

第3回調査委員会 議事要旨

日時：平成28年10月11日（火）13:30-16:20

場所：信州大学本部棟5階第2会議室

出席者：

（委員長）前田 雅英（学校法人 日本大学 大学院法務研究科 教授）

（委員）大島 伸一（国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 名誉総長）

堀田 知光（国立研究開発法人 国立がん研究センター 名誉総長）

錫村 明生（医療法人偕行会 偕行会城西病院 神経疾患センター長 名誉院長）

（欠席者）宮武 伸一（学校法人 大阪医科薬科大学 大阪医科大学がんセンター 特務教授）

（事務局）信州大学

議事に先立ち、第2回調査委員会議事要旨の確認が行われた。

<議事>

1. 再現実験の結果について

事務局から、10月3日（月）から5日（水）の間に実施されたマウス血清再現実験の結果について説明があった。次いで、種々意見交換が行われた。

2. 今後の進め方について

事務局から、9月28日（水）開催の第2回調査委員会において実施されたヒアリングの結果について報告があった。次いで、種々意見交換が行われた。引き続き、調査報告書に盛り込む事項について意見交換が行われた。

（配付資料）

No.1 マウス血清再現実験 実施工程

No.2 マウス血清再現実験の結果について

（参考資料）

- ・ 厚生労働科学研究委託費 慢性の痛み解明研究事業「自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究_平成26年度委託業務成果報告書_平成27年3月
- ・ 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究_平成27年度総括・分担研究報告書_平成28年3月

次回開催：メール審議 [10月24日（月）～28日（金）]

次々回開催：11月1日（火）13:30～ 於；名古屋市

以上

マウス血清再現実験 実施工程

実験施行日	時刻	事項	実験実施者	立会い	撮影者	記録者
平成28年10月3日 (月)	9:27~10:12	マウス脳の切片の脱パラフィン	[REDACTED]	[REDACTED]	医学部事務部	研究支援課
	10:12~10:23	脱イオン水による洗浄				
	10:23~10:40	マイクロウェーブ処理				
	10:40~11:39	冷却				
	11:40~11:51	脱イオン水による洗浄				
	11:52~12:08	PBSの浸透				
	12:09~13:13	BSAIによるブロッキング				
	13:15~13:35	PBSの浸透・一次抗体の調整				
	[REDACTED]	[REDACTED]に移動				
	13:46~over night	一次抗体の添加・反応				
[13:51]	[REDACTED]施錠 ※鍵は研究支援課で保管					
平成28年10月4日 (火)	8:45~9:03	PBSの浸透	[REDACTED]	[REDACTED]	医学部事務部	研究支援課
	8:47~19:05	二次抗体添加・反応				
	[9:14]	[REDACTED]施錠 ※鍵は研究支援課で保管				
	19:06~19:28	PBSの浸透				
	19:30~20:20	封入後、共焦点レーザー顕微鏡にて観察・撮影(旭総合研究棟)				
平成28年10月5日 (水)	14:34~17:21	封入後、共焦点レーザー顕微鏡にて観察・撮影(旭総合研究棟)	[REDACTED]	[REDACTED]	医学部事務部	研究支援課

平成 28 年 10 月 11 日

調査委員会委員長殿

研究担当理事
中村 宗一郎

マウス血清再現実験の結果について

平成 28 年 7 月 29 日に産婦人科教室から回収したマウス血清 6 検体について再現実験を実施した結果が出ましたので下記のようにご報告いたします。

記

1. 実施日

平成 28 年 10 月 3 日～5 日

2. 実施場所

医学部基礎医学研究棟及び旭総合研究棟

3. 実施者

病理学系教授 (50 代男性、MD&PhD) 及び機器分析 (医学系) 教授 (60 代男性、PhD)

4. 方法

- (1) ████████ から提出されたプロトコールに忠実に従って実施した。
- (2) 供試試料には、NF-kbP₅₀ 欠損マウスにサーバリックス (HPV) あるいは生理的食塩水 (PBS) を接種後、9 ヶ月及び 22 ヶ月飼育後に採取した血清 6 検体を用いた。
- (3) 2 次抗体には Alexa488-anti-mouse IgG 及び Alexa546-anti-rabbit IgG を使用した。

5. 結果

共焦点レーザー顕微鏡観察の結果、図 1 に示すように、今回の実験では ████████ がプレゼンテーションに用いたような結果を再現することはできなかった。

6. その他

- (1) 供試試料の残液 (半量以上) は、引続き保存管理下 (-80℃) に戻した。
- (2) 免疫染色から顕微鏡観察までの全て (3 日間) をビデオ撮影した。ビデオ撮影にはソニーデジタルビデオカメラ「ハンディカム」HDR-XR500V 型及びアイ・オー・データネットワークカメラ「Qwatch (クウォッチ)」TS-WPTCAM 型の 2 台を用いた。

以上

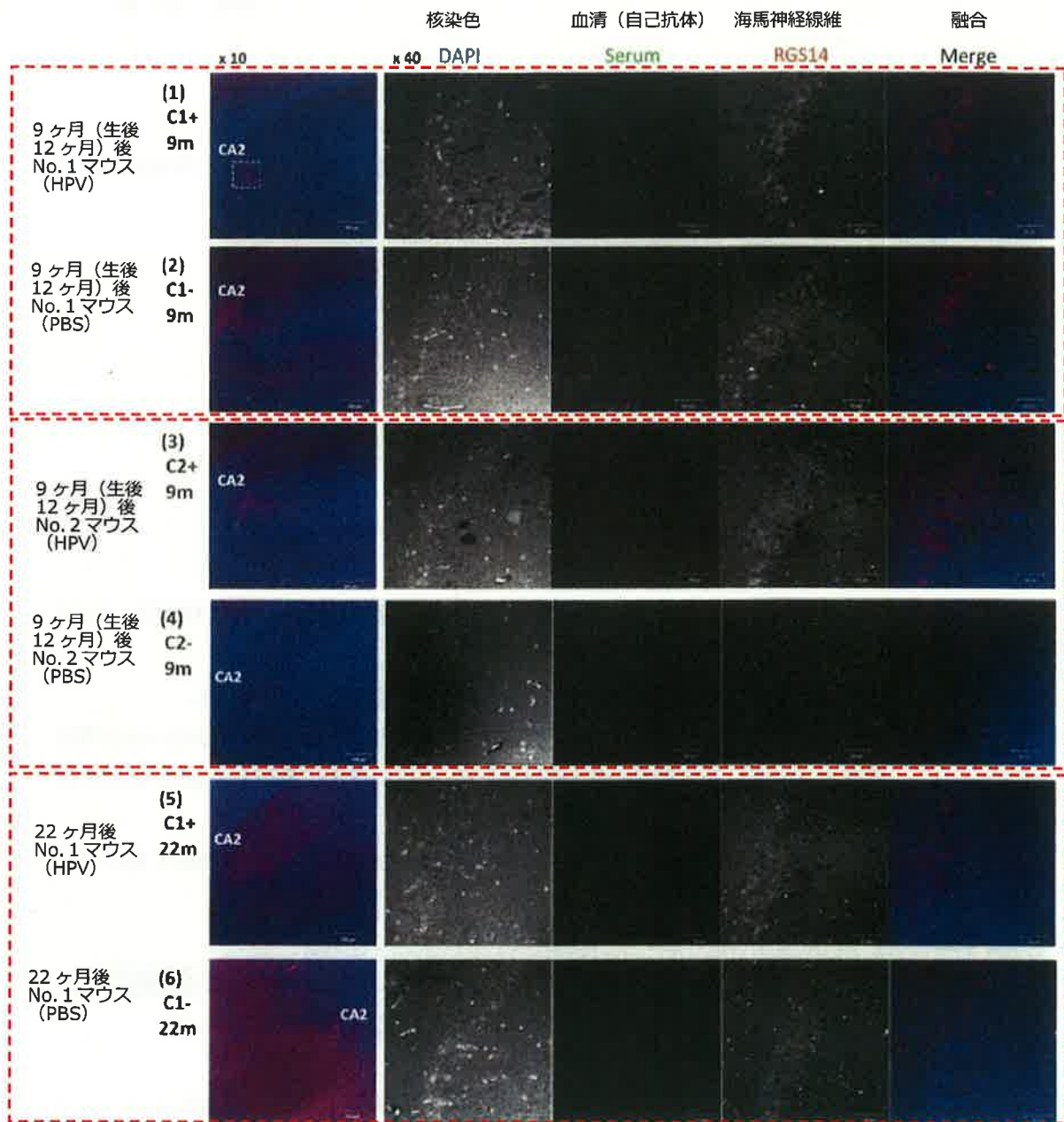


図1 共焦点レーザー顕微鏡観察の結果

C1+及びC2+はサーバリックス接種マウス (HPV)、C1-及びC2-は生理的食塩水接種マウス (PBS) を示す。

厚生労働科学研究委託費
慢性の痛み解明研究事業

自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を
開発するための研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 池田 修一

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究委託費(慢性の痛み解明研究事業)
自律神経障害性疼痛の診断基準作成と新規治療法を開発するための研究に関する研究
委託業務成果報告(業務項目)

HPVワクチン接種後NF- κ Bp50欠損マウスにおける中枢神経細胞に
対する自己抗体の産生

担当責任者 [REDACTED] 信州大学医学部 [REDACTED]

研究要旨

子宮頸がんワクチンの内分泌、免疫環境への影響を調べるために、NF- κ Bp50欠損マウスにワクチンを接種して検討したところ、中枢神経細胞に対する自己抗体の産生がみとめられた。

A. 研究目的

最近、中高生を中心に子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種後に全身の疼痛を訴えるケースが散見されている。全身性疼痛の発症機序をマウスを用いて明らかにする。

B. 研究方法

全身性疼痛の症例で急性脳症が認められ、その原因として抗N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体抗体の上昇が指摘されている。HPVワクチンのアジュバンドが脳内の自己免疫異常をもたらしていると考えられる。そこで、自己免疫疾患の素因を有するNF- κ Bp50欠損マウスを用いて、HPVワクチンの接種が、抗NMDA抗体の産生を誘導するか検討した。

C. 研究結果

