−日中医学協会助成事業−

中国におけるエイズ流行の最新動向の調査と分子疫学に関する国際共同研究

研 究 者 氏 名□主任研究官□武部　豊
日 本 所 属 機 関□国立感染症研究所エイズ研究センター
中国研究者氏名□教授　邵 一鳴
中 国 所 属 機 関□中国疾病预防控制中心・性病艾滋病预防控制中心

要　旨

近年急速に拡大・変容しつつある中国におけるエイズ流行の分子疫学研究を行い、ウイルス播種の空間的・時間的様相、起源の解析、さらに周辺アジア諸国との流行の相互関係の解明を目指した。その結果、様々なリスク集団における急速な流行拡大を背景として、特徴的なHIV-1ヴァリアントの新生やその急速な播種の様相を明らかにした。また、これら共同研究を通じて、我が国を含む周辺アジア諸国の流行とのこれまでに明らかにされてこなかった相互関係を見いだした。

Key Words　HIV、エイズ、分子疫学、系統樹解析

緒　言：

かつて中国においては、注射薬物乱用者 (Injecting drug user)やプラズマ供血経験者 (former plasma donor, FPD)など経血液的な経路による感染 (Blood-borne transmission)が流行の主体であったが、近年、性感染ルート[異性間および男性同性愛者 (MSM)間]による感染が急速に拡大し、実に全体の75%以上を占めるような劇的な変化起こっている。われわれは、このような中国ににおける流行の急速な変化に背景にある流行ウイルス株の特徴について分子疫学的な立場から解析を進め、その公衆衛生上の意義に関して考察しようと考える。

対象と方法：

中国の各地域の様々なリスク集団に属するHIV-1感染者から血液検体を収集、HIV-1 *pol*領域あるいはほぼ完全長のウイルスゲノム (near full-length genome, NFLG)配列を決定し、その系統関係や共通祖先分岐年代を系統樹解析およびBEAST法を用いて解析した。それら解析結果と、付帯する疫学的情報とを総合し、中国におけるエイズ流行の起源、播種の経路、時間的経過を推定・分析し、それらの公衆衛生学的な意義を考察した。

結　果：

(1) 中国における HIV-1 流行の起源・成り立ちの解明に向けた分子疫学研究

中国における HIV-1 流行の原因となっている多様なウイルス株の中で、最も重要な役割を果たしている流行株の一つが、東南アジア（タイ）に起源をもつ CRF01_AE とよばれる組換え型流行株 (Circulating recombinant form, CRF)である。われわれは、本共同研究によって、中国に流布する CRF01_AE 株が少なくとも 7 種の地域的・リスク集団特異的なヴァリアント（クラスター）に分類されることを明らかにした。

中でも、流行の規模の大きいクラスター1, 2 は、中国南部地域の注射薬物乱用者 (Injecting drug user, IDU) および異性間感染者 (Heterosexuals)の間の流行に、クラスター4 と 5 は男性同性愛者 (men having sex with men, MSM) 間の流行に関与する特徴的なヴァリアントであることを見出した（発表文献 1）。

さらに、最新のデータ解析技術を用いることによって、これらヴァリアントの中国への侵淫が、いずれも中国の開放政策の一環として施行された海外渡航条件の制限緩和が行われた 1990 年代はじめにほぼ一致して起こっているという興味深い事実を明らかにした（図 1）（発表文献 1）。

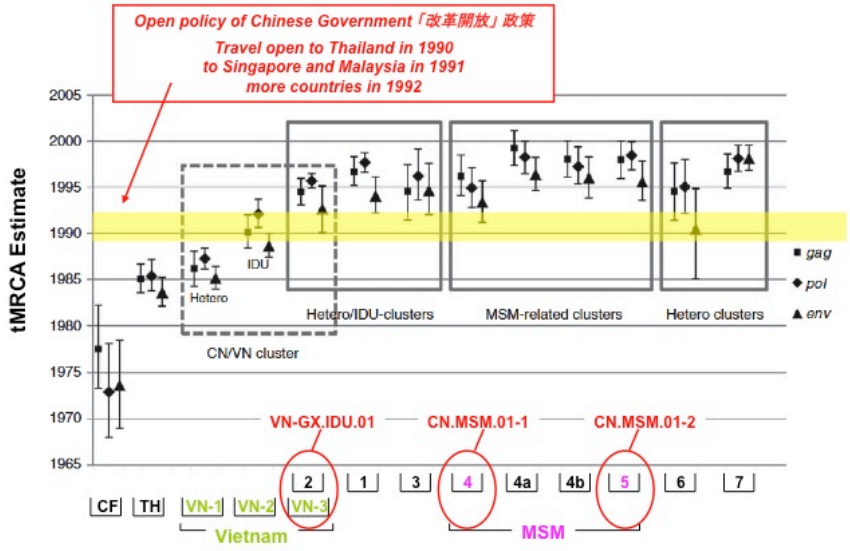

図1. 中国におけるCRF01_AE 流行は1990年代に侵淫・播種した少なくとも7種のファウンダー株によって形成されている。クラスター4, 5は中国のMSM集団に分布しているvariantで、文献2のCN.MSM.01-1, CN.MSM.01-2に対応する。前者CN.MSM.01-1は我が国のMSM集団に流入したことが最近明らかとなった（図2参照）。

