

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究
平成 29 年度 分担研究報告書

HLA genotyping : HLA 対立遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後副反応との関連解析

研究分担者 太田 正穂 信州大学医学部内科学第 2 特任教授

研究要旨

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発症に遺伝学的要因が関与するかを検討した。そのために、外来性抗原および内因性抗原提示を行い、細胞性免疫・液性免疫の惹起において重要な機能を果たし、多型性に富むヒトの組織適合性抗原 (HLA) の対立遺伝子型を対象に、副反応発症者において特定の対立遺伝子 (アレル) が関与しているかを検討した。ワクチン接種後、神経障害を示した患者群 (50名)と神経障害の発症が認められなかった患者群(30名)のHLA遺伝子頻度に有意な相違は認められなかった。また、一般健常者との間でもアレル頻度に有意な相違は見られなかった。今回の解析では子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に特定のHLAアレルが関与している所見は得られなかった。

A. 研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発症に遺伝学的要因が関与するかを検討した。そのために、ヒトの遺伝子で最も多型性に富む組織適合性抗原 (HLA) の対立遺伝子 (アレル) について、特定のアレルが関与するかを解析した。

B. 研究方法

子宮頸がんワクチン接種を受けた患者80名からDNAを抽出して、HLA遺伝子タイピングを行った。80名のなかで、50名は神経障害が認められ、30名は神経障害発症が認められていない。タイピング解析はPCR-rSSO (reverse sequence specific oligonucleotide, LABType HD, One Lambda社)法とLuminex 分析機(LABScan100, Thermo Fische Scientific社)で行なった。患者群と健常者群のアレル頻度の有意差比較は、二乗検定で行った。有意差補正にはBonferroni の多重比較検定を用いた。健常者のHLA遺伝子頻度は、我々が報告した371名のデータを使用した (Tissue Antigens, 2000, 56:522-529)。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って研究を行なった。また、検査資料は被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、連結可能匿名化をして検査した。

また、本研究は信州大学医学部倫理審査の承諾の基で行なわれた。

C. 研究結果

80名の患者について、HLAクラス 遺伝子座 (A, B, C) とクラス HLA遺伝子座 (DRB1, DQB1, DPB1) アレルタイピングを行った。健常人の遺伝子頻度は我々(Saito等)が以前発表したデータ (Tissue Antigens, 2000:56:522-529)を用いた。今回の結果では、何れのアレル頻度において患者群と健常者群で有意差は認められなかった (Table 1)。また、子宮頸がんワクチン接種後の副反応者群、無反応者群および健常人との間で、HLAクラス , 遺伝子頻度に有意な差は認められなかった (Table 2)。以前報告されていたHLA-DPB1*05:01アレル頻度は副反応発症者患者群では42.0%、副反応陰性患者群では31.7%、健常人では36.0%であり、各群間においてアレル頻度に有意差は認められなかった。

D. 考察

今回のHLA遺伝子と子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に関与について、解析試料数が少なかったが、特例のアレルの影響は認められなかった。今後症状別、重症度別などを加味した多重分析が必要と考えられる。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後の副作用発症に関して特定の HLA アレルとの相関は認められなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

Table 2 子宮頸がんワクチン接種後の副反応陽性者群と陰性者群のHLAアレル頻度

HLA-A*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
02:01	11 (11.0)	9 (15.0)	0.459
02:06	7 (7.0)	6 (10.0)	0.501
02:07	2 (2.0)	3 (5.0)	0.291
02:10	0 (0.0)	1 (1.7)	0.195
11:01	12 (12.0)	7 (11.7)	0.950
24:02	31 (31.0)	16 (26.7)	0.560
26:01	8 (8.0)	3 (5.0)	0.468
26:02	2 (2.0)	0 (0.0)	0.270
26:03	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880
29:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
30:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
31:01	11 (11.0)	6 (10.0)	0.842
33:03	12 (12.0)	8 (13.3)	0.805