HPVワクチンを接種したNF- κ Bp50欠損マウスにおいて、中枢神経細胞に発現している蛋白質を認識する自己抗体の産生が認められた。

D. 考察

HPVワクチンのアジュバンドがマクロファージを介して脳内の自己免疫異常を誘発し、全身性疼痛や急性脳症などを呈する可能性が考えら

れる。

E. 結論

HPVワクチン接種後の全身性疼痛などは、自己免疫異常が起因として発症する可能性がある。本研究で、HPVワクチン接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と
情報提供についての研究」

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 修一

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究」 研究班
分担研究報告書

Cervarix 接種による中枢神経細胞を認識する自己抗体の産生誘導

研究分担者 [REDACTED] (信州大学医学部 [REDACTED])

研究要旨

HPVワクチンの免疫環境への影響を調べるために、NF-κBp50欠損マウスにHPVワクチンを接種して検討したところ、中枢神経を認識する自己抗体の産生がみとめられた。

A. 研究目的

近年、中高生を中心に子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種後に全身の疼痛や運動障害、学習障害を訴えるケースが散見されている。この発症機序をマウスを用いて明らかにする

B. 研究方法

HPVワクチン接種後の自己免疫性脳炎が報告され、また神経細胞を構成する糖脂質の一種であるGM1に対する抗体の産生が報告されている。自己免疫疾患モデルであるNF-κBp50欠損マウスに、HPVワクチン、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチンを接種し、中枢神経を認識する自己抗体の産生が見られるかを検討した。

C. 研究結果

HPVワクチンを接種したマウスにのみ、マウスおよびヒトの海馬の神経線維を認識するIgG抗体の産生がみとめられた。この抗体の結合する部位はGM1の局在と類似性がみられた。またこの抗体はELISA法による検討により、GM1を認識する抗体であることが証明された。

D. 考察

ワクチンの誘導する免疫反応はワクチンとして用いている病原菌体自体の抗原性よりもアジュバントのほうがより強いと考えられている。今回検討した3種のワクチンの抗体産生

能の違いはアジュバントによるものかもしれない。

E. 結論

HPVワクチンは自己免疫疾患モデルマウスにGM1を認識する自己抗体の産生を誘導した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし