

## モデルマウスを用いた子宮頸がんワクチン接種後の神経障害の病態解析

研究分担者 中島 利博 東京医科大学医学部 教授

### 研究要旨

子宮頸がんワクチンは、疼痛、運動障害、高次脳機能障害、内分泌異常といった有害な副反応が世界中で報告され問題となっている。我々は同症候群をHANS と名付け、モデルマウスを作製し HANS の発症メカニズムおよび病態の解析を行っている。モデルマウスの脳を用いて組織切片を作製し発現因子の解析を行った。その結果、自己免疫疾患と深くつながりのある IL-17 の発現の上昇が示唆された。

#### A. 研究目的

子宮頸がんに対して開発された HPV ワクチンは感染予防に効果を示す一方で、多くの有害な副反応が世界中で報告され問題となっており、病因・病態の解明が急務とされている。その症状は疼痛、運動障害、高次脳機能障害など多岐にわたり、我々は HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) と名付けた。HANS の病因・病態を明らかにするため HPV ワクチンを用いて HANS モデルマウスを作製し、運動機能および脳の組織学的異常を示すマウスを得ている。本研究では同マウスを用いてワクチン作用機序の解析および宿主反応メカニズムの解析を行い、HANS 発症メカニズムの解明と安全性の高いワクチンの開発へとつなげる。

#### B. 研究方法

C57BL6 マウスに HPV ワクチンを投与し、その際に EAE を高確率で発症するために用いられる百日咳毒素 (Ptx) 処理を行い HANS モデルマウスを作製する。マウスより血液、脾臓などの免疫細胞および脳の組織を採取し、サイトカインなどの発現を測定し宿主の応答メカニズムを解析する。

#### (倫理面への配慮)

動物実験計画は東京医科大学 動物実験委員会に承認されている (承認番号 S-29062)。動物実験の実施にあたっては動物実験委員会の講習・認可 (H27-1087 号) のもと動物実験規定に則り、動物を適切に利用することに配慮するとともに、動物に苦痛を与えない方法によって実施している。

#### C. 研究結果

ワクチンを投与したマウスから脳の組織切片を採取し、自己免疫に深く関与するサイトカイン IL-17 の発現を免疫染色にて発現を調べたところ、ワクチン+Ptx 投与群では PBS を投与した投与群と比較して IL-17 を発現する細胞の増加が示唆された。

#### D. 考察

ワクチン投与患者の髄液で IL-17 の増加が示唆されており、本モデルマウスとの共通性が示唆された。現段階では個体数が少ない予備実験であるので、今後実験規模を大きくして検討する必要がある。また発現細胞の同定、他のサイトカインの検討も行う。

#### E. 結論

当研究室で開発した HANS 病態モデルマウスにおいて IL-17 の活性化が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 黒岩義之、横田 俊平、平井 利明、中島 利博、中村 郁朗、西岡 久寿樹：ヒト・パピローマ・ウイルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 視床下部L1プロテインパター仮説。自律神経54 (2): 96-108,2017.

2) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K: Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. 自律神経, 55 (1): 21-30 2018.

## 2. 学会発表

1) Nakajima T, Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K: A study on our novel murine model of

Humanpapillomavirus-associated Neuroimmunopathic Syndrome (HANS). 国際自律神経学会 ISAN2017 (2017.8.30-9.2)名古屋

2) 大西孝宏、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹：HPVワクチン関連神経免疫異常症候群（HANS）におけるoutbreak peakに関する検討。第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会(2017.4.20-22) 福岡

3) 荒谷聡子：新規ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの樹立とその病態解析。第 18 回 運動器科学研究会 (2017.9.1-2) 広島

4) 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之、臼井千恵、横田俊平、中村郁郎、西岡久寿樹、中島利博：モデルマウスを用いたヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群の病態解析。日本線維筋痛症学会 第 9 回学術集会 (2017.10.14-15) 大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他