

## 論文の内容の要旨

論文題目 伝播ネットワーク解析を基盤とする国内 HIV-1 動向に関する研究

氏名 大谷 眞智子

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は、CD4 陽性リンパ球を標的とするレトロウイルスで、慢性持続感染が成立すると細胞性免疫機能不全を引き起こし、やがて後天性免疫不全症候群 (AIDS) の発症に至る。抗ウイルス療法 (ART) の登場により、HIV-1 陽性者の予後は劇的に改善されたものの、ウイルスゲノムを感染した人の体内から完全に排除する治療法は確立されていない。また、多くの感染症において流行制御の切り札であるワクチンも実用化されていない。一方、ART は近年、陽性者の血中ウイルス量を一般的な検査の検出限界以下に抑えるほどの進歩を見せており、ART によりウイルス抑制を達成している陽性者は、事実上ウイルスを伝播しないこともわかってきた。以上の背景から、現在 HIV-1 流行制御の柱となっているのは、陽性者を早期に診断し、早期治療を行うことで伝播をできる限り減らす **Treatment as Prevention** という方法である。日本ではその早期診断・早期治療が十分に達成されておらず、未だ多くの陽性者は免疫機能が低下してからはじめて診断されており、対策は急務である。HIV-1 感染症はしばしば複雑な人と人との接触を介して伝播していくため、流行制御にはこの伝播ネットワークの解明が重要になる。しかし、HIV-1 感染症においては聞き取り調査等の接触者追跡による伝播ネットワークの解明には限界があるため、代替手法として広く用いられるようになったのが HIV-1 遺伝子の多様性を利用した伝播ネットワーク解析である。この手法は、多数の陽性者の HIV-1 遺伝子配列を比較し、その遺伝子多様性をもとにして伝播ネットワークを推定し、その中で遺伝的に近いもの同士の集団を伝播クラスタとして検出する手法である。本研究では、この遺伝子情報を利用した伝播ネットワーク解析を基盤とし、国内の HIV-1 動向を解明する目的で、以下の三つの研究を行った。

まず第 I 部では、日本の HIV-1 診療の最大の課題の一つである診断の遅れについて、その現状と背景因子を明らかにすることを目的とした国内大規模研究を行った。診断の遅れの指標の一つとして、診断時末梢血 CD4 陽性リンパ球数 ( $\mu\text{L}$ ) (CD4 値) が挙げられる。これは、CD4 値は HIV-1 に感染後時間経過とともに低下していくため、診断までに要した時間の目安になると考えられている為である。その診断時 CD4 値は、2019 年から厚生労働省によるエイズ発生動向調査の届け出項目に追加されたが、それ以前の全国的なデータは十分にはない。所属研究室が参加している「薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク」では 2003 年以降、国内新規診断例の約 40% が登録されており、その診断時 CD4 値について、推移及び関連する因子を解析した。背景因子の選定において、先行研究ではそのほとんどが患者属性や質的因子について解析している。本研究ではこれに加えて、伝播クラスタやそれより上位

の HIV-1 の分類群であるサブタイプ・組換え型流行株 (CRF) を解析項目に加えた。対象は、2003 年から 2019 年の間に薬剤耐性 HIV 調査ネットワークに登録された未治療 HIV-1 新規診断例 9,741 人 (AIDS 患者含む) のうち、診断から翌暦年以内の CD4 値 (診断時 CD4 値とした) が得られた 7,853 人とした。診断時 CD4 値の推移及び診断時 CD4 値 < 350/μL に関連する因子として診断年、年齢、性別、国籍、地域、感染リスク、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1 サブタイプ・CRF、PRRT 塩基配列の伝播クラスタ所属についてロジスティック回帰分析を用いて解析した。その結果、全体で 5,594 人 (71.2%) は、CD4 値 350/μL 未満で診断されていた。調査期間中 17 年間にわたって診断時 CD4 値 350/μL 未満の診断の割合は 70%前後で推移していたが、これは他国からの報告と比較して高い水準であった。さらに、多変量解析の結果 HIV-1 診断時の CD4 値が 350/μL 未満であったことと関連していた因子は、2009 年から 2014 年の診断例 (対象群: 2015 年から 2019 年の診断例)、異性間性的接触によって感染した人 (Heterosexuals) 及び感染リスクがその他または不明 (対象群: 男性と性交渉する男性[MSM])、年齢 45 歳以上及び 30 歳以上 44 歳以下 (対象群: 29 歳以下)、東京都以外の地域 (対象群: 東京都)、HCV 抗体陽性 (対象群: 陰性)、そして、伝播クラスタへの所属無し (対象群: 所属有り) であった。また、これらとは対照的に、サブタイプ・CRF 間の比較では CRF07\_BC に感染していた人はサブタイプ B に感染していた人と比べて CD4 値 350/μL 未満での診断が少ない傾向が示された。このうち、感染リスクが Heterosexuals/その他・不明、高年齢、東京都以外の地域については、エイズ発生動向調査で AIDS 患者の割合が高い属性に一致していた。そして、HCV 共感染、HIV-1 サブタイプ・CRF、伝播クラスタ非所属が診断の遅れと関連していることをはじめ明らかにした。これら診断の遅れと関連する因子の解明は、早期診断の実現に重要な基盤を提供すると同時に、HIV-1 流行制御における伝播ネットワーク解析に新たな意義を付加するものであると言える。

