

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、2022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。新型コロナウイルスのパンデミックの影響で、同地方の検査数・新規症例数は例年の2/3程度に下がっていた。同地方の2022年の新規感染者は、サブタイプBのdTC所属例が68%と2021年に比べて上昇したのに対してCRF01\_AEのdTC所属例は4%にとどまった。また、孤立例は13%と例年並みだった。個別のdTCの中では、TC2, 3, 63, 98の検出例が多かった。特にB-TC98は、コロナ禍以前に伝播していた系統が2022年に再度検出されていた。このことは、検査機会の減少が陽性例の早期発見に影響し、その後の陽性例の増加をもたらすことを示す。こうしたオンタイムの情報を同研究班の臨床・社会研究者に還元し、他の調査との関連性を調査していきたい。

A. 研究目的

コロナ禍においては、HIV検査の中心を担ってきた保健所でのHIV検査が、業務の急増のため半減した。結果、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べて高く、東海地方のHIV検査体制のコロナ禍からの復旧の遅れによる影響が示唆される。

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。HIVはリスクのある行動を行う層に伝播するウイルスがクラスタ（伝播クラスタ：dTC）を形成する特徴を持つ感染症であるが、先行研究で、我が国においてはdTCに属さないHIV陽性者層（孤発例）が52%いることが明らかになっている。孤発例はdTC所属例よりも従来の啓発が届きにくく、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。本研究は、新たなHIV検査体制において医療従事者と受験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

pol領域の配列情報から判定できた2022年の東海地方由来の新規感染者は、サブタイプBのdTC所属例が68%に対してCRF01\_AEのdTC所属例は4%にとどまり、過去数年に比べてCRF01\_AEの検出数が減っていた。過去3年、新型コロナウイルスのパンデミックの影響で検査数自体が減少し、東海地方からの報告数も例年の2/3に減少しているなか、サブタイプBの孤立例（singletons）は13%程度を維持しており、パンデミック

下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。東海地方では、B-TC2およびB-TC3のサブクラスタで他地域を含めたアウトブレイクが観察されるとともに、B-TC63、98の検出例が多かった。また、近年報告が増えているCRF02\_AGとCRF07\_BCについては、東海地方では顕著なクラスタによる広がりや観察されなかった。B-TC98については、コロナ禍以前に伝播していた複数の系統が、コロナ禍中は全く検出されず、2022年に再度検出されていることが、時間系統樹解析で観察された。これは、東海地方においても、いくつかのキーポピュレーションにおいてはコロナ禍における検査の遅れが大きかったことを示唆する。

#### (考察)

新型コロナウイルス感染症の流行の影響で、HIVの検査機能は著しく脆弱化し、東海地方のHIV感染症の発生動向を詳細に把握できているとはいえない状況にある。その中で、ウイルス遺伝子解析による伝播状況の把握は、地域アウトブレイクや未検出例を多く含む可能性がある報告例を迅速に判別できるため、有用である。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。昨年までの研究では、東海地方では新型コロナウイルスのパンデミック下の2020年～21年にも直近のHIV伝播によるアウトブレイクdTCが観察できたことを報告していたが、今回B-TC98の観察からパンデミックが検査に及ぼす影響も示唆された。拡大が観察されたクラスタ報告例が、ある年には著しく減少した場合、特定の層またはグループにおいて検査動機の変化が生じている可能性があるが、SPHNCSによるモニタリングは、こうした事例をいち早く検出して検査現場に還元できる。東海地方の現在のHIV伝播ネットワークの動態情報は、当研究班で対象としているiTestingと親和性が高く、検査会等の開催・告知方法等行政の対策を支持する情報の提供が期待できる。さらに、他地域で流行している系統の浸淫や、東海地方で古くから維持されたdTCを含め、SPHNCSの解析情報を同研究班の臨床・社会研究者に還元することで、その関連性を調査できれば、行政の検査のターゲットに十分に寄与できるだろう。一方、解析結果の報告は1年前の状況に限られており、リアルタイムのモニタリングをするためには、検体取得から配列情報の解析までの時間をさらに短くすることを検討すべきである。こうした制約はあるものの、本研究で提案された試みは、今まさに感染の危機にある・感染している事実を知らない人がいる人達に、自治体と協力して検査や治療の道を開く可能性を示していると考えている。

#### D. 健康危険情報

#### E. 研究発表

##### 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, Igarashi 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
- 東京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、渦永博之、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

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

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.