

HPV ワクチンの副反応の成り立ちを考える

2014年10月初出、12月図を加え改変 佐藤 荘太郎

I。序-マクロファージとワクチン

19世紀末、病理学者によって動物の体の組織の中に、アメーバの様な細胞のあることに気づかれていた。ロシアの病理学者メチニコフは、そのような細胞が異物を取り込む現象(貪食)を観察し、マクロファージ macrophage と名づけた。大型の貪食細胞という意味である(1884年)。血液の白血球にもマクロファージに似た貪食能のあるものがあるが、小型であることを形容してマイクロファージ microphage と呼ばれたことがあった。

マクロファージは組織内を移動(遊走)し、異物や細菌を取り込み、分解してしまう強力な仕組みを備えている。また傷んだ自己組織の細胞を貪食して処理するので、掃除屋(スカベンジャー)とされてきた。

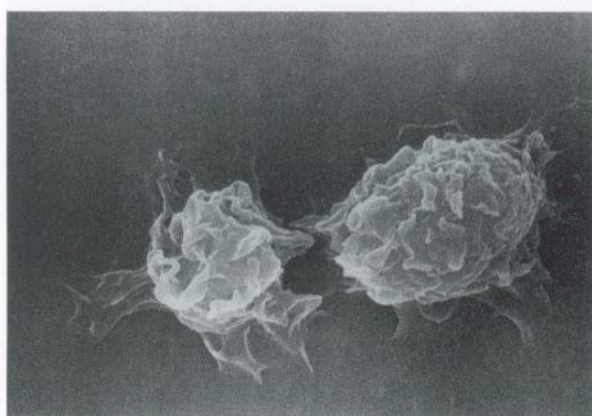


図 A3-1 プラスチックに付着したヒトマクロファージ 多数の波状襞、膜状突起を出している。

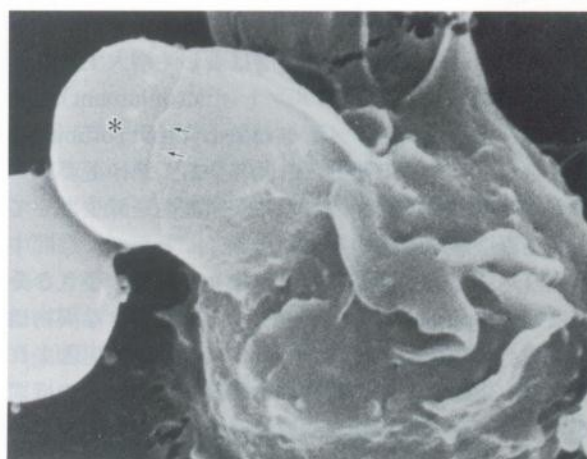


図 A3-2 赤血球(*)を取り込むラット腹腔マクロファージの走査電顕像 皺襞が多数見られ、襞(→)が赤血球表面に沿って伸びている。

(写真は「生命の本質 マクロファージ」から)

マクロファージに似た細胞は体の隅々に分布し、肝臓ではクッパー細胞 Kupffer cell、肺では肺胞マクロファージ alveolar macrophage、血管では血管内皮細胞 vascular endothelial cell、骨では破骨細胞 osteoclast、中枢神経系と呼ばれる大脳～小脳～脊髄ではミクログリア microglia と呼ばれる。

マクロファージは個体の組織レベルでの恒常性を維持しているものと考えられる。アメーバ型の細胞が分化し進化したものが我々自身でないかと考えられる。

マクロファージは、正常な自己の細胞を破壊しない。すなわち、自己と非自己、正常と異常を見分けている。貪食した有害な細菌やウイルスに対して、次回はどう素早く無駄なく対応するかというのが免疫と考えることができよう。

ワクチンが接種されたとき、抗原などの成分はまずマクロファージに取り込まれ、処理され、抗体の産生と免疫学的記憶が期待される。

ワクチンの抗原によっては、単独で注射された場合、抗体が作られないものがある。そのような場合にはアジュバント adjuvant(免疫補助剤)の助けを借りるのが常套手段である。アジュバントはマクロファージに取り込まれ、マクロファージを刺激し、認識反応を高め、大量の抗体が産生されるようになる。

