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

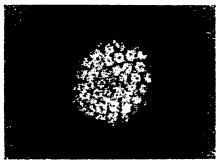
寺岡　章雄
片平　洌彦

日本の科学者
Vol.52 No.1 January 2017

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

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ヵ月後の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，同誌の通常の査読過程を経て，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ーベース），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」．

通常の査読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・バ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：片平洌彦）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（スプリンガー社）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（脳血管関門の破壊を意図）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ので，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リルリピド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ヵ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. カンデュク[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．

カンデュクとシェーンフェルド[14]は，病原体に独自な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ール（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

これまでも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

するとともに，ワクチンで副反応をきたした患者の治療にフォスファチジルコリンが応用できないか，今後研究したいと述べている．

おわりに

過去の薬害問題では，関係者による危険性情報の遮蔽等の行為が見られたが，HPV ワクチン問題でも，上記のように同様の行為が見られることを指摘しておきたい．

注および引用文献（最終閲覧日：2016 年 9 月 14 日）

1) http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619_HPV_VaccinesGACVSv2.pdf？ua=1
2) http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/statement_Dec_2015/en/
3) 撤去された論文は現在閲覧できないが，著者たちが他誌に再投稿した論文が次のサイトで閲覧できる．
Inbar R et al. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res*. Published online：July 16 2016. http://link.springer.com/article/10.1007/s12026-016-8826-6
4) http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16000165
5) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778424
6) "Seriously flawed "study linking behavioral problems to Gardasil has been retracted. *The Washington Post* Feb 25, 2016.
7) Shoenfeld Y.：Plof. Shoenfeld refers to Dr.Helen Petousis-Harris' attack on Dr.Manuel Martinez-Lavin's article. *Clin Rheumatol*, **35** 833-4 (2016).
8) Haralambieva I H et al.:The impact of immunosenescence on humoral immune response variation after influenza A/H1N1 vaccination in older subjects. Plos One. Published online：March 27 (2015). http://journals.plos.org/plos one/article?id=10.1371/journal.pone.0122282
9) Tomljenovic L. & Shaw C A.：Aluminum vaccine adjuvant:Are they safe? *Cur Med Chem*, **18** 2630-7 (2011).
10) Marichal T et al. DNA：released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. Nature Medicine, 17 996-1003 (2011).
11) Lee S H.:Detection of HPV L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil. *J Inorg Biochem*, **117**, 85-92 (2012).
12) 医薬品医療機器総合機構．ガーダシル審査報告書（1）．11 ページ．2011.6.3.
13) Kanduc D.：Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine. *J Exp Therap Oncol*, **8**, 65-76 (2009).
14) Kanduc D.Shoenfeld Y.：From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination cam paigns worldwide. Autoimmun Rev 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.030
15) Couette M et al.：Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* **103** 1571-8 (2009).
16) Khan Z et al.：Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Medicine* 11: 99 (2013). http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-99
17) Shoenfeld Y. Personal letter to Dr.Poland dated March 6 2016.
18) Kivity S et al.：Phospholipid supplementation can attenuate vaccine- induced depressive-like behavior in mice. *Immunol Res*. Published online:July 27 (2016). http://link.springer.com/article/10.1007/s12026-016-8818-6

（てらおか・あきお：医薬情報センターあさひ，薬学）
（かたひら・きよひこ：医療法人財団健和会臨床・社会薬学研究所，保健学）

2016 年 9 月 6 日受付，10 月 14 日受理

【資料解説】

日本科学者会議と臨床・社会薬学研究所は，以下の 4 点の問題を指摘し，Vaccine 誌の編集長と出版社に対し，R. Inbar, Y. Shoenfeld らの論文に対し，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る声明を送付した．

1）通常の査読過程を経て受理され，いったんオンライン版に掲載されたものの，ほどなく編集長の意向で著者らに知らせることなくオンライン版から撤去されたのは著しく公平性を欠く．

2）査読過程を経て掲載した論文であるにも関わらず，撤去理由で「当該論文は，その科学的な健全性に関して深刻な懸念があり……その方法論には深刻な懸念がある」などとするのはあり得ない．仮にそうであれば，同誌の査読過程には，深刻な欠陥が存在したことになる．

3）今回の論文の強制撤去は一種の "Scientific Misconduct"（科学における不正行為）である．

4）強制撤去を指示した同誌編集長には HPV ワクチンメーカーとの間に利益相反関係（COI）が存在する．

【資料】Vaccine 誌の論文不正撤去に対する抗議　2団体共同声明

July 7th, 2016

To Gregory Poland, MD
Chief editor of international scientific journal VACCINE

Submitted on behalf of 2 scientific groups in Japan
Kiyohiko Katahira, PhD (Health Science, Tokyo University)

We strongly protest international scientific journal Vaccine's unfair treatment of an animal experiment article suggesting toxic effects of HPV vaccine (Joint Statement)

Institute of Clinical and Social Pharmacy (a private institute affiliated to the Medical Corporative Foundation Kenwakai, a member of the Japan Federation of Democratic Medical Institutions)
Kiyohiko Katahira, Director, PhD (Health Science)

Japan Scientists' Association (a NGO, scientists group)
Satoshi Ihara, Director General

An article "Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil," which was written by nine researchers including R. Inbar and Y. Shoenfeld, revealed that mice which were administered the vaccine tended to show behavior disorders such as movement disorder and disturbance of short-term memory compared to the control group. Although the article was reviewed and published on online edition of an international medical journal Vaccine (edited by Dr. Gregory Poland and published by Elsevier B.V.) based on judgment by its associate editor Prof. Danny Altmann, it was later in January 2016 "forcefully withdrawn" in accordance with wishes of Dr. Poland, Vaccine's chief editor. We wish to prevent health hazards caused by adverse drug reactions including vaccine by scientific evidence, therefore we deplore such a unilateral action by the journal. Academic journals adopting peer proper review system normally accept and publish article after normal proof readings, but as to this article it is reported that "By an individual decision of chief Editor, Dr. G. Poland, who has conflict of interests with companies producing vaccines, it was withdrawn without providing no information to the authors." (according to Shoenfeld, Y. Personal Letter to Dr. Poland dated 6th March 2016).

We have discussed the matter and would like to point out following four problems:

1. Although the article went through regular review and was published on online edition of the Journal, it was later "forcefully withdrawn" in accordance with an order issued by the Journal's chief editor. We have to say accordingly that the unprecedented handling of the article lacks fairness.
2. The reason of this "forceful withdrawal" was described such as "This article has been withdrawn … due to serious concerns regarding the scientific soundness of the article. … the methodology is seriously flawed." This wording is considered to be quite intentional stance to the article's authors because the article was once published on online edition after normal process of review system. If it is considered that such intentional stance is justifiable, we cannot but point out that there existed "serious flaws" in the normal review processes of the journal Vaccine.
3. This "forceful withdrawal" of the article amounts to a kind of "scientific misconduct."
4. There is a conflict of interests between the chief editor who ordered "forceful withdrawal" and vaccine manufacturers.

We ask the Vaccine's chief editor as well as the Publisher to acknowledge frankly their unfair and unprecedented handling of the article and to apologize to the authors.

References and those URL (Omission)