

課題番号 : 26指122

研究課題名 : UNAIDSが掲げる臨床評価指標 90-90-90 達成のための男性同性愛者に対する新しいHIV検査システムの構築に関する研究

主任研究者名 : 岡 慎一

分担研究者名 : なし

キーワード : 男性同性愛者、HIV 罹患率、郵送検査、新宿 2 丁目

研究成果 : <研究の背景と目的>現在の検査体制は、行政からの事業費による保健所での無料検査である。しかし、保健所は必ずしも受検者が検査を受けやすいわけではなく、検査件数は 2008 年以降減少傾向にある。一方、日本の HIV 感染者は、70%以上が男性同性愛者 (MSM) であるが、イベントなどの検査を除いて、MSM に特化した検査システムは無い。このため、MSM の HIV 罹患率が把握されていない。このような背景から、本研究は、アジア最大のゲイタウンである新宿 2 丁目の NGO と協力し、この場所における MSM を対象とした郵送検査を立ち上げることにより、MSM の HIV 検査率の向上と、新宿 2 丁目における MSM の incidence の把握を行うことを目的とする。郵送検査の欠点は、その確実性と医療への連携に問題のあるところであるが、ACC が検査と医療を担うことで、その弱点を克服できると考えている。本研究が定着し、最終的には、UNAIDS の目指す 90-90-90 が達成できることを期待している。本研究は、H26 年 11 月に始まったが、H27 年 6 月末現在の進捗は、以下の通りであり、8 月 20 日の開始に向け、準備中である。

<郵送検査の基礎検討>HIV 感染者の血液を濾紙に滴下し、PBS にて溶出、第 4 世代の HIV 検査であるルミパルスを用い HIV 抗原・抗体の測定を患者血清を対照として行った。その結果、乾燥濾紙血を直径 3mm で打ち抜くことにより、血清 30L を用いた場合と同等の結果が得られ、乾燥濾紙血を用いた HIV 検査は、極めて高感度であることがわかった。その他、日内変動、日差再現性、実際の郵送実験での結果に問題はなく、長期放置の基礎検討でも現在 2 ヶ月まで問題なく検出できている。長期放置 3 ヶ月の実験を残し、基礎検討はすべて終了している。

<郵送検査による診断フロー>ACC に郵送されてきた検体は、すべてバーコード管理にて無記名で行う。診断のフローは、2014 年の米国 CDC の HIV 検査のガイドラインを参照し、一次スクリーニングを第 4 世代のルミパルスで行った後、①陰性検体は、そのまま陰性、②陽性検体は、別の第 4 世代キット (アーキテクト) により再検査を行う。この段階で、③陰性であれば、その測定値と合わせ陰性の判断を行う。④陽性の場合には、要再検としての返事を返し、⑤HIV-1 か HIV-2 かの判定のため、HIV-1 および HIV-2 特異的プライマーを用い PCR を行いどちらであるかの判定をおこなう。

<検査キットの配布>本研究のアウトリーチ活動は、新宿 2 丁目の MSM をサポートする NGO である Akta が行い、検査を希望する MSM に対し、無料匿名で検査用のキットを Akta にて配布する。被験者は、キット内のランセットを用い、自打血を濾紙に滴下、乾燥の後、ACC に濾紙を郵送する。MSM の HIV incidence 算出のため、年間 1000 件の検査を目標とする。

<結果の確認とその後の流れ>キット内に、ID とパスワードが入っており、被験者は、それを用いて、検査のホームページ上のマイページより検査結果の確認と、要再検の場合にはホームページ上より病院の予約を行う。ACC を受診し、陽性が確認できた段階で研究は終了となる。その後、治療を希望する場合には、そのまま ACC にて治療を開始するが、これ以降は、カルテを作成し有料になる。他院を希望する場合には、紹介状を作成する。

Subject No. : 26 D 122

Title : Development of a new HIV testing system to achieve UNAIDS initiative (90-90-90) in MSM

Researchers : Shinichi Oka

Key word : men who have sex with men (MSM), HIV incidence, HIV testing with dried blood spot, Shinjuku 2-chome

**Abstract** : **<Background and purpose of this study>** Current HIV testing in Japan is free of charge and anonymous if a person received the test at the local health center. However, the number of HIV testing has been decreasing since 2008 because the testing at the local health center is not always examinee friendly. In Japan, more than 70% of HIV patients are MSM. However, there is no HIV testing site targeting MSM except for some testing events. Therefore, we do not know the incidence of HIV infection in MSM. According to these backgrounds, we are developing a new HIV testing system targeting MSM collaborating with NGO in Shinjuku 2-chome in order to increase HIV testing by MSM and document the incidence of HIV infection in MSM at the site. Since problems of the dried blood testing have said to be certainty of the test results and linkage to HIV care, conducting the testing in ACC will overcome these problems. After establishment of this system, we are expecting to achieve 90-90-90 goal. This study started November 2014. Current progression of this study as of June 30<sup>th</sup> 2015 is as follows, and we are preparing the system to start on August 20<sup>th</sup>, 2015.