アジュバントにより、免疫反応の基準点が、過敏に、強く、持続するという方向にシフトされているといえよう。しかし、このような状態は、自然の免疫反応とは相当異なった状態といえよう。通常なら反応しないものに対して、広汎に、強く反応してしまう問題を内在してしまうと言えよう。

例えば、アジュバントにより、マクロファージはワクチン抗原以外の不純物が抗原として認識され抗体が作られる危険性が考えられよう。また、たまたま感染していた微生物への強い免疫反応が起こってしまう危険が考えられる。また、アジュバントを取り込んだマクロファージの、組織細胞の正常と異常細胞を見分ける仕組みも影響をうけている可能性を危惧しなければならない。

さらに、通常は感染の終了とともに免疫反応および抗体産生は終息に向かう。しかし、アジュバントに刺激されている状態では高い抗体産生が長期に続く。

HPV ワクチンの酷い副反応で苦しんでおられる方の一部の方では、抗核抗体、抗ガングリオシド抗体、抗GDM抗体等が検出されている。それらの抗体による病理発生より臨床症状は説明されよう。しかし、被害者の中でこのような抗体が作られている方は少数で、圧倒的多数の方では、症状を説明しうる異常抗体を検出できない。

このような状態を、副反応検討部会では心の「機能性障害」としたいようだが、細胞性免疫の異常による組織レベルでの傷害で起こっていると考えるべきである。つまり、マクロファージの組織恒常性維持機能の異常と考えるのが合理的である。

例えば、中高年で自己免疫疾患のリウマチを発症を考えるとすれば、多くは緩徐な進行であり、中枢神経系に炎症が及ぶことは殆どない。また慢性疲労症候群に陥ることも殆どない。その理由は、自己抗体により組織傷害性炎症おこるが、正常な制御下であるためと言えよう。

HPV の副反応の症状は、慢性疲労症候群のような生命の基本に関わるところでの異常が起こされており、上に述べた自己免疫疾患における制御された細胞性免疫炎症システムとは本質的に異なった状態になっていると考えなければならない。ワクチン接種により、免疫システムの下部構造である細胞性免疫炎症システムでの反応の異常(暴走)が誘発されたと考えられるのである。(この本質的な変化の「不連続性」の理解のために、下の6)の議論が必要である。)

以上、HPV ワクチンによって引き起こされる深刻な副反応は、アジュバントによってもたらされるマクロファージの異常反応を考えていくと理解されよう、というのがこの文書の主旨である。

II. まとめ

HPV ワクチンによる激しい、深刻な副反応は以下の要件を順次考えると理解される。したがってワクチンの副反応は必然的に発症すると考えるべきである。

1) HPV ワクチンの抗原は HPV ウイルスを模した VLP(ウイルス様粒子)であるが、単独で投与された場合には抗体は作られない。アジュバントと抗原が同時に投与されることにより免疫系に認識され、抗体が作られるようになる。

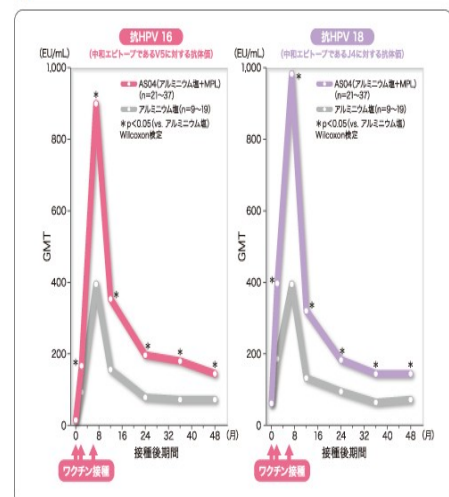
2) サーバリックスの場合、アジュバントは AS04 と呼ばれるものであるが、水酸化アルミニウム Al(OH)₃(アラム、明礬)と MPL(モノフォスホリルリピッド、単リン脂質)である。

水酸化アルミニウムの添加のみで、VLP に対する抗体は作られるようになることが製品の説明のホームページの図に示されている。さらに第二のアジュバント MPL が加えられることにより、産生される血中の抗体価は約 2 倍となることがわかる。

MPL は、サルモネラ菌の細胞壁の構成要素である内毒素の LPS(リポ多糖体)を、加水分解し”弱毒化した”ものである。LPS がヒトの体に入った時、死に至るほどの激しい反応を引き起こされる。サルモネラ菌による食中毒の症状は LPS によるものである。このような激しい反応は LPS がマクロファージの Toll 様受容体 4 を刺激するためであることが明らかにされている。

MPL の毒性は LPS の 2000 分の 1 と製造メーカー(GSK)の研究者は言っているが、ヒトでは確かめることは人道上でできないであろう。サーバリックスのバイアル内の残留 LPS についても同じであるが、メーカーおよび厚生省側からの言及がない。

● 図:アルミニウム塩とAS04アジュバントの中和抗体価の比較【海外データ】



注射時の痛み、低血圧、ケイレンは MPL/LPS によるものと考えられる。なお、MPL がアジュバントとしてヒトに投与されるのは、日本ではサーバリックスが初めてのワクチンである。果たして、MPL/LPS のようなものを、アジュバントとして子供に投与することは人道的に許されるのか。現に HPV ワクチン接種後に痙攣や転倒し、頭部や顎部を打撲し、大怪我をしている。

3) 水酸化アルミニウムはマクロファージに取り込まれると、マクロファージ自体が崩壊し、DNA と尿酸を放出することが知られている。尿酸は白血球に取り込まれると痛風発作をおこす。すなわち、注射直後に激しく痛み腫れるのは痛風発作と同じと考えられる。

4) ガーダシルの場合、添付文書には VLP 抗原以外の成分として、非結晶リン酸水酸化硫酸アルミニウム(AAHS amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)、ホウ酸ナトリウム、ポリソルベート 80、食塩が書かれている。しかし、ガーダシルの副反応として死亡に至ることもある激しい副反応は、AAHS 単独では説明できない。

日本国内の認可の審査資料には、最終水溶液には不純物としてタンパクおよび DNA が記載されている。その中には HPV-DNA が含まれていることが示されている。数値は黒塗りで隠されているが、単位より無視できない量であることが推測される。

Shing Hang Lee 博士はガーダシルには HPV-DNA が AAHS と結合した状態であることを示している。ウイルス DNA-AAHS 複合体の微粒子は、チョコレート粒の混じったアイスクリームに擬される。このようなものが強力なアジュバントとなることは当然と考えられる。

この微粒子がマクロファージに取り込まれたとき、Toll-like 受容体 7,8,9 を刺激する。このように考えると、ガーダシルの激しい副反応の理由が理解されよう。

5) マクロファージは DNA/アルミニウム複合体粒子を取り込んでみたものの、分解することができない。そのマクロファージが寿命を迎えた場合、新しく生まれたマクロファージに貪食される。新しいマクロファージもアルミニウムを取り込むこととなり、マクロファージの異常な反応は継代されていく。

6) 積山、宮崎、塩澤らは、マウスを動物実験で、限度を超えて抗原が負荷されると、自己免疫性リンパ球(aiCD4)が新たに生じ、さらには自己炎症性リンパ球(aiCD8)までもが新たに誘導されることを示した。この論文は、自己抗体を作るクローンは排除され自己抗体は作られない、という現代免疫学の基本が崩壊したことを意味する。ワクチン接種の過剰な刺激で副反応が起こる仕組みをよく説明される。

(論文のタイトルは Self-Organized Criticality Theory of Autoimmunity である。ai の添字は自己免疫 autoimmune の意。)

7) アジュバントは注射部位に抗原を止め、長期に抗原を提示するように働く。注射部位(針先)では局所的に、抗原およびアジュバントが、“強く”、“長期に”提示される、という条件が成立している。アジュバントの加えられたワクチンは、上の 6) の考察より、自己抗体および自己組織傷害性リンパ球を発生させ、自己免疫疾患を引き起こす危険性を持っていることが推測される。

8) 免疫反応は感染の終息とともに低下してくる。一方、アジュバントが有効に働いたワクチンでは抗体産生は長期に続く。ワクチンメーカーは利点と売り込むのだが、実際には免疫反応の停止のメカニズムが働かない異常な状態と考えるべきである。