続いて、第Ⅱ部、第Ⅲ部では伝播ネットワーク解析を用いて、二つの CRF について国内での動向についての研究を行った。第Ⅱ部では、サブタイプ・CRF のうち、日本で二番目に多い CRF01\_AE について、近年の流行動態を解明するため伝播ネットワーク解析を行った。CRF01\_AE においては、所属研究室による 2010 年までに日本で報告された例を対象とした先行研究で、Heterosexuals や注射薬物使用者 (IDUs) での流行が主体であり、MSM での流行は限定的であったとの報告がある。これは日本で最も多いサブタイプ B の主要なリスク集団が MSM であることと対照的な結果であり、従来 CRF01\_AE とサブタイプ B の伝播ネットワークはまったく特徴が異なるものと考えられていた。しかし、CRF01\_AE とサブタイプ B との新たな CRF の存在が日本から初めて報告されたことや、近隣諸国で MSM を中心に CRF01\_AE の流行が拡大していることにより、近年国内での CRF01\_AE の伝播ネットワークが変化している可能性が指摘されていた。そこで今回国内 CRF01\_AE 動向に関する研究を行った。対象は、2003 年から 2016 年の間に薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク

に報告された HIV-1 新規診断例のうち塩基配列データが得られた 8,032 例とした。その結果、7.6%にあたる 614 例が CRF01\_AE であった。その大部分が男性 (71.8%)、日本国籍 (63.7%) であった。感染リスクの分布を年次推移で見ると 2014 年以降は最も頻度の高い感染リスクは Heterosexuals から MSM へと変化した。伝播ネットワーク解析の結果、78 個の伝播クラスタが同定され、そのうち 30 個は 3 人以上からなる伝播クラスタ (Transmission Cluster, TC)、48 個は 2 人からなる pair であった。これらを構成している人の感染リスクや性別などから四つ (MSM、Heterosexuals、Heterosexuals/IDUs、分類不能) に分類すると、TC では MSM が中心となって構成されているものが多く、反対に pair では Heterosexuals によるものが多いという傾向が明らかになった。さらにそれぞれの伝播クラスタの最も近い共通祖先の存在時期 (tMRCA) の推定により、2000 年以降には MSM による TC が頻繁に、かつ絶え間なく発生していたことが示唆された。その一方で、Heterosexuals による TC の発生は続いていたものの、頻度は高くなかった。以上の結果より、CRF01\_AE の感染は、従来認識されていたような Heterosexuals や IDUs の間に限定された流行ではなくなり、現在は MSM が最も頻度の高いリスク集団となり、かつ伝播ネットワーク内で感染伝播において最も重要な役割を果たしていることが示唆された。しかし同時に Heterosexuals・IDUs での感染拡大も依然継続している事が示された為、CRF01\_AE の伝播ネットワークは複雑化したといえる。本研究の成果は、CRF01\_AE の対策には多様なリスク集団を想定することが必要であることを示しており、今後の国内での HIV-1 流行制御において重要な知見を提供するものであると言える。

第Ⅲ部では、近年日本で報告されるようになり、増加が懸念されている CRF07\_BC についての解析を行った。CRF07\_BC は 1990 年代頃に中国で発生して以来、中国が主要な流行国であり、近年検出数が増加している。中国の HIV-1 陽性者のうち感染リスクが MSM である人の約 25%は CRF07\_BC に感染しているとされ、これは CRF01\_AE について二番目に多い。しかし、中国以外の国での CRF07\_BC に関する報告は限られており、流行状況は不明である。今回、日本国内での CRF07\_BC の動向を解明するため伝播ネットワーク解析を行った。対象は、2006 年から 2020 年の間に薬剤耐性 HIV 調査ネットワークに登録された HIV-1 新規診断例 10,499 例とした。解析の結果、CRF07\_BC は 2006 年以降 50 例が報告されており、そのうち 47 例は 2012 年以降に報告されていた。全体の 96%が男性、88%が MSM であり、日本国籍と中国国籍がそれぞれ 48%、42%を占めた。2021 年 4 月 7 日時点で GenBank に登録されていた CRF07\_BC の全配列、計 5,697 配列 (そのうち、5,254 配列は中国由来) をリファレンスとして、国内報告例の 50 例とともに伝播ネットワーク解析を行った結果、IDUs に関連した流行早期の系統と、中国 MSM で流行している系統の大きく二つの系統が検出された。さらに、2012 年以降の国内新規報告例のほとんどは中国 MSM で流行している系統に所属することが明らかになった。伝播クラスタとして北海道で診断された MSM6 人からなる TC が一つと、2 人からなる pair が五つ同定され、国内 MSM

でのクラスタ形成を伴った伝播が示唆された。以上から、CRF07\_BC は 2012 年以降国内報告例が急増していたが、その背景には中国国籍の MSM において CRF07\_BC が増加している影響と、日本国籍を中心とした MSM の間でクラスタ形成を伴った国内伝播が始まっていることの二つの要因が示唆された。本研究は、CRF07\_BC が中国国外でも MSM の間で流行していることをはじめて報告したものである。CRF07\_BC は、今後国内 MSM においてさらなる感染拡大が危惧されるが、本結果はその対策の基盤となる知見を提供するものであると言える。

本研究は、伝播ネットワーク解析を用いることによって国内における HIV-1 動向の一端を明らかにした。今回得られた新たな知見は、今後の国内での HIV-1 流行制御において重要な基盤となり、効果的な対策の一助になるものであると考えられる。