(2) 中国におけるHIV-1流行の我が国への波及に関する新知見に関して

中国における HIV 流行は近年急速な変容を遂げているが、中でも、世界諸地域と同様、男性同性愛者 (MSM) の間の流行が急速に拡大し、大きな公衆衛生上の問題となっている。この MSM 間の急速な感染拡大と軌を一にして、かつて流行の主体であった欧米型サブタイプ B から、東南アジアに起源をもつ CRF01_AE への急速なシフトが観察される (発表文献 3)。

われわれは、中国内の MSM の間の流行にかかわる CRF01_AE ヴァリアントの 1 つ（国際的な比較の便宜のために CN.MSM.01-1 という名称を提唱。 上記のクラスター4 に一致する）が，我が国 MSM 集団に流入していることをはじめて明らかにした（図 2）。

この知見は、中国における MSM 間の流行の世界播種の最初の兆候を示すものと考えられ、今後、近隣アジア諸国さらに世界におけるエイズ流行の将来動向に影響を及ぼす可能性が懸念される。

また、一方、逆に、我が国の MSM に特徴的なサブタイプ B ヴァリアントが、中国の MSM 間にも見出されるという思いがけない事実が明らかとなった。

これらの観察は、我が国を含む東アジア地域の流行が予期せぬ規模に広がっており、これまで系統的には解析されることのなかった国際的なレベルでの相互関係が見出される可能性が推測される。これら知見を手掛かりとして、現在、中国を含む世界の諸研究機関との共同研究が進行中である（発表文献: 2, 和文解説論文: 9）。

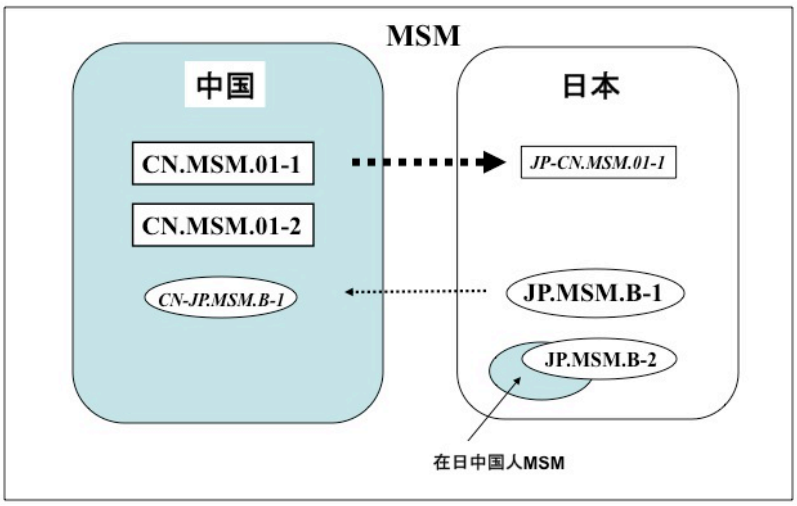

図2. 我が国と中国におけるMSM間の流行の予期しない繋がり (文献 2の知見に基づく模式図). 矩形および楕円形の枠は、それぞれ中国および我が国MSMに特徴的なCRF01_AEおよびサブタイプBヴァリアントを示す。斜体は、それぞれの起源が国外（中国あるいは日本）にあること、また*JP-CN.MSM.01-1*あるいは*CN-JP.MSM.B-1* は、侵淫した各ヴァリアントが日本あるいは中国に特徴的なサブクラスターを形成することを示す（文献 9）。

(3) 中国における組換えウイルスの多発的新生と新規組み換え型流行株 (CRF) の同定

様々な系統のウイルス株が流布 (co-circulate) している状況を背景として、異なる地域の複数のリスク集団において、多様な組換えウイルスが新生しつつあることを明らかにした。

なかでも集団内で広く播種している「組換え型流行株 (Circulating recombinant form, CRF)」とよばれる公衆衛生上重要な組換えウイルスを現在までに合計5種新たに発見し、HIV sequence databaseより正式承認を受けた。うち本共同研究によるものは、CRF57_01B, CRF62_01B, CRF65_cpxの３種である（発表文献: 6-8, 和文解説論文: 10）。

考　察：

中国における流行が、IDUやFPDから、異性間感染によって一般集団に急速に播種しつつあり、公衆衛生学的な見地からはきわめて憂慮すべき状況にある。また、我が国を含む欧米先進国を追いかける形で、中国においてもMSM間の流行の拡大が始まっている。MSMの間の流行は、我が国を含む欧米諸国においては1980年代初めにはじまったのに対して、中国では、この7-8年の間に急速に拡大し、現在新規感染者の15%にも達している。しかも中国の版図の広大さ／人的・社会的多様性にもかかわらず、上に見るように原因ウイルスが数少ないファウンダー株によって引き起こされているという興味深い事実が明らかとなった（文献 1, 3）。このことは、中国のMSM集団においては非常に高いリスク行動が蔓延していることを示唆しており、教育・啓蒙活動を含む予防対策の強力かつ緊急の導入の必要性を示している。

また、リスク集団に複数の系統のウイルス株が流行している場合、比較的容易に組換えウイルスが生み出されることが知られている。中国では1990年代半ばに、CRF07_BCとCRF08_BCとよばれる2種の組換え型流行株 (CRF) がIDU集団に見いだされていたが、2012年に入って、中国のMSM集団内に、CRF55_01B, CRF59_01Bと呼ばれる2種の新種のCRFが見いだされた（これらは中国の他のグループとの共同研究によって見いだされたものである。文献 4, 5）。一方、本共同研究で発見されたCRF57_01B, CRF62_01B, CRF65_cpxの３種のCRF（文献 6-8）は、いずれも中国雲南省の若年層の異性間感染者において見いだされたものであることに著しい特徴がある。このことは、中国の特定の地域においては、性的活動の高い若年層が、流行の播種の危機にさらされているこ

とを強く示唆するものである。

中国の流行は、無論中国だけの問題にとどまらない。文献 2に示すように、我が国を含む周辺アジア諸国さらに世界的な規模で、中国のエイズ流行の波及・播種が開始している可能性があり、現在解析を進めている。

中国におけるエイズ流行は、その多彩さとその像の急速な変化という点で、世界的にもきわめてユニークなものである。かつて欧米が、流行の世界播種に重要な役割を果たしたように、今後中国の流行が、世界に流行に新たなインパクトを及ぼすような事態が起こることは十分にありうると考えられる。今後、中国をはじめとして世界スケールでの注意深い流行のモニタリングの継続と、流行制圧に向けた取り組みの一層強力かつ迅速な展開の必要性を強調したい。

参考文献：

1) Feng Y, He X, Hsi JH, Li F, Li X, Wang Q, Ruan Y, Xing H, Lam TT, Pybus OG, **Takebe Y, Shao Y.** The rapidly expanding CRF01_AE epidemic in China is driven by multiple lineages of HIV-1 viruses introduced in the 1990s. *AIDS.* 2013 Jul 17;27(11):1793-1802.
2) Kondo, M., Lemey, P., Sano, T., Itoda, I., Yoshimura, Y., Sagara, H., Tachikawa, N., Yamanaka, K., Iwamuro, S., Matano, T., Imai, M., Kato S. and **Takebe**‐**Y.** Emergence in Japan of an HIV-1 variant associated with MSM transmission in China: First indication for the international dissemination of the Chinese MSM lineage. *J. Virol*. 2013, May;87(10):5351-61.
3) Han X, An M, Zhang M, Zhao B, Wu H, Liang S, Chen X, Zhuang M, Yan H, Fu J, Lu L, Cai W, **Takebe Y**, Shang H.* Identification of three distinct HIV-1 founding strains responsible for expanding epidemic among men who have sex with men in nine Chinese cities. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 16;**64(1):**16–24.
4) Han, X., An, M., Zhang, W., Cai, W., Chen, X., **Takebe, Y.** and Shang, H. Genome Sequences of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form, CRF55_01B, identified in China. *Genome Announc.* 2013 Jan;1(1). doi:pii: e00050-12. 10.1128/genomeA.00050-12.
5) Han X, An M, Zhang W, Zhao B, Chu Z, **Takebe Y,** Shang H. Genome Sequences of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form (CRF59_01B) Identified among Men Who Have Sex with Men in Northeastern China. *Genome Announc.* 2013 Jun 27;1(3). doi:pii: e00315-13. 10.1128/genomeA.00315-13.
6) Wei H, Hsi JH, Feng Y, Xing H, He X, Liao L, Duan S, Ning C, Wang N, **Takebe Y**, **Shao Y**. Identification of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form (CRF62_BC) in Western Yunnan of China. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Oct 29. [Epub ahead of print].
7) Wei H, Liu Y, Feng Y, Hsi JH, Xing H, He X, Liao L, **Takebe Y**, Li J, **Shao Y**. Genome Sequence of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form (CRF57_BC) Identified from Yunnan, China. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Nov 8. [Epub ahead of print].
8) Feng Y, Wei H, Hsi JH, Xing H, He X, Liao L, Ma Y, Ning C, Wang N, **Takebe Y**, **Shao Y**. Identification of a Novel HIV-1 Circulating Recombinant Form (CRF65_cpx) comprised of CRF01_AE and subtypes B and C in western Yunnan, China. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Nov 26. [Epub ahead of print].
9) **武部　豊**, 近藤真規子. 中国における男性同性愛者 (MSM) 間の HIV-1 流行の急速な拡大と我が国への流行波及に関する最新知見. 病原微生物検出情報 (IASR) 2013 年 3 月号.
10) **武部　豊**. アジアにおけるエイズ流行の分子疫学研究の最前線 (I)「東南・東アジア地域におけるHIV-1 組換え型流行株 (CRF) の多発的新生」 病原微生物検出情報 (IASR) 2013年9月号（「エイズ特集」）