3) 不純物

たん白質不純物を評価するための純度試験の結果、FAP 各 4 ロットの純度は HPV6 型で %以上、11 型で %以上、16 型で %以上、18 型で %以上であった。HPV18 型のたん白質不純物のうち、約 %が目的物質由来不純物である L1 たん白質分解物であり、約 %が酵母由来たん白質であった。目的物質分解の要因と考えられる酵母由来たん白質分解酵素の除去効率を検討した結果、陽イオン交換クロマトグラフィー溶出物()に含まれる酵素活性は、FAP では %以下まで除去されることが確認された。

たん白質以外の製造工程由来不純物として、酵母由来の DNA、RNA、脂質及び炭水化物並びに製造工程で添加される、及びの残留量が、HPV 各型について評価された。FAP における DNA 及び RNA は、HPV6、11 及び 16 型では定量限界(pg/mL) 未満及び ng/mL 以下、HPV18 型では pg/mL 以下及び ng/mL 以下であった。における脂質及び FAP における炭水化物は全ての型で定量限界(それぞれ ng/mL 及び ng/mL) 未満であった。FAP における HPV、及び型の も定量限界(nmol/L) 未満であった。、及び HPV、は、全て定量限界(それぞれ ng/mL、mU/mL、µmol/L、U/mL) 未満まで、は µmol/L 以下、として ng/mL 以下まで除去されることが確認された。

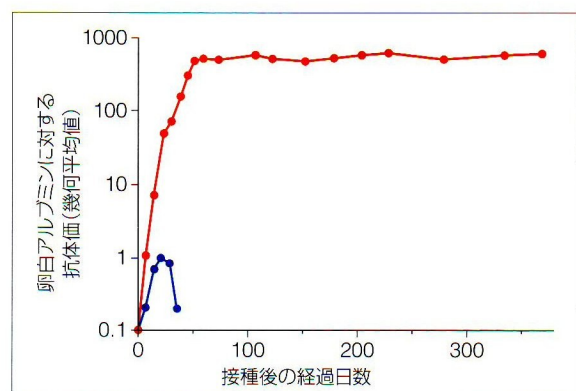


図 34.5 卵白アルブミンに対するマウスの抗体応答におけるアジュバントの効果。マウスに卵白アルブミンを生理食塩水または不完全フロイントアジュバントとともに皮下接種した後の抗体価の変化の経時的変化を示した。青線は生理食塩水中の抗原を接種した場合であり、赤線はアジュバントと抗原のエマルジョンを接種した場合。(Hunter, R. (2002) Vaccine 20: S7-S12 より)

9) 1)で示したように、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムのアジュバントの働きにより、マクロファージ/樹状細胞は過敏になり、通常の免疫の状態では反応しないものにまで免疫反応が惹起されていると考えるべきである。目的抗原以外の成分、すなわちワクチン混入物、変性した自己組織に対して免疫学的反応がおり、抗体の産生と免疫炎症が起こってしまう危険性がある。そしてその反応はアルミニウムアジュバントの性質上長期に持続する。

10) アルミニウムアジュバントは、アレルギー関連の免疫グロブリン IgE をつくらせる性質のあることが知られている。ワクチン接種のあと、アトピー性皮膚炎、喘息、食物アレルギーがおこることが説明される。

11) 中学生のワクチン接種は意外に混み合っている。HPV ワクチン接種の 1 回めと 2 回めに間に、2 種混合(はしか、風疹)や日本脳炎の接種が行われ、重篤な副反応を起こしている例がある。このような場合、6)で検討したような抗原の過剰負荷により免疫の「相の転化」のようなことが起こると考えられる。HPV ワクチンのアジュバントにより、残留している先行ワクチン成分への過剰反応もおり、副反応症状を発症させている可能性は否定できない。

12) マクロファージ=アメーバと考えられるが、アメーバ細胞は他の細菌(細胞)を餌として取り込んで栄養を得ている。動物で長期に絶食が続くとき、マクロファージは脂肪や筋肉を分解し、エネルギーの供給を担う。(あるいはアポトーシスが誘発される)

