

「子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究」に関する研究計画

○ 平成 28 年度

I. 具体的な研究計画及び方法

- ・ HPV ワクチン副反応に関しては、現在までに診療した全国 of 患者データを信州大学に集めて全て登録する。さらに、診察希望のある患者をできるだけ速やかに診療して、個々の症状の頻度と発生機序を検討する（目標患者数 300 名）。
- ・ 特に脳症状がある患者では高次脳機能検査（WAIS-Ⅲ、TMT 試験）、脳 SPECT を行い、発生機序を検討する。
- ・ 同時に薬物療法、血液浄化療法に代表される免疫調整療法の治療効果を検討する。
- ・ さらに現状では説明することが困難な奇異な四肢麻痺、意欲低下・うつ状態に対して大脳磁気刺激療法の導入を検討する。
- ・ 成因に関しては自己免疫性の観点から血清中の種々なガングリオシド抗体を測定する。
- ・ また疾患感受性遺伝子の一候補として HLA の多型性を検索する。
- ・ また本病態の詳細を解析するための疾患モデルとして、NF- κ Bp50 欠損マウスに対して HPV、B 型肝炎、インフルエンザのワクチンをそれぞれ個別に接種して、3 ヶ月、6 ヶ月後に屠殺。血清中の自己抗体の検出と脳・末梢神経を病理組織学的、免疫化学的に検索する。
- ・ 最終的には脳症状の責任病巣と発生機序を解明して、有効な治療法を見出す。さらに、患者の追跡調査を行い、手足の疼痛・麻痺症状ならび高次脳機能障害の推移を明らかにする。さらに復学・社会活動性を含めた長期予後を解明して、同時に HPV ワクチン再開時の注意点を提唱する。

II. 研究計画を遂行するための研究体制

- ・ 自己免疫性末梢神経疾患の原因となる抗ガングリオシド抗体を測定できる国内で数少ない施設を研究班内で有しており、HLA geno-typing については HLA-class I と class II 遺伝子の網羅的解析を行い、相関を示す HLA allele を検索する。
- ・ 相関を示す HLA allele については、超解像解析法を用いてアリル全領域の構造的相違を分析して、本病態の疾患感受性に相関する HLA 抗原の分子機構を明らかにする。この検索法は確立済みである。
- ・ また NF- κ Bp50 欠損マウスを用いた動物実験は既に preliminary data を得ている。

Ⅲ. 研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等

- ・ HPVワクチン副反応、特に重症脳症に対する血液浄化療法は班員の施設で既に 20 例余へ施行しており、本治療法は他施設でも導入可能である。大脳磁気刺激療法は共同研究者が中心となっていく。同病院には治療器機が整っている。

Ⅳ. 年次計画

i) 平成 28 年度

- ・ 四肢の末梢性交感神経障害の病態変化を検討する。具体的には手指・足趾の皮膚温と指尖容積脈派の経年的変化を検討する。
- ・ 脳症の責任病巣を明らかにし、同時に低髄液圧症候群等の他疾患との異同を明確にする。全施設から患者の血液試料を信州大学へ集めて、HLA geno-typing を行い、罹患女兒の HLA type に一定の傾向があるかどうかを明らかにする。
- ・ 疾患モデルマウスの作成を進める中で、マウス血清中に出現している自己抗体の同定を行う。

ii) 平成 29～30 年度

- ・ 四肢の CRPS 類似症状、脳症状の経時的変化の観察、薬物療法、血液浄化療法等有効性を客観的に検討する。HLA geno-typing と疾患モデルマウスを用いた病態解析を継続する。
- ・ 平成 30 年度末には子宮頸がんワクチン接種後副反応に対する診療・治療ガイドラインの作成、HLA geno-typing 等を用いた本障害の予知法開発を目指す。

○ 平成 29 年度

I. 具体的な研究計画及び方法

- ・ HPVワクチン副反応に関しては、現在までに診療した全国の患者データを信州大学に集めて全て登録する。さらに、診察希望のある患者をできるだけ速やかに診療して、個々の症状の頻度と発生機序を検討する（目標患者数 300 名）。特に脳症状がある患者では高次脳機能検査（WAIS-Ⅲ、TMT 試験）、脳 SPECT を行い、発生機序を検討する。
- ・ 平成 29 年度には、各施設を受診して 1 年以上経ている女兒を対象にアンケート方式で症状の回復度、社会生活の適合度などを中心とする現状調査を行う。これらの結果を基に本ワクチン副反応の長期予後を明らかにし、同時に症状の重症度分類を作成する。
- ・ 新規治療である免疫吸着と脊髄硬膜外酸素注入療法に関しては引き続き継続し、これらの治療の効果を客観的指標で評価する。同時に両治療の適応を明確化する。

さらに、四肢麻痺に対するリハビリテーション・プログラムを作成する。

- ・ 成因に関しては自己免疫性の観点から血清中の種々なガングリオシド抗体を測定する。また疾患感受性遺伝子の一候補として HLA geno-type と臨床像との対比検索を継続する。
- ・ 本病態の詳細を解析するための疾患モデルとして、信州大学において NF- κ Bp50 欠損マウスに対して H P V、B 型肝炎、インフルエンザのワクチンをそれぞれ個別に接種して、血清中の自己抗体の検出と脳・末梢神経を病理組織学的、免疫化学的に検索することを計画していた。現在、この領域の専門家が参加してくれるかどうか、打診中である。

II. 研究計画を遂行するための研究体制

- ・ 自己免疫性末梢神経疾患の原因となる抗ガングリオシド抗体を測定できる国内で数少ない施設を研究班内で有しており、HLA geno-typing については HLA-class I と class II 遺伝子の網羅的解析を行い、相関を示す HLA allele を検索する。
- ・ 相関を示す HLA allele については、超解像解析法を用いてアリル全領域の構造的相違を分析して、本病態の疾患感受性に相関する HLA 抗原の分子機構を明らかにする。この検索法は共同研究者が確立済みである。

III. 研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等

- ・ H P V ワクチン副反応、特に重症脳症に対する免疫吸着は既に治療法を実施しており、他施設からの患者受け入れが可能である。・

IV. 年次計画

平成 30 年度

- ・ 最終年度には神経障害の発生機序を解明して、症状の重症度に対応した適切な治療法を確立する。同時に H P V ワクチン再開時の注意点を提唱する。