

Unit 6 病因・病態II

微生物学・臨床感染症学

子宮頸がんワクチン

Human papillomavirus (HPV) vaccine

第2版



推奨根拠
接種の安全性
免疫病理とは
“副反応”のウソ

近畿大学医学部
微生物学講座教授
角田郁生

E-mail: itsunoda@hotmail.com



子宮頸がんワクチン 目次

第1章 ウイルス感染・ワクチンによる免疫性神経疾患 p. 1

動画 URL (40 分) にスライド 1-60 の解説



第2章 HPV ワクチンの安全性と三つの免疫病理 p. 31

2.1. ヒトパピローマウイルス (HPV) と HPV ワクチン

2.2. HPV ワクチンとウイルス病理

2.3. HPV ワクチンと免疫病理 1) molecular mimicry

2.4. HPV ワクチンと免疫病理 2) bystander killing, 3) epitope spreading

2.5. “HANS” アジュバント説と動物モデル

2.6. 結語

2.7. 文献

第3章 HPV ワクチン“副反応”のウソ p38

3.1. 三つの HPV ワクチン

3.2. HPV “副反応”と国際学術誌

3.3. HPV ワクチン動物モデルの再現性

3.4. HPV ワクチン“アジュバント説”の虚構

3.5. ワクチン接種と神経系障害

3.6. 結語

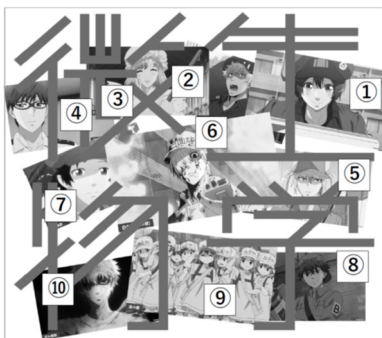
3.7. 文献

第4章 HPV ワクチン名誉棄損裁判の科学的検証 (英語論文) p48

微生物学・臨床感染症学

子宮頸がんワクチン

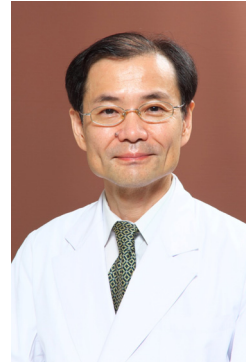
Human papillomavirus (HPV) vaccine



カバー説明

⑩：6角形はヒトパピローマウイルス (HPV) 粒子が正二十面体であるイメージ。①～⑨の血液細胞成分では、B細胞⑧が産生する抗体とキラーT細胞②は、がん細胞⑩を攻撃。HPV ワクチン接種の場合は、樹状細胞⑦・マクロファージ③により HPV 蛋白が免疫系に提示され抗 HPV 抗体が誘導、HPV 感染を防御。抗体の誘導・維持に働くのはヘルパーT細胞④。子宮頸がんは①③⑤のような若い成人女性に増加。HPV ワクチンは小学校6年生から高校1年生までの女子⑨が定期接種の対象。

1
ウイルス感染・ワクチンによる免疫性神経疾患
神経免疫学・ウイルス学の立場からHPVワクチンの推奨



第39回日本思春期学会総会・学術集会

Web 開催

公開期間: 2020年9月18日～24日

角田 郁生(つのだ いくお)

近畿大学医学部微生物学講座教授

Homepage: <http://www.med.kindai.ac.jp/microbio/nihongo.html>

E-mail: itsunoda@hotmail.com



2

日本思春期学会
COI 開示

角田 郁生

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある
企業などはありません。



略 歴

3

- 1990年 東北大学医学部卒
神経内科研修（福島県立医大）
- 1994年 東北大学大学院修了（神経病理・免疫学）
- 1994年 東北大学助手（神経ウイルス学）
- 1995年～ ユタ大学神経内科学・病理学
博士研究員⇒助教 ⇒講師
⇒准教授
- 2009年～ ルイジアナ州立大学微生物学・免疫学
准教授⇒テニユア、終身雇用
- 2016年4月～ 近畿大学医学部微生物学講座教授



ウイルス感染・ワクチンと免疫性神経障害

4

1. HPVワクチンと“副作用”
2. ウイルス病理 例：急性脊髄炎モデル
3. 免疫病理 例：多発性硬化症モデル
4. アジュバントによる免疫活性化
5. HPVワクチン副作用の反証



HPVワクチンの安全性

5

- HPVワクチンは生ワクチンではない
→ウイルス病理は起こらない
- HPVのL1蛋白と宿主細胞に分子相同性はない
→交差免疫反応による組織障害は起こらない
- HPVワクチンで神経組織に高度な炎症反応が起こらない
→バイスタンダー殺傷・エピトープ拡散は起こらない
- 二つのHPVワクチンに含まれるアジュバントは異なる
→アジュバントによりHPVワクチン特有の副作用は起こらない
- HPVワクチンの動物実験は再現性なし



子宮頸癌 cervical cancer

- 子宮頸癌はヒトパピローマウイルス (human papilloma virus, HPV) 感染が原因
- 世界: 60 万例/年、30 万人死亡/年
日本: 1 万例/年、3000 人死亡/年
- 子宮頸癌の例: 坂井泉水 (ZARD、肺転移、40歳死亡)、三原じゅん子 (俳優、国会議員、43歳で子宮全摘)、高橋メアリージュン (モデル、29歳で発見)、大竹しのぶ (女優)、和田アキ子 (歌手)、エバ・ペロン (エビータ、アルゼンチンの女優、政治家、大統領夫人、33歳で死亡)



6



 Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7. Saving Lives. Protecting People™

Human Papillomavirus (HPV)

HPVはありふれているので、ほぼ全ての男女は、生涯ある時点で感染する

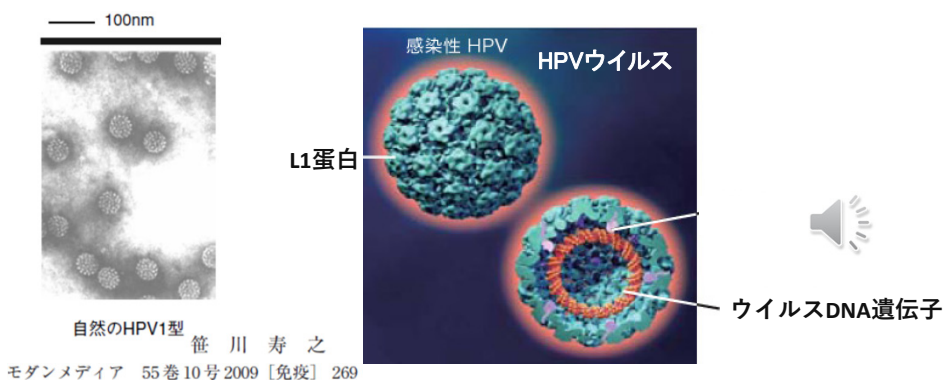
HPV is so common that nearly all sexually active men and women get the virus at some point in their lives.



HPV: ヒトパピローマウイルス

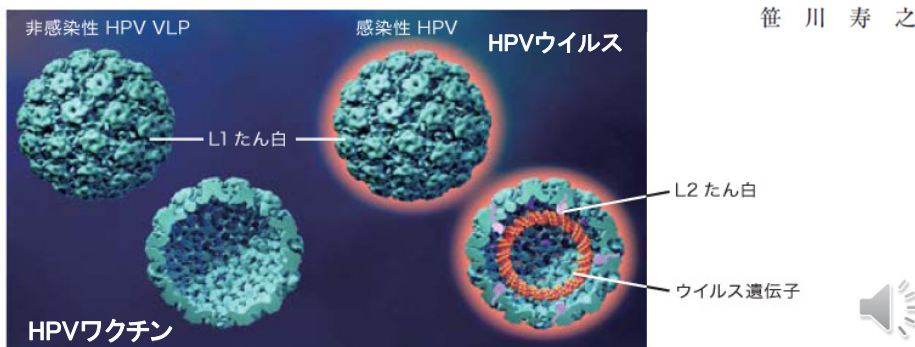
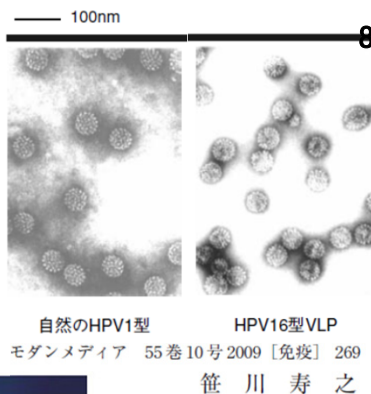
7

- パピローマウイルス科に属するウイルス
- ウイルス遺伝子DNA
- L1蛋白質：ワクチンの標的となる
- 200種類以上
- HPVの型により子宮頸癌（16型、18型など）やイボ（6型、11型など）の原因になる



HPVワクチン

- ウイルスと同じ外観を有するウイルス様粒子 (virus-like particle, VLP)
- HPVのL1蛋白質で構成される
- L1蛋白質は抗体の標的となる
- VLPはウイルス遺伝子を含まない空粒子
- 生ワクチンと異なり、感染・増殖なし



HPVワクチン

9

- 現在、日本で使われているのは二種類
- 2価ワクチン「サーバリックス」 HPV 16・18型 子宮頸癌の60-70%
- 4価ワクチン「ガーダシル」 HPV 6・11・16・18型 尖圭コンジローマ、肛門癌にも効果
- 新しい9価ワクチン「ガーダシル9」 HPV 6・11・16・18 +31・33・45・52・58型 子宮頸癌の90%以上
米国:45歳までの男女に承認
- 日本ではワクチンの接種率は1%以下
- WHOは日本を名指しで批判

Lancet Oncol 2015; 16: e217-25

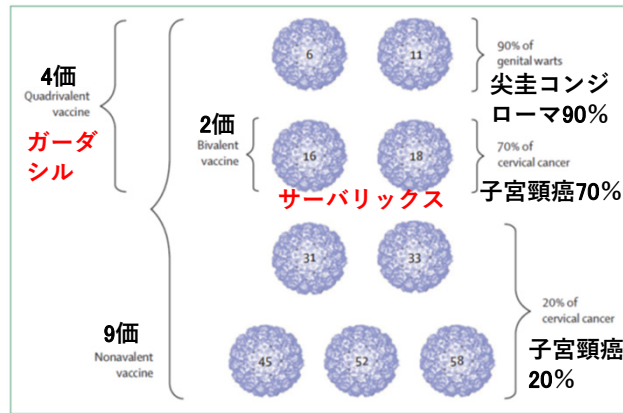


Figure 2: HPV VLP types in the nonavalent VLP vaccine



日本で使用されている二つのHPVワクチン

10

- 異なるアジュバント
- 異なる発現系

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と課題

笹川 寿之

モダンメディア 55巻10号2009 [免疫] 269

サーバリックス (2価)		ガーダシル (4価)	
1接種分の用量	0.5ml	1接種分の用量	0.5ml
アジュバント (免疫増強剤)	AS04 (GSK独自開発) - Al(OH) ₃ 500μg - MPL 50μg	アジュバント (免疫増強剤)	アルミニウム塩 225μg
	HBVワクチンでも使用		HAVワクチンなどでも使用
L1 蛋白 (HPV-16, 18)		L1 蛋白 (HPV-6, 11, 16, 18)	
蛋白発現系	昆虫細胞	蛋白発現系	酵母
接種スケジュール	0、1、6カ月	接種スケジュール	0、2、6カ月



HPVワクチンの副作用：HANS

11

“HPVワクチン関連神経免疫異常症候群”の診断予備基準

Human papillomavirus vaccination associated neuro-immunopathic syndrome

I. 前提条件	1. HPVワクチン予防接種後 期間は限定としない
	2. HPVワクチン接種前は身体的/精神的ともに明らかな異常がない
II. 大基準	1. 身体の広範な痛み
	2. 関節痛または関節炎
	3. 長期に続く激しい疲労 おおむね6週以上、発症前の生活が著しく障害される身体的・精神的疲労の状態
	4. 神経症状：以下の2徴候以上該当 頭痛、意識障害・痙攣、不随運動・運動麻痺・認知症状・しびれ感・視力障害
	5. 心身・精神症状：以下の1徴候以上該当 譫妄・過眠・眠気、呼吸苦・脱力・環境過敏
	6. 脳画像異常所見：SPECT, MRI, PETなど
III. 小基準	1. 月経異常
	2. 自律神経異常： 起立性障害、頻脈、動悸、冷感、冷汗、皮膚の循環障害
	3. 髄液異常

ウイルス感染・ワクチンと免疫性神経障害

12

1. HPVワクチンと“副作用”
2. **ウイルス病理 例：急性脊髄炎モデル**
3. **免疫病理 例：多発性硬化症モデル**
4. アジュバントによる免疫活性化
5. HPVワクチン副作用の反証

ウイルス感染・ワクチンによる 神経系組織障害の二つの機序

- ウイルス病理 Viral pathology
ウイルス感染・増殖が直接 組織を障害
 - ・急性：ポリオ、ヘルペス
 - ・慢性：進行性多巣性白質脳症（PML）
- 免疫病理 Immunopathology
抗ウイルス免疫反応が組織を障害
 - ・急性：急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)
ギランバレー症候群
 - ・慢性：多発性硬化症？

専門分野：

神経ウイルス学 Neurovirology ・ 神経免疫学 Neuroimmunology

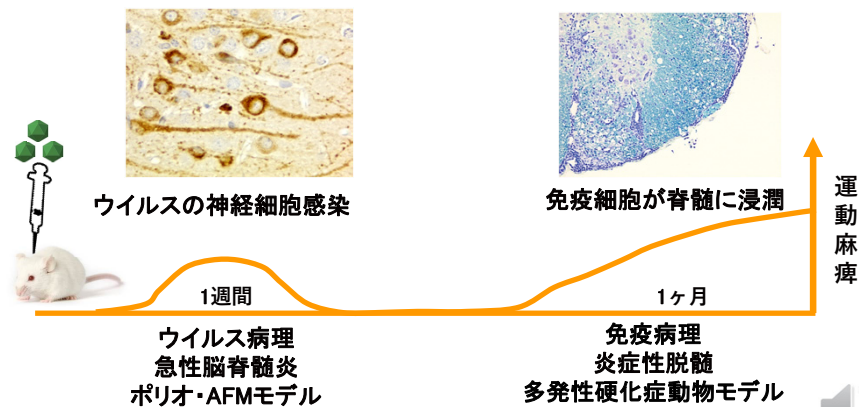
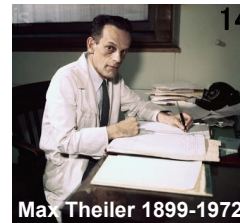


タイラーウイルス

Theiler's virus

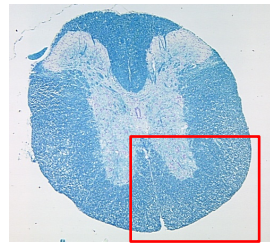


- ピコルナウイルス科 一本鎖RNAウイルス
- マウスの中枢神経系に感染
- 二相性の神経病変



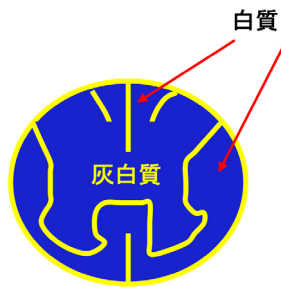
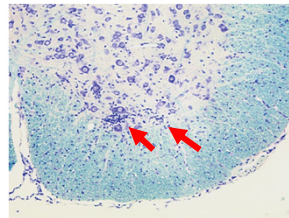
Tsunoda, Springer Semin Immunopathol, 2002

タイラーウイルス急性脊髄炎と炎症性脱髄



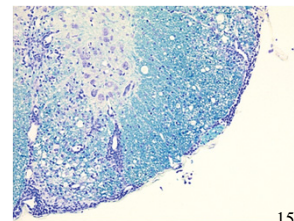
1週

急性脊髄炎



1 カ月

炎症性脱髄

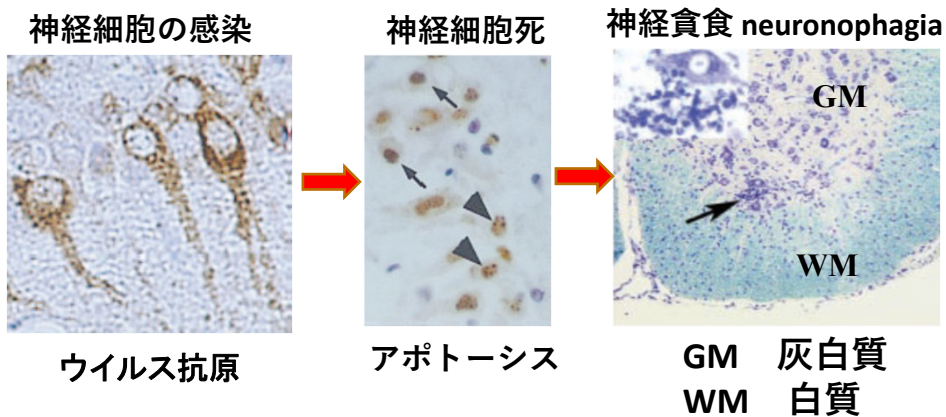


15
Tsunoda et al., *Am J Pathol*, 2003

タイラーウイルス急性脳脊髄炎: ウイルス病理

16

感染1週間で脳・脊髄灰白質の神経細胞でウイルス増殖

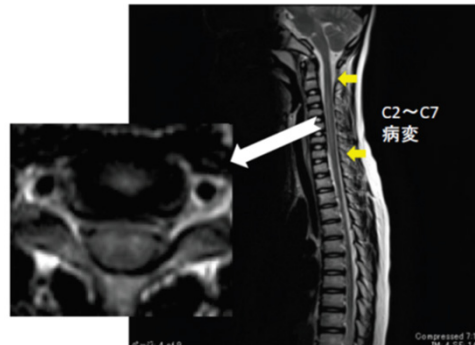


VIROLOGY 228, 388–393 (1997)

ウイルス性急性弛緩性脊髄炎 Acute flaccid myelitis (AFM)

17

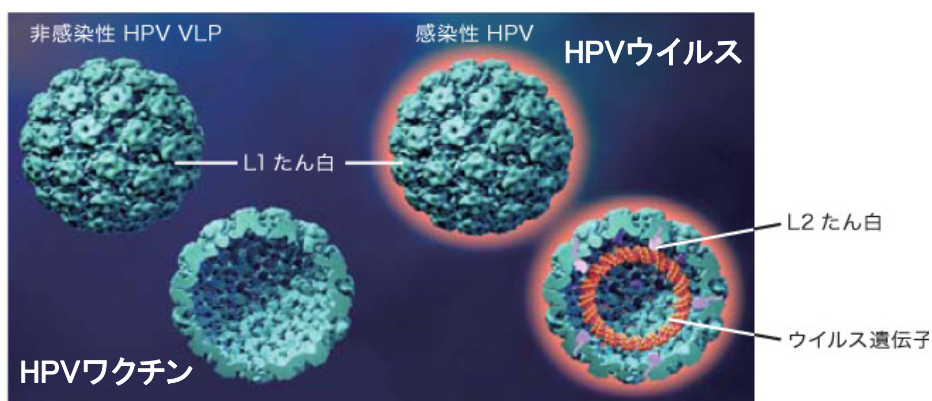
- 古典的にはポリオウイルスによる
- 新興・再興エンテロウイルス (ピコルナウイルス科) 感染症と急性弛緩性脊髄炎 (AFM) の関連が注目



HPVワクチンの安全性

18

HPVワクチンは生ワクチンではない
→ウイルス病理は起こらない



HPVワクチンは遺伝子を欠いた蛋白
→感染(-)増殖(-)



ウイルス感染・ワクチンと免疫性神経障害

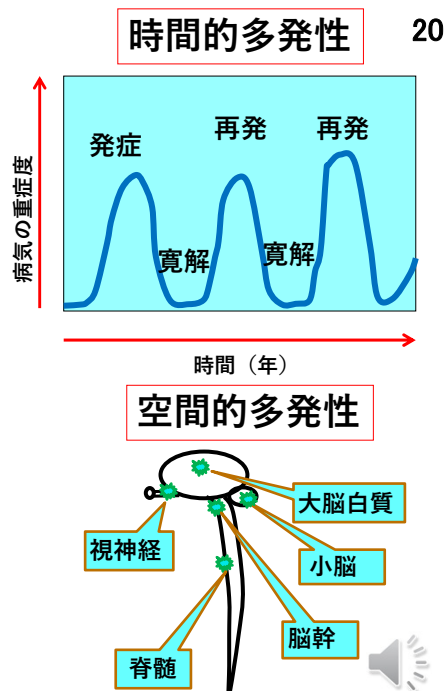
19

1. HPVワクチンと“副作用”
2. ウイルス病理 例:急性脊髄炎モデル
3. 免疫病理 例:多発性硬化症モデル
4. アジュバントによる免疫活性化
5. HPVワクチン副作用の反証



多発性硬化症 Multiple sclerosis (MS)

- 中枢神経の障害に基づく症候が**時間的にも空間的にも多発 (multiple)**
- 病変部にグリオシス(中枢神経の瘢痕)がおこり**硬化 (sclerosis)**
- 頻度: 遺伝的要素+
 - 女性 > 男性 約3倍
 - 欧米 一千人に一人
 - ・ 世界で300万人
 - 日本 一万人に一人
 - ・ 日本で約2万人



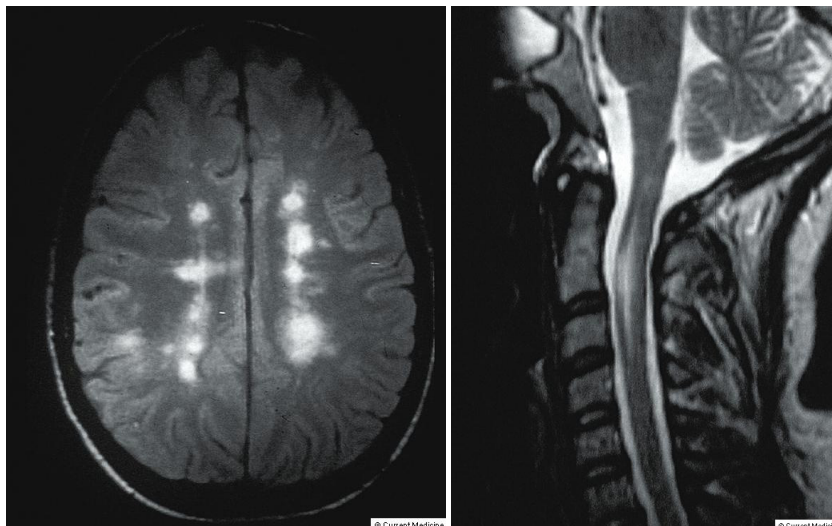
多発性硬化症と有名人

21



多発性硬化症の空間的多発性

22

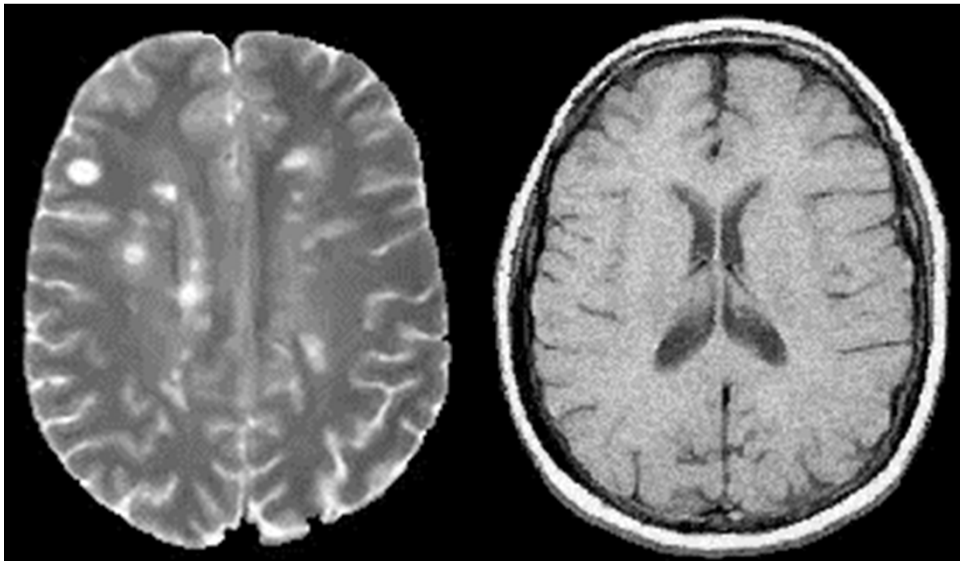


脳室周囲病変

脊髄病変

多発性硬化症の時間的多発性

23

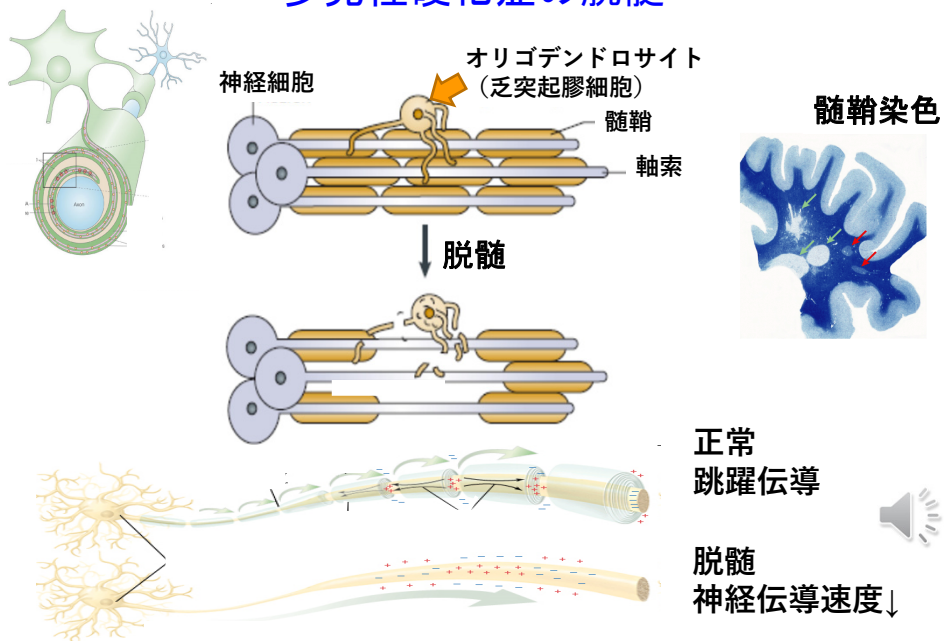


Courtesy of Dr. Rohit Bakshi and Dr. Charles Guttman of the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group at the Brigham and Women's Hospital Brookline, MA



多発性硬化症の脱髄

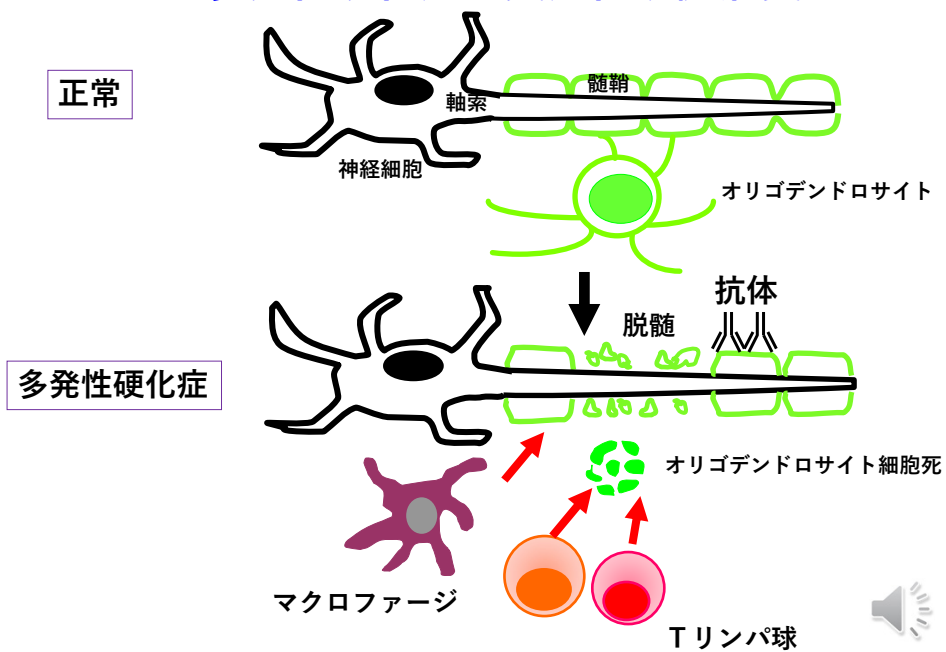
24



Franklin et al, Nature Reviews Neuroscience (2008)

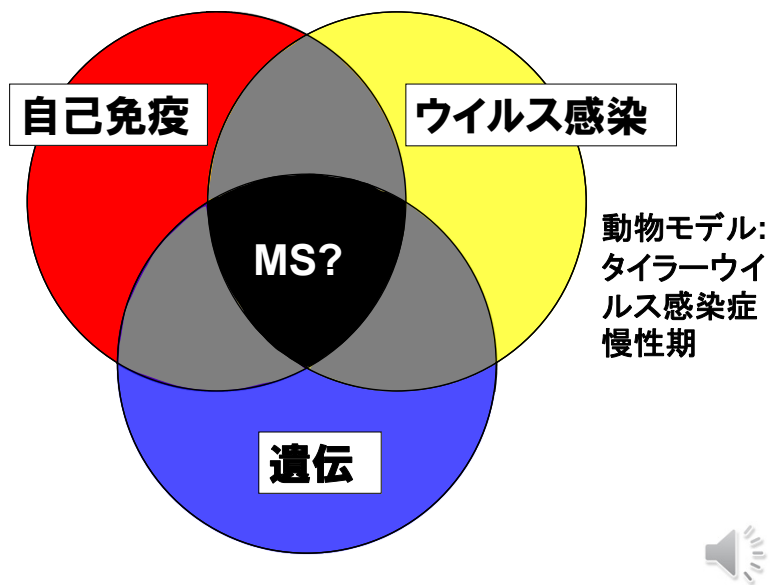
多発性硬化症の炎症性脱髄病変

25



多発性硬化症の三つの要因

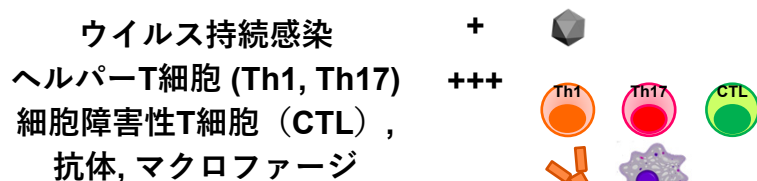
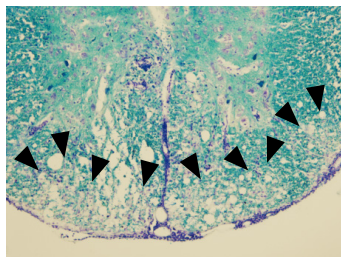
26



Sato, Omura, Martinez, and Tsunoda, Neuroinflammation, 2011

タイラーウイルス 多発性硬化症モデル 免疫病理 ²⁷

感染1ヶ月で脊髄白質に炎症→脱髄



タイラーウイルス 多発性硬化症モデル

28

● 三つの免疫病理 Immunopathology

1. 分子相同性 Molecular mimicry

ウイルスに対する抗体が交差反応で髄鞘を攻撃

2. バイスタンダー殺傷 Bystander killing

抗ウイルス細胞の過剰な炎症反応 → 近傍の髄鞘が傷害

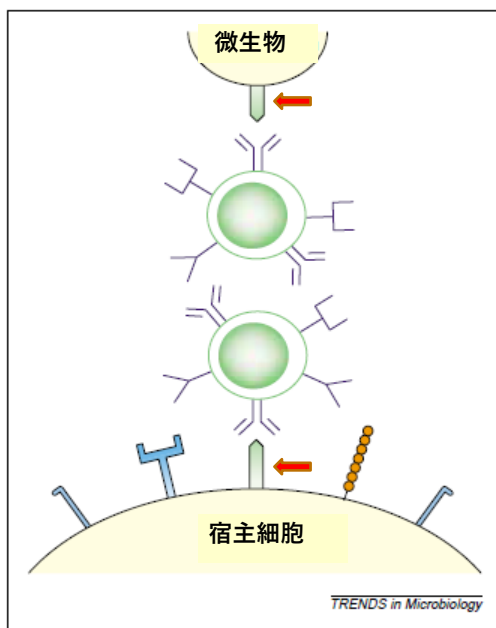
3. エピトープ拡散 Epitope spreading

抗ウイルス免疫 (早期) → 髄鞘に対する自己免疫 (後期)



分子相同性 Molecular mimicry

29



- 分子相同性: 微生物と宿主が同様な分子構造の**エピトープ**をもつこと
- 分子相同性を持つ微生物感染では自己免疫反応が誘導
- 交差反応性を持つ抗体・T細胞が宿主細胞の**エピトープ**を認識
- 例: ギラン・バレー症候群カンピロバクターに対する抗体が神経の糖脂質と交差反応

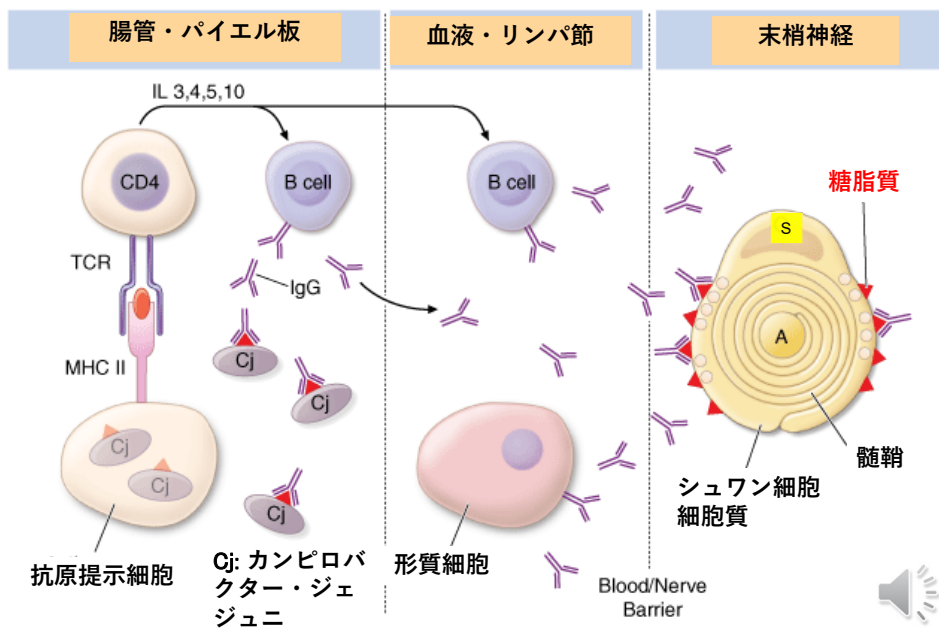
Viruses and autoimmune disease - two sides of the same coin?

