

様式 C - 19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31日現在

機関番号：15101
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2008 ～ 2011
課題番号：20406012
研究課題名（和文）
フィリピンにおけるHIV流行モデルの検証と流行阻止の試み
研究課題名（英文）
A prevention method against an HIV epidemic in the Philippines
研究代表者
景山 誠二 (KAGEYAMA SEIJI)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号 60252706

研究成果の概要（和文）：

フィリピン共和国において、HIVやその他の病原体解析により、次の2つの点を明らかにした。血液感染経路によりHIV流行を起こす、その核となる感染者集団を特定できた。特に、HIVに高頻度に暴露されながらも感染していない数人からなる小集団を推定する基盤データができた。また、海外出稼ぎ労働者が持ち込んだHIVが、国内の男性同性愛者集団に広がっていることが示唆された。これらは、フィリピンのみならず、エイズの本格流行に至って居ない国と地域における、HIVの伝播の連鎖を遮断するための方法論の開発に、重要な示唆を与える資料になるものと思われる。

研究成果の概要（英文）：

The early phase of HIV epidemic via blood-borne route has been found, and it has been enabled to estimate the individuals who has been exposed to HIV frequently but not infected. It has been suggested also that HIV strains harbored by Overseas Filipino Workers are introducing into men who have sex with men.

These findings must be utilized for the effective preventive measures against the HIV epidemic in the Philippines and other low HIV prevalence countries.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
総計	12,700,000	3,810,000	16,510,000

研究分野：医歯薬学A

科研費の分科・細目 ウイルス学

キーワード：国際共同研究、フィリピン、エイズ、HIV、C型肝炎ウイルス

1. 研究開始当初の背景

タイ北部を震源にしたアジアのHIV流行は、主に性行為により、規模とエリアを拡大していた。大陸の流行は、すでにアジアの各国の隅々に及び、バングラデシュ・モンゴル・朝鮮半島を除けば、大陸周囲の島嶼国だけが本格流行を免れていた。日本はもちろん、隣国の流行状況の早期発見・早期対処が緊急の課題であった。課題克服のための方針は、キャンペーンによる行動変容に依存しており、その他のアプローチが必要であった。しかし、エイズ流行を示した各国の歴史的記述の大部分は、本格流行後のものであり、流行早期の記述は少なく、本格流行を回避するためには、手探りの試みを繰り返す必要があった。われわれは、男性同性愛者間の性行為、注射薬物使用者間の汚染注射針の使用、この2つが流行の火種になるものと考え、この集団の観察を実現し、集団内外の伝播拡大の様態を評価し、その伝播拡大を阻止する方法論を見つかることにした。すでに、基盤研究B(2004-2007年)により、隣国フィリピンのセブ都市圏に、注射薬物使用者を持続的に観察できるモデル拠点を形成していた。セブ都市圏内での共同作業は安定して行うことができ、登録症例数は、当時、総数で1,546例に達していた。これまでにセブ都市圏で行ってきた作業を、マニラ市、サンボアング市、ジェネラルサントス市に適用するなど、全国展開が必要であった。併せて、性行為感染の状況を詳細に記述する必要があった。この面では、フィリピン厚生省との関係が良好であり、政府主導の全国調査に帯同することで、解析は可能になるものと思われていた。

2. 研究の目的

本格流行前期にある国が、HIV流行を阻止するための提言に向けた基盤整備が目的である。そのために、フィリピン共和国にモデル地域を設定し、実態を知ること、そして伝播阻止が可能な介入点をみつけることを目指した。具体的には、次の6点を定めた。

- (1) 観察すべき感染者集団の特定
- (2) より早期に流行集団を発見できる方法の開発
- (3) 注射薬物集団のHIVの特徴からみた伝播の動向調査
- (4) 男性同性愛者のHIVの特徴からみた伝播の動向調査
- (5) 上記2集団へと国外から侵入するHIVの存在
- (6) 伝播阻止の方策立案への提言

3. 研究の方法

(1) フィリピン共和国、現地組織の構成
フィリピン厚生省疫学センターが、全国サーベイランスを企画し、行動学的な解析を行う。一方、サンラサロ病院検査研究部が血清診断を担う。この2つの機関が中心組織として、国のサーベイランスを行っている。しかし、このサーベイランスには、ウイルス遺伝子の解析項目がなく、伝播の経路を正確に同定する方法論がない。鳥取大学は、この不足する点を補う形で参加した。

(2) 血清サーベイランス：過去に鳥取大学関係者がトレーニングを行った、フィリピン国立感染症中央病院の検査・研究部(現在、フィリピン国のエイズその他の性病の診断責任施設)と共同で、フィリピン国内の研究施設を使用して、確定診断を行った。

(3) 病原体サーベイランス：核酸解析は、鳥取大学医学部ウイルス学分野の研究室を使用し、核酸分離、増幅、遺伝子配列の決定まで、一連の作業を行った。その一方、フィリピンから日本に研究者を招聘し(別の学術振興会プログラム)、技術移転を企画した。一部は、フィリピン国内でもその実際を行った。

(4) HIV解析：上記病原体の解析に続き、ClustalWプラットフォームでの解析を利用し、データ収集と遺伝子配列決定時に、随時、系統樹を用いた解析を行った。

(5) 血液媒介による伝播動向の解析：注射薬物使用者から得たHIVとHCVのcDNAを用いて系統樹を作り、相互の株の近似性や年次毎の分離株相互の関連を議論した。

(6) 性行為経路による伝播動向の解析：
(5)と同様に男性同性愛者や性産業従事者から得たHIVの解析から推論した。

(7) 血液媒介感染と性行為感染の交差の解析：系統樹解析に、上記(5)(6)の株を重ね合わせた。

(8) 伝播の危険度の判定：C型肝炎ウイルスの近似性から、クラスターが選出される。このクラスターのサイズによっては、最近伝播した近縁株で構成されている可能性が高い。このクラスターを形成する構成員がHIVに感染している場合には、残りの構成員は「高頻度にHIVに暴露してはいるが、感染していない」集団といえる。まさに、拡大する流行の局面といえる。この集団こそが、流行を阻止するためにケアされるべき集団である。

4. 研究成果

フィリピンにおけるHIV流行阻止の基盤整備のうち、以下の事項を達成した。

(1) 血液感染経路によるHIV初期流行像の把握

C型肝炎ウイルス抗体保有者に注目することにより、血液感染経路を強く示唆する集団の発見が容易になった。そのため、注射薬物使用者に起きたHIV感染集団を、小規模のうちに把握できた。系統樹上、全ての株間のbranch lengthが0.01以内にあり、bootstrap valueが70%を越える一群を、「類似株クラスター」と定義する場合、9群がこれに相当し、うち、8群には、類似C型肝炎株のキャリア集団には、HIV感染者と非感染者が混在していた(図1)。このように、血液を媒介にしてHIVに頻繁に暴露されながら、未感染のハイリスク者が明らかになった。早晚感染する危険が大きい。このように、類似のC型肝炎キャリア集団を特定し、次にHIVの重層状況を確認する作業は、最もHIVに感染する危険の高い集団を特定する方法を示している。この方法により、感染の可能性の非常に高い集団へのHIVの波及を避けることは、流行の本格化を阻止する方法論として有望である。

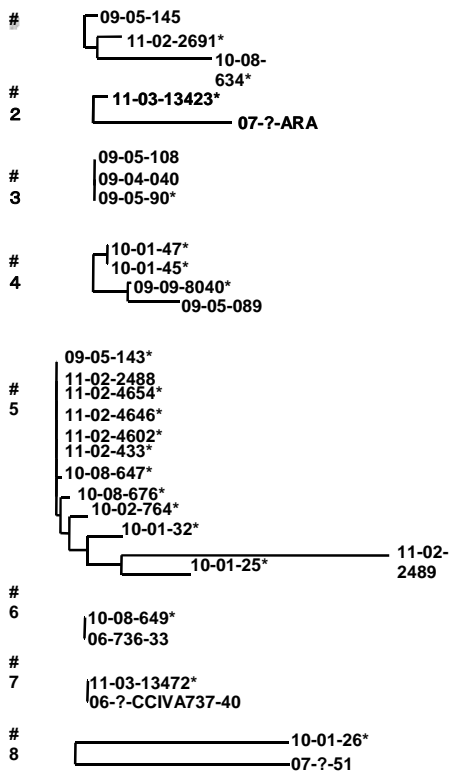


図1 8群の近似するHCV株集団。*:HIVキャリア由来のもの。

(2) 海外出稼ぎ者労働者による男性同性愛者集団へのHIVの持ち込み

海外出稼ぎ者から採取されたHIV株は、注射薬物使用者のものとは全く異なり、そのうちの多くの株が、男性同性愛者から採取されたHIVに近縁であった。この事実は、海外出稼ぎ者から男性同性愛者集団へとHIVが侵入しつつあるルートの存在を示唆している。

フィリピンの感染者報告例の多くは同性愛者であり、他方で、少ないながらも急速に広がる血液感染が憂慮されている。上記の結果は、この二つの集団の動向を把握する方法論の一端を示している(図2)。

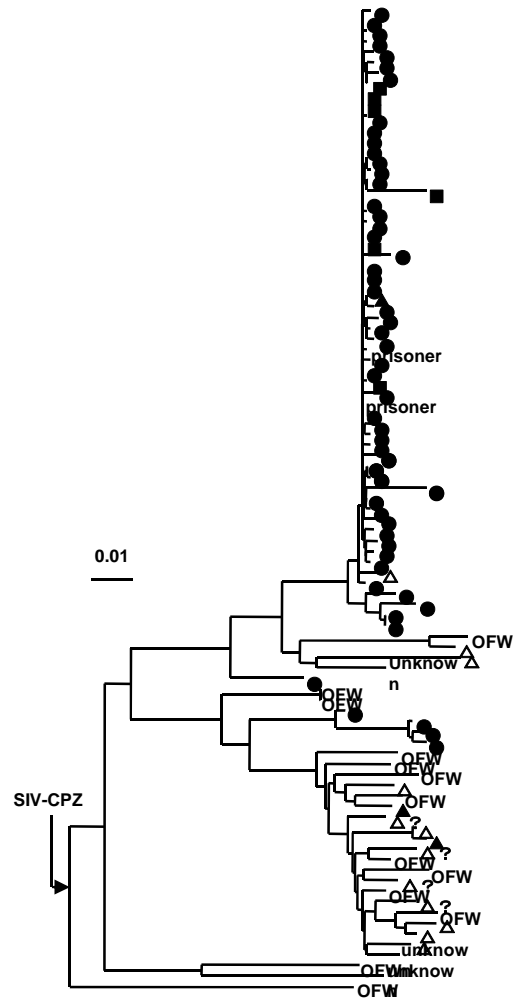


図2 pol領域によるHIVの系統樹。

- : 注射薬物使用者 (C型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性)
- : 性産業従事者 (HCV抗体陽性)
- ▲ : 男性同性愛者 (HCV抗体陽性)
- △ : 男性同性愛者 (HCV抗体陰性)
- △? : 男性同性愛者 (HCV抗体不明)
- Prisoner : 刑務所収容者
- OFW : 出稼ぎ労働者
- Unknown : リスクファクターが不明

(3) まとめ

フィリピンでは、汚染注射針の使用、男性同性愛者間の性行為、この2つの感染効率のよい経路が広がりつつある。特に、汚染注射針の使用により感染したHIVは類似性が高く、比較的最近になって広がりはじめたことが窺われる。

本研究では、注射薬物使用者、男性同性愛者、海外出稼ぎ労働者の感染事例とそのウイルスの特徴の一端を示した。このように、介入対象をある程度絞ることができたが、介入策の具体例まで示すことはできなかった。ただし、上記3者のHIVの特徴を明らかにし、介入の具体例を示すことが喫緊の課題であることを提言できたものと考え

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

(1) Telan, EFO, Samonte GMJ, Abellanosa-Tac-An EP, Alesna ET, Leaño PSA, Emphasis YEE, Tsuneki A, Matsumoto K, and Kageyama S. The Early Phase of an HIV Epidemic in a Population Exposed Previously to HCV in the Philippines. *J Med Virol*, 83: 941-947, 2011. (査読有)

(2) Agdamag DM, Kageyama S, Leaño PS, Solante RM, Telan EF, Que ER, and Ichimura H. Prediction of Response with Pegylated Interferon Treatment of Chronic Hepatitis B in the Philippines. *J Med Virol*, 82: 213-219, 2010. (査読有)

(3) Kageyama S, Agdamag DMD, Alesna ET, Abellanosa-Tac-An IP, Corpuz AC, Telan EFO, Que ER, Leaño PSA, Jereza LD, Emphasis YEE, Prasetyo AA, Tanimoto T, and Ichimura H. Tracking the Entry Routes of Hepatitis C Virus as a surrogate of HIV in an HIV-low prevalence country, the Philippines. *J Med Virol*, 81:1157-1162, 2009. (査読有)

(4) Miyashita M, Agdamag DM, Sasagawa T, Matsushita K, Salud LM, Salud CO, Saikawa K, Leaño PS, Pagcaliwagan T, Acuna J, Ishizaki A, Kageyama S, Ichimura H. High-risk HPV types for uterine abnormal cervixes of female commercial sex workers in the Philippines. *J Med Virol*, 81: 545-551, 2009. (査読有)

[学会発表] (計6件)

(1) Kageyama, S. A prevention strategy in the early phase of an HIV epidemic in the Philippines. Asia HIV/AIDS Research Network Meeting. February 11-13, 2011. Tokyo.

(2) 景山誠二。鳥取県のインフルエンザ、フィリピンのエイズ：2つの地域の流行解析。第29回鳥取県感染症懇話会。2011年11月27日、米子。

(3) 景山誠二。フィリピンにおけるHIV感染者数の増加と、C型肝炎ウイルス感染集団へのHIVの侵入。第24回日本エイズ学会学術集会・総会。2010年11月26日、東京。

(4) 景山誠二。エイズ流行は阻止できるか 第24回中国四国ウイルス研究会。2009年7月5日、岡山。

(5) 景山誠二。「鳥取県からアジアへ：感染症サーベイランスの可能性」山陰地区感染症懇話会鳥取県例会、2008年12月21日、鳥取。

(6) 景山誠二。日本財団APIフェロウシップ国際シンポジウム：分断のアジア、融和のアジア。ゆるやかな「共同性」を求めて。2008年10月4日、東京。

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.tottori-u.ac.jp/virus/6022.html>

<http://www.med.tottori-u.ac.jp/97/768/770/776/787/3928.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

景山誠二 (KAGEYAMA SEIJI)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：60252706

(2) 研究分担者

市村 宏 (ICHIMURA HIROSHI)
金沢大学・大学院医薬保健学総合研究科・教授
研究者番号：10264756
(H21→H23：連携研究者)