

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
（総合）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、2021～2023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。2021年は、コロナ禍でHIV検査による新規感染者の報告数が減少する中で検出できた症例において、サブタイプB-dTCに所属しない孤発例の増加や急性感染例を多く含む下位のdTCの増加が観察された。2022年は、コロナ禍以前に東海地方で伝播をしていた系統の再検出が多く観察され、一部のキー集団における検査の遅れが示唆された。2023年は、大きなdTC内のサブクラスタでアウトブレイクが観察され、異なる地域に異なるサブクラスタが増えていた。東海地方では孤立例の検出が他の地方に比べて多く、検査体制の努力により多様な集団への検査動機の喚起ができていた可能性が示唆された。SPHNCSによるdTC解析の結果によるアウトブレイクやlate presenterの動向の提供が、効率的な検査対象の策定に繋がることが示された。

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性感染症であるが、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

2021年から24年3月まで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～23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のdTC所属例が54%→68%→66%で推移し、孤立例（singletons）や13%→13%→25%、CRF01_AEのdTC所属例がいずれの年も4%、孤立例（singletons）が7%だった。2021年のサブタイプB・dTC所属例は2020年の報告数に比べて若干増えたのち、若干増加傾向だった。

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%程度を維持したのちに2023年には増加しており、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。また、CRF01_AEは研究機関にその数を大幅に減らしていた。研究期間に東海地方でアウトブレイクしたなどで注目されたdTC/サブクラスタは、B-TC3の東海バルジ部分のアウトブレイクの継続、B-TC2の九州クラスタの浸淫、B-TC8のアウトブレイク、B-TC63の名古屋地域と浜松地域における異なる2系統のバースト伝播、B-TC98のコロナ禍に伴う検査中断による報告の遅れと2022年以降の再度検出、AE-TC2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への所属例も検出されていた。

(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いがたい状況にある。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。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。B-TC98の観察は、パンデミックが検査に及ぼす影響が時間系統樹を使うことで明確に示せることを明らかにした。研究期間の東海地方においてはまた、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どうか注目されるとともに、これらがhard-to-reach層を形成する可能性に興味が引かれる。

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。こうした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dTCの情報を、SPHNCSによるモニタリングを通じて、

いち早く検出して検査現場に還元できることが示された。また、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 特になし

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. 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) 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. 2021 Jul;108:397-405. Epub 2021 Jun 1.
- 4) 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.

- 5) Han SM, Shiino T, Masuda S, Furuse Y, Yasaka T, Kanda S, Komori K, Saito N, Kubo Y, Smith C, Endo A, Robert A, Baguelin M, Ariyoshi K. Phylogenetic Study of Local Patterns Influenza A(H3N2) Virus Transmission in a Semi-Isolated Population in a Remote Island in Japan Between 2011 and 2013. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2025 Mar;19(3):e70089. doi: 10.1111/irv.70089.
- 6) Shiino T, Takeuchi J.S., Ohyanagi H, Kimura M, Kazuyama Y, Ikeda M, Sugiura W. Molecular epidemiology of SARS-CoV-2 genome sentinel surveillance in commercial COVID-19 testing sites targeting asymptomatic individuals during Japan's seventh epidemic wave. *Sci Rep* 2024 14, 20950.
- 7) 椎野禎一郎、瀧永博之、今橋真弓、渡邊大、南留美、蜂谷敦子、西澤雅子、林田庸総、吉田繁、豊嶋崇徳、伊藤俊広、古賀道子、貞升健志、佐野貴子、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、阪野文哉、川畑拓也、藤井輝久、高田清式、中村麻子、仲村秀太、松下修三、吉村和久、杉浦互、菊地正、薬剤耐性HIV調査ネットワーク. 国内HIV-1伝播クラスターの2022年の動向: 薬剤耐性HIV調査ネットワークによるSPHNCS年報. *Trends in HIV-1 transmission clusters in 2022: Annual report of SPHNCS by the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network.* *The Journal of AIDS Research* vol.26 No.3 2024 139-150

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, 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) Shiino T, Otani M, Kikuchi T, Yoshimura K, and Sugiura W, 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
- 4) Otani M, Shiino T, Nishizawa M, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Yoshimura K, Sugiura W, Matano T and Kikuchi T, 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
- 5) Imahashi M, Shiino T, Kaneko N, Yokomaku Y, and Hashiba C. Geographic and risk variation in transmission clusters of HIV testrecipients in Nagoya, Japan. *The 24th International AIDS Conference.* 29 July-2 Augst 2022. Montreal, Canada, and virtually
- 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. *23nd International AIDS Conference*, July 6-10, 2020, San Francisco, USA
- 7) 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. *23nd International AIDS Conference*, July 6-10, 2020, San Francisco, USA

国内

- 1) 椎野禎一郎、今橋真弓、南留美、中村麻子、林田庸総、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—2023年 第38回日本エイズ学会学術集会総会. 2024年11月. 東京

他

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