

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した。2022年の我が国のHIV-1伝播クラスタは、コロナ禍の期間に検査体制が受けた影響を示唆するものであった。2022年に多くの報告があった4つの伝播クラスタ(dTC)とサブタイプBのsingletonについて、臨床指標と時間系統樹解析によるrecent infectionの判定を行い、その割合を推定した。dTC所属症例のrecent率は各年25～15%の範囲で推移したが、AE-TC2のアウトブレイク期のrecent率は40%以上と顕著に高かった。Singleton例は15%～6%と低く、年を経るごとに低下した。また、検査が困難なhard-to-reach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、臨床研究への足掛かりを得た。

**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し、さらに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した。

**B. 研究方法**

AMED HIV 薬剤耐性動向班で解析中の2022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った。2022年に多くの新規陽性例が報告された国内伝播クラスタ(dTC) B-TC2, B-TC3, B-TC21, AE-TC2とB-singleton例について、ベイズ推定法による時間系統樹を推定し、2018年～2022年までの登録例のそれぞれの時間系統樹における近隣のウイルス配列との直近共通祖先ノードまでの枝長（日数）を調べた。各症例の枝長はウイルス量と関係が無く、CD4+数は低い値では様々な枝長が混在し高い値では短い枝長に収束した。過去のrecencyを活用した様々な臨床研究で用いられたMulti Assay Algorithm (MAA)を参考に、CD4+数>200 cells/ul, ウイルス量>400 copies/ml、枝長が1年以内のものをrecentとして、免疫学的手法を用いないMAAを考案し、recent率を計測した。一方、late presenter層の持つ特性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

2022年にAMED耐性班に報告された336件によるdTC同定の結果、サブタイプBのdTC所属例は65.3%であり、CRF01\_AEのdTC所属例は4%に減少した。dTC所属例の検出数は、B-TC2が最大で、次いでB-TC21・B-TC3の順だった。B-TC2は九州地方で、B-TC21は関東地方で検出数が増加していた。B-TC33とB-TC230が九州地方で多く報告され、共通祖先の推定存在時間が古い報告例を多く含むdTCだった。2019～21年にアウトブレイクしたAE-TC2は、7件と数を減らした。4つのdTCとsingleton例でrecent率を計測した。この指標に沿ったdTC所属症例のrecent率は各年25～15%の範囲で推移したが、AE-TC2のアウトブレイク期のrecent率は40%以上と顕著に高かった。Singleton例については15%～6%と低く、年を経るごとに低下した。一方で、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の解明のための自由文形式のアンケート調査を構文解析で分析する臨床研究については、昨年度改訂した研究計画書を熊本大学の研究倫理委員会に提出し、臨床研究の実施許可を得るとともに、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による稼働検証を行った。

### D. 考察

コロナ禍が終息し始めた2022年のアウトブレイクや過去の感染の診断例の集積の観察は、リスク集団の行動変容や検査再開の影響かもしれない。地域毎に異なる個別施策層への注意喚起が求められるだろう。HIV対策を考える上で早期診断(recent infection)やlate presenterの把握は重要な課題である。世界では、HIV感染診断時のCD4数に加えてウイルス量・抗HIV抗体のavidity test・ゲノム多様性解析等を組み合わせたMAAが用いられている。我が国のHIV検査体制にavidity testを組み込むことは現実的ではないため、ウイルスゲノムデータと臨床データのみからrecent infectionやlate presenterの判定を試みた。今後この判定を教師データとして耐性班で得られるデータのAI解析を行い、系統樹解析を行わずにrecencyを判定できる手法を開発したい。

### E. 結論

HIV-1伝播クラスタ解析の結果は、コロナ禍で検査体制が受けた影響を示唆している。コロナ禍が終息し始めた2022年のアウトブレイクや過去の感染の診断例の集積が観察された。dTC所属症例のrecent率は各年25～15%の範囲で推移し、アウトブレイク期のrecent率は顕著に高かった。また、Singleton例は15%～6%と低く、年を経るごとに低下していた。これらの結果は、一部の集団で検査が行き届いていないことを示すため、こうしたhhardt-to-reach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を続けたい。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### 1. 雑誌

- 1) Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima T, Yoshida S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama M, Matsushita S, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T, Kikuchi T; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: a retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. *J Int AIDS Soc.* 2023 May;26(5):e26086. doi: 10.1002/jia2.26086. PMID: 37221951; PMCID: PMC10206413.
- 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) 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. 学会発表 海外

- 1) Machiko Otani, Mayumi Imahashi, Rumi Minami, Atsuko Hachiya, Masakazu Matsuda, Machiko Nishizawa, Teiichiro Shiino, Tetsuro Matano, Yoshiyuki Yokomaku, Yoshimasa Iwatani, Tadashi Kikuchi, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. A cluster of phylogenetically close strains to the highly virulent variant of HIV-1 subtype B circulating in the Netherlands was detected in Japan. IAS2023, 23 Jul. – 26 Jul. Brisbane, Australia
- 2) Teiichiro Shiino, Machiko Otani, Tadashi Kikuchi, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Recent HIV outbreaks in Japan originated from late presenters: Implementation of molecular transmission network analysis. IAS2023, 23 Jul. – 26 Jul. Brisbane, Australia
- 3) 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.
- 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 Augst 2022. Montreal, Canada, and virtually
- 5) Machiko Otani, Teiichiro Shiino, Masako Nishizawa1, Atsuko Hachiya, Hiroyuki Gatanaga, Dai Watanabe, Rumi Minami, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Tetsuro Matano and Tadashi Kikuch, 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
- 6) 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

## 国内

- 1) 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、杉浦互、菊地正. 国内 HIV-1 伝播クラスター動向 (SPHNCS 分析) 年報—2022 年. 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都
- 2) 河上麻美代、北村有里恵、伊藤仁、黒木絢士郎、小泉美優、藤原卓士、椎野禎一郎、菊地正、長島真美、貞升健志、吉村和久. 東京都内公的検査機関での HIV 検査における HIV-1 陽性例を用いた分子生物学的解析. 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都
- 3) 椎野禎一郎、「エイズ予防指針」新時代の課題 第 2 部: エイズ検査体制のこれまでとこれから. (パネリスト). 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都
- 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
- 5) 大谷眞智子、椎野禎一郎、西澤雅子、林田庸総、潟永博之、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
- 6) 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
- 7) 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

## 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