**<Basic study of dried blood spot testing>** The dried blood spot sent to ACC is eluted with PBS and HIV testing is done by using the 4<sup>th</sup> generation HIV test kit. According to our preliminary results, the sensitivity of a  $\phi$ 3 mm-dried blood spot was almost equal to that of 3  $\mu$ L serum samples. Basic studies for the HIV testing with dried blood spot including inter- and intra assay were finished successfully except for a 3-month leaving test.

**<Flow of the testing>** All samples send to ACC are treated anonymously with the Bar-code system. Based on the CDC Guidelines for HIV testing revised in 2014, the primary screening is done with the 4<sup>th</sup> generation HIV testing kit. If the result was negative, examinee is negative for HIV. If the result was positive, the sample is re-tested with another the 4<sup>th</sup> generation HIV testing kit. In this step, if the result was negative, the examinee is negative for HIV. If the second test was also positive, the examinee is positive for HIV-1 or HIV-2. Then, to discriminate HIV-1 or 2, PCR is done with specific primer sets.

**<Distribution of the test kit>** Out-reach activities of this study are conducting by Akta that is NGO supporting MSM in Shinjuku 2-chome. MSM who want to examine HIV testing receive a kit for the testing at Akta. An examinee pricks his finger with a lancet, drops blood on filter paper, dries and sends it to ACC. To explore the incidence of HIV infection at Shinjuku 2-chome, we aim to examine 1,000 samples per year.

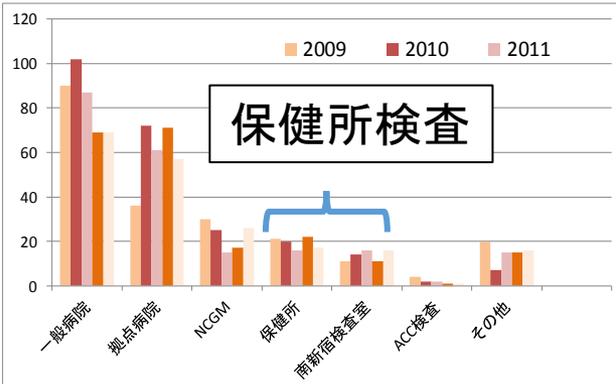
**<Return the result and thereafter>** The kit contains ID and password. The examinee creates his own page with the ID and password and confirms his result at his own page. If the result was confirmatory test needed, he can have doctor's appointment with his own page. If the positive result was confirmed, he can receive HIV treatment without delay.

Researchers には、分担研究者を記載する。

# 26指122: UNAIDSが掲げる臨床評価指標90-90-90\* 達成のための男性同性愛者に対する新しいHIV検査システムの構築に関する研究

## 現状と問題点

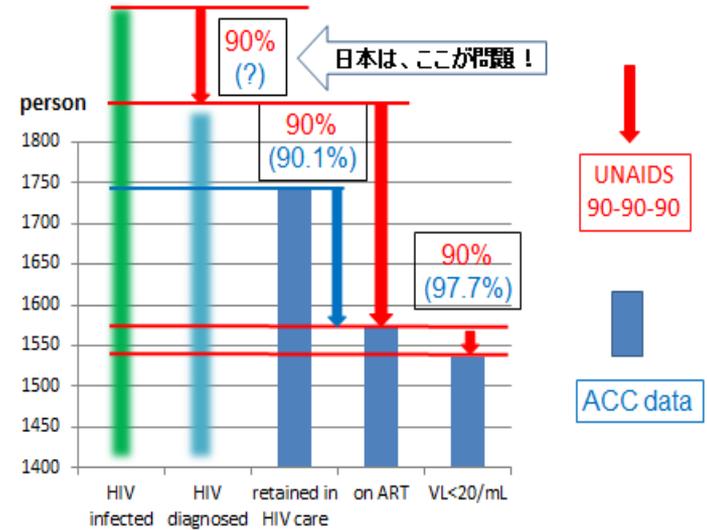
### ACCへの紹介元



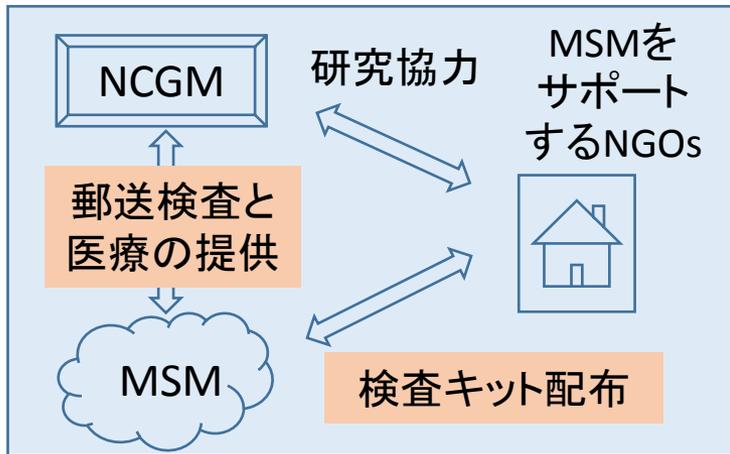
### 保健所検査

- 日本のHIVは、
- 感染者数が把握されていない(右図)
  - 診断さえ付けば後半の90-90は達成可能
  - MSMが80%を占める
  - 保健所検査は進んでいない(左図)
  - MSMの検査向上が重要

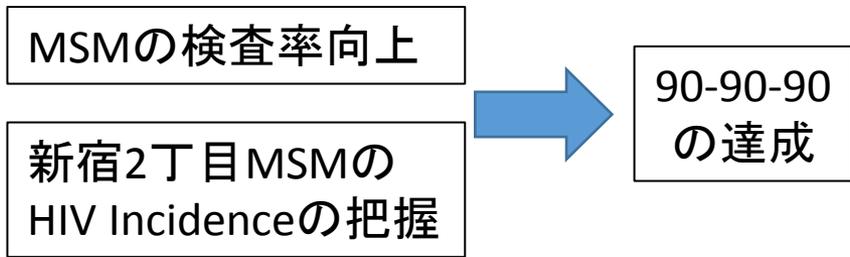
WHO Cascade of care と UNAIDS 90-90-90



## 研究班の目指すところ

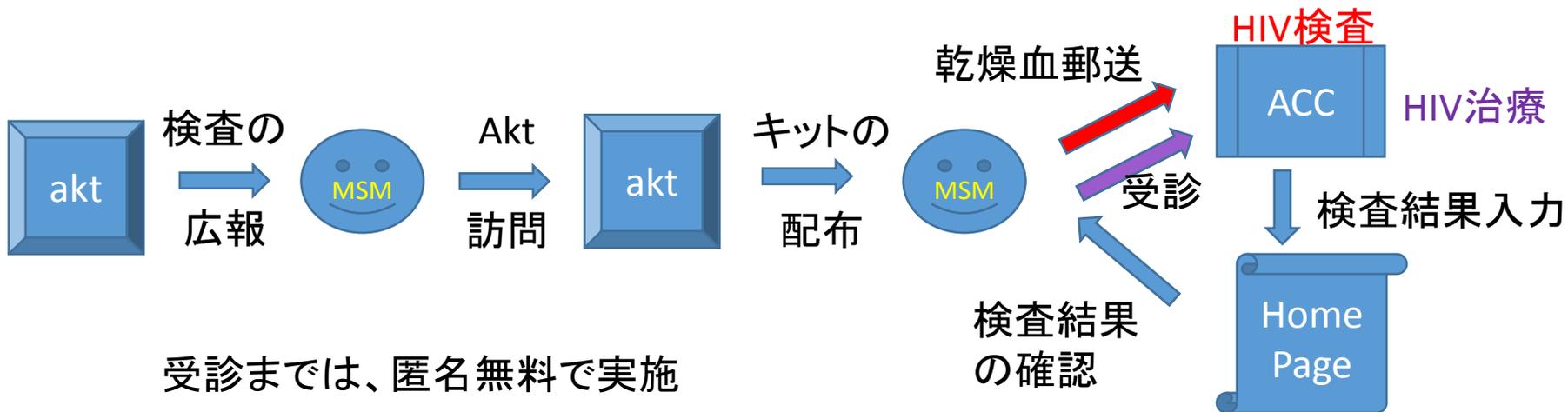


新宿2丁目において郵送検査を実施することにより、

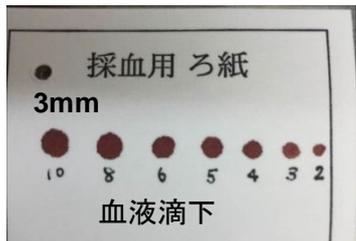


\* 90-90-90とは、2014年にUNAIDSが提唱。2020年までに感染者の90%が把握でき、把握できた患者の90%に治療がされ、治療された患者の90%で治療が成功すれば、2030年までにエイズは世界の公衆衛生学的な脅威ではなくなる。

# 26指122: 本研究のフロー



## 濾紙乾燥血郵送検査の基礎検討 (一部のデータ)



直径3mmの打ち抜きは  
3μLの血液に相当

HIV患者の全血1~8μl滴下した濾紙のPBS 500μl抽出液から  
200μlを用いた際の測定値

| 全血量(μl) | 測定値(C.O.I.>1.0が陽性) |      |      |      |      |
|---------|--------------------|------|------|------|------|
|         | Pt.1               | Pt.2 | Pt.3 | Pt.4 | Pt.5 |
| 8       | 15                 | 15   | 15   | 15   | 15   |
| 4       | 13.2               | 15   | 15   | 15   | 11.6 |
| 2       | 7.7                | 15   | 15   | 15   | 7.7  |
| 1       | 4.3                | 14.4 | 15   | 15   | 4.8  |

郵送実験

安定性実験

|         |       |       | Pt.10       |      |    |
|---------|-------|-------|-------------|------|----|
| 全血量(μl) |       |       | 1           | 2    | 8  |
| 郵送日     | 到着日   | 測定日   | 測定値(C.O.I.) |      |    |
| 3月4日    | 3月5日  | 3月6日  | 6.4         | 12.6 | 15 |
| 3月9日    | 3月10日 | 3月11日 | 7.7         | 11.6 | 15 |
| 3月13日   | 3月16日 | 3月17日 | 6.2         | 10.2 | 15 |

|         |             |      | Pt.15 |   |   |
|---------|-------------|------|-------|---|---|
| 全血量(μl) |             |      | 1     | 2 | 8 |
| 測定日     | 測定値(C.O.I.) |      |       |   |   |
| 3月11日   | 9.9         | 14.6 | 15    |   |   |
| 4月23日   | 3.2         | 6.5  | 15    |   |   |
| 5月20日   | 2.6         | 4.7  | 14.3  |   |   |

Home pageイメージ画面



## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指6

研究課題名：アジアにおけるHIVとMSMコホート形成に関する研究

主任研究者名：岡 慎一

### 論文発表

| 論文タイトル   | 著者  | 掲載誌                  | 掲載号     | 年    |
|--|---|----------------------|---------|------|
| Incidence and risk factors for incident hepatitis C infection among men who have sex with men with HIV-1 infection in a large urban HIV clinic in Tokyo. | Nishijima T, Shimbo T, Komastu H, Hamada Y, Gatanaga H, and Oka S.  | JAIDS (Brief Report) | 65(2)   | 2014 |
| Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection.                     | Nishijima T, Gatanaga H, and Oka S.   | PLOS One             | 9(1)    | 2014 |
| Impact of HIV Infection on Colorectal Tumors, Prospective Colonoscopic Study in Asia.  | Hamada Y, Nagata N, Nishijima T, Shinbo T, Asayama N, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Aoki T, Watanabe K, Akiyama J, Igari T, Mizokami M, Uemura N, and Oka S. | JAIDS                | 65(3)   | 2014 |
| DNA methylation profiling can classify HIV-associated lymphomas.   | Matsunaga A, Hishima T, Tanaka N, Yamazaki M, Mochizuki M, Tanuma J, Oka S, Ishizaka Y, Shimura M and Hagiwara S.   | AIDS                 | 28(4)   | 2014 |
| Slow turnover of HIV-1 receptors on quiescent CD4+ T cells causes prolonged surface retention of gp120 immune complexes in vivo.                         | Suzuki Y, Tachikawa N, Gatanaga H, and Oka S.   | PLOS One             | 9(2)    | 2014 |
| Clinical importance of hyper-beta-2 microglobulinuria in patients with HIV-1 infection on tenofovir-containing antiretroviral therapy.                   | Gatanaga H, Nishijima T, Tsukada K, Kikuchi Y, and Oka S.   | JAIDS                | 65(4)   | 2014 |
| Clinical significance of high anti-Entamoeba histolytica antibody titer in asymptomatic HIV-1-infected individuals.                                      | Watanabe K, Aoki T, Nagata N, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S and Gatanaga H.  | J Infect Dis         | 209(11) | 2014 |

