

研究報告書

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
iTestingチャネルによるHIV検査体制の構築と確立のための研究

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、2019年から21年に東海地方の医療機関に来院した新規HIV感染者の国内伝播クラスタ(dTC)の同定を行い、同地方の伝播状況を調べた。ここ数年のパンデミックに伴い入れ替わったdTCには、急性感染期での報告例が多かった。東海地方では、近年dTCに所属しない孤発例の報告が多くなっていた。サブタイプBの7つ、CRF01AEの3つのdTCが、同期間に多く報告されており、検査時にはこれらの動向に注目すべきであることがわかった。特に、検査の遅れた感染者を内包するネットワーク傾向を見せるTC316や、新たなクラスタの台頭、そして関東地方で急激に拡大しているAE-TC2の浸淫には、注意を払う必要がある。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していきたい。

A. 研究目的

コロナ禍における保健所業務の急増のため、従来HIV検査の中心を担ってきた保健所でのHIV検査が2019年～2020年にかけて半減し、HIV/AIDS新規未治療患者の紹介元がおよそ例年保健所からが13%程度まで低下した。2021年の名古屋医療センターにおける新規未治療患者のうちAIDS発症例は33%と他の大都市圏と比較して高く、愛知県・名古屋市での検査体制の脆弱さ、コロナ禍でのHIV検査の復旧の遅れによる影響が考えられる。

先行研究では伝播クラスタ(dTC)に属さないHIV陽性者層が52%いることが明らかになっている。これらの層はdTCに所属する層よりも従来からの啓発が届きにくく、結果として検査へのアクセスが遅くなり診断への遅れにつながる可能性が危惧されている。2021年3月にHIVスクリーニング検査の結果について必ずしも医師による告知を必要としない変更の通知が出され、郵送検査等で感染者がその事実を知ることが可能となったが、これを予防策に確実に生かすためには、感染リスクが高く、検査を受けにくい層を的確にとらえて検査の普及を図る必要がある。本研究は、新たなHIV検査体制において医療従事者と受診者にとって効果的な検査の導入のための基礎資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

2019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患者のpol領域(HXB2:2253-3260)の遺伝子配列を、「国内伝播クラスタの検索プログラム(SPHNCS)」でdTC同定を行い、動向が注目されるdTCについて伝播ネットワーク形状等から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)

検査は予約からすべて匿名検査で行っている。またアンケート調査も匿名検査で行い、名古屋医療センターまたは名古屋市立大学の研究倫理審査を受けて行った。

C. 研究結果

2021年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pol領域の配列情報が判定できた新規感染者は、サブタイプB感染者が367名で、うちdTC所属例が54、孤立例(singletons)が13だった。CRF01_AEのdTC所属例が4、孤立例(singletons)が7だった。これは2020年の報告数(それぞれ47, 8, 4, 16)に比べて若干増えていたが、CRF01_AEのsingletonsは数を大幅に減らしていた。過去3年間に東海地方で注目す

るべきdTC/サブクラスは、B-TC003のいわゆる東海バルジ部分、B-TC002の九州クラスターの浸淫、TC008のアウトブレイク、AE-T C2の東海地方での初めての報告例であった。また、診断の遅れが指摘されているTC316への報告例も多く、TC009,040,063,AETC-7, 95などの稀なdTCへの所属例には警戒すべきであった。サブタイプB孤発例の報告は、96例と多く、またパンデミックに伴い入れ替わったdTCには急性感染期での報告例が多かった。

(考察)

伝播クラスタ同定システムSPHNCSは、東海地方においてアウトブレイクやhard-to-reach層を検出できる可能性がある。新型コロナウイルスのパンデミック下の2020年~21年に、東海地方でSPHNCSを用いて急速な伝播拡大が観察できたことは、従来からの指摘されているように東海地方のMSMの若年層におけるHIV-1の広がりやすいグループが、コロナ禍でも健在であることを示唆した。一方で、これまで拡大していたサブクラスター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をされるとともに、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、パンデミックに伴い入れ替わったdTCには急性感染期での報告例が多かったことは、コロナ禍で検査動機に質的な変化が起きている可能性を示唆する。こ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。

D. 健康危険情報

E. 研究発表

1. 雑誌

- 1) Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. PLoS One. 2022 Jun 2;17(6):e0269390. doi: 10.1371/journal.pone.0269390. eCollection 2022.
- 2) Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y, Kusagawa S, Okazaki M, Thu TDT, Shiino T, Matsuoka S, Yamamoto H, Ohashi J,

Hall WW, Matano T, Thi LAN, Kawana-Tachikawa A. Impaired protective role of HLA-B*57:01/58:01 in HIV-1 CRF01_AE infection: a cohort study in Vietnam. Int J Infect Dis. 2022 Dec 20;128:20-31. doi: 10.1016/j.ijid.2022.12.016. Epub ahead of print. PMID: 36549550.

- 3) Machiko Otani, Teiichiro Shiino, Makiko Kondo, Atsuko Hachiya, Masako Nishizawa, Tadashi Kikuchi, Tetsuro Matano. Phylogenetic 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. 2021 Jul;108:397-405. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.066. Epub 2021 Jun 1.
- 4) Teiichiro Shiino, Atsuko Hachiya, Junko Hattori, Sugiura W, Yoshimura K. Nationwide 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) Teiichiro Shiino, Machiko Otani, Tadashi Kikuchi, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, 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) Teiichiro Shiino, Machiko Otani, Tadashi Kikuchi, Kazuhisa Yoshimura, and Wataru Sugiura, 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) Machiko Otani, Teiichiro Shiino, Masako Nishizawa, Atsuko Hachiya, Hiroyuki Gatanaga, Dai Watanabe, Rumi Minami, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Tetsuro Matano and Tadashi Kikuchi, 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
- 4) Mayumi Imahashi, Teiichiro Shiino, Noriyo Kaneko, Yoshiyuki Yokomaku, and Chieko Hashiba. Geographic and risk variation in transmission clusters of HIV test

recipients in Nagoya, Japan. The 24th International AIDS Conference. 29 July-2 August 2022. Montreal, Canada, and virtually

5) 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

6) 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

国内

1) 羽柴知恵子、今橋真弓、金子典代、○椎野禎一郎、横幕能行、診療情報及び看護記録に基づくHIV感染者/エイズ患者の動向と疾病知識の普及啓発方法の検討. 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) ○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

5) ○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

6) ○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

7) ○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

8) 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

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他