgen.0.000205. PMID: 30063202
2. 学会発表
1. 川畑拓也、小島洋子、森 治代、本村和嗣、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、福武勝幸、健診センター・人間ドックにおける HIV 検査の現状に関するアンケート調査結果、第 32 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018
  2. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、駒野 淳、HIV 陽性者における HBV および梅毒トレポネーマの感染実態、第 32 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018
  3. 川畑拓也、小島洋子、古林敬一、口腔・咽頭検体の梅毒トレポネーマ遺伝子 PCR において梅毒陽性と誤認しかけた事例、第 7 回日本性感染症学会関西支部総会、大阪、2018
  4. 川畑拓也、小島洋子、古林敬一、モバイルリアルタイム PCR 装置 (PCR1100) を用いた梅毒トレポネーマ PCR 法の構築、第 31 回日本性感染症学会学術大会、東京、2018
  5. 川畑拓也、小島洋子、森 治代、井戸田一朗、近藤真規子、佐野貴子、貞升健志、長島真美、高田 昇、加藤真吾、須藤弘二、今村顕史、エビデンスに基づいた専門職向け HIV 検査 Q&A 集の作成、第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018
  6. 小島洋子、川畑拓也、森 治代、本村和嗣、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、福武勝幸、職域での健診機会を利用した健診センター・人間ドック施設における HIV 検査の現状調査、第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018
  7. 近藤真規子、佐野貴子、長島真美、貞升健志、川畑拓也、加藤真吾、今村顕史、全国地方衛生研究所における HIV 検査実施状況、第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018
  8. 貞升健志、長島真美、北村有里恵、熊谷遼太、根岸あかね、新開敬行、松岡佐織、川畑拓也、近藤真規子、今村顕史、全国の地方衛生研究所を対象とした HIV 検査精度管理の実施、第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018
  9. 土屋菜歩、佐野貴子、近藤真規子、堅多敦子、石丸雄二、城所敏英、カエベタ亜矢、川畑拓也、貞升健志、須藤弘二、加藤真吾、大木幸子、今井光信、今村顕史、保健所・検査所における HIV 検査・相談実施状況および陽性率に関するアンケート調査、第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018
  10. 土屋菜歩、佐野貴子、近藤真規子、堅多敦子、石丸雄二、城所敏英、カエベタ亜矢、川畑拓也、貞升健志、須藤弘二、加藤真吾、大木幸子、今井光信、今村顕史、保健所・検査所における梅毒検査実施状況および陽性率に関するアンケート調査、第 32 回日本エイズ学会学術集会、大阪、2018

11. 齊藤孝子、松浦基夫、川畑拓也、森 治代、小島洋子、HIV 急性感染における HIVAg/Ab の発光強度と HIV-1 RNA 定量の乖離について、第 32 回日本エイズ学会 学術集会、大阪、2018

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし