

令和元年度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
HPVワクチン接種後に生じた症状に関する診療体制の整備のための研究
分担研究報告書

HPV ワクチン接種後の自立神経レセプター自己抗体とHLA対立遺伝子との関連解析

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
共同研究者 日根野 晃代 信州大学医学部附属病院難病診療センター 講師
共同研究者 池田 修一 信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授

研究要旨

日根野らが報告した子宮頸がんワクチン接種後に認められた種々のGタンパク質共役受容体に対する自己抗体発症 (Ann Arthritis Clin Rheumatol, 2019;2(2):1014) 例について、自己抗体産生にHLA遺伝子型が関連しているか検討した。

11種類の自己抗体 (adrenergic receptors 1, 2 and 1, 2; muscarinic acetylcholine receptors M1, 2, 3, 4, 5; angiotensin receptor 1; endothelin receptor) について、日根野らが設定したcut off 値およびCellTrend社のcut off 値を閾値として分類した2群の抗体価と、28名のHLA遺伝子型 (HLA-A,B,C,DRB1,DQB1,DPB1) と相関を解析した。その結果、HLA-A*31:01アレルとHLA-C*01:02アレルが、数種類の自己抗体の高抗体価と有意な相関($p<0.05$)を示したが、多重補正をするとmuscarinic acetylcholine receptors M5のみがHLA-A*31:01と相関を示した($p<0.037$)。

しかし、今回の解析は、1) HPVワクチン接種を受け、副作用が生じた検体を対象にしている、2) HPVワクチン接種で副作用が見られない検体についてHLA遺伝子型が調べられていない、3) 解析数のスケールがあまりにも少ないことなどから、特定のHLAアレルが抗体産生に影響しているとは結論できないと考えられた。

A. 研究目的

日根野らは、子宮頸がんワクチン接種後に起立性調節障害や四肢疼痛などの神経障害発現に抗自律神経受容体抗体価との上昇の関連性について報告した (Ann Arthritis Clin Rheumatol, 2019;2(2):1014)。この抗体価上昇に特定のHLAアレルが関与するか解析した。

B. 研究方法

HLA遺伝子型が既知で、HPVワクチン接種後にGタンパク質共役受容体に対する自己抗体を検査した28名を解析の対象とした。自己抗体は、日根野らの検討した抗自律神経受容体であるアドレナリン受容体抗体 (1/2/1/2)、ムスカリン受容体抗体 (M1/M2/M3/M4/M5)、アンジオテンシン受容体抗体(AT1R) とエンドセリンA受容体抗体 (ETAR)である。HPVワクチン接種後の抗体価について、日根野らが設定したcut off 値およびCellTrend社のcut off 値 (表1) を閾値として分類した2群について、HLA遺伝子型 (HLA-A,B,C,DRB1,DQB1,DPB1) と相関を解析した。

(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 (信州大学遺伝子倫理委員会承認番号: 548)。

C. 研究結果

HPVワクチン接種後のGタンパク質共役受容体に対する11種類の自己抗体について、cut off 値を閾値とした2群における各HLAアレル頻度の相違を解析したところ、HLA-A*31:01アレルやHLA-C*01:02アレル等で数種類の自己抗体の高抗体価と有意な相関($p<0.05$)を示した (表2)。しかし、多重補正をするとムスカリン受容体M5に対する高抗体価とHLA-A*31:01 ($P<0.037$) 関連以外は相関を示さなかった (表2)。

また、今回解析に使用した患者群は、

HLA-A*31:01アレルが健常者に比べ有意に高い頻度($P < 0.05$)を示した(表3)。

D. 考察

今回、ムスカリン受容体M5に対する高抗体とHLA-A*31:01が相関する結果が得られたが、解析に使用した28検体では統計学的に信頼できる検出力を得るには不十分であったと考える。今後、特定のHLAアレルが子宮頸がんワクチン接種後の神経障害発現における抗自律神経受容体抗体価上昇と相関するかを確認するには、今後以下に記した項目を検討する必要があると考えられる。

- 1) 解析サンプルを増加する。
- 2) 他施設の解析と照合する(replication test)。
- 3) HPV投与前と投与後の抗体価の推移が経時的に既知の資料について検討する。
- 4) HPV投与で副作用がなかったコントロール群の抗体価とHLAアレルとの相関を検討する。
- 5) HPV投与なしの対象群について、抗自律神経受容体抗体価とHLAアレルとの相関を検討する。

E. 結論

子宮頸がんワクチン接種後に認められた抗自

律神経受容体抗体価上昇とHLA遺伝子型が関連しているか検討したところ、ムスカリン受容体M5に対する高抗体価とHLA-A*31:01と相関を示したが、解析数のスケールが小さいことや、replication test がなされていないことから、特定のHLAアレルが抗体産生に影響しているとは結論できないと考えられた。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 各種自己抗体価の閾値

Autoantibodies	Cutt Off value Units/ml	
	Shinshu	CellTrend
Anti-M1R-Ab	4.7	9.0
Anti-M2R-Ab	5.4	9.0
Anti-M3R-Ab	7.1	10.0
Anti-M4R-Ab	17.5	10.7
Anti-M5R-Ab	8.1	14.2
Anti-α1-adr-R-Ab	4.3	7.0
Anti-α2-adr-R-Ab	17.0	15.0
Anti-β1-adr-R-Ab	8.1	15.0
Anti-β2-adr-R-Ab	8.2	14.0
Anti-AT1R-Ab	9.1	17.0
Anti-ETAR-Ab	8	17.0

表2 Cut off 値を基準に分類した2群間におけるHLA遺伝子頻度の比較

	Antibodies of Muscarinic Acetylcholine Receptors										Values (Cut off) n (alleles)
	M1R-Ab		M2R-Ab		M3R-Ab		M4R-Ab		M5R-Ab		
	Shinshu >4.7u/ml	CellTrend >9.0u/ml	Shinshu >5.4u/ml	CellTrend >9.0u/ml	Shinshu >7.1u/ml	CellTrend >10.0u/ml	Shinshu >17.5u/ml	CellTrend >10.7u/ml	Shinshu >8.1u/ml	CellTrend >14.2u/ml	
HLA-A*02:01 (alleles:8)	44	2	40	28	42	26	40	54	38	18	OR P Pc (Px8)
HLA-A*31:01 (alleles:8)				5.20 0.036 0.29					7.42 0.0047 0.037		OR P Pc (Px8)
HLA-B*35:01 (alleles:23)									10.57 0.016 0.13		OR P Pc (Px23)
HLA-B*51:01 (alleles:23)									17.39 0.0097 0.22		OR P Pc (Px23)
HLA-B*54:01 (alleles:23)											OR P Pc (Px23)
HLA-C*01*02 (alleles:13)			0.24 0.033 0.43	0.16 0.019 0.25			0.24 0.033 0.43		0.18 0.013 0.14	0.06 0.011	OR P Pc (Px13)
HLA-C*03*03 (alleles:13)				7.36 0.043 0.56		8.70 0.026 0.34					OR P Pc (Px13)
HLA-C*07*02 (alleles:13)			0.19 0.02 0.26		0.24 0.044 0.57			0.24 0.037 0.48			OR P Pc (Px13)
HLA-DRB1*08:02 (alleles:18)			0.16 0.029 0.52								OR P Pc (Px18)
HLA-DRB1*09:01 (alleles:18)											OR P Pc (Px18)
HLA-DRB1*03:03 (alleles:18)											OR P Pc (Px18)

	Antibodies of Adrenergic Receptors								AT1R-Ab		ETAR-Ab		Values (Cut off) n (alleles)
	α1-adr-R-Ab		α2-adr-R-Ab		β1-adr-R-Ab		β2-adr-R-Ab						
	Shinshu >4.3u/ml	CellTrend >7.0u/ml	Shinshu >17.0u/ml	CellTrend >15.0u/ml	Shinshu >8.1u/ml	CellTrend >15.0u/ml	Shinshu >8.2u/ml	CellTrend >14.0u/ml	Shinshu >9.1u/ml	CellTrend >17.0u/ml	Shinshu >8.0u/ml	CellTrend >17.0u/ml	
	46	32	38	38	36	12	30	12	50	8	54	8	
HLA-A*02:01 (alleles:8)				0.06 0.0097 0.078									OR P Pc (Px8)
HLA-A*31:01 (alleles:8)		9.00 0.021 0.17		13.63 0.016 0.13	16.25 0.0093 0.074		10.71 0.011 0.088						OR P Pc (Px8)
HLA-B*35:01 (alleles:23)		9.80 0.042 0.34											OR P Pc (Px23)
HLA-B*51:01 (alleles:23)													OR P Pc (Px23)
HLA-B*54:01 (alleles:23)					0.05 0.0053 0.12								OR P Pc (Px23)
HLA-C*01*02 (alleles:13)			0.18 0.013 0.17		0.23 0.031 0.40								OR P Pc (Px13)
HLA-C*03*03 (alleles:13)		14.41 0.014 0.18					16.91 0.009 0.12						OR P Pc (Px13)
HLA-C*07*02 (alleles:13)													OR P Pc (Px13)
HLA-DRB1*08:02 (alleles:18)													OR P Pc (Px18)
HLA-DRB1*09:01 (alleles:18)					12.23 0.023 0.41		7.61 0.038 0.68						OR P Pc (Px18)
HLA-DRB1*03:03 (alleles:18)					12.23 0.023 0.41		7.61 0.038 0.53						OR P Pc (Px18)

表3 患者群と健常者群間におけるHLA遺伝子型分布の相違

	Allele	RR	p		Allele	RR	p		Allele	RR	p
A	02:01	0.29	0.033	C	01:02	1.45	0.307	DQB1	03:01	1.05	0.904
	02:06	0.82	0.686		03:02	3.64	0.263		03:02	1.05	0.904
	11:01	0.93	0.872		03:03	1.01	0.989		03:03	1.39	0.424
	24:02	1.64	0.107		03:04	0.56	0.228		04:01	1.32	0.498
	26:01	0.58	0.366		04:01	0.61	0.507		05:01	0.68	0.529
	26:03	0.50	0.504		07:02	1.05	0.898		05:03	3.02	0.058
	31:01	2.90	0.006		07:04	7.29	0.102		06:01	1.09	0.822
	33:03	1.86	0.102		08:01	0.54	0.397		06:02	0.24	0.038
B	07:02	0.98	0.972	08:03	0.79	0.828	06:04	1.99	0.099		
	15:01	0.40	0.121	12:02	1.69	0.304	06:09	0.00	0.597		
	15:07	3.64	0.263	14:02	1.32	0.724					
	15:18	7.29	0.102	14:03	1.29	0.556					
	27:04	7.29	0.102	15:02	1.03	0.973					
	35:01	1.48	0.443								
	39:01	0.76	0.654								
	39:02	2.42	0.433								
	40:01	1.08	0.902								
	40:02	0.20	0.086								
	40:03	7.29	0.102								
	40:06	1.03	0.973								
	44:02	2.42	0.433								
	44:03	1.47	0.354								
	46:01	0.44	0.416								
	48:01	0.89	0.883								
51:01	0.89	0.855									
52:01	1.33	0.613									
54:01	0.99	0.985									
55:02	4.34	0.013									
56:01	4.93	0.057									
58:01	3.64	0.263									
67:01	1.44	0.738									