Robert S. Fajman



ギラン・バレー症候群における分子相同性

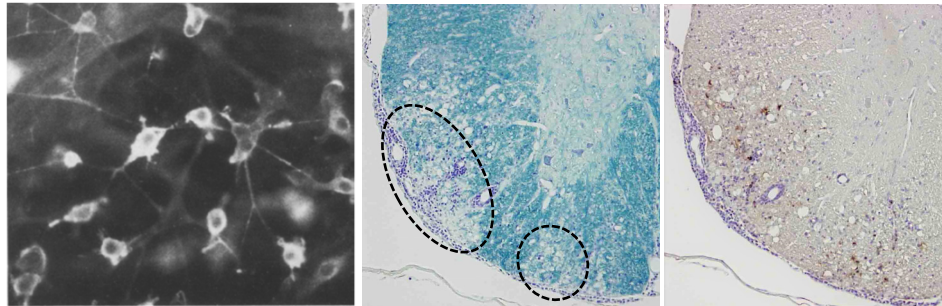
30



タイラーウイルス抗体が分子相同性により髄鞘を認識し脱髄を誘導

31

Omura, Tsunoda et al.,
Front Immunol 2020

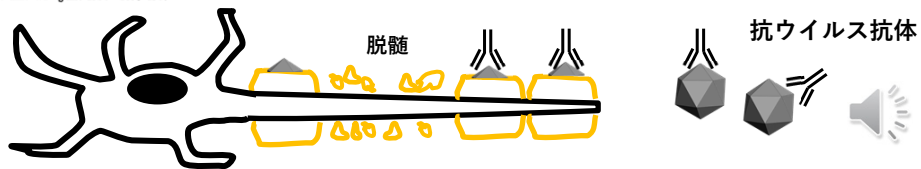


ウイルス抗体が髄鞘も認識

ウイルス抗体の投与により脱髄が増悪

ウイルスIgG/IgA抗体が脱髄部位に沈着

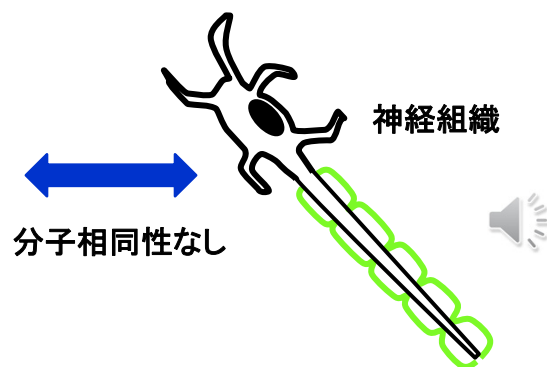
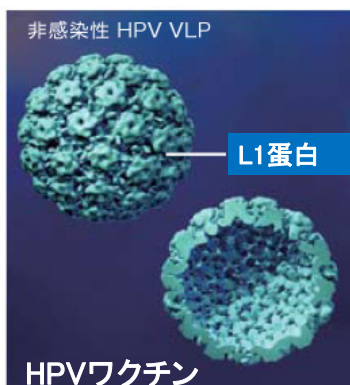
J. Exp. Med. © The Rockefeller Uni
Volume 171 June 1990 1893-1907



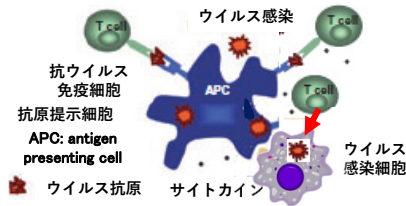
HPVワクチンの安全性

32

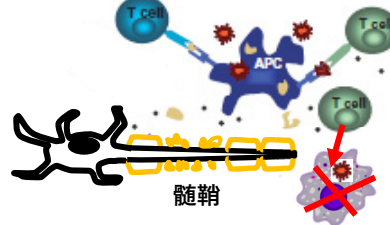
HPVのL1蛋白と神経組織と分子相同性はない
→交差免疫反応による神経障害は起こらない



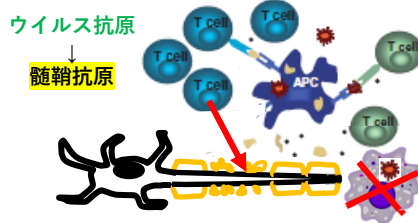
抗ウイルス反応



(バースタンダー殺傷)
傍観者)



エピトープ拡散

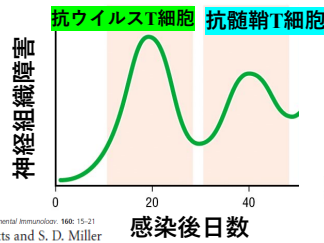


33
抗ウイルス免疫反応が脳内で過剰な炎症反応

↓
サイトカインが感染細胞だけでなく近傍(バースタンダー:傍観者)の正常随鞘も破壊

↓
抗原提示細胞 (APC)が随鞘抗原を提示

↓
抗随鞘T細胞が出現

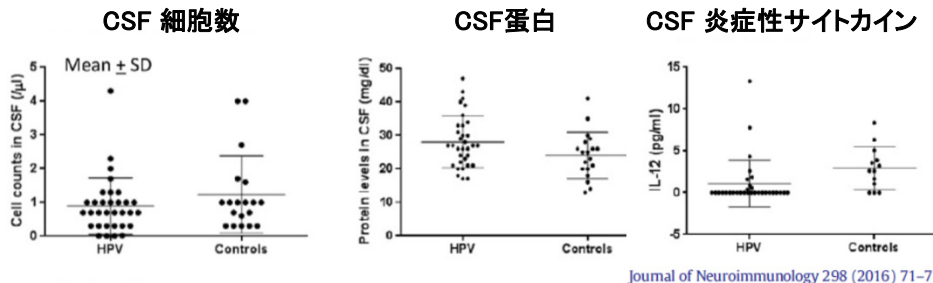


Clinical and Experimental Immunology 146: 15-21
M. T. Getts and S. D. Miller

HPVワクチンの安全性

34

HPVワクチンは神経組織に高度な炎症を起こさない
→バースタンダー殺傷・エピトープ拡散は起こらない



- HPVワクチン接種者の脳脊髄液 (CSF) で炎症の証拠なし
- HPVワクチン接種でMRI上炎症の報告なし

ウイルス感染・ワクチンと免疫性神経障害

35

1. HPVワクチンと“副作用”
2. ウイルス病理 例:急性脊髄炎モデル
3. 免疫病理 例:多発性硬化症モデル
4. アジュバントによる免疫活性化
5. HPVワクチン副作用の反証



日本で使用されている二つのHPVワクチン

36

- 異なるアジュバント
- 異なる発現系

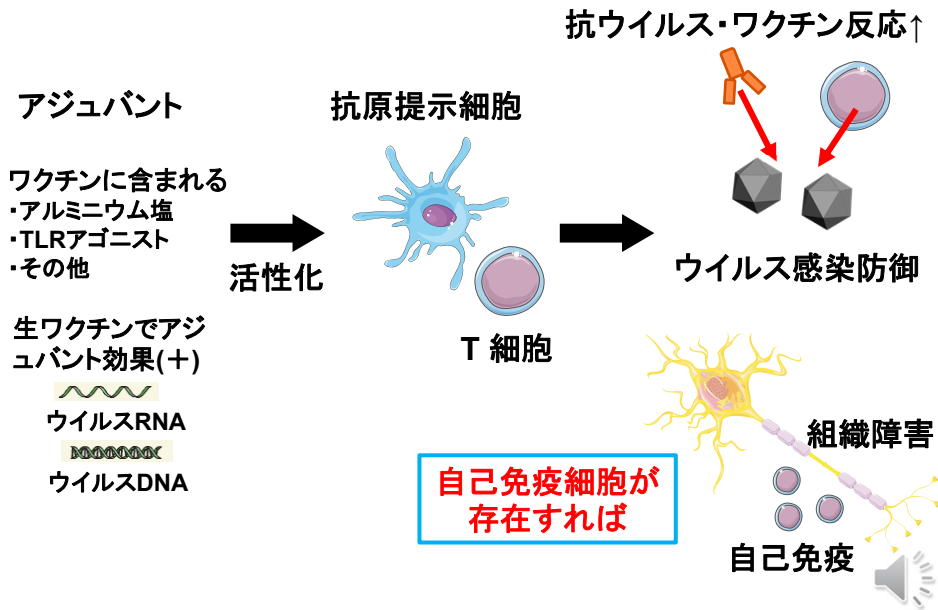
ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と課題
笹川 寿之
モダンメディア 55巻10号2009 [免疫] 269

サーバリックス	ガーダシル
1接種分の用量 0.5ml	1接種分の用量 0.5ml
アジュバント(免疫増強剤) HBVワクチンでも使用 AS04 (GSK独自開発)	アジュバント(免疫増強剤) アルミニウム塩 225 μ g HAVワクチンなどでも使用
- Al(OH) ₃ 500 μ g - MPL 50 μ g ←TLRアゴニスト	
L1 蛋白 (HPV-16, 18)	L1 蛋白 (HPV-6, 11, 16, 18)
蛋白発現系 昆虫細胞	蛋白発現系 酵母
接種スケジュール 0、1、6カ月	接種スケジュール 0、2、6カ月



アジュバントは免疫細胞を活性化

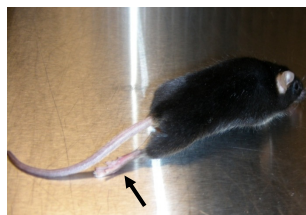
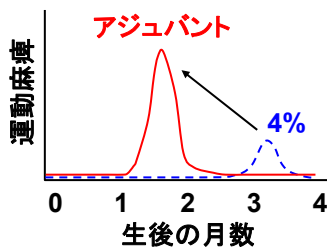
37



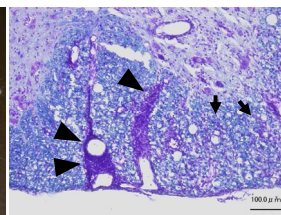
髄鞘特異的T細胞レセプタートランスジェニックマウス 2D2マウス(遺伝子改変マウス)

38

- 2D2マウス: T細胞が髄鞘特異的T細胞レセプターのみ発現
- 髄鞘特異的T細胞は多発性硬化症に似た病変を誘導する
- 生後3ヵ月までは神経症状を発症しない
- 微生物由来のアジュバント投与⇒髄鞘特異的T細胞が活性化⇒炎症性脱髄をCNSに誘導⇒運動麻痺
- 自己免疫細胞を活性化する因子の探索に有用



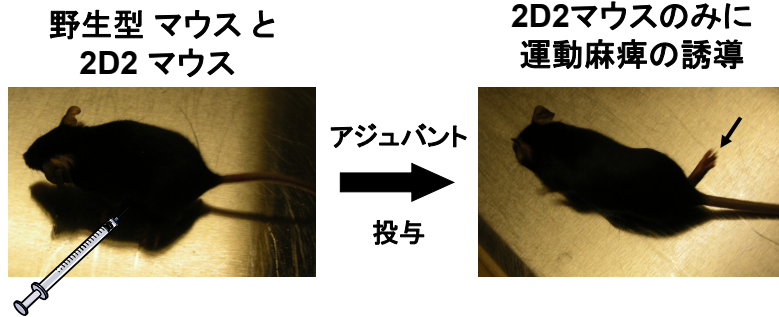
下肢の麻痺



炎症性脱髄像

Bettelli et al., J. Exp. Med., 2003

実験方法



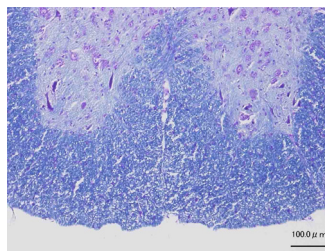
微生物または微生物成分(アジュバント)をマウスに投与

- ・ウイルス由来RNA
- ・ウイルス由来DNA
- ・細菌/真菌の細胞壁成分(カードラン)



ウイルス・細菌・真菌由来の因子は 自己免疫細胞を活性化しうる

野生型 マウス
ウイルスRNA・DNA
細菌・真菌成分投与



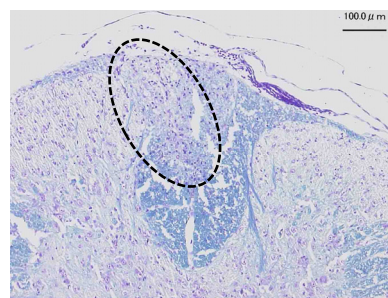
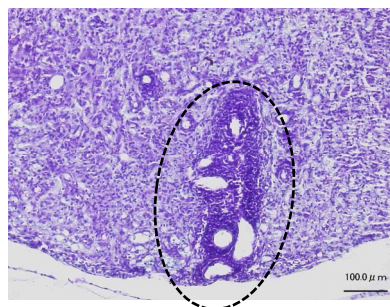
髄鞘染色

炎症・脱髄 -



ウイルスRNA投与 炎症・脱髄 +++ 細菌・真菌成分投与 炎症・脱髄 +

**2D2
マウス**



HPVワクチンの安全性

41

二つのHPVワクチンに含まれるアジュバントは異なる
→アジュバントでHPVワクチン特有の副作用は起こりえない

サーバリックス	ガーダシル
アジュバント(免疫増強剤) HBVワクチンでも使用 AS04(GSK独自開発)	アジュバント(免疫増強剤) アルミニウム塩 225 μ g HAVワクチンなどでも使用
- Al(OH) ₃ 500 μ g - MPL 50 μ g	
L1 蛋白 (HPV-16, 18)	L1 蛋白 (HPV-6, 11, 16, 18)
ウイルス由来RNA/DNAを含まない	
蛋白発現系	昆虫細胞
	蛋白発現系
	酵母

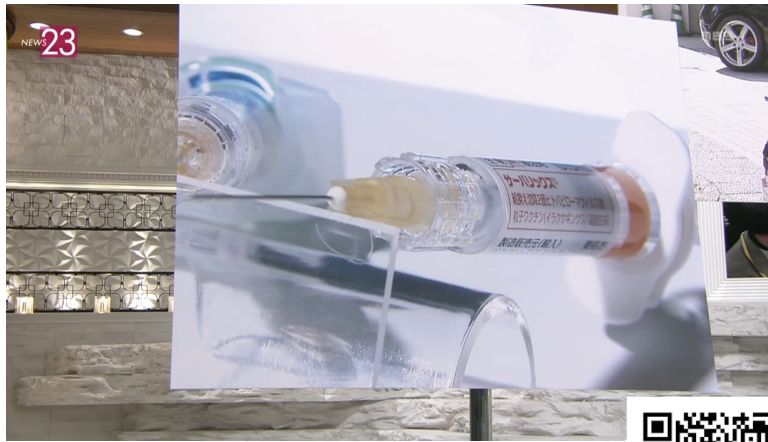


ウイルス感染・ワクチンと免疫性神経障害

42

1. HPVワクチンと“副作用”
2. ウイルス病理 例:急性脊髄炎モデル
3. 免疫病理 例:多発性硬化症モデル
4. アジュバントによる免疫活性化
5. HPVワクチン副作用の反証





- 2013年4月HPVワクチン定期接種化以前の接種率は全国で70%
- 現在の接種率は1%以下



NEWS 23 “HPV ワクチン副反応で「脳に障害」”



子宮頸がんワクチン副反応 国研究班「脳に障害」

子宮頸がんワクチンを打ったマウスだけ 脳の海馬・記憶の中核に異常な抗体が沈着

海馬(記憶の中核)の機能を障害しているようだ

ワクチンの種類	脳染色	血清 IgG
子宮頸がん		
インフルエンザ		
B型肝炎		

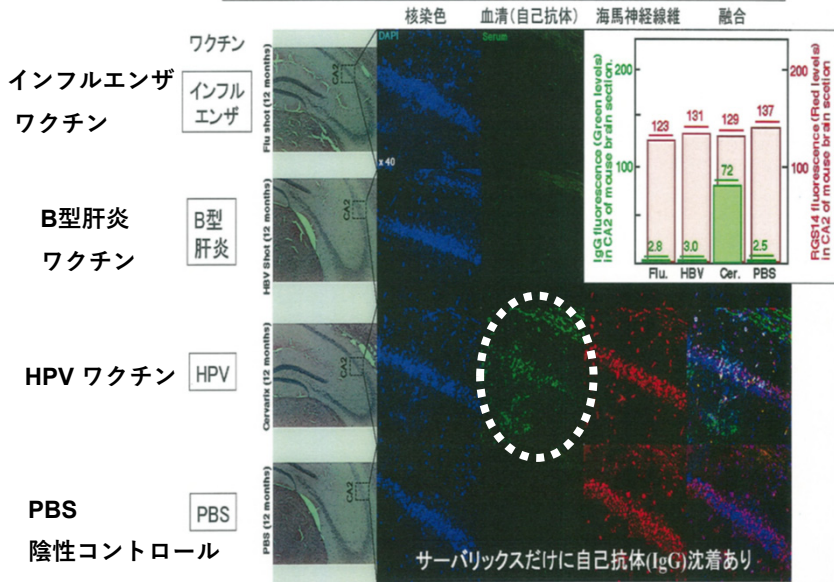
池田 国研究班の代表 医学部長

明らかに脳に障害が起こっている

NEWS23の報道の実験データ

45

1. ワクチン接種後の血清(自己抗体)のマウス海馬への沈着

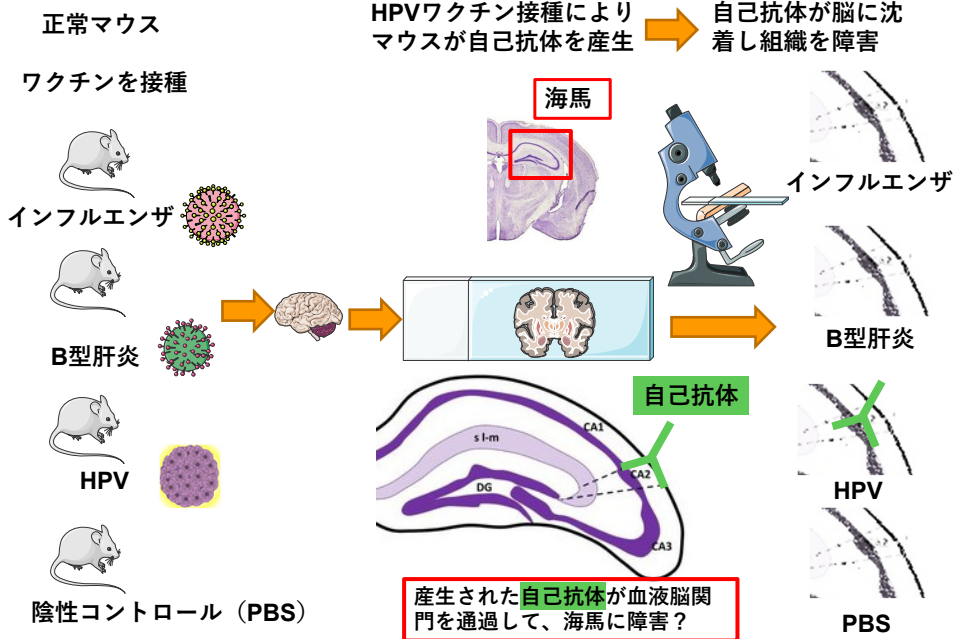


<https://www.mamoreruinochi.com/wordpress/wp-content/uploads/docs/publication/kou07.pdf>

NEWS23の報道では

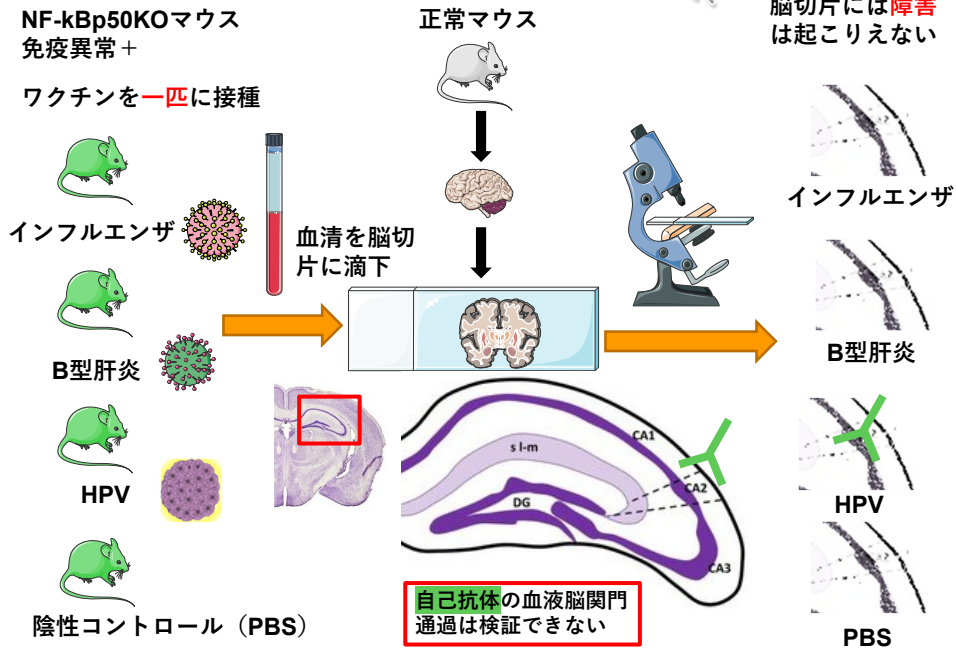


46



実験の実体

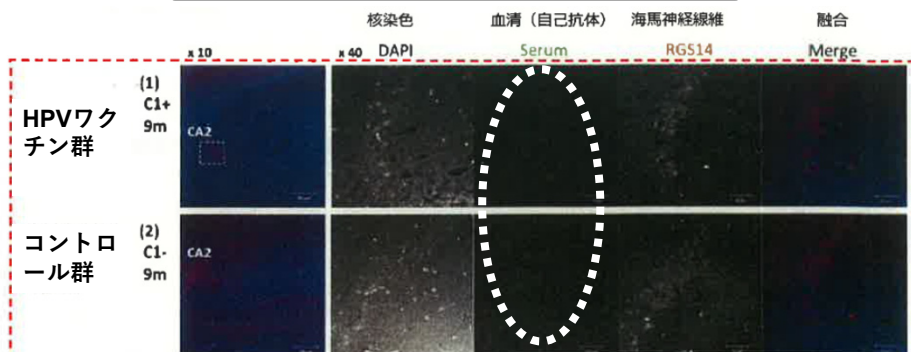
47



調査委員会の再現実験では抗体沈着なし

48

HPVワクチンの動物実験は再現性なし



- 海馬への抗体の沈着はなし
- 2016年10月に再現実験 HPVワクチン群とコントロール群のマウスの匹数は、それぞれ3匹

<https://www.mamoreruinochi.com/wordpress/wp-content/uploads/docs/publication/hei15.pdf>

PDFの3ページ目



平成28年3月16日の成果発表会における池田修一氏の発表内容に関する厚生労働省の見解について



- マウス実験は、各ワクチン1匹のマウスを用いた予備的なものであった。
- 予備的な実験であったため、結果の公表に際しては特段の配慮がなされるべきであった。
- 前述より、マウス実験の結果が科学的に証明されたような情報として社会に広まってしまったことは否定できない。
- 池田氏に対し、混乱を招いたことについて猛省を求める。

報告がありました。これに対して、一部報道より不十分の指摘があり、また池田修一教授が所属する信州大学が外部有識者による調査委員会を設置して調査しました。

この度、信州大学の調査が終了し、以下の内容が公表されました。

- マウス実験は、各ワクチン1匹のマウスを用いた予備的なものであった。
- 予備的な実験であったため、結果の公表に際しては特段の配慮がなされるべきであった。
- 池田氏が発表で用いたスライドには、マウス実験結果を断定的に表現した記述や、自己抗体の沈着、といった不適切な表現が含まれていた。
- 前述より、マウス実験の結果が科学的に証明されたような情報として社会に広まってしまったことは否定できない。
- 池田氏に対し、混乱を招いたことについて猛省を求める。

厚生労働省としては、厚生労働科学研究費補助金という国の研究費を用いて科学的観点から安全・安心な国民生活を実現するために、池田班へ研究費を補助しましたが、池田氏の不適切な発表により、国民に対して誤解を招く事態となったことについての池田氏の社会的責任は大きく、大変遺憾に思っております。

また、厚生労働省は、この度の池田班の研究結果では、HPVワクチン接種後に生じた症状がHPVワクチンによって生じたかどうかについては何も証明されていない、と考えております。



“HANS動物モデル”論文を出版社が撤回

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Retraction: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin

Satoko Aratani, Hidetoshi Fujita, Yoshiyuki Kuroiwa, Chie Usui, Shumpei Yokota, Ikuro Nakamura, Kusuki Nishioka & Toshihiro Nakajima

Scientific Reports 6: Article number: 36943; published online: 11 November 2016; updated: 11 May 2018

The Publisher is retracting this Article because the experimental approach does not support the objectives of the study. The study was designed to elucidate the maximum implication of human papilloma virus (HPV) vaccine (Gardasil) in the central nervous system. However, the co-administration of pertussis toxin with high-levels of HPV vaccine is not an appropriate approach to determine neurological damage from HPV vaccine alone. The Authors do not agree with the retraction.



村中璃子 医師

51



- HPVワクチンの副作用は実験的な証明なし
- HPVワクチンの“副作用”としての神経症状は統計学的に否定されている
- ジョン・マドックス賞：科学的理解を深めることに貢献
- HPVワクチン動物実験を「捏造」と表現したことから名誉棄損裁判



荒野の狼 ベスト500レビュー

★★★★★ 改訂の際には名古屋市のデータが専門誌に2018年に発表されたことなどの加筆を期待

2018年6月6日

形式：単行本 | Amazonで購入

私は抗ウイルスワクチン、神経免疫学を約30年研究している専門家ですが、本書は医師である著者が子宮頸癌ワクチンに関する問題を最新情報をもとにまとめており、専門性のある医学データを客観的かつ一般の人にもわかりやすく解説した良書と言えます。第1章の要旨は、子宮頸癌はヒトパピローマウイルス (HPV) 感染が原因で日本では毎年、新規患者が1万人、3000人が死亡、1万人が子宮を失う (p.22)。「人類史上初のがん予防ワクチンp19」であるHPVワクチンは現行のもので約65%、海外で承認されたものもいくつかあるが、その効果は疑問視されている。本書は日本ではHPVワクチンの接種が開始されたばかりで、その影響はまだ見えていない。

HPVワクチン名誉棄損裁判 本庶佑教授の意見書

52



明らかに結論を導くことが不適切である条件下で、「一例に基づき」結論を出したという行為は、生命科学研究者の常識としては、作為の捏造と同等である。



守れる命を守る会 Protecting The Lives We Can

HPVワクチン報道の名誉毀損裁判、村中氏が敗訴

村中氏ら「判決とワクチンの安全性は一切関係ない」と強調

レポート 2019年3月26日 (火)配信 橋本佳子 (m3.com編集長)

707件のコメントを読む

ニュースメールを登録する

元信大学医学部長（元第三内科学教授）の池田修一氏が、医師・ジャーナリストの村中璃子氏、村中氏の記事を掲載した『Wedge』誌の元編集長の大江紀洋氏、出版社ウエッジを名誉毀損で訴えた裁判の判決が3月26日、東京地裁で言い渡され、男澤聡子裁判長は、村中氏らに330万円の損害賠償の支払いと、ウエッジに謝罪広告の掲載と『Wedge Infinity』の掲載記事の一部削除を命じた。村中氏の代理人弁護士の藤本英二氏によると、控訴するか否かは判決を精査し検討するという。

判決後、都内で会見した池田氏は、「私が従来から言い、公判で述べたことを的確に裁判長が捉え、それが判決に反映されている」とコメント。池田氏の代理人弁護士の清水勉氏は、「今回の判決の特徴は、金銭を支払うだけでなく、謝罪広告の掲載を求め、誤った記事の削除命令を出したこと。これらはこの事件の深刻さを表わしている」と評価した。

一方、村中氏は、「『捏造ではなく、他の研究者の実験結果の引用』などとする原告の言い訳を受け入れ、公共性と科学を無視した判決が下されたことを残念に思う」「今回の判決は、ワクチンの安全性とは一切関係がない。池田氏の研究者としての質を保证するものでも、他の論文の信頼性を保証するものでもない」とのコメントを公表。「池田氏の発表を見て、HPVワクチン接種を控えた人たちは、ワクチンで守れたはずの命や健康を守るチャンスを失った」などと、HPVワクチンの積極的接種勧奨の差し控えが続いている現状も問題視している。



HPVワクチン裁判の証拠を科学的に検証

54

Scientific Evaluation of the Court Evidence Submitted to the 2019 Human Papillomavirus Vaccine Libel Case and Its Decision in Japan

Jason M. Bodily^{1,2*}, Ikuo Tsunoda^{1,2,3*} and J. Steven Alexander^{4*}

July 2020 | Volume 7 | Article 377



- ウイルス学（HPV専門家を含む）、神経免疫学、神経ウイルス学、ワクチンのルイジアナ州立大学専門家チーム
- 裁判記録、ニュース動画にリンクあり
- 裁判提出の実験結果は科学的に誤り
- 村中璃子医師の敗訴はHPVワクチン推奨を遅らせる危惧



- HPVワクチンは生ワクチンではない
→ウイルス病理は起こらない
- HPVのL1蛋白と宿主細胞に分子相同性はない
→交差免疫反応による組織障害は起こらない
- HPVワクチンで神経組織に高度な炎症反応が起こらない
→ バイスタンダー殺傷・エピトープ拡散は起こらない
- 二つのHPVワクチンに含まれるアジュバントは異なる
→アジュバントによりHPVワクチン特有の副作用は起こらない
- HPVワクチンの動物実験は再現性なし



“子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群”の診断予備基準 56

HANS: human papillomavirus vaccination associated neuro-immunopathic syndrome

Proposed Preliminary Diagnostic Criteria for The Diagnosis of "HANS"
-According to Clinical Symptoms in HANS Patients-

Essential Criteria : Vaccination of human papillomavirus (HPV) HPVワクチン接種
➤ No abnormality of physical / psychological condition before vaccination of human papillomavirus
Major Criteria : 大基準 (5)
• Widespread pain 広範な痛み
• Arthralgia and/or arthritis 関節痛または関節炎
• Chronic fatigue, Central nervous system disorder 慢性疲労、中枢神経病
• Neurological manifestations [especially associated demyelination, narcolepsy] 神経症状 (特に脱髄、ナルコレプシーによる)
• Memory impairment 記憶障害
Minor Criteria 小基準 (4)
➤ Amenorrhea 無月経
➤ Vagus nerve disease 迷走神経障害
➤ Spinal fluid abnormality 脳脊髄液異常
➤ Involvement of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc) 自己免疫病併発 (MS, SSc)
two of five major criteria, or one of major with two minor symptoms, we would like propose diagnosis as HANS.

Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated with neuroimmunopathic syndrome (HANS)
K. NISHIOKA^{1,2}, S. YOKOTA^{2,3}, Y. MATSUMOTO¹

International Journal of Rheumatic Diseases **2014年**

International Journal of Rheumatic Diseases 2014; 17 (Suppl. 2): 6

¹Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan, ²Japan Medical Research Foundation, Tokyo, Japan, ³Department of Pediatrics International University of Health and Welfare, Saitama, Japan

**大基準2
または大基準1 + 小基準2
でHANSと診断**

MS: multiple sclerosis, SSc: systemic sclerosis **MS: 多発性硬化症、SSc: 全身性強皮症**

- 学会抄録
- ワクチン接種後に発症した多発性硬化症の患者は無月経ならHANS



I. 前提条件	1. HPVワクチン予防接種後(期間は限定としない) 2. HPVワクチン接種前は身体的/精神的ともに明らかな異常がない	57
II. 大基準	1. 身体の広範な痛み 2. 関節痛または関節炎 3. 長期に続く激しい疲労 おおよそ6週以上、発症前の生活が著しく障害される身体的・精神的疲労の状態 4. 神経症状：以下の2徴候以上該当 頭痛、意識障害・痙攣、不随運動・運動麻痺・認知症状・しびれ感・視力障害 5. 心身・精神症状：以下の1徴候以上該当 譫妄・過眠・眠気、呼吸苦・脱力・環境過敏 6. 脳画像異常所見：SPECT, MRI, PETなど	
III. 小基準	1. 月経異常 2. 自律神経異常： 起立性障害、頻脈、動悸、冷感、冷汗、皮膚の循環障害 3. 髄液異常	
除外疾患*	若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスなどの膠原病の診断ができる場合はHANSを除外する	
判定	I (1+2)+II (3項目以上), または I (1+2)+II (2項目)+III (1項目以上)はHANSと診断する * I (1+2)+II, III (1項目以上)で上記基準を満たさない場合は判定保留として引き続き経過観察すること	
	● HPV抗体価の測定なし ● 免疫学的基準は臨床的「関節炎」のみ	

https://medical-tribune.co.jp/mprnews/1409/1409048.html?_login=1#_login

Table 1 Diagnostic criteria for suspected adverse effects after human papilloma virus (HPV) vaccination

I. Prerequisite		58
1. At least one exposure to HPV vaccination		
2. No abnormality of a physical or psychological condition before HPV vaccination		
3. Appearance of clinical manifestations after HPV vaccination		
II. Major symptoms 大基準 (10)	Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan	
1. Prolonged general fatigue (lasting for more than 4 weeks)		
2. Chronic headache, especially after standing up		
3. Widespread pain (migratory joint pain, limb pain, or myalgia)	Kazuki Ozawa ¹ · Akiyo Hineno ^{1,2} · Tomomi Kinoshita ¹ · Sakiko Ishihara ² · Shu-ichi Ikeda ²	
4. Limb shaking (tremor or myoclonus like)		
5. Dysautonomic symptoms (orthostatic fainting, postural orthostatic tachycardia, or delayed or rapid gastrointestinal motility)		
6. Motor dysfunction (frequent sudden falls, limb weakness or paralysis, gait disturbance)		
7. Abnormal sensation (coldness in limbs, limb paresthesia, photophobia)		
8. Sleep disturbance (hypersomnia, insomnia)		
9. Learning impairment (memory impairment, difficulties in concentration, verbal dyspraxia)		
10. Menstrual abnormality (amenorrhea, hypermenorrhea, irregular menstruation)		
III. Objective findings 検査所見 (6)	2017年 Drug Saf (2017) 40:1219–1229	
1. Persistent hypotension	HPVワクチン後 副作用疑いの 診断基準	
2. Orthostatic hypotension or postural tachycardia on standing or tilt table test (Schellong test)		
3. Decreased skin temperature		
4. Peripheral plateau pattern in digital plethysmogram		
5. Decreased cognitive function test		
6. Decreased regional cerebral blood flow as shown in brain single-photon emission computerized tomography		
IV. Exclusion		
1. Abnormality in routine blood laboratory data		
2. Conditions compatible with diagnostic criteria of other diseases (e.g., juvenile idiopathic arthritis, epilepsy, and autism spectrum disorder)		
3. HPV vaccination after 30 years of age		

- 「HANS」「免疫異常症候群」が使われなくなった
- 大基準の数などは異なるが、おおよそ2014年の基準に等しい
- ワクチン初回接種後から発症までの期間:1日から1532日(平均319.7±349.3日)

I. 前提条件	1. Tsunoda講演後 (期間は限定としない)
	2. Tsunoda講演前]は身体的/精神的ともに明らかな異常がない
II. 大基準	1. 身体の広範な痛み
	2. 関節痛または関節炎
	3. 長期に続く激しい疲労 おおむね6週以上、発症前の生活が著しく障害される身体的・精神的疲労の状態
	4. 神経症状：以下の2徴候以上該当 頭痛、意識障害・痙攣、不随運動・運動麻痺・認知症状・しびれ感・視力障害
	5. 心身・精神症状：以下の1徴候以上該当 譫妄・過眠・眠気、呼吸苦・脱力・環境過敏
	6. 脳画像異常所見：SPECT, MRI, PETなど
III. 小基準	1. 月経異常
	2. 自律神経異常： 起立性障害、頻脈、動悸、冷感、冷汗、皮膚の循環障害
	3. 髄液異常
除外疾患*	若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスなどの膠原病の診断ができる場合は TANS を除外する
判定	I (1 + 2) + II (3項目以上) 、または I (1 + 2) + II (2項目) + III (1項目以上) は HANSと診断する * I (1 + 2) + II、III (1項目以上)で上記基準を満たさない場合は判定保留として引き続き経過観察すること

59



謝辞

60



山本嘉一郎 顧問
生駒市立病院 産婦人科

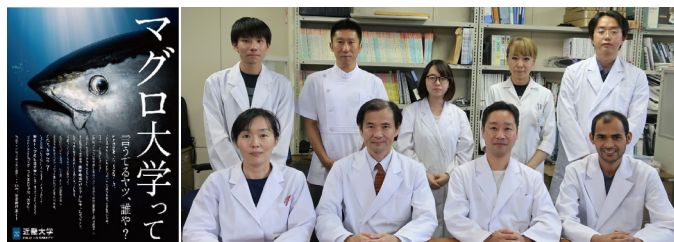


Jason M. Bodily, PhD



J. Steven Alexander, PhD
ルイジアナ州立大学

近畿大学医学部
微生物学



第2章 HPV ワクチンの安全性と三つの免疫病理

本章のポイント

子宮頸がんの予防に有効なヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンは、神経系におけるとされる「副反応」への偏向した報道などから、日本での接種率は極めて低い。一般的にワクチン接種によって誘導され得る免疫性の神経障害の機序には、1) 分子相同性、2) バイスタンダー・キリング、3) エピトープ・スプレッディングがある。第2章では、これら3つの機序を代表的な基礎実験系をもとに概説する。また、HPV ワクチン接種ではいずれの機序も起こり得ないことを、神経免疫学・ウイルス学の専門家の立場から解説するとともに、子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) の理論的虚構を明らかにする。

2.1. ヒトパピローマウイルス (HPV) と HPV ワクチン

ワクチンの概念は、予め宿主が病原体やその構成成分に晒されることにより、感染時に迅速かつ強力な免疫反応が誘導され生体防御に貢献することである。ワクチンは大きく生ワクチンと不活化ワクチンの二つに分類され、ウイルスの場合、前者には弱毒化されたウイルスを用いる。後者のカテゴリーに含まれるものとして、ウイルス粒子全体を不活性化した「不活化ワクチン」と、ウイルス粒子の構成成分 (抗ウイルス抗体を誘導できるウイルス蛋白など) からなる「成分ワクチン」がある。一般的に、生ワクチンではウイルス特異的な液性 (抗体) 免疫および細胞性 (細胞傷害性 T 細胞) 免疫の両者が誘導でき、代表的なものに麻疹、風疹、ムンプスに対するワクチンがある。不活化ワクチンは原則として液性免疫のみ誘導し、感染性がないため安全性が高く、ワクチン接種による副反応を起こす可能性が低い。代表的なものに、A 型・B 型肝炎、狂犬病ワクチンなどがある。ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) は、カプシド蛋白である L1 と L2 蛋白が二本鎖 DNA ゲノムを覆う構造をしている。一方、子宮頸がんワクチンである HPV ワクチンは L1 蛋白からのみ構成される成分ワクチンである (図1)。つまり、HPV ワクチン接種により生体内でウイルスが感染・増殖することなく L1 蛋白に対する抗体が誘導され、HPV の細胞への感染が予防されることになる。



図1 子宮頸がんワクチンとヒトパピローマウイルスの違い

現在、日本で定期接種に使われている二つの HPV ワクチンは共に、子宮頸がんを起こす HPV16 型、18 型の L1 蛋白に対する抗体を誘導する。2 価のサーバリックスは、この二つの HPV 型に対する抗体を、4 価のガーダシルは、この二つに加えて HPV6 型、11 型に対する抗体も誘導することで感染予防、ひいては発癌を予防できる抗癌ワクチンである。世界的に安全性が認められており、既に子宮頸がんの予防効果が統計的に証明されている。一方、日本では、HPV ワクチン接種により重篤な神経系への「副反応」とされる“子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群 (human papillomavirus vaccination associated neuroimmunopathic syndrome, HANS)”が生じるという誤った懸念がマスコミで喧伝されたことで、その

接種率が1%以下に落ち込んでいる。

マスコミあるいは一部の医師が提唱している HPV ワクチンの重篤な「副反応」は主に神経症状の発現であり、2014 年の「HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) の診断予備基準案」[1]、2017 年の新しい診断基準「HPV ワクチン後副反応疑いの診断基準 suspected adverse effects after HPV vaccination」に記載されている[2]。新基準では、2014 年の基準とほとんど内容が同じでありながら、「HANS」「免疫異常症候群」という表現が病名の呼称に入っていないが、本稿では便宜上、「HANS」の呼称を以後用いる。HANS とされる症例報告には、1) 免疫学的異常に一定したものがない、2) 平均発症時期がワクチン接種後1日から4年と一定していない、3) 抗 HPV 免疫反応のデータがない。一方、通常の特定期間に基づく異常免疫反応によって誘発される免疫疾患ではこれらのポイントが次のようになる。1) ある特定の異常免疫反応が(例: 抗核抗体高値、サイトカイン高値など)、2) 原因となる事象から一定期間以内に(例: 先行感染から一か月以内など)、3) 原因事象と重症度が関連して生ずる(ウイルス感染なら抗ウイルス抗体レベルと重症度が相関など)。このことから、HANS が免疫疾患としての要件を満たしていないということが言える。現在、PubMed 上で「HANS」、「ワクチン」、「パピローマウイルス」で検索すると、HPV ワクチンの副反応としては二つの論文しかでてこない。一つは、雑誌社によって論文が撤回された HANS の動物モデルとされたもの[3]、もう一つは、我々が HPV ワクチン裁判について科学的に検証した *Frontiers in Medicine* 誌に掲載された論文である[4]。HANS の存在を示唆する論文の多くは、適正なコントロールが設定されていないため[5]、「HPV ワクチンと因果関係を証明するものではない」ことが学術界のコンセンサスであり、一部の著者自身も論文の欠点として認めているところである[6]。

本稿では、一般的にウイルスに対するワクチン接種によって起こり得る神経障害の機序を紹介し、HANS を支持する理論的根拠がないことを解説する。すなわち、生きている弱毒化ウイルスを接種する生ワクチンの場合、弱毒化されているとはいえ、宿主細胞にウイルス感染がおこるので、それに伴う組織障害は起こりうる。次に、生ワクチンでも不活化ワクチン(成分ワクチン)でも、ウイルス抗原に対する免疫反応が誘導されるので、これに伴う組織障害は分子相同性あるいはバイスタンダー・キリングと呼ばれる機序で起こりうる。さらに、ひとたび神経障害が起こり、神経組織が血中に流出すれば、これによってエピトープ・スプレディングと呼ばれる機序から自己免疫反応が誘発されうる。一方で、HPV ワクチン接種によっては、上記に挙げたいずれの機序からも神経障害は起こり得ない。

2.2. HPV ワクチンとウイルス病理

ウイルス感染あるいは弱毒化生ワクチン接種により多様な傷害が諸臓器に誘導されうるが、その傷害のエフェクターとなるのはウイルスそのもの、あるいは感染に伴い誘発された免疫反応によるものかの二つに分かれる。ウイルス自体による傷害は、ウイルスが向性(tropism)をもった臓器の構成細胞に感染・増殖し、感染細胞に細胞変性効果(cytopathic effect, CPE)をもたらすことでおこるものであり、ウイルス病理(viral pathology)とよばれる。ウイルス病理の代表例は溶解感染(lytic infection)による細胞死である。たとえば、ピコルナウイルス科に属するポリオウイルスは、中枢神経系(central nervous system, CNS)の運動神経細胞に感染し細胞死を誘導することでポリオ(灰白脳脊髄炎)の原因となっている。また、ポリオ

の予防として弱毒化生ワクチンが接種されるが、弱毒化ウイルスが何らかの原因で強毒株に変異をすることがあれば、CNS で感染・増殖し、ポリオの発症にいたる。一方、日本では生ワクチンから不活化ワクチンの接種に変更されており、不活化ワクチンの接種では、ウイルス感染・増殖が起こらないためポリオが起こらない。実験的にも、神経向性 (neurotropic)ウイルスを動物の CNS に接種することで、ウイルス病理が再現できる。たとえば、ピコルナウイルス科に属するタイラー脳脊髄炎ウイルス (Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV) をマウスに接種すると、TMEV が運動神経細胞で感染・増殖し、結果として神経細胞死が誘導され、ヒトのポリオあるいは急性弛緩性麻痺 (acute flaccid myelitis, AFM) に類似した病態が観察される[7]。

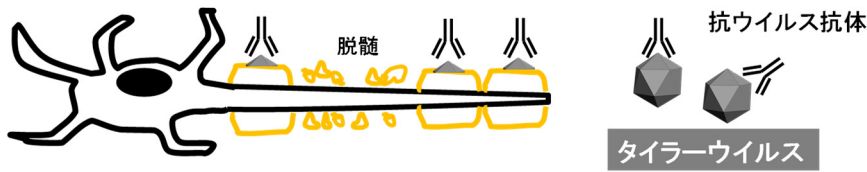
HPV は皮膚・粘膜の基底層にのみ感染するウイルスであり、CNS を含むその他の組織細胞には感染できないため、直接的な神経細胞への傷害がおこらない。なお、HPV はヒトにしか感染しないため動物を用いた感染モデルが作成できない。また前述したように、HPV ワクチンは生ワクチンではなく、L1 蛋白のみから構成されるウイルス様粒子と呼ばれる成分ワクチンであり、ウイルス増殖に必要なウイルスゲノムやその他の蛋白 (L2, E1-E7) を欠いている。よって、HPV ワクチン接種では、L1 に対する感染防御抗体だけが誘導され、ウイルスの感染・増殖は生体内のいかなる臓器でも起こらず、ウイルス病理は引き起こされない。

2.3. HPV ワクチンと免疫病理 1) molecular mimicry

ワクチン接種後に組織障害を起こし得るもう一つのエフェクターとしては、制御不能の免疫反応により生じる病態があり、これを免疫病理 (immunopathology) と呼ぶ。ウイルス感染あるいはワクチン接種によって神経系障害をきたし得る免疫病理の機序で代表的なものは、1) 分子相同性、2) バイスタンダー・キリング、3) エピトープ・スプレッディングの三つである[8]。以下にそれぞれの機序を実験的に証明されている系を用いて紹介し、HPV ワクチン接種では、いずれの機序も働かないことを解説する。

分子相同性 (molecular mimicry) は、微生物の構成分子 (抗原決定基=エピトープ) と宿主細胞の構成成分が構造的に類似している際、微生物エピトープに対して誘導された抗体あるいは T 細胞が、宿主の構成成分と交差反応を起こし、宿主細胞を攻撃することで組織障害が起こる現象である。代表的な臨床例としては、カンピロバクター感染後におこるギラン・バレー症候群があげられ、カンピロバクターに発現する分子の一つが、宿主の正常神経組織に発現する分子と構造が類似している (分子相同性)。このため、抗カンピロバクター抗体がカンピロバクターの排除に働くだけでなく、神経組織にも結合し障害をおこすことで、神経症状の誘導にいたる。実験モデルの例としては、先に紹介したマウスの TMEV 感染モデルがある。TMEV は、感染急性期にマウスにポリオ様の病変を誘導するが、感染慢性期に脊髄に持続感染し、多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 類似の炎症性脱髄病変を誘導するため MS の動物モデルとして頻用されている[9]。TMEV モデルにおける脱髄病変は、抗体や T 細胞を含むいくつかのエフェクターの働きによって誘導される。そのエフェクターの中で、抗ウイルス抗体はウイルスの排除に働くのみならず、分子相同性により髄鞘あるいはその形成細胞であるオリゴデンドロサイトにも結合・傷害し、脱髄 (=髄鞘の損失) を増悪させる脱髄抗体としても働く (図 2)。

タイラーウイルス抗体が分子相同性により髄鞘を認識し脱髄を誘導



HPV L1 蛋白と神経組織に分子相同性 (-) → 交差免疫反応による神経障害 (-)

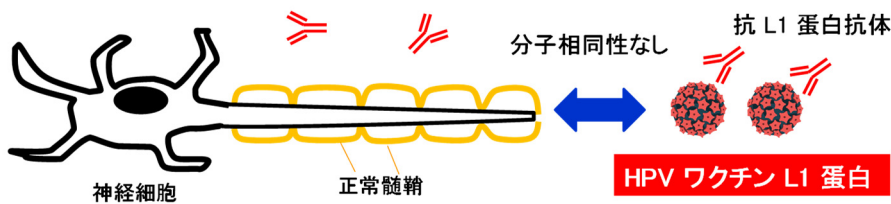


図 2 ウイルス-宿主細胞の分子相同性による組織障害

これまでに、HPV ワクチンで誘導される唯一の抗体である抗 L1 蛋白抗体が、神経細胞を含むいかなる組織成分とも交差反応を示したという実験報告はない。従って、HPV ワクチン接種では分子相同性による神経障害は起こらないと結論できる。ここで、文献的に、その解釈に注意したいのは、2019 年の Darja Kanduc と Yehuda Shoenfeld との共著論文である。この論文では、L1 蛋白エピトープより 5 アミノ酸からなる“pentapeptide”の配列を抜き出し、これをヒト組織で発現する全蛋白質のアミノ酸配列(プロテオーム)と比較すると、様々なタンパクと配列が一致したため、分子相同性による組織障害が起こり得るとしている[10]。ただし、この論文の理論的欠陥は、免疫学的エピトープからその一部である“pentapeptide”を抜き出してきたところで、隣接するアミノ酸配列がエピトープに一致しなければエピトープとして機能しないという点である。実際、これらの“pentapeptide”が、L1 蛋白においても、ヒト蛋白においても、単独でエピトープとして機能し得るということを証明した実験データはない。Kanduc は、2009 年に「HPV16 型ワクチンによる交差反応性のリスクの検証」という題名で学術誌に HPV16 型とヒトのプロテオームを比較し、7 アミノ酸からなる重複した配列“heptamer”の一覧表を掲載し、HPV16 型ワクチンの交差反応による自己免疫は避けられないと発表している[11]。しかし、この論文では HPV の全長データを使用しており、9 ページに及ぶ一覧表に掲載されている“heptamer”配列は、HPV ワクチンの構成成分である L1 蛋白由来のものはごく一部で、HPV ワクチンには含まれない L2、E1、E2、E6、E7 蛋白由来のものが大部分を占めていた。このことから、Kanduc のウイルス学・免疫学分野の基礎知識の欠如が明らかであり、論文発表から 10 年以上経った現在も Kanduc の“heptamer”による交差反応性を実験的に証明した報告はない。

なお、HPV の自然感染でも L1 に対する抗体を含む HPV に対する液性・細胞性免疫反応が誘導されるが、HPV 自然感染による HANS 類似の神経症状は報告されていない。結論として、HPV と宿主の分子相同性による免疫性組織障害は、自然感染、ワクチン接種、実験上のすべてにおいて否定される。

2.4. HPV ワクチンと免疫病理 2) bystander killing, 3) epitope spreading

免疫病理の二つ目の機序は、バイスタンダー・キリング（殺傷）(bystander killing)である。本来、抗ウイルス免疫は感染したウイルスを排除するために、感染臓器に免疫細胞浸潤を伴う炎症反応を誘導するが、これがコントロールを失い過剰になった場合、臓器障害が生じる。すなわち、ウイルス感染細胞の近傍で炎症性サイトカインが誘導されると、ウイルス感染細胞のみならず、近傍の非感染細胞も「無実の傍観者 innocent bystander」として殺傷されることになる。すなわち、本来は抗ウイルス免疫の標的ではない傍観者（バイスタンダー）である未感染の細胞が障害されるので、バイスタンダー・キリングと呼称される。

CNS の場合、本来は免疫学的に隔離された場所であり、原則として生理的に 1) 実質細胞に主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex, MHC) の発現がない、2) 血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) が存在するため末梢免疫細胞・因子が侵入しない、3) 発達したリンパ組織を欠くという特徴がある。1) ~3) 全てにおいて例外は存在するが、原発性の脳腫瘍が末梢に転移しないこと、脳炎が起こっても頸部リンパ節の腫脹が起こらないことなどを想起すれば、これらの原則が理解しやすい。よって CNS は炎症が極めて誘導されにくい臓器ではあるが、ひとたび炎症が誘導されると、CNS 実質細胞が傷害を受けバイスタンダー・キリングが生じ得る。

理論的に、CNS へのウイルス感染でバイスタンダー・キリングが起こり得ることは、先に紹介した TMEV モデルにおいても提唱されている。TMEV モデルでは、CNS にウイルスの持続感染が生じるため、ウイルス排除を目的としたウイルス特異的 T 細胞が CNS に浸潤し、炎症性サイトカインの放出などを伴う血管周囲性炎症が誘導される。このとき、過剰な抗ウイルス免疫反応がウイルス感染細胞だけでなく、近傍の未感染の髄鞘やその形成細胞であるオリゴデンドロサイトも傷害することになる。

CNS 組織障害は、上記の反応にとどまらず、更に進展する可能性がある。すなわち、上記の機序などにより CNS で髄鞘組織が一次的に損傷されると、CNS の髄鞘成分が血中に流出することになる。この流出した髄鞘成分を抗原提示細胞 (antigen presenting cell, APC) が捕捉し、T 細胞に抗原提示することで、髄鞘蛋白に特異的な T 細胞が誘導される。この髄鞘特異的 T 細胞は、自己反応性細胞として働き、脱髄を誘導することが可能であり、これにより髄鞘破壊が増悪し、臨床的には病気の進行あるいは再発をきたす。この一連の経過で、エピトープはウイルス抗原から髄鞘抗原へと拡散したことになり (図 3)、この現象をエピトープ・スプレディング (拡散、拡大) (epitope spreading) と呼称する。ただし、エピトープ・スプレディングは理論的に起こり得る現象であるが、実際に誘導されることは稀である。実験的にも、CNS で高度な炎症がおこる TMEV モデルや MS の自己免疫モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎において、エピトープ・スプレディングが成立したという報告は少ない。

HPV ワクチンの場合、HANS 類似の神経症状がみられた症例を集めた臨床報告において、髄液内の細胞数・蛋白増加はなく [6]、高度な炎症が誘導されているという証拠は MRI や CT などの画像所見からも否定されている。つまり、CNS 内に高度な炎症反応が起こらない HPV ワクチン接種において、バイスタンダー・キリングは起こり得ない。さらに、HPV ワクチン接種では、一次的に CNS が障害される機序 (神経系へのウイルス感染や免疫細胞浸潤) が働かないので、二次的に CNS 障害を増悪させる機序としてのエピトープ・スプレディングも起こらない。

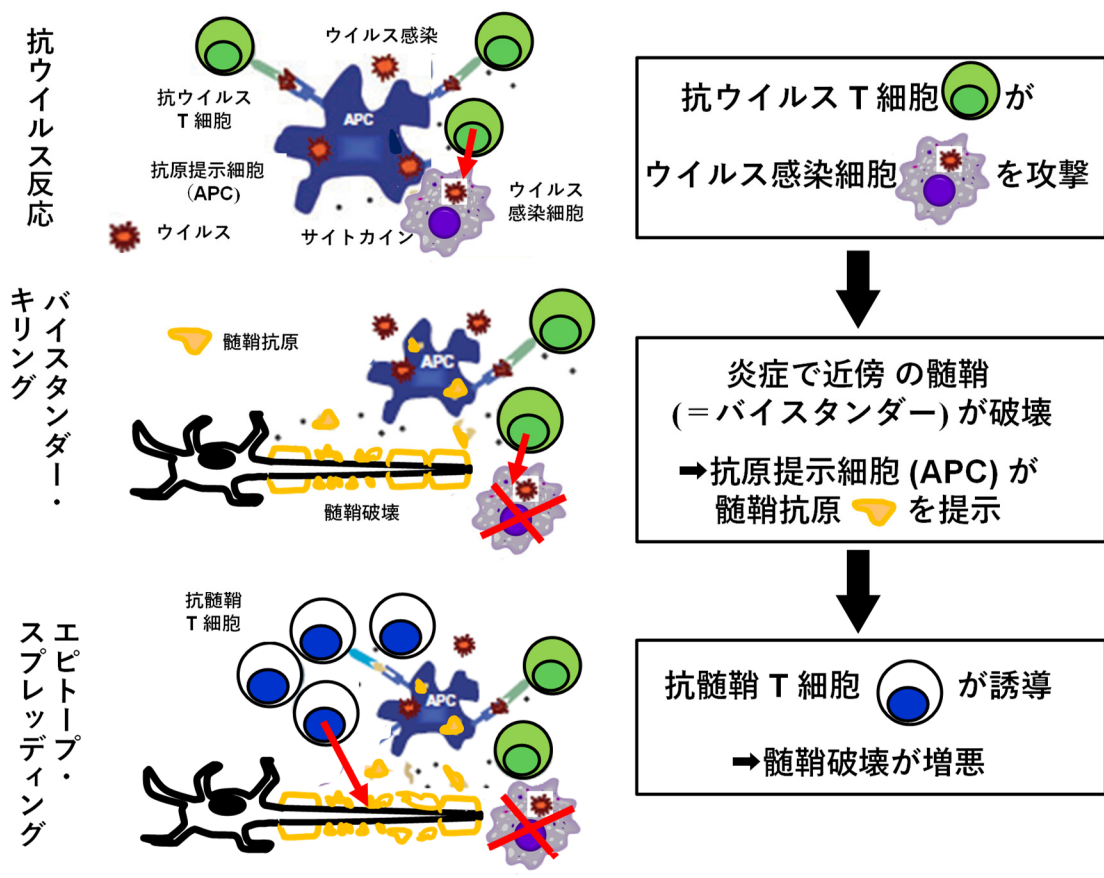


図 3 抗ウイルス免疫、バイスタンダー・キリング、エピトープ・スプレッディング

2.5. “HANS” アジュバント説と動物モデル

上記の免疫学的機序の他に、HANS を誘導する要因として HPV ワクチンに含まれるアジュバントが提唱されている。アジュバントとは不活化・成分ワクチンの免疫原性を高めるために含まれているものであるが、ワクチンによって使われるアジュバントは様々である。HPV ワクチンであるサーバリックスとガーダシルに含まれているアジュバントは異なり[12]、それぞれのアジュバントは A 型肝炎、B 型肝炎、Hib ワクチンにも含まれている[13,14]。しかしながら、A 型肝炎、B 型肝炎、Hib ワクチンにおいて HANS 類似の神経症状の報告はないゆえ、アジュバント仮説は否定される[15]。また、それぞれの HPV ワクチンには、生成過程に使用される昆虫細胞あるいは酵母由来の成分が混入し得るが、サーバリックスとガーダシルに共通の混入成分はないので、これらによる HPV ワクチン特有の「副反応」も起こりえない。アジュバントと HPV ワクチンについては、別に詳述した総説があるので、そちらを参照されたい[16]。

「HPV ワクチンが免疫病理を動物モデルで誘導した」という結果が、日本ではマスコミを通して広く報道されたが、この結果は再現実験により完全に否定された[4]。また、HPV ワクチンの「副反応」を証明した動物モデルの論文が *Scientific Reports* 誌に採択されたが、こちらも後に方法論の問題などから出版社に

より論文掲載が撤回された[3]。反 HPV ワクチン主義者である Shoenfeld が自ら編集委員をつとめる科学誌に、2017 年に HPV ワクチンによる“動物モデル”の論文が掲載されているが[17]、この論文は 2016 年に *Vaccine* 誌が、採択後に内容に科学的欠陥があるため掲載を撤回したものである[18,19]。これらの“HANS 動物モデル”に関する問題点は、第 3 章で詳細に解説したので[16]、そちらを参照していただきたいが、実験上は HPV ワクチンが免疫病理によって動物に神経障害をおこしたという信頼に足る報告はないというのが結論である。

2.6. 結語

第 2 章では、ウイルスに対するワクチンによって起こり得る CNS 障害の機序を紹介するとともに、そのいずれもが HPV ワクチンでは起こり得ないことも解説した。本稿を通して、HPV ワクチンによる神経系の副反応とされる HANS の理論的虚構が衆知され、日本の HPV ワクチン接種率が向上することが望まれる。

2.7. 文献

1. Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y (2014) Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated neuroimmunopathic syndrome (HANS). (Abstract). *Int J Rheum Dis* 17: 6.
2. Ozawa K, Hinen A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI (2017) Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: A temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. *Drug Saf* 40: 1219-1229.
3. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, et al. (2018) Retraction: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci Rep* 8: 46971.
4. Bodily JM, Tsunoda I, Alexander JS (2020) Scientific evaluation of the court evidence submitted to the 2019 human papillomavirus vaccine libel case and its decision in Japan. *Front Med (Lausanne)* 7: 377.
5. Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F, Benarroch EE, Biaggioni I, et al. (2020) Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin Auton Res* 30: 13-18.
6. Takahashi Y, Matsudaira T, Nakano H, Nasu H, Ikeda H, et al. (2016) Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination. *J Neuroimmunol* 298: 71-78.
7. Tsunoda I, Sato F, Omura S, Fujita M, Sakiyama N, et al. (2016) Three immune-mediated disease models induced by Theiler's virus: multiple sclerosis, seizures, and myocarditis. *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 330-345.
8. Tsunoda I, Fujinami RS (2005) TMEV and neuroantigens: Myelin genes and proteins, molecular mimicry, epitope spreading and autoantibody-mediated remyelination. In: Lavi E, Constantinescu C, editors. *Experimental Models of Multiple Sclerosis*. New York, NY: Springer. pp. 593-616.
9. 角田郁生 (2018) MS の動物モデルについて教えてください。In: 吉良潤一, editor. *中枢脱髄性疾患*. 東京 日本: 中外医学社. pp. 115-120.
10. Kanduc D, Shoenfeld Y (2019) Human papillomavirus epitope mimicry and autoimmunity: The molecular truth of peptide sharing. *Pathobiology* 86: 285-295.
11. Kanduc D (2009) Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine. *J Exp Ther Oncol* 8: 65-76.
12. 笹川寿之 (2009) ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの現状と課題. *モダンメディア* 55: 269-275.
13. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P (2015) Recombinant hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04 in dialysis patients: A prospective cohort study. *Kidney Blood Press Res* 40: 584-592.
14. Garçon N, M. F (2018) Evolution of adjuvants across the centuries. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's vaccines, Seventh edition*. ed. Philadelphia, PA: Elsevier. pp. 61-74.
15. Gasparini R, Panatto D, Lai PL, Amicizia D (2015) The "urban myth" of the association between neurological disorders and vaccinations. *J Prev Med Hyg* 56: E1-8.
16. 角田郁生 (2021) II. HPV ワクチンについて 4) 副反応に関する実験データの解釈. *産婦人科の実際* 70: in press.
17. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, et al. (2017) Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res* 65: 136-149.
18. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, et al. (2016) WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Vaccine*. PMID: 26778424 DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.12.067](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.067)
19. Dyer O (2017) Canadian researchers whose studies questioned vaccine safety face second retraction. *BMJ* 359: j4904.

第3章 HPV ワクチン“副反応”のウソ

本章のポイント

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス(HPV)感染が原因であり、HPV ワクチン接種により予防できる。しかしながら、日本では HPV ワクチンによる神経系の“副反応”とされる子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) を再現したとする動物実験系が広く報道されたことなどから、ワクチン接種率が 1%以下に落ち込んでいる。第3章では、HANS という概念が国際科学誌上で認知されていないこと、HANS の動物モデルとして発表されたデータには科学的に問題があることを基礎医学の立場から解説する。また、一般的にワクチンで起こり得る神経障害の機序についても概説する。

3.1. 三つの HPV ワクチン

子宮頸がんは、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) 感染が原因で、世界で年間 30 万人、日本で年間 3,500 人の死亡例がある。HPV は 100 種以上の亜型があり、その中で子宮頸がんの原因となる亜型は 13 種とされている。HPV のゲノムは二本鎖 DNA であり、構造蛋白としてウイルスの殻である capsid を構成する蛋白 L1、L2 と非構造蛋白の E1~E7 をコードする。このうち E6 と E7 が発癌に関与し、L1 が宿主細胞の受容体に結合することで感染が開始されるが、それゆえに生体内で L1 に対する中和抗体を誘導することで HPV 感染を防止できる。現在、日本で使用されている HPV ワクチンであるサーバリックスとガーダシルは、ともにウイルスゲノムを含まない L1 蛋白から構成される成分ワクチンであるが、構造的にはウイルスに似た「ウイルス様粒子」である (図 1)。

HPV ワクチンは発癌性を持つ HPV 亜型の L1 蛋白をターゲットにしたものであり、子宮頸がんの原因となる HPV の感染および発癌を予防するものである。つまり、HPV ワクチン接種により、L1 蛋白に対する感染防御抗体が誘導され、ウイルスの感染・増殖が阻害される。2 価ワクチン (二つの亜型をカバー) のサーバリックスでは、子宮頸がんの原因となる HPV16、18 型由来の L1 蛋白を、4 価ワクチン (四つの亜型をカバー) のガーダシルでは、HPV の 16、18 型に加えて尖圭コンジローマなどの原因となる HPV6、11 型由来の L1 蛋白を含んでいる (表 1)。現在、海外で使われている 9 種の HPV 亜型に有効な 9 価ワクチンのガーダシル 9 は、子宮頸がんの原因となる HPV 亜型の 90% をカバーする。

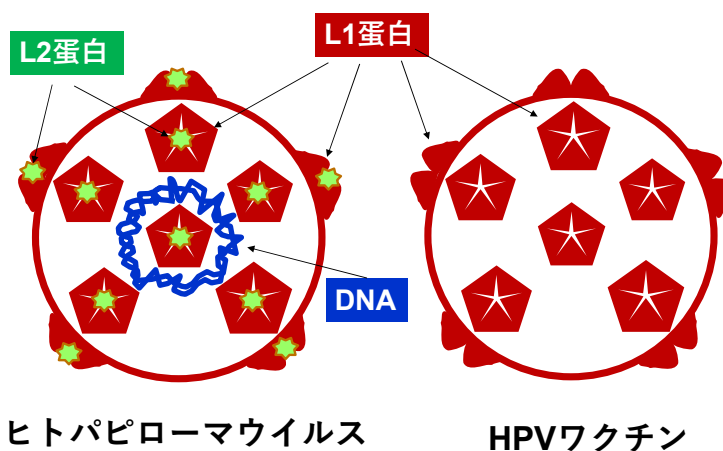


図1 ヒトパピローマウイルス(HPV)とHPVワクチンの構造

表1 三つの HPV ワクチンの比較

		サーバリックス	ガーダシル	ガーダシル 9/シル ガード9
		2価 HPV ワクチン	4価 HPV ワク チン	9価 HPV ワクチン
HPV L1 蛋 白		HPV16, 18	HPV6, 11, 16, 18	HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
アジュバント		AS04:水酸化アルミニウム+ モノホスホリルリピッド A (MPL、グラム陰性菌 <i>Salmonella minnesota</i> リポ多 糖の非毒性型誘導体) ・他ワクチンでの使用例 B 型肝炎ワクチン: HBV- AS04, Fendrix	アルミニウムヒドロキシホスフェイ ト硫酸塩 ・他ワクチンでの使用例 B 型肝炎ワクチン:ヘプタバックス- II、Recombivax HB A 型肝炎ワクチン: VAQTA Hib ワクチン: Liquid PedvaxHIB Hib、B 型肝炎混合ワクチン: Comvax	
蛋白発現系		昆虫細胞 (イラクサギンウワ バ)	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	
用法・用量		1回 0.5 mL を合計 3 回。 0、1 か月、6 か月	1回 0.5 mL を合計 3 回。 0、2 か月、6 か月	
国際誕生		2007 年	2006 年	2014 年

日本ではワクチン接種率が約 70%から 1%以下に落ち込んだ状況が継続しているが、これは重篤な「副反応」とされる“HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (human papillomavirus vaccination associated neuroimmunopathic syndrome, HANS)”に対する懸念からである [以後、本稿では、HPV ワクチン接種後の中枢神経系 (central nervous system, CNS) への副反応といわれるものの総称として“HANS”を使用する]。本稿では、これまでに報告された HANS 関連の実験データなどについて科学的に評価をおこない、正しい知識が日本でも周知されることを期待する。すなわち、HANS の症状とされる神経症状が、臨床疫学的にはワクチン接種との関連が示されておらず、アメリカ自律神経学会をはじめ多くの学会の公式見解や国際誌上では、神経症状との関連が「都市伝説 (urban myth)」でしかないと言明されていることを概説する[1-3]。また、マスコミで喧伝された HANS のマウスモデルとして発表されたものが再現実験で完全に否定されており[4]、かつ科学誌に採択された他の HANS モデルの論文も撤回されているなど[5]、HANS を支持する確かな実験的報告が国際誌上にはないことも合わせて解説する。

3.2. HPV “副反応”と国際学術誌

HPV ワクチンの重篤な“副反応”としてマスコミあるいは一部の医師が提唱しているのは主に神経症状の発現であり、2014 年にその内容が「HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) の診断予備基準案」として作成された。まず、これが“予備基準案 proposed preliminary diagnostic criteria”というあいまいな表現を用いていることに注意する必要がある、2014 年の時点で HANS という病気が明確に規定されていないということが言える。また、この HANS の「診断予備基準案」は査読のある国際誌に学術論文として採択されておらず、学会抄録として掲載されただけである[6]。現在、PubMed 上で「HANS」「ワクチン」「パピローマウイルス」で検索すると、HPV ワクチンの副反応関連の論文はわずかに二つだけが表示される。一つ目は、HANS の動物モデルとして科学雑誌 *Scientific Reports* によって一度は採択されたが、そのうち科学的な問題点が浮上したために出版社により撤回された論文である[5]。もう一つは、我々が HPV ワクチン名誉棄損裁判について HANS 動物モデルの科学的欠陥を検証した *Frontiers in Medicine* 誌に掲載された論文である[4]。すなわち、HANS を肯定する査読有りの国際雑誌に掲載されている論文はゼロである。和文の商業誌に発表されている「論文」は、ほとんどが査読なしの総説であり、統計的手法などが詳述された原著論文でないため、その内容を科学的に評価することができない（つまり科学的に認められた結果とすることは不適當）。ちなみに、こうした「論文」でしばしば引用されている HANS の重篤性を示す例として、Lucija Tomljenovic と Christopher A. Shaw の共著による HPV ワクチン接種後の二例の剖検例がある[7]。この報告は免疫学的にも病理学的にもデータの信憑性が欠けており、考察も論旨の通らないものである。また掲載誌の *Pharmaceutical Regulatory Affairs* は PubMed 上にはなく、捕食（ハゲタカ）雑誌（predatory journal）のリストに掲載されている。

2017 年に HPV ワクチン“副反応”を提唱するグループが、新しい診断基準として、「HPV ワクチン後副反応疑いの診断基準 suspected adverse effects after HPV vaccination」を発表している[8]。これも「“疑いの”診断基準」というあいまいな表現で、かつ 2014 年の基準とほとんど内容が同じでありながら、「HANS」「免疫異常症候群」という用語をもはや使用しなくなった。これらふたつの「基準」の大きな問題の一つは、ワクチンによって起こる副反応であるにもかかわらず、HANS 発症のタイミングがワクチン接種後より「期間は限定としない」としていることである。もし「副反応」がある一定の免疫機序によるものであれば、発症期間は限られているはずであり、通常は一か月以内である。ところが、2017 年の報告では、HPV ワクチン初回接種後から発症までの期間が 1 日から 1,532 日（平均 319.7 ± 349.3 日）である。すなわち、ワクチン接種の翌日に症状がでて、4 年後に症状がでて HANS と診断されることになる。また HPV ワクチン接種による免疫学的副反応としておきながら、抗 HPV 抗体を含む HPV に対する免疫反応の測定基準がなく、免疫学的基準は臨床的に「関節炎」のみであることも問題である。同様に、HANS 関連の「論文」でも抗 HPV 抗体は全く調べられていない。HPV ワクチンにより惹起された異常な免疫反応が HANS の原因であるとするのならば、免疫学の基本として因果関係を推察するために必要な第一歩は、HANS 発症者と非発症者の間で抗 HPV 抗体価を比較することである。さらに、「新基準」では除外項目として、「30 歳以上での HPV ワクチンの接種」が入っているが、30 歳以上の女性は各種の自己免疫疾患の好発年齢であり、HANS を免疫疾患とする立場であれば理解できない項目である。

3.3. HPV ワクチン動物モデルの再現性

一般的に、ワクチン接種後に組織障害を起こし得る要因は制御不能の免疫反応であり、これにより起こる病態を免疫病理 (immunopathology) と呼ぶ。免疫病理が組織破壊に重要な役割を果たす疾患として自己免疫疾患やその他の免疫性疾患があるが、神経系では血管周囲の炎症病変により中枢神経に脱髄が生じる多発性硬化症や、微生物感染が引き金となり糖脂質に反応する抗体が誘導されることで末梢神経障害が起こるギラン・バレー症候群などがある。日本では、HPV ワクチンが免疫病理を動物モデルで誘導したとする結果が広く報道され、ワクチン接種が危険であると喧伝された。しかし、報道された内容と実際の実験内容が異なっている点にまず問題があり、さらにはこの実験結果が再現実験で完全に否定されているという問題もある。当時放映されたニュースは現在も注釈なしでネット視聴が可能のため[4]、誤った情報が未だに拡散されうる状況にある。ここではこの実験内容の問題点を明らかにしておきたい。

報道では、マウスにインフルエンザウイルスワクチン、B型肝炎ウイルスワクチン、2価 HPV ワクチンのサーバリックスを接種したところ、「HPV ワクチンを打ったマウスにだけ脳の海馬（記憶の中核）に異常な抗体が沈着し、明らかに脳に障害が起こっている」というものであった。この実験に使用された3つのワクチンは成分ワクチンであり、生ワクチンではないので、接種されたマウス内でウイルスに対する免疫反応は誘導されるが、ウイルス感染・増殖は起こらない。すなわち、この報道が真実であれば、HPV ワクチンの接種により海馬に反応する自己抗体が産生され、これが血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) を通過し、海馬の神経細胞が攻撃されたことで、組織学的に破壊されたことが確かめられたということになる (図 2a)。ところが実際の実験は、a) 抗体産生に異常を持ちうる NF- κ Bp50KO マウスにワクチンを接種し、b) この接種マウスから採取された血清を正常マウスの脳切片に滴下し、血清中に脳組織に結合する抗体があるか否かを検証したという実験であった (図 2b)。

ここで、a、b 各々の問題点について述べる。まず a について、本来は遺伝子組換えされたマウスではなく、正常マウスを使うべきである。何故ならば、ヒトの“HANS”とされた症例では遺伝的に免疫異常があるというデータが存在しないからである。正常マウスにワクチン接種した場合、このマウスが新たに産生する抗体は HPV の L1 蛋白に対する抗体であり、この抗体が脳組織に自己抗体として反応するかを検証する実験ということになる。一方、NF- κ Bp50KO マウスを用いた場合、ワクチンにより誘導された L1 蛋白に対する抗体が自己抗体として働く可能性の他に、もともと異常抗体を産生する NF- κ Bp50KO マウスの異常抗体産生能力を増強したという可能性も考えられる。

b については、採取された血清が、直接正常マウスの脳切片に滴下されていることには注意を要する。この条件では、血清中に脳組織に反応する抗体が存在することは検証できる。しかしながら、たとえ抗体が脳切片に付着しても、脳組織の障害を検証しているまでには至らない。また、この条件下では抗体の BBB 通過も検証できない。血中に脳組織に対する自己抗体が存在したとしても、BBB に破綻がなければ抗体は脳内に侵入できないため、脳組織を攻撃できない。すなわち、HPV ワクチン接種が CNS 障害で副反応をおこすには次の三つのステップが必要である。HPV ワクチンにより、1) 接種されたマウスが自己抗体を産生、2) そのマウスの BBB が破綻、そして 3) 血中の自己抗体が脳内に侵入し脳組織に結合・障害することで、マウスが CNS 症状を呈する。つまり、b の実験方法ではステップ 1) しか検証できない。さらに、この実験の問題としては、使用されたマウスが各ワクチン一匹のみ (n=1) であり、再現実験でマウスの

数を3匹 (n=3) に増やしたところ陽性所見が得られなかったという点である。すなわち、HPV ワクチンにより新たな自己抗体の産生は誘導されず、免疫異常マウスに自己抗体の産生を促すこともできないというのが、実験マウスの数を増やした再現性実験で得られた結論である[4]。これらの記録は HPV ワクチン 名誉棄損裁判記録として現在でもウェブ上で閲覧することが可能である。しかし、当初の成果発表を報道したメディアおよび研究発表を行った研究者からは、実験結果の再現ができなかったことに対して公的に何も発表されなかったため、現在も日本では「HPV ワクチンは重篤な副反応を起こす」という誤った情報が根付いており、ワクチン接種率の低迷に繋がっている。

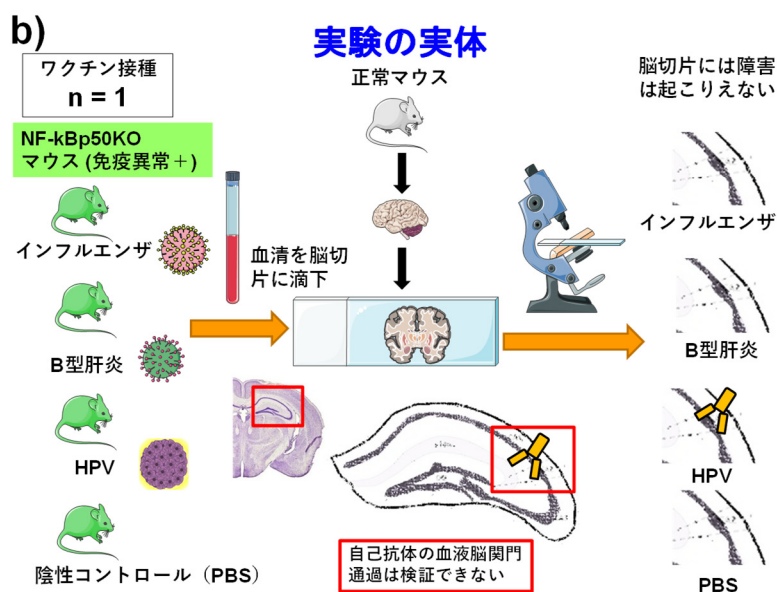
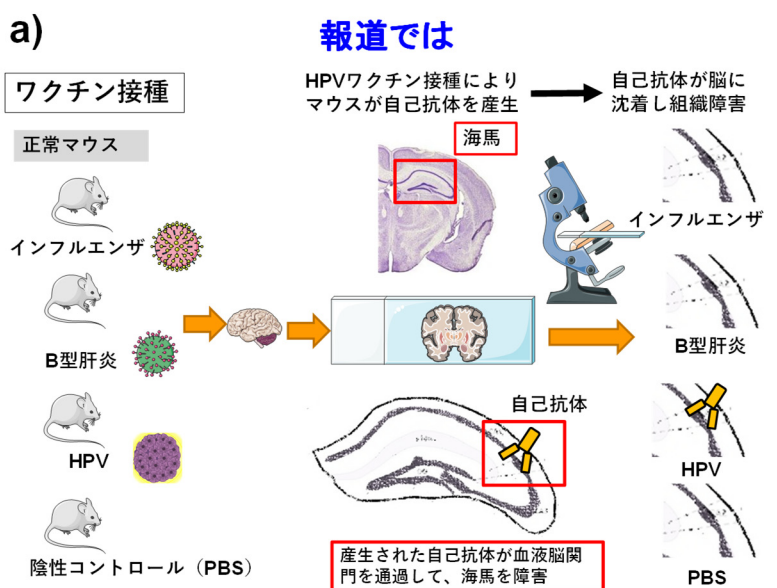


図2 “HANS 動物モデル” 報道と実験の実体の違い

ちなみに、図 2 の実験で仮に HPV ワクチン接種群のみに脳組織に対する抗体沈着が見られた場合、通常は L1 蛋白に対する抗体が脳組織の分子と交差反応を起こしたかどうかを検証するための吸収試験が行われる。すなわち、マウス血清を切片に滴下する前に、L1 蛋白と反応させ、脳組織に対する抗体の結合が減弱するか否かを調べればよい。こうした免疫学的には基礎的な検証実験すらも、図 2 の実験では行われていなかった（再現実験でネガティブであったので、現在に至っては検証するまでもないことであるが）。これまでに、HPV ワクチン接種者の血中に、ある種の自己抗体を含めた免疫学的異常があることを報告した論文はあるが、これらの論文ではワクチン接種者の抗 HPV 抗体価が測定されていない。もしも、抗 HPV 抗体が神経組織に交差反応を起こす可能性を疑うのであれば、当然、抗 HPV 抗体価の測定や L1 蛋白を用いた自己抗体の吸収試験が行われてしかるべきであるが、そうした実験はこれまでなされていない。もっとも、これらの HANS 疑いの症例を集めた論文では適正なコントロールが設定されていないため[3]、「HPV ワクチンと因果関係を証明するものではない」し、このことはこれらの論文の著者自身たちも述べているところである[9]。なお、HPV の自然感染でも L1 蛋白に対する免疫反応は誘導されるが、HPV 自然感染による HANS 類似の神経症状は誘導されない。

3.4. HPV ワクチン“アジュバント説”の虚構

HANS を支持する「論文」において、L1 蛋白に対する抗体価の測定がなされない理由の一つには、抗 L1 抗体が正常組織と交差反応する可能性がないということが挙げられる。一般に、微生物に対する抗体が正常組織に交差反応するのは、微生物上の分子と正常組織の分子が構造的に類似しているためであり、これを分子相同性という。L1 蛋白とヒト正常組織では分子相同性がないため、抗 L1 抗体が脳組織に結合することは理論的にない。それでは、反ワクチン主義者が、他のどのような機序で「副反応」が起こると提唱しているかという点、ワクチンに含まれるアジュバントが「副反応」の原因としていることが多い。

アジュバントとは免疫反応を増強させるために用いられる賦活剤である。不活化ワクチン（成分ワクチン）では免疫反応を高める目的でアジュバントが添加されるが、添加されるアジュバントはワクチンによって様々である。一方、弱毒化ウイルスを用いる生ワクチンの場合、接種後に生体内で感染・増殖するのでアジュバントの添加は必要ない。生ワクチンにおいてこの高い免疫反応が誘導される一つの因子としては、ウイルス粒子に含まれるウイルスゲノム自身が、自然免疫系の受容体 [Toll 様受容体 (TLR) など] に認識され、アジュバント作用を発揮するからである。ウイルスゲノムは DNA または RNA のいずれかであり、HPV は DNA ウイルスであるが、HPV ワクチンはウイルスゲノムを含まない（図 1）。

アジュバント説による HPV ワクチン“副反応”の動物モデルとしては、反 HPV ワクチン主義者の Yehuda Shoenfeld によるものがある。その論文は、2016 年に *Vaccine* 誌に一度は採択されたものの、その後、編集長が外部専門家の評価を得た上で、「方法論に重大な欠陥があり、また結論も不適当」という理由で掲載を撤回された[10,11]。それにもかかわらず、Shoenfeld は自ら編集委員を務める科学誌に 2017 年に同じ内容・著者のままその論文を掲載した[12]。この論文では、マウスに a) 4 価 HPV ワクチンであるガーダシル、b) ガーダシル+百日咳毒素（百日咳毒素は動物実験ではアジュバントとして頻用される）、c) アルミニウム (Al) アジュバントのみのいずれかを投与すると、これらすべての群のマウスは対照群と比較して、

脳組織に対する自己抗体産生、行動異常、海馬でのミクログリアの活性化が起きたとしている。ところが、この論文では 1) 実験 c のアジュバント群は、ガーダシルに含まれているアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (Al hydroxyphosphate sulfate) ではなく、水酸化アルミニウム (Al hydroxide) である。2) 行動異常の出現が三群で一定しない (投与 3 ヶ月後では a、b 群に異常)、投与 6 か月後では b、c 群に異常。3) 抗 HPV 抗体価・自己抗体価が行動異常と関連がない (抗体価は 2 か月以内に減弱、行動異常は 3 か月以降に出現)。4) 海馬の組織写真が掲載されていない。このように様々な問題があり、*Vaccine* 誌が撤回した理由同様に、方法、結果、考察のすべてにおいて欠陥のある論文である。ちなみに、この論文に共著者として名を連ねている Tomjenovic と Shaw は先に紹介した HPV ワクチン後の剖検症例論文[7]の著者である。同様に、日本の研究者による HPV ワクチン投与でマウスの脳に障害が誘導されたとする論文も、*Scientific Reports* 誌に採択後に、方法論の問題などから出版社が論文掲載の撤回をしている [5]。

これまでアジュバントは、古典的にはアラム [Aluminium potassium sulfate, $AlK(SO_4)_2$] から最近では TLR アゴニストにいたるまで様々なものがあるが、どのアジュバントも免疫系を非特異的に活性化するものであり、アジュバントのみで抗原特異的な獲得免疫反応である自己免疫反応を誘導することはない。ただし、自己免疫素因を持つ個人がアジュバント投与によって自己免疫細胞が活性化し、自己免疫疾患の発症へと至ることは理論的に可能である。実験的にアジュバント投与により、宿主内の自己免疫細胞が活性化されうるとは証明されている (図 3)。

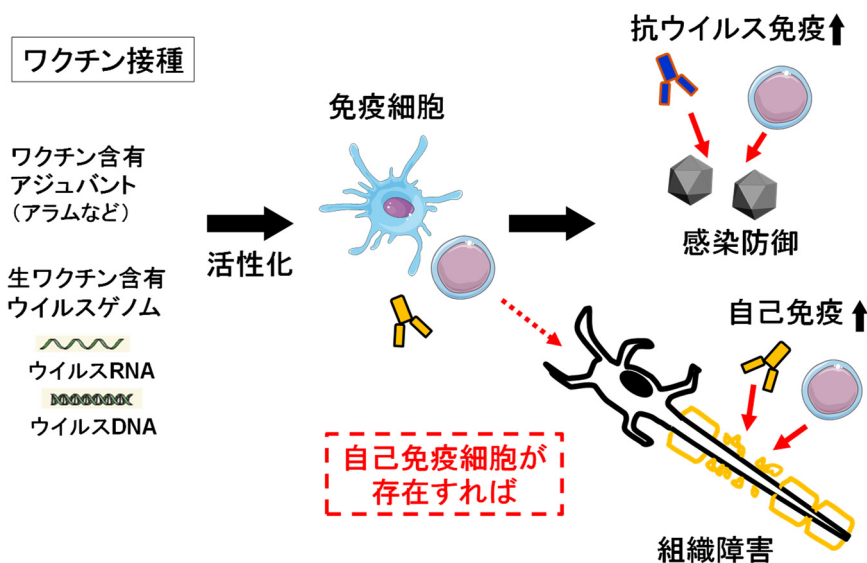


図3 ワクチン含有アジュバントによる免疫系の活性化

その一例として、髄鞘特異的 T 細胞受容体 (T cell receptor, TCR) のトランスジェニックマウスである 2D2 マウスの系を挙げる。2D2 マウスでは、そのほとんどの T 細胞が CNS 髄鞘蛋白であるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 特異的 TCR を発現しているため、この MOG 特異的 T 細胞が活性化されると CNS に浸潤し、炎症および髄鞘の障害・喪失 (脱髄) を引き起こし、神経症状を発症する。ただし、通常は生体内の MOG 特異的 T 細胞は活性化されないため、臨床的にも病理的にも 2D2 マウスの CNS に炎症は誘導されない。ところが、微生物由来のアジュバント

を投与すると MOG 特異的 T 細胞が活性化され、CNS 内に T 細胞が浸潤し組織障害が誘導されるため、2D2 マウスは神経症状を発症しうる。ここで注意しておきたいのは、アジュバントの種類によって T 細胞の活性化度合いが異なり、きわめて強力なアジュバントを接種しても CNS 内に誘導される炎症は軽微であり、神経症状が観察される 2D2 マウスは数パーセント程度にとどまるという点である。すなわち、自己免疫細胞を体内に高頻度を持つ条件下で最強のアジュバントを接種しても、神経症状を示すほどの炎症を CNS 内に誘導するのは困難である。

HANS の提唱者は、病態を誘導する原因を HPV ワクチンに含まれるアジュバントであると仮説しているが、この仮説には無理がある。なぜなら、HPV ワクチンのサーバリックスとガーダシルでは、含まれているアジュバントが異なるからである (表 1) [13]。サーバリックスのアジュバントは AS04 (水酸化アルミニウムと TLR4 アゴニストの MPL) であり、これは B 型肝炎ワクチンのアジュバントとしても使われている [14]。一方、ガーダシルの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であり A 型肝炎、B 型肝炎、Hib ワクチンにも含まれている [15]。二つの HPV ワクチンでは異なるアジュバントが使われているので、共通の HANS という病態は起こり得ない。また、海外で頻用されている 9 価 HPV のワクチンであるガーダシル 9 では、含まれているアジュバントはガーダシルと同じものだが、重篤な神経系の副作用は報告されていない。さらに、アジュバントが原因で HANS のような神経症状が起これば、同様の神経系の「副反応」が肝炎ワクチンや Hib ワクチンでも誘導されるはずであるが、これらのワクチンと神経症状の「副反応」の関連は否定されている [2]。HPV ワクチンにはアジュバントの他にも製造工程から、サーバリックスでは昆虫細胞由来の成分が、ガーダシルでは酵母由来の成分が混入し得るため、これらに対する反応も起こり得るが、サーバリックスとガーダシルに共通な混入成分はない。

3.5. ワクチン接種と神経系障害

上記ではアジュバントによって起こるとされる「副反応」について解説したが、最後に、一般にウイルスに対するワクチン接種で起こり得る神経系障害の理論的機序を概説したい。詳細は第 2 章に詳述したのでそちらを参照されたい [16]。実験的には、ワクチンによって起こりうる副反応で長期かつ重篤な神経系の障害はアジュバントのみによっては誘導できず、その他の機序によって誘導可能である (表 2)。生きたウイルスを接種する生ワクチンの場合、弱毒化されているとはいえ、宿主細胞にウイルス感染が起こるので、それに伴う組織障害は起こりうる。HPV ワクチンは L1 蛋白のみによって構成される成分ワクチンであり、ウイルスゲノムと L2 蛋白が含まれないので、ウイルスの感染・増殖が起こらない。

次に、生ワクチンでも不活化ワクチン (成分ワクチン) でも、ウイルス抗原に対する免疫反応は誘導されるため、これに伴う組織障害は分子相同性とバystander・キリングという二つの機序で起こりうる。

1) 分子相同性とは、ウイルス抗原と宿主細胞の構成成分が構造的に類似していることをいい、ウイルス抗原に対する免疫反応が誘導された場合に、抗ウイルス免疫がウイルスだけでなく、宿主細胞をも攻撃して組織障害にいたることである。ところが、HPV ワクチンに存在する唯一の蛋白 L1 と神経組織との間に分子相同性がないため、この機序は働かない。2) バystander・キリング (bystander killing) とは、ウイルス特異的免疫細胞がウイルス感染臓器内に浸潤し高度な炎症反応 (炎症性サイトカイン・各種プロテア

ーゼなどの放出) を起こした場合、ウイルス感染細胞のみならず、近傍に存在する未感染細胞も「無実の傍観者 innocent bystander」として殺傷されるというものである。HPV ワクチン接種後では、CNS 内に高度な炎症の存在はなく、MRI/CT の画像所見や脳脊髄液所見からバイスタンダー・キリングの可能性も否定されている。3) 上記のいずれかの機序で CNS 細胞が一次的に障害された場合、組織破壊により血中に CNS 抗原が流出すれば、抗原提示細胞によって捕捉・抗原提示される。これにより、CNS 抗原特異的な自己反応性細胞が誘導され CNS に侵入し、組織破壊・神経症状の発現となり得る。この場合、免疫細胞のターゲットがウイルス抗原から自己抗原へと広がるので、これをエピトープ・スプレディング (epitope spreading) と呼ぶ。HPV ワクチン接種では、CNS 組織の一次的障害が起こらないので、エピトープ・スプレディングも起こらない。

表 2 ワクチンで起こり得る神経障害機序と HPV ワクチンにおける反証

	障害機序	HPV ワクチンの反証
ウイルス病理 (生ワクチン)		
ウイルスの直接感染	神経向性ウイルスが神経系の細胞に感染し細胞変性効果を及ぼす	生ワクチンではないのでウイルスの感染・増殖はない
免疫病理 (生ワクチン・不活化ワクチン)		
1. 分子相同性	微生物と宿主の構成分子が似ることにより、抗ウイルス免疫反応が宿主細胞をも攻撃	HPV の L1 蛋白とヒト神経組織の間に分子相同性はない
2. バイスタンダー・キリング	神経組織内で実質の炎症が起こった際に近傍の非感染細胞が殺傷	HPV ワクチン接種者で脳脊髄液・CNS 画像で高度な炎症なし
3. エピトープ・スプレディング	上記の機序で神経組織が一次的に障害され組織抗原が流出し免疫系を感作、自己免疫反応が二次的に生じる	神経組織の一次的障害が起こらないので、神経組織による感作は起こらない

3.6. 結語

第3章では、HANS に代表される HPV ワクチンによる「副反応」による CNS 病変の臨床報告および動物モデルが国際科学誌上では認められていないこと、提唱しているのが国内外の一部の反ワクチンの著者であることを解説した。つぎに、抗ウイルスワクチンによって実験的に起こり得る CNS 障害の機序を紹介し、そのいずれもが HPV ワクチンでは起こり得ないことを解説し、HANS の理論的虚構を明らかにした。

3.7. 文献

1. Suzuki S, Hosono A: No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res* 5: 96-103, 2018
2. Gasparini R, Panatto D, Lai PL, Amicizia D: The "urban myth" of the association between neurological disorders and vaccinations. *J Prev Med Hyg* 56: E1-8, 2015
3. Barboi A, Gibbons CH, Axelrod F, Benarroch EE, Biaggioni I, et al. (2020) Human papillomavirus (HPV) vaccine and autonomic disorders: a position statement from the American Autonomic Society. *Clin Auton Res* 30: 13-18.
4. Bodily JM, Tsunoda I, Alexander JS: Scientific evaluation of the court evidence submitted to the 2019 human papillomavirus vaccine libel case and its decision in Japan. *Front Med (Lausanne)* 7: 377, 2020
5. Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, et al.: Retraction: Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci Rep* 8: 46971, 2018
6. Nishioka K, Yokota S, Matsumoto Y: Clinical features and preliminary diagnostic criteria of human papillomavirus vaccination associated neuroimmunopathic syndrome (HANS). (Abstract). *Int J Rheum Dis* 17: 6, 2014
7. Tomljenovic L, Shaw CA: Death after quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination: causal or coincidental? *Pharmaceut Reg Affairs* S12: 001, 2012
8. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI: Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: A temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. *Drug Saf* 40: 1219-1229, 2017
9. Takahashi Y, Matsudaira T, Nakano H, Nasu H, Ikeda H, et al.: Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination. *J Neuroimmunol* 298: 71-78, 2016
10. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, et al.: WITHDRAWN: Behavioral abnormalities in young female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Vaccine*, PMID: 26778424 DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.12.067](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.067), 2016
11. Dyer O: Canadian researchers whose studies questioned vaccine safety face second retraction. *BMJ* 359: j4904, 2017
12. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango MT, Deri Y, et al.: Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res* 65: 136-149, 2017
13. 笹川寿之: ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの現状と課題. *モダンメディア* 55: 269-275, 2009
14. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P: Recombinant hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04 in dialysis patients: A prospective cohort study. *Kidney Blood Press Res* 40: 584-592, 2015
15. Garçon N, M. F: Evolution of adjuvants across the centuries. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's vaccines*, Seventh edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier. pp. 61-74, 2018
16. 角田郁生: ウイルス感染・ワクチン接種による免疫性神経疾患: 神経免疫学・ウイルス学の立場から HPV ワクチンの推奨. *思春期学* 39: in press, 2021



第 4 章 HPV ワクチン名誉棄損裁判の科学的検証

Scientific Evaluation of the Court Evidence Submitted to the 2019 Human Papillomavirus Vaccine Libel Case and Its Decision in Japan

Jason M. Bodily^{1,2*}, Ikuo Tsunoda^{1,2,3*} and J. Steven Alexander^{4*}

¹ Department of Microbiology and Immunology, Louisiana State University Health Sciences Center - Shreveport, Shreveport, LA, United States, ² Center for Molecular and Tumor Virology, Louisiana State University Health Sciences Center - Shreveport, Shreveport, LA, United States, ³ Department of Microbiology, Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama, Japan, ⁴ Department of Molecular and Cellular Physiology, Louisiana State University Health Sciences Center - Shreveport, Shreveport, LA, United States

OPEN ACCESS

Edited by:

Chandini Raina MacIntyre,
University of New South
Wales, Australia

Reviewed by:

Suzanne Garland,
Royal Women's Hospital, Australia

*Correspondence:

Jason M. Bodily
jbodil@lsuhsc.edu
Ikuo Tsunoda
itsunoda@med.kindai.ac.jp
J. Steven Alexander
JAlexa@lsuhsc.edu

Specialty section:

This article was submitted to
Infectious Diseases - Surveillance,
Prevention and Treatment,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 04 March 2020

Accepted: 18 June 2020

Published: 29 July 2020

Citation:

Bodily JM, Tsunoda I and
Alexander JS (2020) Scientific
Evaluation of the Court Evidence
Submitted to the 2019 Human
Papillomavirus Vaccine Libel Case and
Its Decision in Japan.
Front. Med. 7:377.
doi: 10.3389/fmed.2020.00377

Keywords: animal model, anti-vaccination, anti-vax, HANS, HPV vaccination associated neuro-immunopathic syndrome, vaccine hesitancy, viral model

INTRODUCTION

Human papillomavirus (HPV) infects the skin and other body surfaces causing warts and other benign growths (1). Although most HPV infections are eliminated by the immune system without complications, some HPV-induced growths can progress to cancer. HPV-induced cancers, including cervical cancer and oropharyngeal cancer, are responsible for over 300,000 deaths annually worldwide (2), making HPV infection a major public health problem. Several HPV vaccines have been shown to safely and effectively prevent infection by cancer-causing HPV types, thus preventing the antecedent growths that inevitably lead to cervical cancer (3, 4).

In Japan, HPV vaccines were initially introduced in 2011, and became routinely used in 2013 when the vaccination rate approached ~70%; however, after only two and a half months, the Japanese government suspended proactive recommendation of HPV vaccination. The suspension was based on clinical reports of suspected adverse events from a few girls after HPV vaccination. Testimonials from these girls and medical doctors in Japan were repeatedly broadcasted on TV, creating public fear of the vaccine which prompted withdrawal of government support (5).

HPV VACCINE LIBEL CASE

Public anxiety over HPV vaccination was amplified by the experimental findings that were presented to the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of the Japanese government, on March 16, 2016 by Dr. Shuichi Ikeda, principal investigator of the research team funded by MHLW who investigated potential nerve injury following HPV vaccination. In July 2016, a class-action lawsuit against the Japanese government asking for compensation for the damage purportedly caused by the HPV vaccine was filed; this lawsuit is still ongoing. The “temporary” suspension of the proactive recommendation for the HPV vaccines will have been in effect for 7 years as of June, 2020. Although evidence for the safety of this vaccine has been recognized internationally (6, 7), the HPV vaccination rate in Japan remains below 1%, thus placing coming generations of young Japanese women at unnecessary risk of cervical cancer in the future. In 2017, the Global Advisory

Committee on Vaccine Safety (GACVS) reported that the mortality rate from cervical cancer in Japan increased 3.4% between 1995 and 2005 and was understood to increase by 5.9% between 2005 and 2015 (8). Recently, Simms et al. estimated that Japan's termination of HPV vaccinations will result in 5,000 deaths due to cervical cancer (9).

The summary of the MHLW presentation by Dr. Ikeda was broadcast on the evening news show, "NEWS23" on Tokyo Broadcasting System (TBS) Television network on March 16, 2016. In that news show, Dr. Ikeda, Professor and Dean of Shinshu University, Nagano, Japan, purported to show experimental evidence of brain damage in a mouse injected with an HPV vaccine (<https://www.mamoreruinochi.com/wordpress/wp-content/uploads/docs/publication/hei79-1.mp4?fbclid=IwAR3F48afjCKFXyrppMtWQhDQqo3T6BdQWSLRZV7DuWcrl2fuH3Yiz9Jpc0Q>). Dr. Ikeda explained, "Deposition of abnormal antibody was observed only in the brain section of the mice injected with the HPV vaccine. The function of the hippocampus seems to be damaged. Apparently, the brain is damaged." This broadcast influenced public opinion and helped raise an alarm against HPV vaccination. Two weeks after the show, the HPV vaccine "victims" announced they were suing both the government and the vaccine manufacturers.

In June 2016, in response to Dr. Ikeda's team presentation and broadcast, Dr. Riko Muranaka, a noted physician, journalist, and vaccine advocate, wrote in the business magazine *Wedge* that Dr. Ikeda's experimental results suffered from significant scientific irregularities, and suggested that they may have been fabricated. In response, Dr. Ikeda sued Dr. Muranaka for libel, that she had damaged his reputation as a scientist. On March 26, 2019, a court in Tokyo found Dr. Muranaka guilty of libel since the Tokyo district court could not find evidence that Dr. Ikeda intentionally engaged in scientific misconduct. On October 30, 2019, the Tokyo High Court ruled against Dr. Muranaka in a retrial of the defamation case, despite support for Dr. Muranaka from Dr. Tasuku Honjo, a Nobel laureate. Since an appeal to the Supreme Court of Japan was dismissed on March 9, 2020, the above judgement became final.

However, a critical point about this court decision was that it was based solely on the impact of Dr. Muranaka's usage of the word "fabrication" to harm Dr. Ikeda's reputation. The decision did not assess the scientific accuracy of the experimental findings. Therefore, although the result of the trial can be (and has been) seen as a victory for anti-vaccination advocates, the actual safety of the HPV vaccine was not at issue. Although the trial was reported in several prestigious journals in English including *Nature* and *Science* (10, 11), little scientific information about the evidence used in the trial has been available in English. Because of the importance of this trial in worldwide efforts to promote HPV vaccination, we summarize the scientific evidence submitted to the trial and during Dr. Ikeda's broadcast to assess its scientific merit using our professional expertise in virology, immunology, and neuroscience.

Because the scientific accuracy of Dr. Ikeda's team data was unclear, Shinshu University formed a committee to investigate the experimental findings. Dr. Ikeda's team showed images of antibody-induced damage in the hippocampus following HPV

vaccination in "a mouse" (or "mice"; in the Japanese language, a singular form is commonly used instead of a plural form in most occasions). The research team claimed that they could not find such damage in mice injected with hepatitis B virus vaccine, influenza virus vaccine or phosphate-buffered saline (shown in a Japanese slide at <https://www.mamoreruinochi.com/wordpress/wp-content/uploads/docs/publication/kou07.pdf> and Slide 31 in English at <https://www.mamoreruinochi.com/wordpress/wp-content/uploads/docs/publication/kou17.pdf>). However, it turned out that the hippocampal picture was not from a vaccinated mouse (as Dr. Ikeda said in the TV broadcast) but from a brain section from an *unvaccinated* mouse onto which sera collected from vaccine-injected mice were applied. Even worse, although the experiment should have been conducted using multiple mice for accuracy, Dr. Ikeda's team used serum from only a single mouse. Dr. Ikeda's presentation neglected to share this important fact. Moreover, the vaccine-injected mice were not normal mice, but rather mutant mice that are known to have abnormal antibody production (12); immunologically, normal mice should have been used in the experiment since the mutant mice could develop abnormal autoantibody production even without treatment. Under the supervision of the Shinshu University committee, the same experiment was repeated by the same research group. The second experiment demonstrated no antibody deposition on hippocampal sections, which were incubated with sera from three HPV vaccine-injected mice or three control mice; negative results from both HPV vaccine and control groups were shown in the third slide at <https://www.mamoreruinochi.com/wordpress/wp-content/uploads/docs/publication/hei15.pdf>).

DISCUSSION

There is a consensus in the Japanese scientific community, including the Shinshu University committee and MHLW of the Japanese government, that Dr. Ikeda's research team did not prove that HPV vaccination caused damage in mouse brains. As virologists, immunologists, and neurologists, we evaluated the evidence submitted to the trial and fully agree with that consensus. The "finding" presented by Dr. Ikeda that the HPV vaccine causes hippocampal damage was not supported by subsequent work, even performed in the same University by the same group. No credible scientist can accept the possibility of the "adverse effect" of an HPV vaccine from a single mouse hippocampal image, especially when the total number of the mice used in the experiment was withheld. As of today, Dr. Ikeda's team has neither published a manuscript on the effect of HPV vaccine using valid experimental design nor disclosed the number of mice used in the experiments broadcasted on TV. Another Japanese group published a manuscript on an animal model for HPV vaccination associated neuro-immunopathic syndrome (HANS) in a journal, *Scientific Reports* in 2016, but the publisher retracted the article because the experimental approach did not support the conclusions of the study (13). Therefore, experimentally, there is no evidence that the HPV vaccine can induce brain damage.

In evaluating the significance of the recent trial, it is critical to separate the legal issue of libel from the scientific issue of evidence. The evidence indicates that Dr. Ikeda's teamwork says nothing about the safety of the vaccine. Even if Dr. Ikeda's research team did not fabricate the data that he presented, the data clearly did not support his claims and therefore his research team's "findings" do not support the notion that the vaccine is in any way dangerous. We fear that the publicity of this trial will further damage the reputation of the HPV vaccine in Japan, and perhaps worldwide. We hope that careful consideration of the evidence and of the issues involved will help put to rest some of the concerns and fears of the public and thus remove some of the barriers to this important vaccine.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JB and IT researched the topic and prepared the text. JA supervised and edited the text and provided feedback. All authors

reviewed the manuscript and agreed with the decision to submit for publication.

FUNDING

This work was supported by awards from the National Institute of General Medical Science of the NIH (5P30GM110703, IT and JB) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (R01AI118904, JB). The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. Funding sources also include the KAKENHI from the Japan Society for the Promotion of Science [Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (JP20K07455, IT)], and the Research Program on Emerging and Reemerging Infectious Diseases from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (20fk0108084h0802, IT).

REFERENCES

- Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* (2011) 19:33–9. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002
- World Health Organization. Cervix uteri. Source Globocan 2018. In: Cancer IAfRo, editor. *Fact Sheet From WHO on Cervical Cancer* (2019). Available online at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
- Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: a meta-analysis of randomized trials. *J Immunol Res.* (2017) 2017:3736201. doi: 10.1155/2017/3736201
- Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf.* (2015) 14:697–712. doi: 10.1517/14740338.2015.1013532
- Kamada M, Inui H, Kagawa T, Mineda A, Tamura T, Fujioka T, et al. What information can change the attitude of teachers toward the human papillomavirus vaccine? *J Obstet Gynaecol Res.* (2018) 44:778–87. doi: 10.1111/jog.13584
- Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: a self-controlled case-series study in England. *Vaccine.* (2017) 35:1729–32. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.076
- World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* (2017) 92:241–68. Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354>
- Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7–8 June 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* (2017) 92:393–402. Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255871>
- Simms KT, Hanley SJB, Smith MA, Keane A, Canfell K. Impact of HPV vaccine hesitancy on cervical cancer in Japan: a modelling study. *Lancet Public Health.* (2020) 5:E223–34. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30010-4
- Court ruling highlights the threat of vaccine misinformation. *Nature.* (2019) 568:5. doi: 10.1038/d41586-019-01031-x
- Normile D. Japanese court rules against journalist in HPV vaccine defamation case. *Science.* (2019). doi: 10.1126/science.aax4915
- Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, Baltimore D. Targeted disruption of the p50 subunit of NF-kappa B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell.* (1995) 80:321–30. doi: 10.1016/0092-8674(95)90415-8
- Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, et al. Retraction: murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci Rep.* (2018) 8:46971. doi: 10.1038/srep46971

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Bodily, Tsunoda and Alexander. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

2021年2月8日 初版発行

カバーデザイン: エリス
著者: 角田郁生

印刷・製本: ドキュメントサポートセンター
〒589-0014 大阪府大阪狭山市大野東377-2
近畿大学医学部旧看護宿舎CD棟1F
電話 072-366-0221 (内3575)