研究発表及び特許取得報告について

|  |   |                         |       |      |
|--|---|-------------------------|-------|------|
| Cumulative exposure of ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis formation in patients with HIV-1 infection.                    | Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, and Oka S.  | J Antimicrob Chemothera | 67(5) | 2014 |
| Prevalence and risk factors of bone mineral density abnormalities in Japanese HIV-infected patients.   | Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, Yazaki H, Genka I, Tanuma J, Teruya K, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, and Oka S. | AIDS Res Hum Retrovirol | 30(6) | 2014 |
| Molecular basis of a dominant T-cell response to an HIV reverse transcriptase 8-mer epitope presented by the protective allele HLA-B*51:01.          | Motozono C, Nozomi Kuse N, Xiaoming Sun X, Rizkallah PJ, Fuller A, Oka S, Cole DK, Sewell AK, and Takiguchi M.                                      | J Immunol               | 192   | 2014 |
| Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese population.  | Chikata T, Carlson J, Tamura Y, Borghan M, Naruto T, Hashimoto M, Murakoshi H, Le A, Mallal S, John M, Gatanaga H, Oka S, Brumme Z, and Takiguchi   | J Virol                 | 88(9) | 2014 |
| Skin rash induced by ritonavir-boosted darunavir is common, but generally tolerable in an observational setting. J Infect Chemothera 20 (4): 285-287 | Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Kikuchi Y, and Oka S.          | J Infect Chemothera     | 20(4) | 2014 |
| Low prevalence of drug resistant HIV-1 transmission while antiretroviral therapy was scaling up in Southern Vietnam in 2008- 2012.                   | Tanuma J, Quang VM, Joya A, Hachiya A, Watanabe K, Gatanaga H, Chau NVV, Chinh NT, and Oka S.   | JAIDS                   | 66(4) | 2014 |

研究発表及び特許取得報告について

|  |  |                         |        |      |
|--|--|-------------------------|--------|------|
| Low raltegravir concentration in cerebrospinal fluid in patients with ABCG2 genetic variants.  | Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Kato S, Oka S, and Gatanaga H.  | JAIDS                   | 66(5)  | 2014 |
| Superimposed epitopes restricted by the same HLA molecule drive distinct HIV-specific CD8+ T cell repertoires.   | Sun X, Fujiwara M, Shi Y, Kuse N, Gatanaga H, Appay V, Gao GF, Oka S, and Takiguchi M.   | J Immunol               | 193    | 2014 |
| Acute Hepatitis C in HIV-1 infected Japanese cohort.   | Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, Nozaki Y, Yanase M, Igari T, Masaki N, Kikuchi Y, Oka S, and Gatanaga H.  | PLOS One                | 9(6)   | 2014 |
| Long-term tenofovir exposure consistently deteriorates renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of observational cohort.                                      | Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, and Oka S.  | AIDS                    | 28(13) | 2014 |
| Single nucleotide polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A-3' untranslated region are associated with atazanavir-induced nephrolithiasis in patients with HIV-1 infection: A pharmacogenetic study. | Nishijima T, Tsuchiya K, Tanaka N, Joya A, Hamada Y, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, and Gatanaga H. | J Antimicrob Chemothera | 69(12) | 2014 |
| Asymptomatic Intestinal Amebiasis in Japanese HIV-1-Infected Individuals.  | Watanabe K, Nagata N, Sekine K, Watanabe K, Igari T, Tanuma J, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H  | Am J Trop Med Hyg       | 91(4)  | 2014 |

研究発表及び特許取得報告について

|   |   |                         |        |      |
|---|---|-------------------------|--------|------|
| Brain magnetic resonance imaging screening is not useful for HIV-1-infected patients without neurological symptoms.                                     | Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K, Tajima T, Kikuchi Y, Hasuo K, Oka S.             | AIDS Res Hum Retrovirus | 30(10) | 2014 |
| Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study. | Mizushima D, Tanuma J, Gatanaga H, Lam NT, Dung NTH, Kinh NV, Kikuchi Y, and Oka S. | J Infect Chemothera     | 20(12) | 2014 |

学会発表

| タイトル | 発表者 | 学会名 | 場所 | 年月 |
|------|-----|-----|----|----|
| 該当なし |     |     |    |    |

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

| タイトル | 発表者 | 発表先 | 場所 | 年月日 |
|------|-----|-----|----|-----|
| 該当なし |     |     |    |     |

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

| 発明名称 | 登録番号 | 特許権者(申請者)<br>(共願は全記載) | 登録日(申請日) | 出願国 |
|------|------|-----------------------|----------|-----|
| 該当なし |      |                       |          |     |

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。