

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

エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究：基礎分野の課題

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

本研究は、改訂されたエイズ予防指針に基づき、陽性者を取り巻く課題に対する各種施策の効果を評価し、基礎研究分野の課題抽出を行い、次期改訂のための科学的根拠の探索を行うことを目的とする。2020年の我が国のHIV-1伝播クラスタは、コロナ禍の影響を受けてこれまでとは違う傾向を見せた。拡大していた大きなクラスタの検出例の減少は、検査でとらえきれていない例の存在を危惧させた一方で、地域によってはアウトブレイク例やlate presenterの多いクラスタでの新規検出例が見いだされており、地域による差異が大きいことが示唆された。Late presenterの多いクラスタの特徴を、迅速なネットワーク解析のみで見いだせたことは、今後の予防対象の中心であるにもかかわらずNGO等による把握が困難なhard-to-reach層を見出す鍵となる。こうした層へ検査機会をどのように提供するかについて、マーケティング手法を応用して手がかりを得るための研究手法を検討した。

### A. 研究目的

わが国のエイズ対策の要である後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針（エイズ予防指針）は、平成30年1月にHIV/AIDS領域の世界的進歩に対応した改定が行なわれた。これまでの本研究の取り組みによって、改訂予防指針の中でも優先順位が高い課題として、

- 1) 早期診断治療のための仕組み作り
- 2) エイズ発症例を含むLate Presenterに対する対策
- 3) PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の普及

の3課題があることがわかった。陽性者を取り巻く課題を基礎研究の分野から検討するため、本研究ではこのうち2)のLate Presenterと早期診断できた症例にどのような差異があるかを把握し、1)の早期診断に資する「マーケティング戦略」を打ち立てることを目的とする。本年度は、発症して見つかった症例がどのような属性を持っているかを検討するため、HIV薬剤耐性動向班で解析した伝播クラスタの再解析を行い、2)の層が集積する伝播クラスタを塩基配列から推定できるかどうかを検討する。また、クラスタの背景にあるMSM集団の実際の行動様式やグループ化傾向を知るための、新たな研究手法を開発する。

### B. 研究方法

AMED HIV薬剤耐性動向班で解析中の2019～20年の塩基配列データを加えた我が国の現在のHIV伝播クラスタ情報を取得し、ネットワーク解析を行った。この期間にある地域で急速に増加したクラス

タ（アウトブレイク例）と、ネットワークの特徴から未受検感染者を含むと考えられるクラスタ（late presenter例）を抽出し、ベイズ推定法による時間系統樹を推定した。コロナ禍でも地方のHIV検査でアウトブレイクとして検出できた層と、late presenterとなった層の違いを明らかにするため、検査を「当事者への商品提供」と捉えなおし、発症まで検査を受けなかった心理的特徴をマーケティング的手法で検討するための研究を計画し、その基盤を構築した。

（倫理面への配慮）

伝播クラスタ解析にあたっては、完全に匿名化された患者背景情報を用い、一部の直接伝播の蓋然性が高い検体対に関しては、個別解析の対象から外した。NGOへのヒアリングに際しては、事前に伝播クラスタ解析を実施中であること、その結果、解析は匿名化されたデータのみを行っており、実際の感染者およびグループの現状は不明であることを説明したうえで、今後の協力に同意するかを臨床研究に際しては、ヒトを対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針（令和3年7月1日公布）で定めた倫理規定等を遵守した研究計画書を作成し、国立感染症研究所および熊本大学の倫理委員会の承認を得ることを目標とした。

### C. 研究結果

国内の伝播クラスタに、近年報告者の蓄積が観察されるサブクラスタと、2013年以降に孤発例から新たに発生した伝播クラスタの、各々の構成症例の背景と伝播の推定発生時間を解析したところ、2000年代初頭にすでに感染し2013年以降に診断

されたケースと、2010 年前後に一気に感染を広げたケースの 2 つに大別できることがわかった。前者は中高年の、後者は若年層の症例が多かった。この結果について、NGO のスタッフ・当事者に MSM のグルーピングの状況についてのヒアリングを行った結果、近年多様化が著しく把握の困難な層が多数存在すること、特に中年以上で小さなグループに引きこもりがちな層と、若年層で従来のコミュニティとの交流が難しい層がいることがわかった。そのため、引きこもりがちで MSM コミュニティとも交流を持たないこうしたグループへの検査の「売り込み」を考えるため、医療機関を通じて感染者に HIV とは関係ない話題について質問をして回答を得たうえで、その回答を AI で解析することで、感染から検査までの時間と関連する回答文中の因子を探るマーケティング研究を企画した。具体的には、過去 5 年以内に HIV 検査陽性で当該医療機関に来診し、現在も継続して診療が続けられている感染者に対して、再診時または初診時に検査機会・検査動機・検査前に持っていた HIV に対する印象等の HIV に関する質問と共に、本人の嗜好性等に関するいくつかの一般的事項に対する感染者の長文の回答をそのまま文章化し、そこに現れた語彙の関連誠意を AI 手法で解析するための方法を開発した。さらに、研究倫理委員会の承認を得るための研究計画書と、患者への十分な合意を取るための患者説明書を作成した。また、被検者の長文テキストを得るために音声入力された被検者の回答をテキストデータ化するための AI 文字起こしツールの誤変換の検証を行った。

#### D. 考察

ウイルス遺伝子配列による伝播クラスタ解析は、コロナ禍の新規未治療診断者の HIV 伝播動向に質的な変化があったことを示唆した。定常的に感染伝播を検出できていた大きなクラスタの減衰は、コロナ禍における検査の脆弱さによってクラスタ感染が検出できなくなっている可能性を示唆する。クラスタの増加が検出できた地域にばらつきがあることは、検査体制が打撃を受けた地域と持ちこたえている地域があることを反映している可能性がある。一方、従来から中高年が主流となる層において検査行動が促進されず病状が進行してから感染が発覚するケースが多いことはわかっていたが、今回ネットワークの構造解析を行うことでこうした層が集積すると思われる 2 つの伝播クラスタを同定した。これらの伝播クラスタは、コロナ禍でも新規感染者を生んでいることが示唆され、こうした hard-to-reach 層が実際にもつ特徴や必要な対策の方向性を調査する必要性をさらに示した。彼らの検査忌避行動の本質は、啓発の不備というよりスティグマの克服や無関心にあることが過去の研究で示されているが、実際に彼らを検査に誘導

するために必要な情報は得られていない。今回計画書が作成された HIV 感染者へのフリーテキストによるマーケティング調査研究は、「正しい知識の普及・啓発」や「検査勧奨」が届かないとされてきた人々を理解し、早期診断・早期治療開始を可能にする施策の立案につなげるための一つのアプローチである。情報が近くにありながら、検査行動につながらない根本的な問題、特に心の問題を明らかにし、検査行動に向けた心理的支援などの可能性を探ることができれば、学術的のみならず社会的な意義は極めて大きいと考える。

#### E. 結論

HIV 薬剤耐性動向班で解析した伝播クラスタの再解析によって、中高年を中心に検査が遅れがちな層が集積する 2 つの伝播クラスタを同定した。コロナ禍において、検査体制が脆弱化する中、これらの伝播クラスタは新規感染者を生みつけていることが示唆され、こうした hard-to-reach 層が実際にもつ特徴や必要な対策の方向性を調査する必要性が示された。こうした層を検査に誘導するために必要な情報を得るため、次年度にフリーテキストによるマーケティング調査研究を行うべく、研究計画書を作成した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Adusei-Poku M.A., Matsuoka S., Bonney E.Y., Abana C.Z., Duker E.O., Nii-Trebi N. I., Ofori S.B., Mizutani T., Ishizaka A., Shiino T., Kawana-Tachikawa A., Ishikawa K., Ampofo W.K., 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.
- 2) Shiino T., Hachiya A., Hattori J., Sugiera 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) 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)004 69-0. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.066. 2021.

## 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 Citibanamex, Mexico City, Mexico 2019

3. Otani M, Shiino T, Hachiya A., Yoshimura K, Kikuchi T, Matano T on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. The Changing Transmission Dynamics of HIV-1 CRF01\_AE in Japan: Increased presence of Men who have Sex with Men (MSM). 4th HIV Research for Prevention Conference (HIVR4P). 27. Jan - 4. Feb 2021. Virtual.

### 国内

- 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. 第33回日本エイズ学会学術集会総会. 2019年11月. 熊本
- 椎野禎一郎. 分子情報による伝播クラスタ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
- 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
- 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし