

レビュー

R E V I E W

HPV ワクチンの安全性

—国際査読誌が動物試験論文を掲載後に不正撤去

寺岡 章雄

片平 洌彦

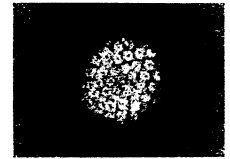
日本の科学者

Vol.52 No.1 January 2017

HPV ワクチンの安全性

—国際査読誌が動物試験論文を掲載後に不正撤去

HPV ワクチンは、子宮頸がん予防の有効性にも疑問が出されているが、とりわけその精神神経系、自己免疫反応などでの重篤な副反応が国際的に問題となっている。しかし、WHO の GACVS (ワクチンの安全性に関する諮問委員会) は、2015 年 12 月の声明で「本ワクチン使用の推奨を変更しなければならないような、いかなる安全性の懸念も見出されていない」などと述べた。そうした状況のもとで、2016 年 2 月、HPV ワクチン安全性に関わる動物実験論文を国際査読誌が掲載後に不正撤去するという前代未聞の事件が起きた。本稿では、その経緯と本会を含む研究者団体の抗議、および最終的に他誌に掲載された論文の内容とその意義について紹介する。



寺岡章雄
片平洌彦

1 HPV ワクチン

HPV (ヒトパピローマウイルス) ワクチンは、子宮頸がんの予防を意図したワクチンである。子宮頸がんは、性行為で子宮頸部粘膜に生じた微細な傷から HPV が粘膜細胞に入り込み、感染が数十年にわたって持続した後に発症する。HPV は感染後も子宮粘膜細胞にとどまり、血中には入り込まないので自然感染での抗体産生は微弱である。

HPV に感染してもがんを発症するのはごくまれで、定期的な検診を受けていれば多くは治療可能なこと、治療ワクチンの開発も進んでいることなどで、HPV ワクチンの有用性には従来から疑問の声がある。

HPV ワクチンは、初めての性行為がなされる前にワクチンを接種し、何十年もの間 HPV 感染を予防するため、強力な免疫増強剤 (アジュバント) の使用で長期にわたり抗体産生を持続させ、血中から子宮頸部の表面に常時抗体を染み出させることを期待している。

従来のワクチンは、速やかな免疫応答によ

り体内に侵入したウイルスの増殖を阻止して、感染症の発症を防ぐものであった。しかし、HPV ワクチンは、HPV の粘膜細胞への侵入を阻止する感染予防ワクチンである。病原体が体内組織に入らないようにするワクチンは HPV ワクチンの他には存在しない。HPV ワクチンは、従来のワクチンとはまったく異なる新規性が高いワクチンである。

2 HPV ワクチンの導入と重篤な副反応の発生

日本では HPV ワクチンは、サーバリックス (グラクソ・スミスクライン社) が 2009 年 10 月、ガーダシル (MSD 社) が 2011 年 7 月に承認され、2013 年 4 月には定期接種プログラムに組み入れられた。しかし、接種率の増加とともに接種後の疼痛などの副反応が顕著になり、定期接種化から 2 ヶ月後の 2013 年 6 月厚生労働省は積極的な接種勧奨を中止した。

国際的にも HPV ワクチン接種後の神経学的症状、自己免疫反応とみられる副反応がデンマーク、カナダなどをはじめ各国で問題と

キーワード: HPV ワクチン (HPV vaccine), 安全性論文 (article on safety), 査読誌 (peer-reviewed journal), 不正撤去 (unjustified withdrawal)

なっていた。しかし、WHO（世界保健機関）のGACVS（ワクチンの安全性に関する諮問委員会）は、2013年6月、「HPVワクチンが承認された多くの国において……現在までに懸念事項は示されていない」とする声明を出した¹⁾。さらに2015年12月、再度の声明で「本ワクチン使用の推奨を変更しなければならないような、いかなる安全上の懸念も見出されていない」などと述べた上で、日本に言及し、「根拠薄弱なエビデンスに基づく政策決定は安全で有効なワクチンの使用を控えることに連なり、真の害をもたらし得る」とまで記した²⁾。そうした状況のなかで、2016年2月、本稿で取り上げた論文不正撤去事件が起きた。

