

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
（総合）研究報告書

エイズ動向解析に関する研究：遺伝子から推定した伝播クラスタを基盤としたHIV感染者/エイズ患者の動向及びHIV流行動態の解析

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

既知の国内伝播クラスタ (dTC) 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。2018年には、東海地方の新規陽性者が所属するdTCとしてTC3が目立っており、そこに所属する感染者は、殆どが30歳未満の男性、MSMであった。2019年はTC003に加えて、2017年以降に急速に増加している3つのdTCと、検査で捕捉されていない感染者の存在が示唆される2つのdTCが見出された。また、検査で捕捉されていない感染者を含む可能性のあるdTCが検出でき、東海地方のhard-to-reach層がこの伝播クラスタに関連する個別施策層に存在していることを示唆していた。2020-2021年はCOVID-19感染拡大の影響でこれらのdTC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～21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）

臨床試料の提供に際しては、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た。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が起らないようにした。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）の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き研究を遂行した。

### C. 研究結果

2013年から当該研究機関に東海地方からPol領域(HXB2:2253-3260)の配列が得られたものは、2016年迄が363名、17~19年は251名、20~21年が367名であった。これらの感染者由来のHIV塩基配列と採血日・年齢・性別・想定感染経路をSPHNCSに順次投入し、dTCの同定と入力データの登録を行った。2016年迄の258/327検体は、いずれかのTCに所属していた。そのうち36検体は新規同定のTCに、222検体は既知のTCに所属していた。50名の患者は、MSMを主な感染経路とするTC3に所属していた。TC3に同定された配列のいくつかは、SPHNCS解析において遺伝的距離が互いに近いことがわかったため、「東海バルジ」と命名して注目した。TC3の201本の塩基配列と、近縁の57本の外国由来リファレンスについて時間系統樹解析を行った結果、数年の間に20名以上の東海地方の初診患者に伝播を広げた微小クラスタの存在が判明した。そこに所属する感染者は、殆どが30歳未満の男性であり、MSMが多かった。2017年~19年のHIV伝播は延べ67個のdTCと36名の孤発例に分かれていることが示された。TC3の東海バルジは引き続き検出がつづき、TC2の九州サブクラスタの移入例、アウトブレイクが示唆されるTC98が見いだされた。一方、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TC27とTC165でも検出された。2020年~21年の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、TC3の東海バルジやTC2の九州サブクラスタの移入例、TC98のアウトブレイク、TC27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、東海バルジで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、TC27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。

### D. 考察

薬剤耐性班で開発している伝播クラスタ同定システムSPHNCSは、東海地方で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があることを発見した。2019年までに見いだされたクラスタは、20歳以下の若年層に偏っており、MSMの若年層ネットワークにHIV-1が急速に広がったことを捉えたものである。一方、2019年には、東海地方のhard-to-

reach層の存在を示す2つのdTCと、急速な拡大(アウトブレイク)が観察された3つのdTCが検出できた。アウトブレイクは、やはり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。コロナ禍が始まった2020年からは、これまで拡大していたサブクラスタの報告例が突如として減少し、代わりに孤発例やこれまで検出できなかったdTCの拡大が観察された。その背景には、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否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。

### E. 結論

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。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。2019年までの東海地方で急速な拡大が観察された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。コロナ禍を含めてアウトブレイクが観察できていることから、脆弱化し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は高い。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ットニングに十分に寄与できる。

### F. 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) OT. 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) OT. 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 Nation-wide Cluster using Sequence (SPHNCS). 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), 21-24 July 2019, Centro Citibanamex, Mexico City, Mexico 2019

3) OT. 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) OT. 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 a 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他