

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。2021年の我が国のHIV-1伝播クラスタは、昨年引き続き監査体制へのコロナ禍の影響を強く示唆する傾向を見せた。一部の地域ではアウトブレイク例の検出に成功しており、late presenterの多いクラスタでの新規検出例も見いだされた。これらは、検査体制の地域差異を反映していると考えられる。こうした伝播クラスタの動向の特徴をネットワーク解析のみで迅速に見いだすことができたことは、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ので、来年度には実施したい。

A. 研究目的

わが国のエイズ対策は、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）に沿って展開されてきた。本研究は、平成30年1月にHIV/AIDS領域の世界的進歩に対応して改訂された予防指針に基づき、陽性者を取り巻く課題に対する各種施策の効果を経年的に評価するとともに、一元的に進捗状況を把握し、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。これまでの研究班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。本研究でも観測し続けているウイルス遺伝子配列による伝播クラスタ解析は、地域アウトブレイク例やLate Presenterを含む伝播クラスタの迅速な検出を可能とする。そのため、これらの優先順位の高い3課題のなかで、分担研究者は2)のLate Presenterと、それとは逆に早期診断された症例を比較し、どのような差異があるかを把握することで、早期診断を促進するような「マーケティング戦略」を打ち立てるための情報を得ることを目指す。

B. 研究方法

AMED HIV薬剤耐性動向班で解析中の2021年の塩基配列データを加えた、2003年以降の我が国のサブタイプBとCRF01_AEのHIV伝播クラスタ全情報を取得し、ネットワーク解析を行うとともに、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。ネットワークの形状、密度、度数の集中度と、各検体の最初の分岐（ノード）からの枝長を比較し、感染から検査に訪れるまでの時間と伝播ネットワークの特性の関係を検証した。一方、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。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

2021年までの症例を含めて、薬剤耐性班で集められた検体のうちprotease-RT領域の塩基配列が可能なサブタイプBおよびCRF01_AEのすべての検体を用いて伝播クラスタ解析を行った。一昨年度のHIV抗体検査件数は、2020年比で大きく減少していたが、昨年度もこの状況は続いていた。引き続き、伝播クラスタ（dTC）に所属しない症例が増加する一方で、サブタイプBのdTC所属例は減少した。一

方、CRF01_AE は、AETC2 のアウトブレイクが継続中である影響から、全体に対する dTC 所属例の割合が増えていた。2021 年は、関東地方の B-TC21 と AE-TC2・沖縄地方の B-340 が大きなアウトブレイク例として検出された。また、国内最大の dTC である B-TC2 でも散発的にいくつかの症例の報告が続いた。一方、未診断の感染者を内包した TC165 や TC316 でも、新たな感染者の報告があった。こうした報告例の感染時期の最大推定値を、伝播クラスタの時間系統樹推定を行うことで計算したところ、その多くは 5 年以内の比較的早期の感染者であることがわかった。また、未診断の感染者を内包した dTC では、10 年以上の長い枝長に繋がる症例が、ネットワークの放射状部分と関連することがわかった。このような、時間系統樹にしたときに枝長が長く、ネットワークの放射状部分の中心には、late presenter がまだ存在すると考えられる。これは、引きこもりがちで MSM コミュニティとも交流を持たないグループであり、早期受診のためには今までの視点とは違う「HIV 検査の売り込み」が必要と考えた。検査が遅れがちな陽性者の特徴を示す一般的なパーソナリティ変数を解明するため、自由形式のアンケート調査を構文解析を用いて分析するマーケティング理論を応用した臨床研究を計画した。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 手法で解析することとした。今年度は、研究倫理委員会の承認を得るための研究計画書の改訂と、被検者の長文テキストを得るための情報システムのクラウド化を行った。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。

D. 考察

昨年報告した、コロナ禍における新規未治療診断者の HIV 伝播動向に質的な変化は、2021 年も継続していた。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、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伝播クラスタを迅速に同定可能であることがわかった。こうした伝播クラスタは、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。

1) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

基礎研究分野の研究成果の implementation science への応用は、HIV/AIDS の研究において以前より国際的に望まれていたが不十分であった部分である。遺伝子配列情報による伝播クラスタの同定とネットワーク構造の解析を迅速に行うシステムの整備とサーベイランス体制の充実によって、アウトブレイクと late presenter の存在を予防施策の現場に還元することの有用性が確認できたことは意義深い。多様性の高い MSM グループを個別に検査等に誘導するために必要な対策の方向性について知ることができる調査研究計画は、国際的にみてもユニークな試みであり、社会的なインパクトも大きい。

E. 結論

2021 年の我が国の HIV-1 伝播クラスタは、検査体制へのコロナ禍の影響が継続していることを示唆した。地域アウトブレイクや late presenter の多いクラスタでの新規検出例は、いくつかの地域では検出に成功しており、検査体制の地域差異を反映していると考えられる。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。この臨床研究は、主施設の熊本大学における研究倫理申請が許可され次

第、実施したい。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kidokoro M, Shiino T, Yamaguchi T, Nariyai E, Kodama H, Nakata K, Sano T, Goto u K, Kisu T, Maruyama T, Kuba T, Sakata W, Higashi T, Kiyota N, Sakai T, Yahiro S, Nagita A, Watanabe K, Hirokawa C, Hamabata H, Fujii Y, Yamamoto M, Yokoi H, Sakamoto M, Saito H, Shibata C, Inada M, Fujitani M, Minagawa H, Ito M, Shima A, Murano K, Katoh H, Kato F, Takeda M, Suga S and The Surveillance Team for Mumps Virus in Japan. Nationwide and long-term molecular epidemiologic study of mumps viruses that circulated in Japan between 1986 and 2017. *Front Microbiol.* 2022 Oct 28;13:728831. doi: 10.3389/fmicb.2022.728831. eCollection 2022

2) 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.

3) 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.

2. 学会発表 海外

1) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, Sugiura W and Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Signs of late HIV diagnosis and outbreaks in transmission networks in Japan. *CROI2023*, 19 Feb. -23 Feb. 2023. Seattle, USA.

2) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, Sugiura W and Japanese HIV Drug Resistance Surveillance Network. Viral Sequence-based Near Real-time Cluster Monitoring of HIV-1 Reveals the Impact of the COVID-19 Pandemic on HIV testing in Japan. *The 24th International AIDS Conference.* 29 July-2 Augst 2022. Montreal, Canada, and virtually

3) Otani M, Shiino T, Nishizawa M, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T and Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. The impact of HIV-1

subtypes and transmission clustering on late diagnosis: the first large-scale study in Japan. *The 24th International AIDS Conference.* 29 July-2 Augst 2022. Montreal, Canada, and virtually

国内

- 1) 菊地正、西澤雅子、小島潮子、大谷眞智子、椎野禎一郎、俣野哲朗、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、瀧永博之、岡慎一、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、宇野俊介、谷口俊文、猪狩英俊、寒川整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、茂呂寛、渡邊珠代、蜂谷敦子、今橋真弓、松田昌和、重見麗、岡崎玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊大、阪野文哉、森治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南留美、山本政弘、松下修三、饒平名聖、仲村秀太、健山正男、藤田次郎、吉村和久、杉浦互、2021年の国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会. 2022 年 11 月. 浜松
- 2) 椎野禎一郎、大谷眞智子、菊地正、吉村和久、杉浦互、国内 HIV-1 伝播クラスター動向 (SPHNCS 分析) 年報—2021 年. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会. 2022 年 11 月. 浜松
- 3) 大谷眞智子、椎野禎一郎、西澤雅子、林田庸総、瀧永博之、豊嶋崇徳、渡邊大、今橋真弓、俣野哲朗、菊地正、国内 HIV-1 CRF07_BC の流行動向に関する研究. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会. 2022 年 11 月. 浜松
- 4) 大谷眞智子、今橋真弓、南留美、蜂谷敦子、松田昌和、西澤雅子、椎野禎一郎、俣野哲朗、横幕能行、岩谷靖雅、菊地正、オランダで流行する HIV-1 virulent subtype B の国内近縁株に関する報告. 第 36 回日本エイズ学会学術集会総会. 2022 年 11 月. 浜松

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