3 どのようなことが行われたのか

該当の論文は、HPVワクチンの安全性に関わる動物実験論文で、タイトルは「アルミニウムアジュバントとHPVワクチン・ガーダシル投与後における若年雌マウスの行動異常」である³⁾。

論文は「ワクチン」誌（エルゼビア社）に2015年9月24日に投稿され、同誌の通常の見直し過程を経て、2015年12月31日副編集長D. アルトマンにより受理され、2016年1月9日同誌電子版に掲載された。ところがその後、著者には知らされないまま、編集長G. ポランドの要求で2月9日暫定的撤去され、半月後の2月25日までに永久撤去された。

撤去の告知・記録は、「ワクチン」誌のウェブサイトでは掲載した事実の記載を含めなされず、エルゼビアが発行する電子ジャーナル情報をまとめたサイエンス・ダイレクトの「利用者への覚書」でなされた⁴⁾。撤去理由はパブメド（米国国立医学図書館が作成する医学・生物学文献のデータベース）、DOI（ウェブサイト上の電子文献と1対1に対応

している符号のデータベース）の外部リンクにも掲載され、一般の人々はパブメドを通じて、出版社提供と記された次の撤去理由を目にした⁵⁾。

「当該論文はその科学的健全性についての重大な懸念によって、編集長の要求によって撤去された。編集長の批評と外部専門家の評価は、方法論がひどく誤ったものであり（seriously flawed）、論文が行った主張は正当化されないことを確認した。国際的な査読誌としてわれわれは論文を撤去してこれ以上目にふれないようにし、また問題の核心（issue）をコミュニティに通知することはわれわれの義務だと信ずる」。

通常の見直しを経て一度掲載した論文の撤去理由として、通常は考え難い意図的な内容である。

論文は著者たちに何ら連絡なく2月9日に暫定的撤去された。このことを周囲から教えられた著者たちは2月10日、出版社に問い合わせ、論文はポランド編集長の要求で暫定的に撤去された、編集長は論文の更なる講評を求めている、新たな情報が得られればお知らせするとの返事を得た。

その後、2月22日に編集長から通信先著者のY. シェーンフェルド（テルアビブ大学）に、「論文は永久撤去されることになった。そしてサイエンス・ダイレクトに撤去の通知（パブメドに送られたと同じもの）が掲載される」とのメール連絡があった。

2月25日には雑誌から撤回された論文を常時監視しているレトラクションウォッチと米国のワシントンポスト紙⁶⁾が論文の永久撤去について報道した。出版社は撤去の理由について詳細を示していない。

4 撤去に著者や日本の学術研究団体が抗議

著者のシェーンフェルドは、編集長に書簡

で抗議するとともに、他の雑誌の「編集部への書簡」に経過を証言し⁷⁾、論文がワクチン誌電子版に掲載後、「ワクチン企業と利益相反のある編集者のひとりであるポランド医師の個人的な判断により、掲載が撤去された。1週後に10ページの講評が、撤去を正当化する目的で送られてきた」と記載している。

事件は、ワクチンの安全性問題に取り組むセイン・ボックス社のサイトなどで広く知らされ、撤去された論文も全文が共著者によってインターネットに公表された。

なお、シェーンフェルドが記している編集長ポランド医師の利益相反について、同氏の論文⁸⁾の利益相反申告で調べると、同氏はガーダシルを販売するメルク社に対するワクチン開発のコンサルタントの他、メルク社が行った新規ワクチンの臨床試験の安全性評価委員会の委員長を務めている。

不正撤去には、日本からも学術研究団体が論文の不当な扱いを科学における不正行為として抗議している。臨床・社会薬学研究所(所長:片平洸彦)と日本科学者会議(事務局長:井原聡)は共同声明で、同誌編集長と出版社に、論文に対し公平性を欠く不当な扱いをしたことを認め、著者らに公に謝罪することを求めた(37, 38頁資料参照)。これに対しては、3ヵ月を経過しているが何ら返信がない状態である。

5 どのような内容の論文か

著者たちは、「ワクチン」誌に抗議するとともに、加筆した論文を他の専門誌に再投稿し、2016年7月16日、「イムノロジック・リサーチ」誌(スプリングー社)電子版に掲載された³⁾。著者たちは研究の意図について次のように述べている。

- ・ワクチン・アジュバントとワクチンは、感受性の強い個体において自己免疫および炎

症症状を惹起することがある。

- ・多くの科学的証拠がワクチン曝露においてアルミニウム塩がヒトや動物に毒となり得ることを示しているにもかかわらず、現在ほとんどのワクチン臨床試験がアルミニウムアジュバントをプラセボ(評価する成分を含まない対照、「偽薬」として用いている。
- ・われわれは雌マウスにおいて、アルミニウムアジュバントとHPVワクチンのガーダシルが行動・炎症特性値に及ぼす効果を、真のプラセボ(溶媒対照)と対比することで評価することにした。

[試験方法]

臨床でHPVワクチン接種後の神経学的症状、自己免疫症状が多数報告され問題となっていることから、1)行動薬理学試験(動物の行動への影響)として、強制水泳試験、階段装置試験、新規物体認識試験、2)一部の動物について、脳組織を採取し免疫組織学的検査、血液を採取して免疫血清学的検査を行った。実験群は、溶媒対照、水酸化アルミニウム、ガーダシル、ガーダシル+百日咳トキシン(脳血管閉門の破壊を意図)の4群で、6週齢の雌マウスに1日置きに3回注射、投与量は体重あたりヒトと等量とした。

[試験成績]

行動薬理試験においては、強制水泳試験、階段装置試験で、分散分析で有意な差異が観察された。強制水泳試験では、ガーダシルと水酸化アルミニウムは溶媒対照と比較して、無動時間(呼吸および浮くために必要な動作以外は動かないでいる時間)を有意に延長した。階段装置試験では運動機能不全はみられなかったため、行動異常は抑うつによることが示唆された。

免疫組織学的試験では、1)ガーダシルにより抗体レベルの上昇が観察され、2)ガー

ダシルを接種した群から採取した抗 HPV 抗体は、マウス脳のタンパク質抽出物と交差活性（目的とするものだけでなく、目的としないものとも反応すること）を示し、3) ガーダシルを注射したマウスの間脳 CA1 領域（意識・神経活動の中枢部位）における免疫組織化学分析は、ミクログリア（小膠細胞、中枢神経系で食作用を示し免疫などを担う細胞）の活性化（炎症変化）を示した。

〔結論〕

これらの結果から、ガーダシルは、そのアルミニウムアジュバントと HPV 抗原を媒介として、神経炎症と自己免疫反応を惹起し、さらには行動変化をもたらすと考えられた。

6 アジュバントと HPV 抗原 その安全性

HPV ワクチンは、多彩な神経系症状や自己免疫の副反応が問題となっており、著者たちはこれらが、1) アルミニウムアジュバントと、2) HPV 抗原を媒介として、神経炎症と自己免疫反応を惹起し、さらには行動変化をもたらすとしている。これについて補足説明する。

1) アジュバント

ワクチンは病原性がない病原体類似物質に対する免疫応答を誘導し、免疫の付与が目的であり、アジュバントは獲得免疫を助ける物質の総称である。

アジュバントとして古くから用いられてきたアルミニウム塩が、神経系や免疫系に毒作用を示すことは以前から知られていた⁹⁾。近年、石井ら¹⁰⁾により、筋肉注射されたワクチンが局所で炎症を起こし、壊れた白血球細胞から DNA が放出され、タンパク質やアルミニウムと結合して安定した化合物となり長期間組織中に残り、これが異物として認識され、アジュバントの作用が発揮されることがわかってきた。

言葉を換えれば、アルミニウムアジュバントは、宿主の組織障害を介して自然免疫を活性化し、ワクチンによる獲得免疫を強めており、細胞障害性が強くなければアジュバントとして役立たない、そうした関係になっており、毒性が強いのも当然と言い得る。

HPV ワクチンのサーバリックスは、長期間にわたり高い抗体産生を維持するために、水酸化アルミニウムに加えてグラム陰性菌の内毒素（エンドトキシン）の本体であるリピド A の毒性を弱めた誘導体モノフォスフォルリリピド A (MPL) を用いた AS04 という強力なアジュバント複合体を含有している。

ガーダシルはサーバリックスと異なり、長期間にわたる高い抗体産生の維持のための仕組みに触れていない。アジュバントは、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を含む製造販売の独占権をもつ (proprietary) アジュバントである。ガーダシルでは、サーバリックスでの免疫増強剤 MPL に相当する働きを、アジュバント自体に含有された DNA 断片がしているとみられる。実際に、S. H. リー¹¹⁾ は副反応に関連して 9 カ国から入手したガーダシルを分析し、異なるロットナンバーの 16 サンプルすべてで、非結晶のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩微小粒子に固く結合しているとみなされる残余 HPV L1 遺伝子 DNA 断片が検出されたと報告している。日本のガーダシル審査報告書¹²⁾においても、ガーダシルが「不純物」として DNA 断片を、検出限界未満をあらわす数字が μg 単位というかなりの高濃度で含んでいることが示されている。

2) HPV 抗原—分子相同性 (molecular mimicry) の問題

抗原は病原体などの全体でなく、6～10 個のアミノ酸からなる抗原決定基を認識して結合する。ワクチン接種で作られた抗体が、

病原体のみに存在する抗原決定基を認識して結合するならばよいが、人体とも共通する抗原決定基と結合すれば不都合な自己免疫反応につながる。これが免疫交差反応である。

D. カンデック¹³⁾は、ヒトの全タンパク質(プロテオーム)とHPV16全タンパク質の1次配列のなかに存在する、7量体(7個のアミノ酸が結合)との共通配列を検索した。ヒトの全タンパク質には、HPV16にみられる7量体と共通の配列が82個、8量体と共通の配列が2個存在した。「ウイルスとの一致の数の多さとその位置はワクチン接種後の自己免疫性副反応発生が避けがたい」と述べている。

カンデックとシェーンフェルド¹⁴⁾は、病原体に独自の配列に基づくワクチンのみが、交差反応リスクを避けるワクチンプロトコル(試験の手順書)となるとしている。

7 シェーンフェルドらの論文の意義

これまでアルミニウムアジュバントを含むワクチンが脳内に移動して炎症を起こし、それが行動変化につながり得ると示唆する生体組織検査や動物試験の論文は存在していた¹⁵⁻¹⁶⁾。しかし、抗うつ剤などの開発において常用される行動薬理の動物実験系でHPVワクチンとアルミニウム塩を検討したものはなく、今回はじめてこれらの実験系で行動異常を示すデータを得ている。同時に免疫組織学的検討を行い、脳内でHPVワクチンが炎症反応と自己免疫反応を起こしていることを観察し、行動異常につながる機序として提起していることも重要である。

論文のもう一つの意義は、HPVワクチンの臨床試験・安全性試験でプラセボとしてアルミニウムアジュバントが用いられている不正常的な現実のなかで、動物実験で真のプラセボとして活性のない溶媒対照群を置くととも

に、得られた成績からワクチンの臨床試験・安全性試験で適切なプラセボを使用する新たなガイドライン(指針)の設定を求めていることがある。

科学的な立場では、比較対照の「プラセボ」は活性成分を含んではならないのは自明である。しかし、現実には神経毒や免疫毒との指摘が古くからあるアルミニウムアジュバントやそれらを含むワクチン(B型、A型肝炎ワクチン)が「プラセボ」として広く用いられ、欧州医薬品庁(EMA)などが容認している。これはHPVワクチンの害作用を隠匿し、その有用性の過大評価につながるため、その改善は喫緊の事項である。

本論文のこれらの意義は、今回の不正な撤去がなされた理由と密接にリンクするものである。

なお、論文が撤去された事後に送られてきた無記名講評の内容は、例えば実験動物数、動物の年齢、強制水泳時間試験での観察時間など細かな事項を書き連ねたもので、方法論の本質的なことについてのものではない。シェーンフェルドは編集長ポランド宛ての書簡¹⁷⁾で、科学においては正当性の考え方や結論についての不一致はしばしばみられ、論文として公表されることで他の科学者が結論を確かめる研究などを行え、不正な撤去を正当化できないと述べており、同感である。

論文の著者たちは、この論文の発表後も精力的に研究を続けており、その成果が論文となっている。2016年7月27日にイムノロジック・リサーチ誌電子版に掲載された論文¹⁸⁾では、今回の論文でポジティブな成績が得られた強制水泳試験の実験系で、アルミニウム塩およびガーダシルで示された行動異常をリン脂質(フォスファチジルコリン)摂取が抑制することを見出している。著者たちは試験結果の再現性が確認されたことを特記