HLA-B*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
07:02	7 (7.0)	3 (5.0)	0.613
13:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
15:01	5 (5.0)	8 (13.3)	0.062
15:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
15:07	0 (0.0)	2 (3.3)	0.066
15:18	2 (2.0)	4 (6.7)	0.133
27:04	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
35:01	9 (9.0)	1 (1.7)	0.064
39:01	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
39:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
39:04	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
40:01	4 (4.0)	5 (8.3)	0.249
40:02	6 (7.0)	1 (1.7)	0.195
40:03	1 (1.0)	2 (3.3)	0.292
40:06	7 (7.0)	3 (5.0)	0.613
44:03	9 (9.0)	8 (13.3)	0.389
46:01	3 (3.0)	4 (6.7)	0.272
47:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
48:01	3 (3.0)	2 (3.3)	0.907
51:01	8 (8.0)	3 (5.0)	0.468
52:01	7 (7.0)	4 (6.7)	0.936
54:01	7 (7.0)	2 (3.3)	0.330
55:02	2 (2.0)	3 (5.0)	0.291
56:01	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880
56:03	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
58:01	2 (2.0)	0 (0.0)	0.270
59:01	3 (3.0)	0 (0.0)	0.176
67:01	0 (0.0)	2 (3.3)	0.066

HLA-C*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
01:02	19 (19.0)	11 (18.3)	0.917
03:02	2 (2.0)	0 (0.0)	0.270
03:03	13 (13.0)	6 (10.0)	0.570
03:04	11 (11.0)	6 (10.0)	0.842
04:01	4 (4.0)	4 (6.7)	0.454
06:02	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
07:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
07:02	13 (13.0)	8 (13.3)	0.952
07:04	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
08:01	8 (8.0)	8 (13.3)	0.276
08:03	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
12:02	8 (8.0)	4 (6.7)	0.757
14:02	7 (7.0)	2 (3.3)	0.330
14:03	8 (8.0)	7 (11.7)	0.441
15:02	3 (3.0)	2 (3.3)	0.907

HLA-DRB1*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
01:01	5 (5.0)	4 (6.7)	0.658
04:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
04:03	3 (3.0)	5 (8.3)	0.134
04:04	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
04:05	13 (13.0)	3 (5.0)	0.102
04:06	2 (2.0)	5 (8.3)	0.058
04:10	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
08:02	4 (4.0)	2 (3.3)	0.830
08:03	8 (8.0)	7 (11.7)	0.441
09:01	14 (14.0)	7 (11.7)	0.672
11:01	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437
12:01	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
12:02	4 (4.0)	1 (1.7)	0.412
13:01	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
13:02	11 (11.0)	8 (13.3)	0.659
14:03	3 (3.0)	1 (1.7)	0.601
14:05	2 (2.0)	3 (5.0)	0.291
14:06	0 (0.0)	1 (1.7)	0.195
14:54	6 (6.0)	1 (1.7)	0.195
15:01	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
15:02	8 (8.0)	4 (6.7)	0.757
16:02	0 (0.0)	2 (3.3)	0.066

HLA-DQB1*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
03:01	13 (13.0)	5 (8.3)	0.366
03:02	10 (10.0)	11 (18.3)	0.131
03:03	15 (15.0)	7 (11.7)	0.553
04:01	13 (13.0)	4 (6.7)	0.208
04:02	1 (1.0)	2 (3.3)	0.292
05:01	5 (5.0)	4 (6.7)	0.658
05:02	3 (3.0)	2 (3.3)	0.907
05:03	6 (6.0)	3 (5.0)	0.790
06:01	16 (16.0)	11 (18.3)	0.703
06:02	6 (6.0)	2 (3.3)	0.454
06:03	1 (1.0)	1 (1.7)	0.713
06:04	10 (10.0)	8 (13.3)	0.518
06:09	1 (1.0)	0 (0.0)	0.437

HLA-DPB1*			
Allele	副反応陽性 n=50x2 (%)	副反応陰性 n=30x2 (%)	p
02:01	27 (27.0)	21 (35.0)	0.285
02:02	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880
03:01	5 (5.0)	1 (1.7)	0.283
04:01	9 (9.0)	5 (8.3)	0.885
04:02	6 (6.0)	7 (11.7)	0.204
05:01	42 (42.0)	19 (31.7)	0.193
09:01	7 (7.0)	4 (6.7)	0.936
13:01	0 (0.0)	1 (1.7)	0.195
14:01	2 (2.0)	1 (1.7)	0.880