

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 国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部長

研究要旨

既知の伝播クラスタ(TC)データベースを新規患者の塩基配列で検索できるプログラム“SPHNCS”を用いて、2003年から21年上半期に東海地方の医療機関に来院した新規HIV感染者による、国内伝播クラスタ(dTC)の同定を行った。東海地方では、2017年以降に3つのdTCが若年層を中心に急速に増加したが、2020-2021年はCOVID-19感染拡大の影響でこれらの増加が鈍り、孤発例の報告が多い等パンデミック下でのHIV流行や検査動機に質的变化が起きている可能性が示唆された。アウトブレイクや検査で捕捉されていない感染者を含む可能性のあるdTCが継続的に観察され、これらが東海地方hard-to-reach層を形成していることが示唆された。これらのdTC情報を同研究班の臨床・社会研究者に還元し、GIS解析や社会学的調査との関連性を調査できれば、アウトブレイクやhard-to-reachのリスク因子について解析が可能となり、感染者の特徴の理解を通じて、行政の対策に寄与することが期待できる。

A. 研究目的

エイズ動向委員会やエイズ対策政策研究事業による過去の報告は、検査普及啓発が行き届いていない集団の存在が我が国のエイズ対策の大きな問題となっていることを示唆している。検査のhard-to-reach層にいる感染者等の詳細な動向を解析することで、今後の普及啓発の対象を明らかにしてその手法を対象地域の地方自治体に提言するため、従来の検査普及啓発活動が活発な愛知県及び名古屋市において、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感染者の国内伝播クラスタ(dTC)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HIV感染者や東海地方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

2003年から21年上半期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感染者から採取されたウイルスのpol領域(HXB2:2253-3260)の塩基配列から、HIV薬剤耐性班で解析したdTC同定ツールSPHNCSを用いてdTCを同定した。2016年～19

年の東海地方由来の新規感染者の動向が注目されるdTCについて、その性状の詳細分析、時間系統樹の推定と臨床へのデータ還元を行った。

（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。

C. 研究結果

2017年～21年上半期の東海地方由来の新規患者において、pol領域の配列が得られたサブタイプB感染者は、367名であった。SPHNCSによる解析によって、東海地方の当該年度間のHIV伝播はdTCのいずれかに所属する271例と96例の孤発例に分かれていることが示された。この時期の東海地方の伝

播クラスタは、2017-19年のパンデミック以前と2020年以降で大きく異なっていた。前期には、巨大dTCの一つTC003のサブクラスタ（東海バルジ）やTC002の九州サブクラスタの移入例、TC098のアウトブレイク、TC027とTC165などのネットワーク構造から東海地方に検査で捕捉されていない感染者が存在する可能性が示唆されるdTCが多く見出された。後期には、アウトブレイクはTC316等で観察できたものの、TC003の東海バルジではほとんど報告例が観察できなくなった。孤発例の報告は、前期が36例に対して後期では60例と大幅に増えており、パンデミック化で東海地方の流行や検査動機に質的な変化が起きている可能性が示唆された。一方、TC027とTC165ではそのネットワーク構造から東海地方に検査で捕捉されていない感染者が存在する可能性が示唆された

#### （考察）

伝播クラスタ同定システムSPHNCSは、東海地方で急速に感染を広げている感染者やhard-to-reach層を検出できる可能性がある。2019年までの東海地方で急速な拡大が観察された3つのdTCは、いずれも30歳台以下の若年層を中心に構成されており、東海地方のMSMの若年層にHIV-1が急速に広がるグループが未だに存在することを示唆した。一方で、これまで拡大していたサブクラスタの報告例がパンデミック下で突如として減少した背景には、特定の層またはグループにおいてこの状況下で検査動機の変化が生じている可能性があるかもしれない。パンデミック下ではまた、多くの症例が孤発例として検出されているが、今後これらがクラスタ化するかが注目されるとともに、これらがhard-to-reach層を形成する可能性に興味を引かれる。アウトブレイクの観察は、コロナ禍で脆弱になった検査体制の中でも検査を提供することで早期の感染拡大を検出できる可能性を示している。また、捕捉されていない感染者の示唆されたdTCもhard-to-reach層の同定に重要かもしれない。これらの情報を同研究班の臨床・社会研究者に還元し、GIS解析や社会学的調査との関連性を調査できれば、行政の検査のターゲティングに十分に寄与できる。

#### D. 健康危険情報

#### E. 研究発表

##### 1. 雑誌

- 1) Otani M., Shiino T., Kondo M., Hachiya A., Nishizawa M., Kikuchi T., Matano T.. Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *International Journal of Infectious Diseases*. S1201-9712(21)00469-0. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.066. 2021
- 2) Shiino T., Hachiya A., Hattori J.,

Sugiura W, Yoshimura K. Nation-wide viral sequence analysis of HIV-1 subtype B epidemic in 2003-2012 revealed a contribution of men who have sex with men to the transmission cluster formation and growth in Japan. *Front. Reprod. Health* doi: 10.3389/frph.2020.531212. 2020

- 3) EY, Abana CZ, Duker EO, Nii-Trebi NI, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Human Leukocyte Antigen-Associated HIV-1 CRF02\_AG gag and vif Polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis*. 2019 Nov 21;72(6):374-380. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.201. Epub 2019 Jun 28. 1016/j.micinf.2018.10.001. 2018

- 4) Takahashi N, Matsuoka S, Thi Minh TT, Ba HP, Naruse TK, Kimura A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Nguyen Thi LA. Human leukocyte antigen-associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes Infect*. 2018 Oct 29 pii: S1286-4579(18)30163-1. doi: 10.

- 5) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yamamoto H, Ishii H, Matsuoka S, Shiino T, Sato H, Mizuta H, Sakawaki H, Miura T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. In vivo virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog* 13(9): e1006638. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006638> 2017

- 5) Fujino M, Sato H, Okamura T, Uda A, Takeda S, Ahmed N, Shichino S, Shiino T, Saito Y, Watanabe S, Sugimoto C, Kuroda MJ, Ato M, Nagai Y, Izumo S, Matsushima K, Miyazawa M, Ansari AA, Villinger F, Mori K. Simian Immunodeficiency Virus Targeting of CXCR3+ CD4+ T Cells in Secondary Lymphoid Organs Is Associated with Robust CXCL10 Expression in Monocyte/Macrophage Subsets. *J Virol*. 2017 Jun 9; 91(13). pii: e00439-17. doi: 10.1128/JVI.00439-17. 2017

#### 2. 学会発表

##### 海外

1. T. Shiino, A. Hachiya, M. Nagashima, K. Sadamasu, M. Otani, M. Koga, A. Kamisato, K. Yoshimura, T. Kikuchi, on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Temporal analysis of HIV sequence among the Japanese population revealed transmission clusters that do not have access to the successful preventive measures which were implemented in Japan. 23rd International AIDS Conference, July 6-10, 2020, San Francisco, USA

2. T. Shiino, A. Hachiya, M. Imanishi, N. Kaneko, Y. Iwatani, N. Yokomaku, C. Hashiba, R. Minami, A. Nakamura, K. Yoshimura, T. Kikuchi on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Detecting outbreak cases in men who have sex with men of a specific age group in Japan by the Search Program of HIV Nationwide Cluster using Sequence (SPHNCS). 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), 21-24 July 2019, Centro Citibaname x, Mexico City, Mexico 2019
3. T. Shiino, M. Takeyama, M. Ishihara, R. Minami, A. Hachiya, Y. Yokomaku, W. Sugiura, K. Yoshimura, The Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. A web-based searching program for nationwide HIV transmission clusters efficiently detected local HIV transmission in the MSM group in Japan. 22nd International AIDS Conference, July 23-27, 2018. RAI Amsterdam Convention Centre, Amsterdam, Netherlands 2018
4. T. Shiino, M. Matsuda, A. Hachiya, W. Sugiura, Y. Yokomaku, Y. Iwatani, K. Yoshimura, The Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Transmission cluster-specific pattern of adaptive evolution of the HIV-1 envelope gp120 protein sequence in a Japanese MSM population. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), 23-26 July 2017 | Palais des Congrès, Paris, France 2017

#### 国内

1. ○椎野禎一郎, 日本におけるHIV伝播ネットワークの動向と予防介入の可能性. 第35回日本エイズ学会学術集会総会. 2021年11月. 東京
2. ○椎野禎一郎, 大谷眞智子, 中村麻子, 南 留美, 今橋真弓, 吉村和久, 菊地 正, 日本薬剤耐性HIV調査研究グループ. 国内HIV-1 伝播クラスター動向 (SPHNCS 分析) 年報 - 2020 年. 第35回日本エイズ学会学術集会総会. 2021年11月. 東京
3. ○椎野禎一郎, 基礎分野におけるエイズ予防指針の課題: HIVゲノム・ヒトゲノムの研究のHIV予防への応用の有用性とその課題. 第34回日本エイズ学会学術集会総会. 2020年11月. 千葉
4. ○椎野禎一郎, 中村麻子, 南 留美, 蜂谷敦子, 大谷眞智子, 吉村和久, 菊地正, 日本薬剤耐性HIV調査研究グループ. 国内伝播クラスター検索プログラム"SPHNCS"による2017-18シーズンのサブタイプBの流行状況. 第34回日本エイズ学会学術集会総会. 2020年11月. 千葉
5. 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 近藤真規子, 蜂谷敦子, 菊地 正, 俣野哲朗. サブタイプCRF01\_AEにおける国内伝播クラスターの2011年から16年の動向. 第33回日本エイズ学会学術集会総会. 2019年11月. 熊本

6. ○椎野禎一郎. 分子情報による伝播クラスター解析から見た我が国の HIV 予防対策の光と影. 第33回日本エイズ学会学術集会総会. 2019年11月. 熊本
7. ○椎野禎一郎, 大谷眞智子, 蜂谷敦子, 吉村和久, 菊地 正. 国内伝播クラスターの検索プログラムの開発3: 勢いを弱めた主要伝播クラスター. 第33回日本エイズ学会学術集会総会. 2019年11月. 熊本
8. ○椎野禎一郎, 健山正男, 石原美紀, 南 留美, 蜂谷敦子, 横幕能行, 吉田 繁, 近藤真規子, 貞升健志, 古賀道子, 森 治代, 杉浦 互, 吉村和久. 国内伝播クラスターの検索プログラムの開発1: 未知の塩基配列の所属する伝播クラスターの解析力の検証. 第31回日本エイズ学会学術集会総会. 2017年11月. 東京 2017

#### F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

6. 特許取得
7. 実用新案登録
8. その他