

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
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に関する研究
分担研究報告書

（課題名）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 $\alpha 1, 2$ and $\beta 1, 2$; 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 ($\alpha 1/\alpha 2/\beta 1/\beta 2$)、ムスカリン受容体抗体 (M1/M2/M3/M4/M5)、アンジオテンシン I 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証するには、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

I 論文発表
なし

II 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表1 各種自己抗体価の閾値

Autoantibodies	Cut 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- α 1-a dr-R-Ab	4.3	7.0
Anti- α 2-a dr-R-Ab	17.0	15.0
Anti- β 1-a dr-R-Ab	8.1	15.0
Anti- β 2-a dr-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 (allele:8)	44	2	40	26	42	26	40	54	38	18	OR P Pc (Px8)
HLA-A*31:01 (allele:8)				5.20 0.036 0.29					7.42 0.0047 0.037		OR P Pc (Px8)
HLA-B*35:01 (allele:23)									10.57 0.016 0.13		OR P Pc (Px23)
HLA-B*51:01 (allele:23)									17.39 0.0097 0.22		OR P Pc (Px23)
HLA-B*54:01 (allele: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 0.17	0.06 0.011 0.14	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								Values (Cut off) n (alleles)				
	α1-adr-R-Ab		α2-adr-R-Ab		β1-adr-R-Ab		β2-adr-R-Ab			AT1R-Ab		ETAR-Ab	
	Shinshu >4.3u/ml	CellTrend >7.0u/ml	Shinshu >17.0u/ml	CellTrend >15.0u/ml	Shinshu >6.1u/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
HLA-A*02:01 (allele:8)	46	32		0.06 0.0097 0.078									OR P Pc (Px8)
HLA-A*31:01 (allele: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 (allele:23)		9.80 0.042 0.34											OR P Pc (Px23)
HLA-B*51:01 (allele:23)													OR P Pc (Px23)
HLA-B*54:01 (allele: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)