HPV ワクチン接種後副反応を生じた人たちの中に、体動時の異常な疲れやすさを訴える人が多くみられる。慢性疲労症候群(CFS)の部分症状ということになるが、マクロファージ性筋膜炎/慢性疲労症候群(MMF/CFS)と括られるように、マクロファージと疲労の強い関係を示唆している。また、副反応で苦しんでいる方の一部で、食べても食べても異常なヤセがおこると書かれている。このこともマクロファージの栄養の取り込み機能の異常で説明される可能性がある。

13) 例えば神経細胞のように特定の機能に分化した細胞は、食糧のような機能は失わされる。機能細胞の正常性の維持、エネルギー供給に何かの細胞がサポートしていると考えなければならない。

中枢神経系のミクログリアはマクロファージと同じである。ミクログリアがシナプス(神経伝達単位)の再編成に積極的に関与していることが知られている。マクロファージに異常を来し、このような重要な機能が果たせないために中枢神経症状がおこっている可能性がある。実際、動物実験で、ミクログリアの活性化が痛みをひどくすること(アロディニアの発生)が解明されている。

脳神経障害の症状は、日によって時期によって著しく変わる。回復したかと思うと急に悪化する。このような変化は自己炎症により神経組織が破壊に至ったときの症状とは考えにくい。マクロファージ/ミクログリアの不調と考えたほうがよく状況が説明される。

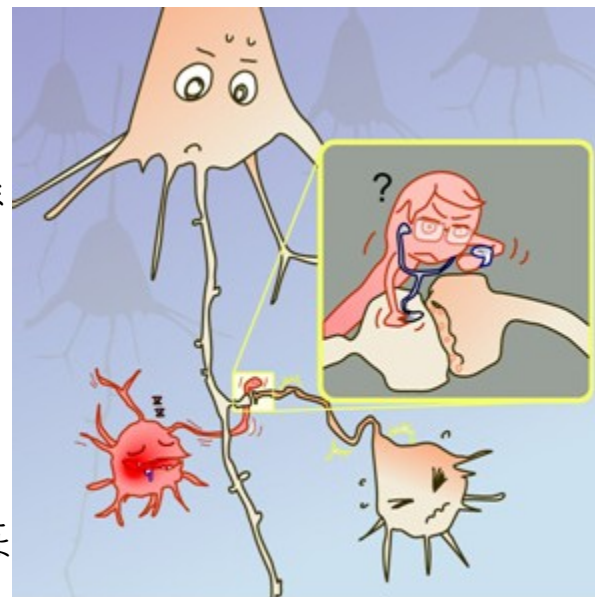
14) 神経障害は6)で述べた免疫の混乱(崩壊)で自己傷害性リンパ球(aiCD8)が生じてしまったことによるところが大きいと考えられるが、ミクログリアの機能不全で説明される部分もあると考える。

補遺

i. HPV ワクチンなど、アルミニウムアジュバントを含んだワクチンの接種で、マクロファージは過剰に反応するようになっている。さらに自己免疫性ならびに自己炎症性リンパ球が生じた可能性もある。このような状態では、感染症の経過が通常とは異なる可能性がおおきい。なるべく感染症(かぜ)に罹らないようしたほうがよい。

他のワクチン接種、虫さされのようなものに対して過剰反応、異常反応する危険性あり、このような事態は避けたほうがよい。特にワクチンは絶対に接種すべきでない。

ii. Self-Organized Criticality: 自己組織臨界という概念は、ある限界を超えると物質の振る舞



(C) 鯉田 孝和 / 生理学研究所

いが突然に変わるということを使う。

ウラニウムの臨界事故を考えると分かり易い。ステンレスのバケツにウランの溶液を注ぎ込んでいたが、量が少ないときは問題なかった。ある量を超えたとき突然に臨界状態になり、核反応がおこった。

積山、宮崎、塩澤らの論文では自動車のテストを例に、免疫を限界を超えて刺激したらどうなるかという発想が語られている。この論文は、自己免疫疾患の一つであるSLEの発症の仕組みを、全く違う角度から提示した。

iii. 感度を高めるとバックグラウンドノイズまでを拡大してしまうことが常である。アジュバントの過剰な作用は、雑音を発生している故障したステレオで、ボリュームを最大にした状態を考えると良いだろう。