

3.mRNA ワクチンによる害の免疫学的機序

前章で述べたように、「非自己」抗原を発現する細胞は免疫系によって攻撃され、破壊される。ウイルス感染では、これは必要悪である。なぜなら、これは既存の細胞の排除につながるからである。緩和すべき状況は、ほとんどのウイルスが限られた範囲の組織および細胞型を標的とし、ほとんどの組織が再生可能であるため、その後創傷が治癒できるということである。

mRNA ワクチンの支持者は一般的に、これらの薬剤は実際のウイルス感染で起こることを模倣するだけであると主張している。したがって、外来タンパク質の発現は短期間であり、主に筋肉内注射の部位に限定されると主張されている。したがって、重篤な有害反応は予想されない。しかし、これ以上に誤解を招き、真実からかけ離れたものはない。

3.1 mRNA ワクチンは全身に分布し、血管に顕著な影響を及ぼす

mRNA/脂質ナノ粒子が注射部位にとどまるという主張は、現在ではあからさまな虚偽であることが広く知られている。これらのワクチンは、注射部位から所属リンパ節、そして血液循環へと急速に広がる(5.2.1 節参照)。さらに、ほとんどのウイルスとは対照的に、mRNA ワクチンナノ粒子はあらゆる細胞種に取り込まれる可能性があり、その中には血管の最も内側の層を形成する内皮も含まれる。

内皮の関与により、mRNA ワクチン接種は自然発生する感染症の大半と直ちに鑑別される。2.1 節では、ウイルスは宿主細胞の表面にある特異的な受容体分子に依存しており、それがウイルスが感染できる細胞や組織の範囲を制限していることを述べた。内皮細胞を標的とするウイルスは非常に少ないが、標的となるウイルスは危険な出血熱を引き起こす可能性があり、デングウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルスなどがその例である。血管内皮に感染した細胞内寄生菌も生命を脅かす病気(例、発疹チフスやロッキー山紅斑熱)を引き起こす。これらの病原体によって引き起こされる臨床疾患は出血を特徴とし、しばしば血栓塞栓性の合併症を伴い、COVID-19 mRNA ワクチンに対する主要な急性有害反応の一部に酷似している。

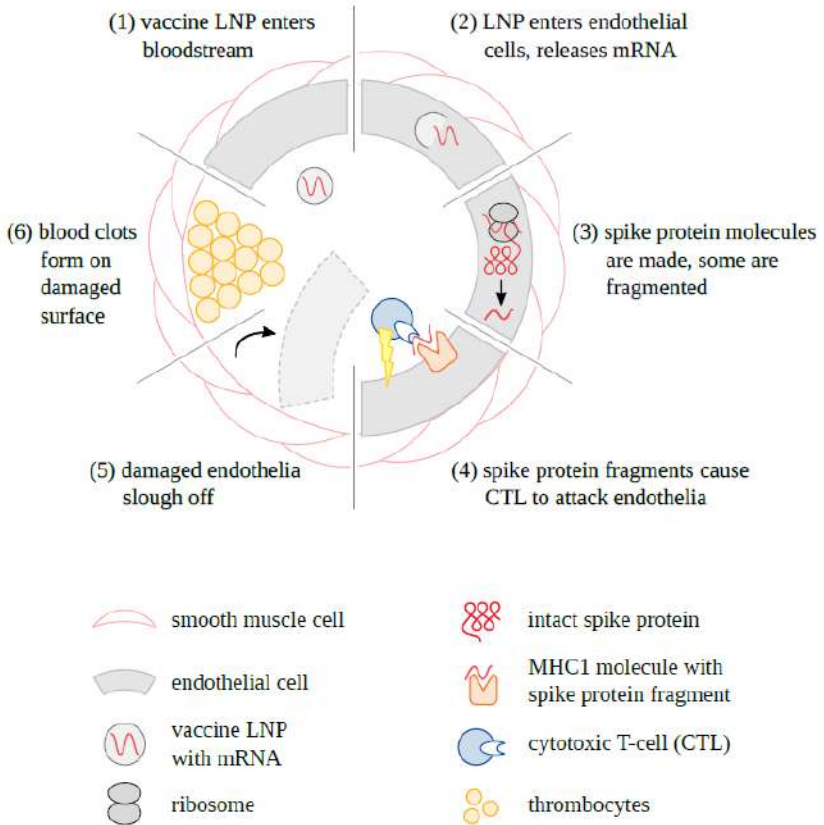


図 3.1 mRNA ワクチンがどのように血管を損傷し、凝固を引き起こすかワクチンの脂質ナノ粒子は、循環系に入った後(1)、内皮細胞に取り込まれ、mRNA が放出される(2)。その後、抗原タンパク質(例、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質)が発現し(3)、細胞表面に輸送され、そこで抗体および補体または細胞傷害性 T 細胞による細胞に対する免疫攻撃を誘導する(4)。損傷した内皮細胞が脱落することで(5)、ワクチン粒子が隣接組織に漏出する。また、血管壁のより深い層を血液に曝露させ、血小板の凝集(6)および血液凝固を誘発する。

感染性出血熱と mRNA ワクチンのいずれの場合も、損傷の機序は非常に単純である。すなわち、「非自己」抗原を発現する内皮細胞が免疫系の攻撃を受ける(図 3.1)。前述したように、この免疫系による攻撃には、抗体を介した補体活性化、細胞傷害性 T 細胞、およびその他のエフェクター機構が様々な割合で関与している可能性がある。内皮損傷後に形成された血栓は循環障害を引き起こし、ときに心臓発作や脳卒中のような重篤で不可逆的な結果をもたらす。この点に関する明確な証拠は、血管の細胞におけるスパイクタンパク質の発現、それに続くこれらの細胞への免疫攻撃、そして血栓の誘発が、生検や剖検から得られた組織標本において全て明確に認められるということである(4.3 節参照)。

3.2 体内でのスパイクタンパク質の発現は広範囲に及び、長期間持続する。

モデル mRNA ワクチンを用いた研究では、脂肪ナノ粒子は筋肉内注射後、急速に血流に入ることが示されている。それらはその後、肝臓、脾臓、卵巣など特定の臓器に選択的に蓄積する。様々な臓器におけるワクチン粒子の蓄積に影響を及ぼす因子については後述する(5.1 節参照)。しかし、少なくとも血管自体はあらゆる臓器や組織でワクチンに曝されており、そこから外来抗原が広範に発現することが予想される。COVID-19 mRNA ワクチンでは、このような広範な発現が実際に直接実証されており、そのエビデンスの一部を第4章で提示する。

もう1つの重要な考慮事項は、抗原がどれだけ早く発現し、この発現がどれだけ長く続くかである。Otagaら[63]は、注射当日でも血液検体から SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の発現を検出した。ここで注意しなければならないのは、スパイクタンパク質はタンパク質分解酵素(またはプロテアーゼ)によって切断されるということである。これにより S1 と S2 と呼ばれる2つの断片が生じる。S2 断片は細胞表面に固定されたままとなるが、S1 断片は放出される;Otaga らが血液検体から検出したのはこの断片で、検出された量は最初の1週間でピークに達し、その後急速に減少した。しかし、このように見かけ上の持続期間が短かったのは、循環血中の抗体価が同時に上昇したことによる可能性が高い。これらの抗体は抗原に結合し、それによって特異抗体による抗原の捕捉に依存する検出法を妨害すると考えられる。

Bansal ら[64]は、血液検体中に検出されるスパイクタンパク質の経時変化に関する別の研究結果を報告した。Otaga らとは対照的に、最初のワクチン接種からわずか2週間後に上昇が検出された。2回目の注射から2週間後に最高値が認められた。しかし、Bansal らは、2回目の注射から4カ月後の時点でも、最初の2週間後に検出された値と同程度のかんりの値を依然として検出していた。これらの著者らの知見は、2つの点で緒方らの知見と異なっている。第一に、緒方らの報告よりもはるかに長い期間を経て抗原が検出されたこと、第二に、Bansal らは緒方の初期のピークを認めなかったことである。

この2つの不一致は、2つの試験で用いられた試料の採取法と定量法が異なっていたことで説明できる。Otaga らは、処理前の通常の血清検体に対して抗体捕捉法を適用した。これに対して Bansal らは、血清からいわゆるエキソソーム細胞由来の膜小胞を初めて分離し、それをウェスタンブロット(SDS ゲル電気泳動によるタンパク質分離)で調べた後、抗体を用いてスパイクタンパク質を同定した。

スパイクタンパク質の早期発現に関しては、エキソソームに結合しなかったスパイクタンパク質の割合を破棄しなかった Otaga らの報告を支持する理由がある。一方、後期発現に関しては、Bansal らが SDS ゲル電気泳動を用いたことでスパイクタンパク質の検出に対する血清抗体の干渉が取り除かれたはずであることから、Bansal らの研究の方が望ましい。

結論としては、緒方らが報告した early expression と Bansal らが報告した late expression の両方が信頼できるということになる。両試験については、別の箇所でもより詳細な考察がなされている[65]。Röltgenら[66]は、mRNA ワクチン接種後かなり長く持続するスパイクの発現があったことを報告しており、2回目の接種から60日後にもリンパ節からスパイクタンパクが検出され、この時点でもスパイクをコードする mRNA の持続的存在が示された。

同様に Magen ら[67]も、ワクチン接種から 1 カ月後にスパイクタンパク質の強い発現と RNA の持続的存在を検出した。この研究では、ワクチンにより筋炎(筋肉の炎症)が誘発された患者を対象とし、組織検体は注射部位から離れた位置にある骨格筋から採取した。

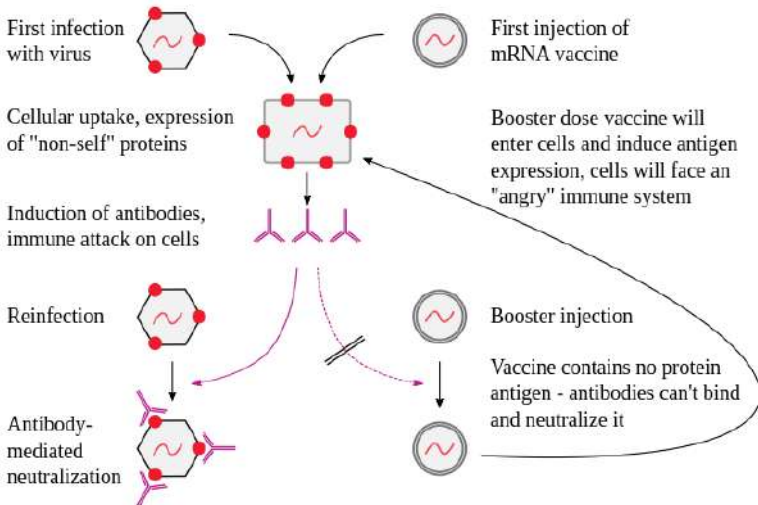


図 3.2 mRNA ワクチンは免疫系のレーダー下を飛行する。左:適切なウイルスの粒子がウイルスゲノムにコードされたタンパク質の一部で修飾されている。その結果、ウイルスは最初に感染したときにのみ効率よく細胞内に侵入するが、その後の遭遇では、最初の感染後に誘導された抗体がウイルスを中和する。右:対照的に、mRNA ワクチンの粒子は蛋白抗原を全く含まない;したがって、コードされた蛋白抗原に対する抗体では、粒子が体細胞に侵入して免疫攻撃に曝されるのを防ぐことはできない。

このように mRNA が長く持続し、したがって抗原が発現し続けることは、コードされている抗原の同一性とは無関係であると仮定しなければならない。むしろ、一般的な医療提供技術の特性である可能性が高い。この長く続く抗原発現の悲惨な結果について以下に考察する。

3.3 mRNA ワクチン LNP は免疫系のレーダー下を飛行する

本物のウイルスと mRNA ワクチンのもう 1 つの決定的な違いは、後者ではなく前者の粒子が、それらの粒子に含まれる核酸によってコードされるタンパク質分子のコピーで修飾されていることである。この違いがもたらす結果を図 3.2 に示す。

先に述べたように、ウイルスが重大な疾患を引き起こすのは一般的には一度だけ、すなわち最初に感染したときだけである;これは、最初に遭遇した時点では、ウイルスが体細胞に侵入して増殖するのを阻止できる抗体やその他の特異的な免疫機構がまだ存在しないためである。しかし、最初の感染後にはメモリーB 細胞ができ、それはどんな反復感染に対しても迅速な抗体応答で対応することができる。抗体はウイルス粒子に結合して中和する。

この抗体媒介性の中和が機能するためには、ウイルスの粒子が、それにコードされた抗原の少なくとも一部を含み、それを露出させなければならない。これは実際のウイルス全てに言えることである。対照的に、mRNA ワクチンの粒子は、有効な抗原ではない脂肪分子だけの殻に包まれている。⁷したがって、ワクチンの初回接種でコードされた抗原に対する抗体が誘導されても、次の接種ではそれらの抗体がワクチン粒子を認識して中和することはできない。したがって、ワクチンは効率を低下させることなくヒトの体細胞に侵入する。抗原が発現し、それらの細胞の表面に現れたときのみ、抗体はそれを認識する;そして抗体はこれらの細胞に対する免疫系の完全な破壊力を指示する。

上記では、抗原が細胞表面に無傷の形で現れると仮定している。これは COVID-19 のスパイクタンパクにも当てはまるが、将来開発される mRNA ワクチンの中には、細胞内に残存する別の抗原をコードするものがあり、その場合は当てはまらない可能性がある。しかしこの場合には、抗原が処理されて MHC 1 関連ペプチドの形で提示されることを期待しなければならない;これらのペプチドは細胞傷害性 T 細胞の注意を惹くであろう。したがって、B 細胞と T 細胞のどちらかが記憶応答を支配しているかにかかわらず、結論としては、mRNA ワクチンにコードされた抗原抗体に対する事前の免疫性が、病原体への反復曝露によって引き起こされる損傷を悪化させるということになる。この理論的予測と一致して、2 回目の mRNA ワクチン注射後のワクチン誘発性心筋炎のリスクは、1 回目の注射後のリスクを上回ると報告されている(Li ら[71]および 7.3 節参照)。

つまり、特異的な免疫はウイルス感染の反復によって引き起こされる病気を軽減ないし完全に予防する一方で、mRNA ワクチンの反復注射によってもたらされる害を悪化させるということである。ただし、そのような事前免疫は、必ずしも以前のワクチン注射によって誘導されたものである必要はなく、以前に問題のウイルスに感染したことのある人が最初の mRNA ワクチン注射を受けた場合にも、その影響はほとんど同じであると述べておく必要がある。したがって、COVID-19 ワクチン接種に関連して、当局が自然免疫を有する個人に対するワクチン接種義務の免除を拒否したことで、重度の有害事象の発生数が大幅に増加した可能性が高い。

また、ここで考察する問題は、アデノウイルスベクターを用いた遺伝子ワクチンではそれほど深刻ではないことにも注目したい。これらのワクチンでも、問題の抗原は感染性粒子の一部ではないが、アデノウイルスベクターの蛋白に対して誘発される抗体反応は、繰り返し注射するとワクチンのウイルス粒子を中和する傾向がある。これはもちろん、アデノウイルスベクター技術を支持するものと理解すべきではない;COVID-19 に対するウイルスベースのワクチンは、mRNA ワクチンと同じ規模で重度の有害事象を引き起こしている[72]。

3.4 自己免疫疾患の誘発

3.4.1 背景。前章で述べたように、自己免疫疾患は「自己」抗原を異常に認識する T リンパ球と B リンパ球の出現と増殖によって引き起こされる。自己免疫疾患では通常、様々な程度の細胞や組織の破壊が起こるが、これはウイルス感染細胞を排除するために存在するのと同じエフェクター機構によってもたらされる。しかし、一部の症例では、自己抗体が、重症筋無力症における神経細

⁷一部の人は実際に一部の脂質に対する既存の抗体をもっている。特にポリエチレングリコール(PEG)を含むものそのような抗体は以下を引き起こす可能性がある:ワクチンに対するアレルギー反応[68-70]。

胞から筋細胞へのシグナル伝達の阻害や、グレーブス病における甲状腺内での成長とホルモン産生の過剰な活性化など、より微妙な機能破壊を引き起こすことがある。さらに別のパラダイムでは、自己免疫疾患が一過性で、おそらく長期化するが、それでも臓器機能を不可逆的に障害する場合がある。良い例は、膵島のインスリン産生 β 細胞に対する自己免疫攻撃であり、これは 1 型糖尿病という終生続く状態をもたらす。

前述の例が示唆するように、自己免疫疾患の標的である自己抗原はしばしば臓器特異的である。もう 1 つの例はサイログロブリンという蛋白で、甲状腺にのみ存在し、橋本甲状腺炎として知られる自己免疫疾患による甲状腺の破壊に関与する重要な自己抗原である。血液細胞も自己免疫疾患の標的となりうる。例えば、一部の自己抗体は、血液凝固に不可欠な血小板を破壊することがある。その結果は「血小板減少性紫斑病」、すなわち皮下やその他の部位からの自然出血となる。他の自己抗体が血小板を活性化することがあり、その場合は血栓が観察される。血小板の不必要で過剰な活性化もまた血小板を枯渇させるので、臨床像は凝固と出血が組み合わさったものとなる。後者は COVID-19 ワクチン接種後に観察され、「ワクチン誘発性血栓性血小板減少症 (vaccine-induced thrombotic thrombolytic syndrome: VITT)」と呼ばれている。

しかしながら、全ての自己免疫疾患が臓器特異的というわけではない。一部の型では、自己抗原が全身にみられ、自己抗原に対する自己免疫攻撃が多くの異なる臓器を侵すことを意味する。その好例が全身性エリテマトーデス(SLE)である。SLE の特徴は DNA およびリン脂質に対する抗体であり、これらは全ての細胞および組織に遍在している。複数の臓器が侵されることから予想されるように、SLE は非常に重篤な疾患である。

3.4.2 感染により誘発される自己免疫疾患。ほとんどの自己免疫疾患には強力な遺伝的要素があるが、その一方で、ほとんど全ての自己免疫疾患は顕在化するために何らかの追加的な誘因を必要とする。そのような誘因は感染因子である可能性がある。その一例が A 群レンサ球菌であり、急性リウマチ熱を引き起こす可能性がある。この自己免疫疾患も一過性であるが、心臓に不可逆的な損傷を引き起こす可能性がある。

急性リウマチ熱やその他いくつかの自己免疫疾患では、分子擬態が中心的な機序と考えられている[73,74]。この病原メカニズムでは、感染因子の非自己抗原は身体の自己抗原の 1 つに非常に似ているので、2 つのうちのどちらかを認識するレセプターをもつ T 細胞または B 細胞クローンは、もう一方も認識する。そのような交差反応性リンパ球クローンは、感染が始まる前からすでに存在している。しかしこの段階では、それらは活性ではなく、自己抗原を発現する体細胞を守るために他の制御性 T リンパ球によって課された休眠状態にある。

この自己寛容のいささか不安定な状態は、感染因子がその場に爆発的に侵入し、それとともに交差反応性微生物抗原が侵入してきたときに破綻することがある。感染は炎症を引き起こし、それが免疫応答を開始するための非特異的な推進力となる(2.2.2.1 節参照)。この応答によって動員され、活性化される多くの異なる T 細胞および B 細胞クローンの中に、交差反応微生物抗原を認識した休止クローンがある。それらは微生物だけでなく、対応する自己抗原を発現する体細胞も攻撃する。適応免疫応答には固有の遅れがあるため、自己免疫疾患は典型的には感染から数週間後に急性増悪(flare up)する。例えば、急性リウマチ熱は、それを引き起こした通常は些細なレンサ球菌感染から約 1~5 週間後に診断されることがある。

分子擬態は1型糖尿病の病因でも起こると広く信じられている。コクサッキーウイルス、サイトメガロウイルス、ロタウイルスなど、いくつかのウイルスの関与が報告されている。しかし、その他の原因となる機序、特に問題のウイルスによる膵島細胞の持続的感染については、依然として検討中である[75]。

COVID-19の感染に関連して、またCOVID-19に対するワクチン接種後に、様々な自己免疫現象や疾患が報告されており[76,77]、分子擬態が重要な機序であることが示唆されている[76,78]。この因果関係は原理的には考えられるが、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のアミノ酸配列をヒトのタンパク質のアミノ酸配列と比較することで予測できる潜在的な抗原決定基の数は、他のコロナウイルスのスパイクタンパク質で得られる数と非常によく似ている。⁸したがって、HalpertとShoenfeld[76]が主張しているように、SARS-CoV-2が実際に「自己免疫ウイルス」であるとすれば、これは交差反応性を示す免疫学的決定因子の多さ以外の要因によるものと考えるべきである。

3.4.3 死んだ細胞から放出された自己抗原のクリアランス不全。2.2.1項で述べたように、ヒトの体細胞内にその全生活環を通じて残留する抗原は、MHC1表面分子によって断片化され提示されて初めて免疫系に遭遇するものであり、通常は抗体に遭遇することはない。抗体産生を引き起こす細胞からこれらの抗原を遠ざけておくことは、自己寛容の重要な側面である。この分離を維持するためには、崩壊した体細胞を迅速かつ整然と除去しなければならない。

この細胞残屑の秩序立った処理を確実にする重要な機構がアポトーシスである。細胞が例えば細胞傷害性T細胞の作用の結果としてプログラムされた細胞死を受けると、細胞断片は分子マーカーを提示し、それが自己由来であることを貪食細胞に認識させる。食細胞は病原性微生物の摂取に対して応答するには応答せず、したがってヘルパーT細胞を活性化して抗体応答を誘導することはない。

この整然とした除去機構に過剰な負荷がかかり、そのために細胞の残骸が除去される前に「腐って」しまうと、それはもはや自己に由来するものとして認識されない可能性がある。次に食細胞は組織片に含まれる「隠れた自己」抗原に対する抗体の産生を開始する(2.2.2.1節参照)。これらの自己抗体は炎症をさらに促進し、その結果、より多くの細胞が破壊され、より多くの細胞片が放出される。この悪循環の最終結果が、本格的な自己免疫疾患である可能性がある。この機序と一致して、食細胞のクリアランス経路を阻害するいくつかの遺伝子異常がSLEの発症を促進する[80]。

原理的には、あらゆる組織傷害がこの自己免疫への経路を始動させる可能性があり、これには感染やワクチン接種のほか、明らかに物理的外傷も含まれる[81,82]。これに関連して、COVID-19 mRNA ワクチン臨床試験の参加者の多くが高熱を経験したことに注目している[83,84]。細胞破壊の免疫学的機序と脂質ナノ粒子の毒性作用[85]の両方が、これらの発熱反応の基礎にある

⁸ 公表されたコンピュータを用いた研究では、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質は動物のものよりもヒトのタンパク質の方が配列類似性が高くなるように高く、したがって免疫学的交差反応を起こす可能性が高いと主張されている[79]。しかしながら、これらの主張されている知見は、ヒトと非常に近縁のチンパンジーにまで及ぶものである。これらの知見を再現することはできなかった。また、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質は、チンパンジーのタンパク質よりもヒトのタンパク質との配列類似性が高く、他のいくつかのコロナウイルスのスパイクタンパク質との類似性を上回ることもなかった。したがって、SARS-CoV-2が自己免疫を誘発する異常に高い傾向は、予測可能な交差反応性エピトープの数では説明できない。

炎症に寄与している可能性がある。このような所見から、ワクチン接種後に自己免疫現象がよくみられることが予想される。

3.4.4 COVID-19 ワクチンによって誘発される自己免疫疾患。実際に医学文献には、COVID-19 mRNA ワクチンによって誘発された自己免疫疾患の症例報告が数多く記載されている。臓器特異的な例については[86-89]を、一般的な概要については[77]を参照のこと。診断には、1 型糖尿病、甲状腺炎、ギラン-バレー症候群、肝炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、血小板減少性紫斑病(すなわち、抗体媒介性の血小板破壊)、その他多くの疾患が含まれる。いくつかの具体例については第 4 章で述べる。

3.5 ワクチンによる免疫抑制

3.5.1 COVID-19 ワクチン接種後にみられる免疫抑制の症状。COVID-19 ワクチンによって引き起こされる自己免疫現象が医学文献の主流になってきているが、別の影響、すなわち免疫抑制が生じる可能性があるという点では、まだそうではない。免疫抑制が最も明確に示唆されるのは、ワクチン接種直後に発生した帯状疱疹の症例報告が数多くあることである。報告されている大規模な症例シリーズについては、[90]を参照のこと。帯状疱疹は水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化を介して発生する。このウイルスによる最初の感染は水痘を引き起こす。これは臨床的には全身性であるが自然に治癒する疾患であるが、ウイルスは脊髄近くの感覚神経節(神経節)にとどまる。ほとんどの人の免疫系は、ウイルスを永久に抑制し、二度と現場に現れないようにしている。しかしながら、一部の人(典型的には中年または高齢者)では、ウイルスが再び開口部から侵入して帯状疱疹を引き起こすことがある。皮膚病変は水痘に似ているが、その広がりとは典型的には 1 つの皮膚分節、すなわち 1 つの知覚神経節に対応する皮膚領域に限られる。帯状疱疹の症例は、免疫系の機能を低下させる全身性疾患が基礎にあることを示している可能性があり、全ての帯状疱疹患者についてそのような疾患のさらなる徴候を調べることが望ましい。

COVID-19 ワクチン接種後には、帯状疱疹に加えて、しばしば消化管を侵す細菌感染症も報告されている[91-93]。このような症例も免疫抑制が原因である可能性があるが、血栓および患部の灌流障害が一因となっている可能性もあり、公表された報告に基づく、明確な因果関係の特定は不可能である。

COVID-19 ワクチンの接種開始以来、症例数が増加し、悪性腫瘍が増加しているという観察結果を、経験豊富な病理学者数名が発表している([94]などを参照)。そのような症例の多くは、治癒したと考えられていた癌が、ときに数十年後に再活性化することが関係しているようである。がん細胞を抑制する細胞性免疫の機序は、ウイルス感染を制御してそれと戦う機序と基本的に同じである。したがって、これらの報告ではワクチン接種後の有意な免疫抑制も指摘されている。

3.5.2 考えられる機序。前述のように、免疫抑制は COVID-19 ワクチン接種によって引き起こされる重大な問題として一般的に認識されているわけではなく、その因果関係の問題に取り組むための実験的研究が公表されているという認識はない。しかしながら、いくつかの原因となる機序が考えられる(相互に排他的ではない)。

3.5.2.1 飽和帯域幅。免疫系は、その活性化の程度について全般的な制限を受けている。ワクチンによって誘導された外来抗原が体内の複数の組織や器官で持続的に発現することに注目すれば、たまたま同時に侵入してきた実際の病原体との戦いに資源を振り向けることができなくなる。

3.5.2.2 リンパ球殺兄弟抗体。すでに述べたように、mRNA ワクチンにコードされた外来抗原を発現している体細胞は、細胞傷害性 T 細胞や他の細胞傷害性免疫エフェクター機構によって攻撃される。リンパ球自身も例外ではない；リンパ球が mRNA ワクチンを取り込むと、他のリンパ球の標的にもなる。このようにして、免疫系は自己を破壊する。病理学者の Arne Burkhardt は、リンパ節と身体最大のリンパ器官である脾臓において、スパイクタンパク質の高レベルの発現を観察した。この知見は、免疫抑制の重要な機序としての抗リンパ球活性を支持するものである。

3.5.2.3 脂質ナノ粒子による免疫抑制。Qin らは脂質ナノ粒子の免疫抑制作用を実証している [95]。著者らは、実験的に作製したインフルエンザウイルスをコードする mRNA ワクチンを用いて、リンパ球の活性化と抗体産生を測定した。この実験的に誘導された免疫反応は、あらかじめ脂肪ナノ粒子のみ(および別の実験的 mRNA ワクチン)を注射することによって抑制された。興味深いことに、両方の注射を同じ部位に行った場合に免疫抑制作用がより顕著であり、最初の注射による所属リンパ節への損傷が部分的に原因であったことが示唆された。しかし、2 回目の注射を別の部位に行った場合にも、免疫応答パターンの変化が観察され、LNP を注射したマウスの子孫にも顕著に受け継がれた。

リンパ球はアポトーシス刺激に対する異常な感受性が注目されており、例えば、非常に低線量の電離放射線によってプログラムされた細胞死に追い込まれることがある。5.3.3.1 節で述べるように、陽イオン性脂質の毒性は活性酸素種によって媒介され、同じことが電離放射線にも当てはまる。したがって、リンパ球は他の細胞よりも容易に脂質ナノ粒子の毒性に屈する可能性がある。

これに関連して、陽イオン性脂質は特異的な免疫を抑制するにもかかわらず、同時に非特異的な炎症を促進することにも注目できる(5.3.2 節参照)。この知見は、Qin らによって報告された免疫調節の遺伝的変化と同様に、LNP の話には単にリンパ球を殺すこと以上の意味があることを示している。

3.6 mRNA ワクチンによる損傷の基本的な機序は完全に一般的である

本章で考察する有害性のエビデンスはいずれも COVID-19 の mRNA ワクチンに関連するものであるため、他の病原性微生物に対する将来の mRNA ワクチンに何を期待すべきかと疑問に思われるかもしれない。COVID-19 ワクチンがコードする特定の抗原に対する毒性を強調すべきなのか、それとも mRNA 技術にはこのような深刻な害が内在しているのか？

我々が熟慮した意見では、どのような mRNA ワクチンを使用した場合でも、結果は COVID-19 ワクチンを使用した場合とほぼ同じになると考えられる。免疫系の助けがなくてもスパイクタンパク自体が血液凝固促進して炎症反応を引き起こすことは事実である [96]。それにもかかわらず、第 4 章で示す証拠は、組織や血管に対する深刻で広範かつ持続的な損傷は、ほとんどの場合スパイクタンパク質産生細胞に対する免疫攻撃によって引き起こされることを示している。この攻撃は単にスパイク蛋白が非自己抗体であるために起こるのである；そして他の全ての mRNA ワクチンは標的とする特定の微生物に由来するそれ自身の非自己抗体を必ずコードするのであるから、それが同じメカニズムで同程度の害を引き起こすことを期待しなければならない。

4.mRNA ワクチンによる免疫学的障害を示す病理学的所見

病理医は、疾患の原因を確定するために、死亡した患者の臓器および組織、ならびに生存している患者の組織検体(生検)を検査する。剖検では、罹患臓器の肉眼的検査が重要であり、通常は肺塞栓や心筋硬塞などの死因を診断するのに十分であるが、組織病理、すなわち組織標本の顕微鏡検査を用いることによって、より詳細な情報が得られる。顕微鏡検査を生化学的および免疫学的手法と組み合わせることで、疾患の特異的分子マーカーの出現および分布を検出することができる。病理組織学的検査は、死後検査だけでなく、生検、すなわち生存している患者から採取した組織検体を用いる場合にも有用である。

COVID-19 ワクチン接種による有害事象の発生または死亡に至った患者を対象とした病理学的研究が医学文献に掲載されるまでには時間がかかったが、現在では疾患の因果関係の機序を解明するための十分なエビデンスが得られている。これから見ていくように、自己の細胞や組織に対する免疫攻撃が繰り返される主要なテーマである。

4.1 病理組織学的検査に用いられる主な手法

顕微鏡下で組織サンプルを検査するためには、まず均一な厚さの繊細なスライスに切断する必要がある。この段階の準備として、組織検体は典型的にはまず固定液、しばしばホルムアルデヒドで処理され、その後パラフィンに包埋される。固定液は試料の化学的および構造的分解を防止し、パラフィンは切片化のために試料を固定する。

4.1.1 化学染色。もう 1 つの重要な考慮事項は、視覚コントラストである。ほとんどの細胞および細胞内構造は無色であり、顕微鏡下で細部を容易に識別することはできない。コントラストを強調するために、組織標本は一般的に化学色素の混合物で染色される。これらの色素分子は、イオン電荷やその他の性質に基づいて、細胞内および細胞外の様々な構造に選択的に結合する。

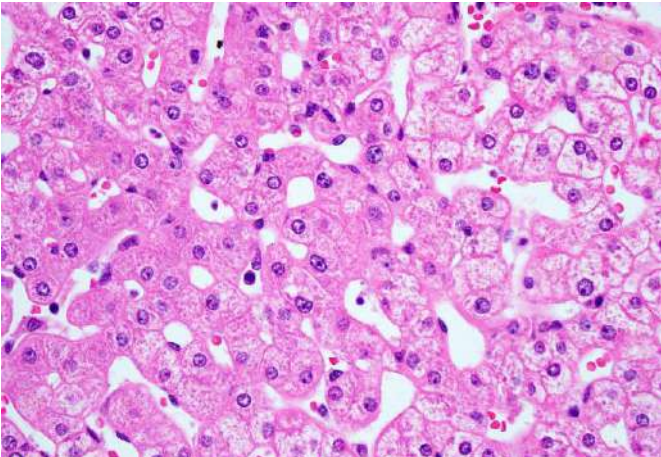


図 4.1 正常な肝組織(HE 染色)細胞核は紫色で、細胞の残りの部分(細胞質)はピンク色である。この画像では、ほとんどの細胞の輪郭を確認することができる。これは常に可能であるとは限らないが、核は常に見ることがで

きる。散在する小さな明赤色の点は赤血球である。これらは肝臓の類洞と呼ばれる空の空間に存在する。生きている間は、類洞は完全に血液で満たされている;しかしこのサンプルでは、ほとんどの血液が洗い流されている。画像は[97]より改変。

広く用いられている HE 染色法では、ヘマトキシリン-エオジンの 2 種類の色素を用いる。前者は青みがかり、核酸や他の負に帯電した分子に選択的に結合するのに対し、後者は赤く、タンパク質に選択的に結合する。通常の結果として、大量の DNA を含む細胞核は青色または紫色に見える一方で、残りの構造の大部分は主に赤色に染色される(図 4.1)。脂肪の沈着物または小滴は染色されないままである。HE 染色法はルーチンの病理組織学的検査には有用であるが、特定の生理学的または病理学的な細胞や組織の構造をより明確にするための、特別な目的のための興味深い化学染色法がいくつかある。

4.1.2 免疫組織化学。いくつかの例を見ていくが、組織病理学の力を非常に大きく高める重要な技術が免疫組織化学である。抗体の特異性を利用して、目的とする特定の分子を含む細胞を選択的に染色する。例えば、HE 染色では全てのリンパ球が同様に見えるが、CD3 細胞表面抗原の免疫組織化学的検出を用いて、Bリンパ球ではなく Tリンパ球を際立たせることができる。CD4 および CD8 のそれぞれの検出は、ヘルパー-T 細胞を細胞傷害性 T リンパ球とさらに区別するために用いることができる。また、後述するように、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質などのウイルス抗原の発現も観察することができる。

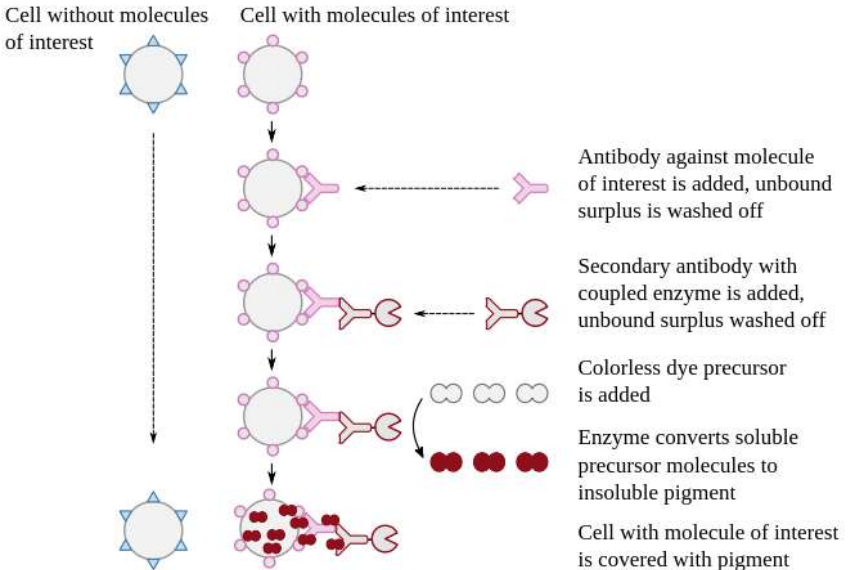


図 4.2 特異的抗体を用いて組織標本中の目的の特定分子を選択的に検出する方法である免疫組織化学の模式図詳細については本文を参照のこと。

この方法の基本的な段階を図 4.2 に示す。まず組織切片を、目的の分子を特異的に認識する抗体に曝す。結合が起こるのを待ってから、結合していない過剰な抗体を洗い流す。次に最初の抗

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

体を認識する二次抗体を加えて結合させ、結合しなかった残基を再び洗い流す。この二次抗体は、無色で可溶性の前駆体分子(多くの場合ジアミノベンチジン)を不溶性の色素に変換する酵素(触媒蛋白)に化学的に結合されており、色素はその場で沈着する。⁹この酵素反応は増幅段階として働き、1分子の酵素が多数の色素分子を反転させて比較的大量の色素を生成するので、少量の目的分子でも容易に検出できる。

4.2 エビデンスの情報源

以下では、ほとんどの場合、ピアレビューされた医学文献からの症例報告とレビューに頼ることにする。さらに、病理学の名誉教授である Arne Burkhardt 医師が数名の同僚の協力を得て実施した一連の剖検についても、繰り返し言及していく。Burkhardt の研究結果はまだ査読誌論文の形で公表されていないが、他の病理医や医師によって実証され、吟味されており、本章の著者も入手することができた。

Burkhardt の知見のほとんどは、ピアレビューを受けた論文に記載された知見によって定性的に確認されたものであるが、彼の研究は、いくつかの有益な定量的観点を追加している。本稿執筆時点で、Burkhardt は COVID-19 ワクチンの接種を 1 回以上受けた後に死亡した患者 43 人の剖検材料を評価している。これらの事例では、死亡診断書に記載された診断名にこれらのワクチンへの言及はなかったが、遺族は Burkhardt にセカンドオピニオンを求めている。Burkhardt は徹底的な調査を行った結果、22 例でワクチンとの因果関係が確実または可能性が高く、さらに 7 例で因果関係がありうると結論した。彼が因果関係を除外したのは 3 例のみであったが、残りの 11 例では決定的な決定を下すことができなかつたか、まだ下すことができなかつた。

死亡した全患者 43 人のうち、29 人が mRNA ワクチンの注射を 1 回以上受けたことが判明していたが、それ以外には接種を受けていなかった。Burkhardt は、この集団のうち 14 例について、ワクチン接種と死亡との因果関係が確実であるか、その可能性が高いと判断した。このような数字は、重度の有害事象は「極めてまれである」という主流の説明をこれまで受け入れてきた人々に一息つかせるものである。

4.3 mRNA ワクチンにより誘発される血管炎

3.1 節では、ワクチンは最初に血流を介して分布するため、血管はワクチンによる損傷の影響を顕著に受けること述べたが、その後、血管壁の最も内側の層である血管内皮細胞がワクチンの脂質ナノ粒子を取り込み、スパイクタンパク質の発現を開始する。この節では、いくつかの裏付けとなる証拠を検討する。

⁹この酵素が抗原特異的な一次抗体に直接結合するのではなく、なぜ二次抗体に化学的に結合しているのか不思議に思う人もいるかもしれない。これは原理的には可能であるが、代わりに酵素を二次抗体に結合させる方が便利である。なぜなら、そのような複合体は、化学的に修飾される必要のない非常に多くの異なる抗原特異的な一次抗体とともに使用できるからである。例えば、ヘルパー T 細胞ではなく細胞傷害性 T 細胞を検出するためには、単純に CD4 特異的な一次抗体を CD8 を認識するものに置き換える;他のすべての段階と試薬は変更しない。

⁹本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

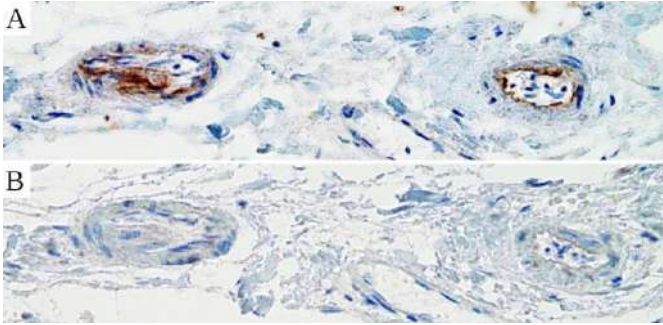


図 4.3 より大きな血管(冠動脈)の血管壁内に位置する 2 本の小血管の断面図 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質(A)およびヌクレオカプシド(B)の免疫組織化学染色スパイクタンパク質のみが検出されることから、スパイクタンパク質の発現はウイルス感染ではなくワクチンによって引き起こされたことが示唆される。ミヒャエル・メルツ医師の厚意による。

4.3.1 血管内皮におけるワクチン誘導性のスパイクタンパク質の発現。 図 4.3 は、より大きな血管(冠動脈)の血管壁内に位置する 2 本の小血管の内皮細胞内におけるスパイクタンパク質の発現を示している。図の A に示す褐色の色素はスパイクタンパク質を示す。パネル B では、SARS-CoV-2 ウイルスのヌクレオカプシドを検出するために免疫組織化学法が用いられた。褐色色素の欠如はヌクレオカプシドが発現されていないことを示す。

ウイルス感染では、スパイクタンパク質とヌクレオカプシドの両方を含めて、ウイルスによってコードされる全てのタンパク質が一緒に発現するはずである。一方、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンはスパイクタンパク質のみをコードしている。したがって、スパイクタンパク質が検出されただけでは、その発現が診断未確定のウイルス感染ではなく、ワクチン接種によって引き起こされたことが確認される。

4.3.2 血管炎、血栓、解離:剖検所見の例。 図 4.4 は、COVID-19 ワクチン接種後に死亡した人の小血管および大血管の組織切片を HE 染色したものである。パネル A は正常な動脈の断面を示す。しっかりとした緻密な筋層があり、周囲の結合組織よりも濃い赤色を呈している。

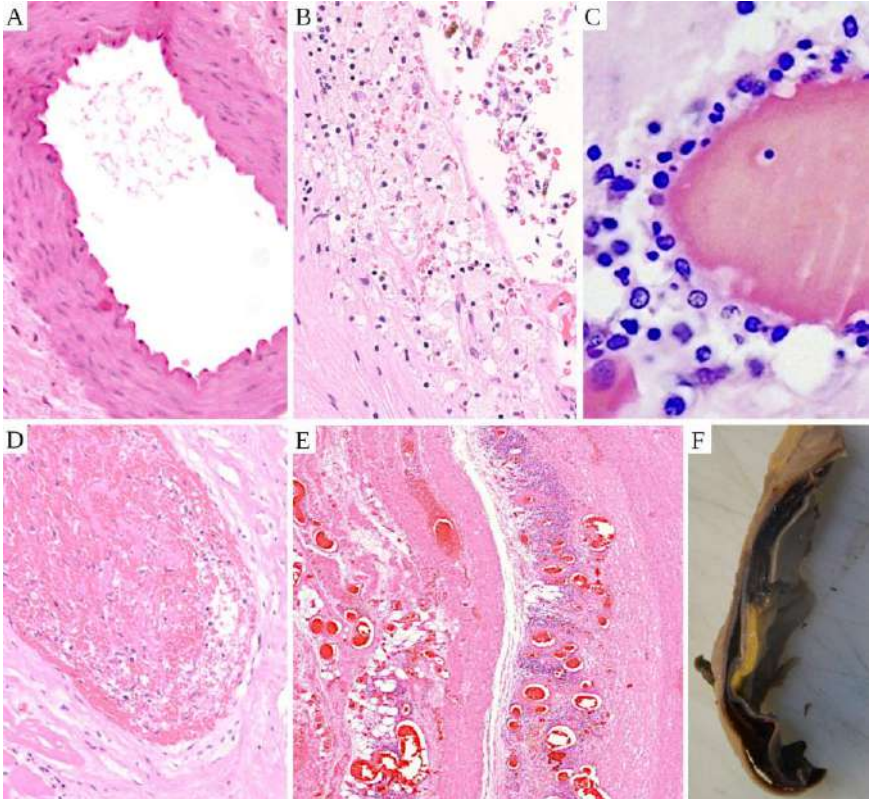


図 4.4 小血管と大血管の血管炎正常血管の横断面(A)と COVID-19 ワクチン接種後の小血管(C)および大型血管(B,D,E,F)における血管炎の臨床像。全ての顕微鏡切片を HE 染色した。A:緻密で規則的な筋層を有する正常な動脈。内面は破れておらず、境界が明瞭である;波状の形状は死後のアーチファクトである。B:血管炎を伴う動脈の壁。組織は剥離して「虫食い」状態となり、リンパ球(黒ずんだ円形の点)およびマクロファージが浸潤している。C:小血管の血管炎(高倍率で撮影)。血管壁にはリンパ球と顆粒球の両方が浸潤している。D:より太い血管の血管炎により血栓が生じ、内腔が充満している。E:低倍率で示した大動脈壁の断面図浸潤したリンパ球は小さな青い点の雲のように見える。最大の青い雲の左側に、組織を貫通する垂直の亀裂がある。F:この大動脈解離患者の大動脈壁の切除標本では、肉眼的にも亀裂が認められる。亀裂内の黒い物質は凝固した血液である。詳細な説明については本文を参照のこと。画像提供:パネル A は[97]から、B と D は Dr.Ute Krüger から、C は Dr.Michael Mörz から、E と F は Dr.Arne ブルクハルトから

隣の図(B)には、血管炎に侵されたやや太い動脈の血管壁が示されている。左下の筋組織の一部は無傷のままであるが、大部分の組織はリンパ球を含む炎症細胞が浸潤しており、崩壊しつつある。パネル C は同様に侵された小血管を示す;高倍率ではリンパ球のほか、顆粒球および組織球の浸潤が示されている。パネル D には血管炎を伴う別の大型血管が示されている;壁の破壊はパネル B ほど進行していないが、それにより大きな血栓が形成され、内腔が完全に閉塞している。

パネルEは、ワクチン接種者の大動脈壁切片を示す。低倍率で撮影された画像であるため、この写真では浸潤リンパ球が小さな青い点の集まりとして写っている。炎症を起こした組織に亀裂が走っているのがわかります。図のパネルFにも肉眼的に亀裂が認められるが、これはEと同じ血管を示している。亀裂内に認められる暗色の物質は凝固した血液である。この臨床像は大動脈解離として知られている。

4.3.3 大動脈解離および大動脈破裂。解離は他の動脈でも起こる可能性があるが、体で最も大きな血管である大動脈を侵すことが多い。大動脈は最も強力な心腔(左室)から駆出され、高度に加圧された血流を受けるため、強い機械的ストレスに曝される。大動脈の壁が炎症によって弱くなっている場合、この負荷では機能しないことがある。不全は血管の内層(内膜)の破裂から始まる。加圧された血液は亀裂内に入り込み、そこからその下の筋層である中膜へと流れ込む。血管が押されると、血液は血管壁を2つの別々のスリーブに分離する。この分離帯は大動脈の全長に沿って広がることもあり、さらには大動脈の分枝に広がることもある。損傷した血管の外側のスリーブが保持される場合には、迅速な外科的治療が患者を救うことがあるが、もしそれが破裂すると、その後の内出血は直ちに致命的となる。

大動脈解離は他の病型の血管炎との関連で過去に報告されており[98,99],最近では COVID-19 感染症との関連でも報告されている[100,101]。大動脈解離と大動脈破裂は通常は極めてまれであるが、Burkhardt 教授は、mRNA ワクチンを受けた後に死亡した計 29 人の患者のうち、3 人に同様の症例があることを発見した。(これら 3 例の死亡は直近の注射から 7~25 日後に生じた。)これらの症例のうち 1 例では免疫組織化学検査も行われ、大動脈壁の解離区域内にスパイクタンパク質が検出された。日本の病理医グループからも同様の症例が報告されている[102]。

COVID-19 の mRNA ワクチンを投与された複数の患者において、ときに既存の血管奇形によって助長される細い動脈の解離および破裂が報告されている[103-107]。Burkhardt 教授も一連の剖検で同様の症例をいくつか発見した。

4.3.4 血栓。mRNA ワクチンによって誘発された血管炎は、大小を問わずあらゆる種類の血管に影響を及ぼすことが判明しており、mRNA ワクチンによって誘発された血栓についても同様である。図 4.4D には太い血管内の血栓が示されており、図 4.5 には細い血管内の血栓がいくつか示されている。この図は Roncati ら[108]の症例報告から引用したもので、肺内の組織切片を示している。右の図では、肺組織自体の中にもリンパ球の大きな集団がみられる。Burkhardt 教授も同様の見解を示している。

Aye ら[109]は、COVID-19 ワクチン接種後に発生した心筋梗塞症例 35 例を調査したが、そのうち 31 例が mRNA ワクチンの接種を受けていた。これらの症例のほとんどは注射から 24 時間以内に発生していた。Sung ら[110]が報告した 2 症例も同様であり、いずれも Moderna 社のワクチンを接種されていた。Kawamura ら[111]は、Pfizer 社のワクチンに関連した別の症例を報告している。VAERS のデータベース[112]で収集されたデータからも早期の発症が明らかであるが、このような早期症例が優先的に報告されることがどの程度まで影響しているかは、現時点では不明である。Burkhardt 教授が検討した剖検では、基礎にある冠動脈の炎症に関連して発生することが最も多い心筋梗塞もよくみられた。

Kolahchi ら[113]は、COVID-19 ワクチン接種に関連した急性虚血性脳卒中(脳動脈の閉塞による脳卒中)に関するレビューを公表した。この報告の対象となった 43 人の患者の大多数はアデノウイルスベクターワクチンの接種を受けていたが、mRNA ワクチンの接種を受けていた患者は 8 人であった。注目すべきことに、これら 8 人の患者のうち 5 人が最初のワクチン接種後にすでに脳卒中を発症しており、これは既存の自然免疫によって促進された可能性が非常に高い(3.3 節参照)。

もう 1 つのよくみられる凝固関連の脳疾患は静脈静脈洞血栓症である;この場合、血栓によって動脈ではなく太い静脈が閉塞される。虚血性脳卒中と同様に、この疾患はウイルスベクターワクチンでより多く観察されているが、ここでも mRNA ワクチン接種後の症例報告がある[114-117]。

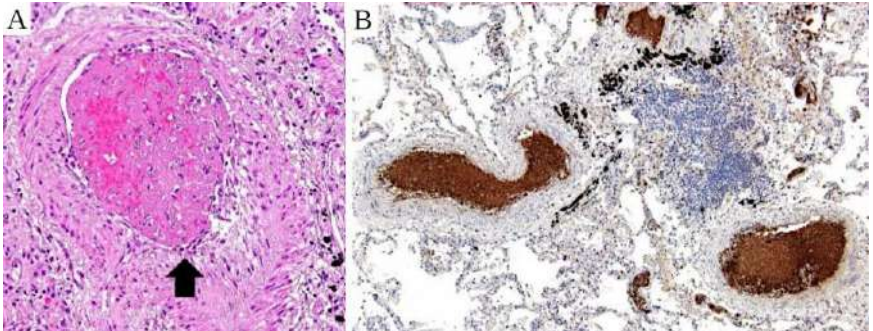


図 4.5 肺組織中の血栓 A:凝血塊が肺内の小動脈を閉塞させている。血管壁は血管炎の徴候を示す。B:複数の肺血管が血栓により閉塞している。褐色の色素は免疫組織化学検査で生じたもので、血小板因子 4 が検出されたことから、血栓には血小板が豊富に含まれていることが示唆された。中央の右にある青い雲は、大きなリンパ球浸潤である。図は Roncati ら[108]から改変。

動脈と静脈の閉塞は他の多くの部位でも報告されており、例えば Ahn ら[118]は、Moderna 社の mRNA ワクチンを投与された若年患者に生じた肺塞栓を伴う下大静脈血栓の症例を報告している。Scendoni らは、高齢であるが他の点では健康な女性が Pfizer 社のワクチンを接種した後に同様の症状を発症した例を報告した[119]。Lee らは、消化管内に複数の動脈閉塞が生じ、劇的で最終的には死に至った症例を報告した[120]。Burkhardt 教授は一連の剖検で、重度の結果をもたらした複数の動脈および静脈閉塞の症例を発見した。

4.3.5 血管炎の多様性。これまでに見てきた例では、炎症が血管の内層に及ぶと血栓が特に生じやすくなり、また主要な動脈の筋性の中間層(中膜)に及ぶと解離や破裂に至ることがある。他の症例では、炎症が主に血管の最も外側の層(外膜)に集中することがある。3 つの血管層全てが 1 人の患者の異なる部位で侵されることがある。Burkhardt は、mRNA ワクチンのみの接種を受けた全体で 29 人中 24 人の死亡した患者と、遺伝子接種を受けた全体で 43 人中 37 人の死亡した患者において、1 つまたは複数の血管層に血管炎を認めた。

血管炎を誘発する基礎的な病因機序もまた、いくぶん多様である。免疫攻撃はまずリンパ球によって行われるか、あるいは抗体と補体が優勢である。

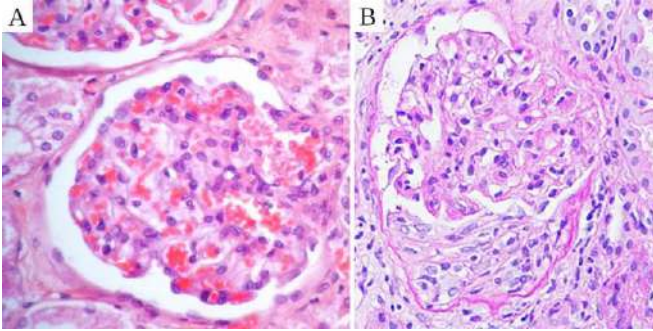


図 4.6 mRNA ワクチン接種後の IgA 腎症 A:正常な糸球体である[97]。それはコイル状の小動脈からなり、その壁は限外ろ過膜として機能する。濾液は、ボウマン嚢で囲まれた周囲の空所に集められる。B:mRNA ワクチン接種後の IgA 腎症における糸球体[122]ボウマン嚢の下 3 分の 1 は、炎症反応の結果として増殖する細胞で満たされている。

後者の場合には、好中球または好酸球の顆粒球およびマクロファージ(組織球)の著明な浸潤もみられることがある。これら全ての種類の炎症細胞を含む混合浸潤はまれではない。

もう 1 つの可能性のある変異は IgA 血管炎である。これは自己免疫疾患の特殊な型であり、主要な抗体変異体の 1 つである免疫グロブリン A(2.7 節参照)が自己抗原として機能する。遺伝的素因をもつ人では、微生物感染やワクチン接種によって IgA に対する自己抗体の産生が誘発されることがある[121]。IgA とそれに対する自己抗体からなる循環免疫複合体は、腎臓、特に尿産生の最初のステップとして血漿の側方流濾過を行う腎糸球体内に沈着することがある。その結果が IgA 腎症である。個々の糸球体を取り囲む正常では液体で満たされた空間内に異常な細胞増殖がみられる(図 4.6 参照)。続いて起こる濾過装置の機能的損傷により、血球または血漿タンパク質が尿中に出現することがある。

IgA 血管炎の別の症状は、単独または腎症とともに生じることがあり、特徴的な皮膚発疹であり、損傷した小血管から皮膚の結合組織層へ血液が漏出する。mRNA ワクチン接種後に発生したそのような症例が、Nakatani ら[122]と Sugita ら[123]によって 2 例報告されている。

4.3.6 血管炎および凝固におけるスパイクタンパク質毒性の役割。ここまでは、病因について、外来抗原としてのスパイクタンパク質に対する免疫応答に焦点を当てて議論してきた。さらに、スパイクタンパク質には内因性毒性がある。これまでに、血液脳関門の損傷[124,125]や DNA 修復の阻害[126]など、非常に多様な毒性作用が報告されている。¹⁰しかしながら、血管損傷に関しては、内皮細胞と血小板の両方を含む多くの細胞型で発現する ACE2 受容体へのスパイクタンパク質の結合が主な懸念事項である。このような結合は ACE2 自体の酵素活性を阻害し、それが炎症を血液凝固促進すると考えられている[96]。

¹⁰ この論文を発表した *Viruses* 誌のウェブサイトでは、Jiang と Mei[126]が引用した研究論文に「撤回」のフラグが立てられているが、この「撤回」について提示された科学的根拠は説得力に欠けるものであり、背後からの政治的圧力による可能性が最も高い。COVID 関連記事が科学的根拠なく「撤回」された類似の事例がいくつか報告されている[127-130]。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

3.2 項で考察したように、mRNA ワクチン接種後数日間はスパイクタンパク質の S1 断片が循環血中に検出されることがあり、その後はこのタンパク質に対する抗体が出現するにつれて急速に濃度が低下する[63,131]。おそらく、これらの抗体は循環血中のスパイクタンパク質の検出だけでなく、その活性も阻害すると考えられる。したがって、ワクチン接種後数日以内に発生した有害事象、特に最初のワクチン接種を受けた患者および以前から自然免疫を有していなかった患者では、スパイクタンパク質の直接的な毒性が因果関係にある可能性が最も高い。心臓発作と脳卒中はこの時期に特によくみられる。スパイクタンパク質に対する免疫応答が始まった後に明らかになる有害事象は、主にこの免疫応答によって引き起こされる可能性が高い。

4.4 臓器特異的な細胞及び組織に対する免疫攻撃

血管炎および凝固はあらゆる臓器に損傷を引き起こしうるが、臓器特異的な細胞に対するより直接的な損傷の証拠もある。一部の症例では、心筋細胞や骨格筋細胞、脾臓のリンパ球、脳のグリア細胞などでスパイクタンパク質の発現との関連が報告されている。しかし、mRNA ワクチンによる損傷を受けた患者の組織検体からスパイクタンパク質を検出しようと試みた症例報告は、これまでのところごくわずかしか公表されていない。

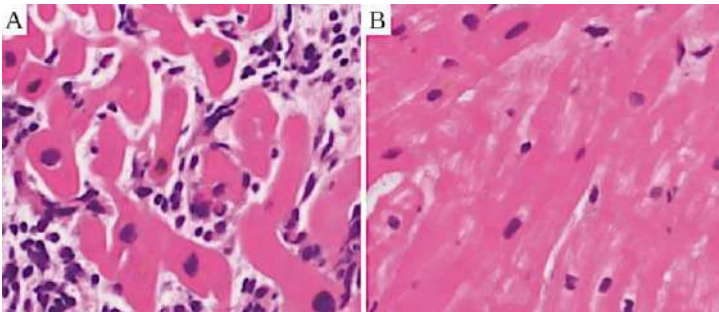


図 4.7 mRNA ワクチン接種後に心筋炎を発生した患者から採取した心筋生検組織 A:急性期(接種 8 日後)には、心筋細胞の間にリンパ球などの炎症細胞がみられる。B:接種 58 日後に炎症が消退している。画像は Koiwaya ら[132]より改変。

したがって、ほとんどの臓器では、その臓器特異的な細胞がどの程度スパイクタンパク質を発現するかは現在のところ不明である。血管炎と同様に、ワクチン誘発性炎症によって引き起こされる真の自己免疫は、臓器障害の代替または寄与機序である。

以下では、完全性を追求することなく、病変が繰り返し観察されてきた臓器についてのいくつかの重要な有益な病理学的研究について議論する。

4.4.1 心筋炎。COVID-19 ワクチン接種後に心筋細胞でスパイクタンパク質が発現することが、心筋炎患者の心臓生検で Baumeier らによって報告されている[133]。報告された症例には、mRNA ベースのワクチンとアデノウイルスベクターのワクチンの両方が含まれていた。Burkhardt らは、まだ公表されていない心筋炎の死亡例の組織検体から、Baumeier らが報告したよりも広範囲で明らかに強い発現を検出した。ここではヌクレオカプシドの発現についても検討したが、陰性で

あったことから、スパイクの発現はワクチン接種によって引き起こされたものであることが確認された。

血管炎と同様に、心筋炎の病理組織像はかなり多様である。筋肉組織に浸潤する炎症細胞は典型的には複数の形態からなるが、一部の症例ではリンパ球が優勢であり(図 4.7 参照),他の症例では主に顆粒球と組織球がみられる(図 4.8 参照)。好酸球が強く存在する症例もいくつか報告されている[134,135]。

リンパ球が存在する場合は、その大半が T 細胞であるが、これらの細胞に典型的な CD8 細胞表面抗原の発現をみると、少なくとも 1 例では細胞傷害性 T 細胞が優勢であった[47]。

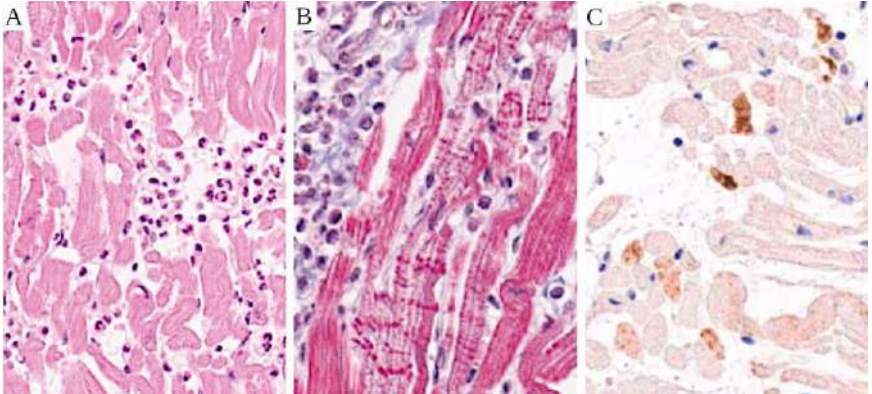


図 4.8 mRNA ワクチン接種後に急速に致死性となった心筋炎の 1 例(剖検後の病理組織学的検査)A:心筋組織に浸潤している好中球、顆粒球および組織球(マクロファージ)。B:赤色の横線は心筋細胞の細胞死(収縮帯壊死)を示す。マッソントリクローム染色。C:補体第 C4 因子の心筋細胞への沈着(免疫組織化学)。画像は全て Choi et al.[136]から改変。

主に顆粒球および組織球を示す炎症性浸潤は、主に抗体および補体によって駆動される免疫応答と適合しており、その両方がこれらの炎症細胞に走化性(すなわち、誘引)シグナルを提供する。この解釈と一致して、Choi ら[136]が報告した症例では、好中球および組織球に富んだ炎症性浸潤だけでなく、損傷した心筋細胞の表面で補体タンパクが活性化および沈着することが示された(図 4.8C)。

この知見に対する最も単純な説明は、これらの細胞がスパイクタンパク質を発現しており、スパイク分子に結合した抗体が補体の活性化を引き起こしたというものである。ここで注目すべきは、補体の膜侵襲複合体によって形成された孔が細胞外のカルシウムを細胞内に流入させるということである。細胞内カルシウム過剰は収縮帯壊死の原因として知られており、これは Choi らが提示した病理組織学的検査において顕著な特徴であった(図 4.8B 参照)。しかし、Choi らはこの機構を実証しようと試みたわけでもなければ、どのようにして補体活性化が起こったのかという問題についてコメントしたわけでもないことに注意しなければならない。

Gill ら[137]は、mRNA ワクチン接種後に心筋炎で死亡した 2 症例で同様の炎症パターンがみられたことを報告している。著者らは、この所見は心臓に対する「カテコラミン損傷に類似している」と示唆している。「カテコラミン類」という用語には、アドレナリン、ノルアドレナリン、およびドパ

ミンが含まれる。過剰なカテコールアミン放出を伴う病態、特にアドレナリンとノルアドレナリンを産生する副腎の腫瘍は、実際に心臓に障害を引き起こす可能性があるが、Gill らが示唆した関連性は、以前は健康であったこれら 2 人の若年男性の致死性的転帰を考慮すると、不十分である。筆者らは、Gill らが報告した病理学的所見を、スパイクを発現している心筋細胞に対する抗体媒介性の免疫攻撃によってより容易に説明できると提唱する。この疑問については、今後の病理組織学的検査でさらに徹底的に解明する価値がある。

最近報告された脳炎と心筋炎を併発した症例では、心臓の炎症性変化は主に小血管に集中しており、これらの小血管にもスパイクタンパク質が発現していることが示された[138]。しかし、これらの小血管が閉塞されていない場合でも、収縮帯を伴う損傷した筋細胞も認められた(図 4.8B 参照)。このことは、血管炎と臓器特異的の細胞に対する直接的な炎症性損傷は互いに相容れないものではないことを示している。

結論として、ワクチン誘発性心筋炎の病理組織像はかなりのばらつきを示している。リンパ球性炎症はウイルスによる心筋炎に最も類似しており、ウイルスは遺伝子ベースのワクチンが登場する前はこの疾患の主な原因であった。補体活性化によって引き付けられる顆粒球および他の種類の細胞の顕著な浸潤を伴う炎症は、スパイクタンパク質発現に対する抗体媒介性免疫応答と矛盾しない。これまでに得られた細胞および臓器障害に関する総合的なエビデンスは、2.2.1 項ですでに概説した主要な免疫エフェクター機構と一致するようであるが、様々な炎症パターンの根底にある免疫学的機構を完全に解明するには、より詳細な研究が必要である。

4.4.2 肺の炎症(肺炎)。肺は COVID-19 の重症例で顕著に侵されるだけでなく[11],ワクチン接種後の有害事象によっても顕著に侵される。SARS-CoV-2 は呼吸器系ウイルスであるため、前者は意外ではない。ワクチン接種が頻繁に関与する理由の 1 つは、ワクチン粒子が血流に入った後に最初に遭遇する毛細血管床が肺であるためと考えられる。

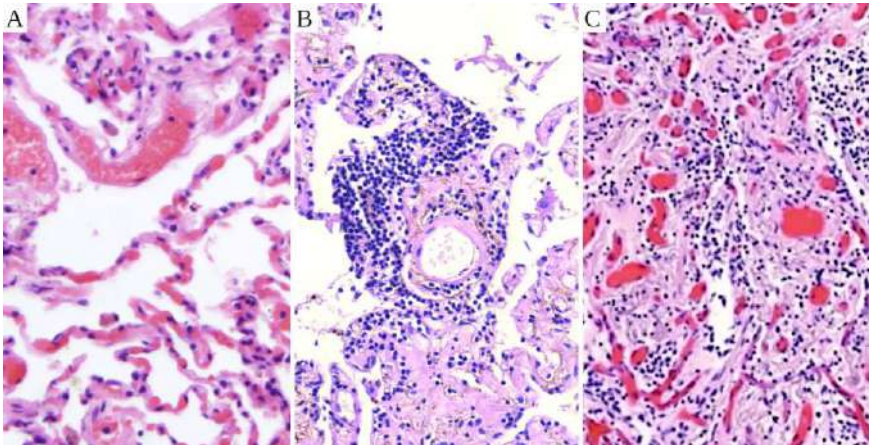


図 4.9 mRNA ワクチン接種後の正常な肺組織(A)と肺炎(B,C)(Moderna 社)A では、空気で満たされた空間(肺胞)がみられ、その境界は血液で満たされた毛細血管が埋め込まれた繊細な肺胞中隔によって区切られている。やや太い血管もいくつかみられる。B では、密なリンパ球浸潤がみられる。中隔は線維化により肥厚する

(瘢痕組織)。パネル C では線維化がさらに進行しており、空気で満たされた空間がほぼ完全に消失している。パネル A は[97]より;パネル B と C は Burkhardt 教授の厚意による。

さらに、末梢の太い静脈内で形成された後に剥離した血栓は、血流を介して肺に運ばれ、そこで固着する;これが肺塞栓症と呼ばれるものである。

Burkhardt は、mRNAvaccinated 患者全体で 29 人中 17 人に何らかの肺障害がみられたことを指摘した。これらの症例の中には実際に塞栓や血管炎の局所的な発現によって引き起こされたものもあったが、リンパ球の浸潤と肺組織自体の炎症が 11 例で認められた。感染因子に起因しない炎症性肺疾患は肺炎と呼ばれる;炎症が肺胞に集中している場合は、肺肺炎という用語も使用される。

前述の図 4.5B にリンパ球が浸潤した肺組織の例を示した。Burkhardt の症例の 1 つを図 4.9 に示す。この患者は 80 歳の女性で、死亡する 40 日前に Moderna 社のワクチン 2 回のうち 2 回目の接種を受けていた。この女性は肺の炎症に加えて心筋炎にも罹患しており、両方とも死因の第 1 位であった可能性が高い。この図では、肺にリンパ球の豊富な浸潤がみられる。線維化、すなわち炎症によって引き起こされる瘢痕組織の形成もみられ、それによって肺胞間の隔壁が肥厚し、肺胞間に空気で満たされた空間がほとんど残らなくなっている。

So らは、mRNA ワクチン誘発性肺炎の 1 例を報告しており、この症例では肺生検で同様の所見が認められたが、重症度はやや低かった[139]。重要なことに、患者はコルチコステロイドによる治療後に生存して回復した。Shimizu ら[140]は臨床的に類似した 3 症例を報告しているが、生検は行わず、放射線画像のみを提示している。

mRNA ワクチン接種後に何度か報告されている特殊な形態の肺病変は[141-143];放射線想起性肺炎として知られている。これは以前に肺の放射線治療を受けたことのある患者に起こるまれな症状である。高線量の照射自体は肺炎を誘発するのに十分であるが、これは典型的には治癒し、しばしばある程度の線維化を伴う。そのような患者がその後にある種の薬物を投与されると、以前に照射を受けた部位で炎症が再燃することがある。

これまでにこの状態を引き起こすことが知られている薬物は、ほとんどが細胞毒性のある抗癌剤である。このテーマの新たなバリエーションとして、がん細胞に対する免疫応答を増強する目的で治療に用いられる特定のモノクローナル抗体を使用した後に発生する現象がある[144]。COVID-19 mRNA ワクチンがこの驚くべき反応を引き起こす機序はまだ解明されていないが、この作用からは、これらのワクチンと免疫系との相互作用が示唆されるが、その性質はまだ解明されていない。

4.4.3 脳の炎症(脳炎)。脳組織には、ニューロン(神経細胞)とグリア細胞という 2 つの主要な細胞型がある。神経細胞はもちろん脳機能の中心であるが、神経膠細胞は異質な集団であり、多くの不可欠な補助的機能を担っている。その 1 つが血液脳関門(BBB)の形成であり、血管内皮とともに作用する。BBB は血流によって運ばれる多くの毒物から脳を保護している。しかし、mRNA ワクチンナノ粒子に関しては、おそらくそれほど重要ではないと思われる。この点については 5.1.3 項でより詳細に考察する。

COVID-19 ワクチン接種後に観察される脳への損傷の形態は、他の臓器にもみられるものと類似しており、血管の炎症および閉塞、直接的な免疫攻撃、自己免疫疾患などがある。ここでは後者の2つの発生機序に焦点を当てる。

4.4.3.1 スパイクタンパク質に対する免疫反応による脳炎。もしワクチンの粒子が血管から出て周囲の脳組織の細胞に取り込まれるようになれば、免疫系がそれらの細胞を攻撃して破壊することを期待しなければならない。ある脳炎症例でこのようなことが起こったことをどのように証明できるか。以下の基準を満たす場合には、そのような診断の可能性が少なくとも高くなる:

1. ワクチン接種後数日から数週間以内に臨床症状が発現する
2. 脳組織中のリンパ球およびその他の炎症細胞の検出
3. 炎症巣におけるスパイクタンパク質の検出

基準2及び3は、病理組織学的検査によってのみ満たすことができることに留意すべきである。脳については、この臓器の生検はもちろん特に危険であるため、通常は剖検後にのみ実施される。

この機序は非常に重要であると考えられるが、病理医はこの機序を調べていないため、これを支持するエビデンスは今のところ少ない。しかしながら、上記の基準を全て満たす最初の症例報告が最近公表された[138]。得られた知見の一部を図4.10に示す。この非常に綿密な研究により、4.3.1項で考察したヌクレオカプシド陰性対照を用いることで、検出されたスパイクタンパク質の発現がワクチン接種ではなくウイルス自体への感染によって引き起こされたことも除外された。

問題の患者は最初にAstraZeneca社のアデノウイルススペースのワクチンの注射を1回受け、続いてPfizer社のmRNAワクチンの注射を2回受けていた。最後の注射は1回目の7カ月後と死亡時点の3週間前に行われていた。スパイクタンパク質の顕著な発現が、主に直近のmRNAワクチン投与によって引き起こされた可能性が高く、脳の毛細血管および周囲のグリア細胞の一部で検出された。ニューロンは多数の細胞死を起こしたが、スパイクを直接発現することは示されなかったことに注意する必要がある。これには3つの説明が考えられる。

1. ニューロンはスパイクタンパク質を発現していたため、免疫系から直接攻撃されたが、ニューロンが死ぬことでスパイクの検出が妨げられた。

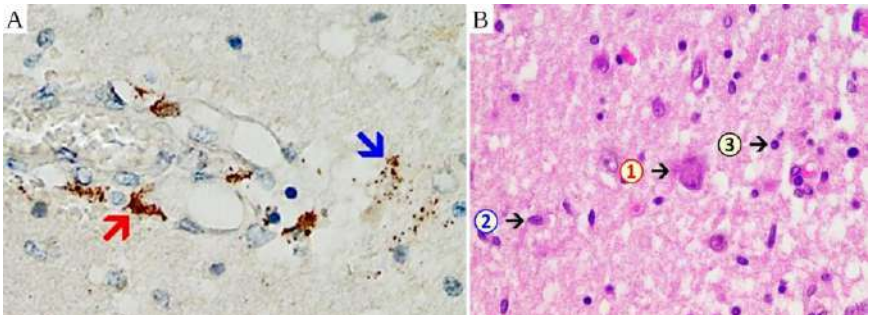


図 4.10 脳炎の病理組織学的検査 A:小さな血管の血管壁内(赤矢印)および周囲の脳組織のいくつかのグリア細胞内(青矢印)における、免疫組織化学法による SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の検出。B:脳炎症巣(HE染色)。1:神経細胞が壊死し、細胞核が消失している。2:ミクログリア細胞;この細胞型は通常より多くみられる。3:リンパ球画像は Mörz[138]による症例報告から改変。

2. ニューロンはスパイクタンパク質を発現していたが、表面上の抗原発現はほとんどが MHC 1 関連プロセッシングペプチドの形であった。
3. ニューロンはスパイクタンパク質を発現せず、直接攻撃されることもなかったが、炎症という一般的な状況の中で傍観者として殺された。

第二の方法は不自然に思えるかもしれないが、原理的には肝組織を用いた試験によって実証されている(4.4.6 節参照)。さらなる研究を通じて脳組織での妥当性を判定することは価値があると思われる。

4.4.3.2 自己免疫性脳炎。この病原メカニズムでは、脳炎とワクチン接種の関連性はそれほど直接的ではない。ワクチンはまず炎症を引き起こすが、それは脳に直接影響を及ぼすものではない可能性がある。また、この炎症に関連して、スパイクタンパク質だけでなく、身体自身のタンパク質や他の生体分子(自己抗原;3.4 節参照)の 1 つまたは複数に対しても免疫応答が引き起こされる。その後、免疫系は最初は侵されていなかった標的臓器(脳を含むことがある)内の同じ自己抗原を攻撃し、ここでも炎症を惹起する可能性がある。

臨床症状およびルーチンの方法で得られた剖検所見は、スパイクに対する直接免疫反応の場合と非常に類似している可能性が高い。したがって、脳炎がスパイクタンパク質によって誘発されたのか、それとも自己抗原によって誘発されたのかをどのように判断すればよいのであろうか。真の自己免疫性脳炎では、以下の所見が予想される:

1. 問題の自己抗原に対する自己抗体が血液検体中に検出されるはずである;
2. スパイクタンパク質は炎症性病変部では検出されないはずである;
3. 自己抗原は体内で絶えず産生されているため、ワクチン接種との時間的関連性はそれほど強くない可能性がある。

Jarius ら[145]は、AstraZeneca 社のアデノウイルススペースのワクチンを 2 回接種した後、Pfizer 社の mRNA ワクチンを 1 回接種した患者に自己抗体陽性の脳炎がみられた症例を報告した。この患者では、自己抗原は脳のミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)に発現しているタンパク質であった。著者らはまた、同じ自己抗原が関与した過去に報告された 20 症例の概要も提示した。これらの症例のうち 3 例では mRNA ワクチンが使用されていたが、残りの 17 例は AstraZeneca 社のワクチンと関連していた。これらの症例はいずれも致死적ではなかったため、炎症性脳病変におけるスパイクタンパク質の発現を示す陽性または陰性の病理組織学的所見は得られなかった。

Asioli ら[146]は、LGI1 タンパクに対する自己抗体が検出された脳炎 4 症例を報告した。これらの症例のうち 3 例は、いずれもイタリアの同じ都市(ポローニャ)で発生したもので、mRNA ワクチンの接種後に発生した。Poli らは、脳の炎症が関与した非常に印象的な症例を報告した[147]。この患者は、脱髄性脳炎、重症筋無力症、甲状腺炎の 3 つの異なる自己免疫疾患を同時に発症した。しかし、この症例で脳炎の原因となりうる特異的自己抗体は検出されなかった。

4.4.3.3 抗体陰性自己免疫性脳炎。この診断は、mRNA ワクチン注射後に脳炎を発症した複数の症例報告で下された[148-150]。そのような症例の中には、同定されていない自己抗原によって引き起こされたものもあると考えるのが妥当であることは確かである。一方で、病理組織学的検査を行わなければ、特定の症例が未知の自己抗原に対する免疫反応によって引き起こされたの

か、ワクチンにコードされたスパイクタンパク質に対する免疫反応によって引き起こされたのかを判断できないことも多い。

全体として、スパイクタンパク質に対する直接的な免疫応答と真の自己免疫の両方がワクチン接種後の脳炎の原因として実証されているが、この疾患の全体的な発生率に対するそれぞれの寄与は、限られた入手可能な証拠から識別することはできない。

4.4.4 肝臓の炎症(肝炎)。他のほとんどの内臓と比較して、肝臓は炎症の影響を非常に受けやすく、その炎症は感染性または非感染性の原因による可能性がある。種々の型について簡単に概観することは、mRNA ワクチンによって誘発される肝炎の証拠を判断するための有用な背景となるであろう。

4.4.4.1 ウイルス性肝炎。いくつかの肝炎ウイルスがあり、経口(最も一般的には A 型肝炎ウイルス)または汚染された血液もしくは針(B 型および C 型肝炎ウイルス)を介して伝播する。A 型肝炎は典型的には急性で、自然治癒する。B 型および C 型肝炎も一過性の場合があるが、一部の患者では慢性の経過をたどり、肝硬変や臓器不全に至ることもある。

4.4.4.2 中毒性肝炎。肝臓は薬物や毒物の代謝分解において中心的な役割を担っている。これらの分解経路に沿って生じる中間体は化学的に非常に反応性が高く、中毒性肝炎を引き起こす可能性がある。実際に最も一般的な例はアルコールによって誘発される中毒性肝炎であり、アルコールが分解されると反応性の中間産物としてアセトアルデヒドが生じる。初期の段階では、中毒性肝炎は原因となる化学物質を中止すれば通常は可逆的である。

4.4.4.3 自己免疫性肝炎。この型の肝炎は、肝組織に存在する自己抗原に対する免疫反応によって引き起こされる。通常、複数の自己抗原が関与しており、それらの自己抗原に対する抗体が血液中に認められる。問題となっている自己抗原のほとんどは、肝臓だけでなく他の組織にも存在する。しかしながら、本疾患は典型的には肝臓のみを侵す疾患であり、遺伝的または外因性の何らかの付加的因子が関与していると考えられる。

真の自己免疫性肝炎の特徴は臨床経過が長引くことであるが、これは、排除される可能性のあるウイルスや中止される可能性のある薬剤によって炎症が引き起こされることがないためであり、この疾患は長引いて再発する傾向がある。

4.4.4.4 ウイルスおよび中毒性肝炎における自己免疫。理論的には上記の肝炎の型は原因に従ってきちんと分類できるが、実際にはかなりの重複がある。このことは、C 型肝炎ウイルス(HCV)の発見直後に発表されたいくつかの研究によってよく示されている:過去に自己免疫性肝炎と診断されていた患者のうちかなりの割合の人に HCV が感染していることが判明し、多くの症例で HCV が原因と考えられていた[151-153]。

感染性病原体がどのようにして組織損傷と交差反応抗原を介して自己免疫疾患を促進するかについてはすでに述べた(3.4.2 項)。ウイルス性肝炎では必ず組織損傷が生じる。前述したように、中毒性肝炎は反応性の薬物分解中間体によって引き起こされ、これもまた血球や組織に損傷を与える。さらに、そのような中間産物は自己抗原に付着することがあり、それによって自己抗原は免疫系に対して非自己のように見えるように変化し、作られる。これにより化学的に変化した抗原に対する免疫応答が誘導されるが、その免疫応答は修飾されていない自己抗原前駆体にも及ぶ

ことがある。したがって、ウイルス性および中毒性肝炎の多くの症例では、ある種の自己抗体も存在する;しかし、これらは観察された炎症反応の原因ではなく結果と考えられる。

したがって、自己抗体を検出するだけでは、真の自己免疫性肝炎をウイルス性肝炎や薬剤性肝炎と確実に鑑別することはできない。さらに、肝細胞に対する免疫攻撃は、それが自己抗原によって引き起こされるか、修飾された自己抗原によって引き起こされるか、または純粋な非自己抗原によって引き起こされるかにかかわらず、同様の病理組織学的作用をもたらす。

4.4.5 mRNA ワクチンは肝臓にどのような影響を及ぼすと考えられるか? 第 5 章では、mRNA ワクチンが筋肉内注射された後、どのように体内に分布するかについて論じる。ここでは、全ての臓器の中で、注射部位のみを除いて、組織の単位重量当たりのワクチン粒子の蓄積量が最も多いのは肝臓であることを簡単に述べておく。このような高い組織中濃度では、ワクチンナノ粒子に含まれる合成カチオン性脂質が細胞および組織にいくらかの損傷を引き起こす可能性が高い。肝細胞の損傷は、Pfizer 社[60,p.55]と Moderna 社[154,p.49]の動物試験で実際に観察されており、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)[60]の報告によると、Pfizer 社の専門家は、この損傷の原因は明らかに同社独自の未試験のカチオン性脂質であるとしている。

前述したように、効果的な免疫応答を引き起こすには、非特異的な「危険」シグナルと特異的な抗原の両方が必要である(2.2.2.1 節参照)。陽イオン脂質の細胞毒性作用は非特異的なシグナルをもたらす可能性がある[85]。mRNA がスパイクタンパク質に翻訳されれば、もちろん効果的な標的抗原となる。これら 2 つの刺激により、肝細胞を攻撃する活発な免疫反応の準備が整う。続いて起こる炎症は組織損傷を増幅し、自己抗原に対する二次免疫応答、すなわち自己免疫を促進する。したがって、少なくとも一部の臨床症例では自己抗体が存在することが予想される。

これは罹病期間の問題を残している。製造業者と規制当局がワクチン mRNA の発現が数日間しか持続しないと保証したことは、過度に楽観的な見方であったが(3.2 節参照)、実際には発現は一過性であるはずである。そのため、原因薬剤を中止すると軽減する中毒性肝炎の場合と同様に、mRNA の発現量が減少するにつれて、ワクチンによる炎症反応も減弱するはずである。さらに、中毒性肝炎の場合と同様に、コルチコステロイドによる免疫抑制療法に反応することが予想されるほか、ワクチン誘発性脳炎や肺炎の報告例(前述参照)にも反応することが予想される。

4.4.6 ワクチン接種後の肝炎におけるワクチン mRNA およびその発現に関するエビデンス。 ワクチン接種後の肝炎について公表された症例報告の数はかなり多いが、これらの研究のほとんどでは、発症機序を推測できるほど詳細な分子レベルの情報は得られていない。この点では 2 つの症例報告が際立っている。最初に Martin-Navarro ら[155]が発表した論文では、*in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて肝生検検体からワクチン mRNA を検出する方法が記載されている。この mRNA は、検査した組織検体全体にわたって豊富に認められる。この研究では、検出された RNA からスパイクタンパク質への翻訳を測定する試みは行われなかった。

2 つ目の研究[156]では、1 つ目の研究の続きとして、スパイクタンパク質が肝細胞に発現していることが示されたが、間接的で興味深い展開がみられた:この研究では、スパイクそのものではなく、このタンパク質に特異的な細胞傷害性 T リンパ球(CTL)が肝組織に存在することが示された;より正確には、スパイクタンパク質の細胞内断片化によって生じる特定の小ペプチドに特異的な

CTLが肝組織に存在することが示された(2.2.2.2 節参照)。著者らはまた、免疫組織化学検査によって完全なスパイクタンパク質の存在を検出しようと試みたが、結果は陰性であった。正式には公表されていないが、同様の知見が Burkhardt 教授による以前の発表でも共有されており、同教授は肝細胞内にスパイクの発現を示す弱い陽性シグナルを観察していた。これらの知見を総合すると、肝細胞は完全なスパイクタンパク質を高レベルでは発現しないが、発現される量の断片は特異的 CTL を誘引し活性化するのに十分であることが示唆される。したがって、本書で提示した mRNA ワクチンによる vaccineinduced 免疫系の細胞損傷および組織損傷の重要な機序は、この証拠によって支持される。

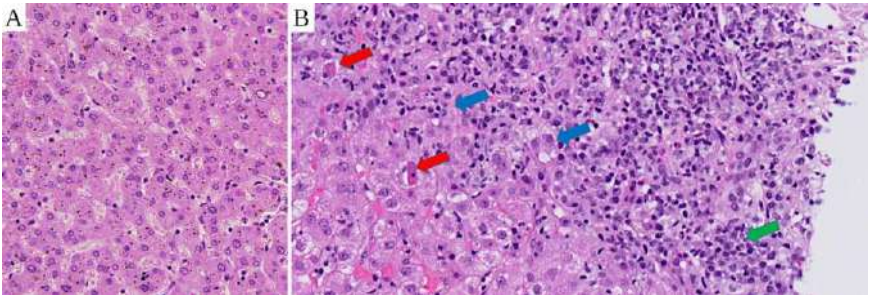


図 4.11 mRNA ワクチン接種後の自己免疫様肝炎 A:正常肝組織の切片、参照用([97]より改変)B:ワクチン誘発性肝炎。右上の近くにはリンパ球と形質細胞が豊富にみられる。赤矢印:細胞死(アポトーシス)を起こしている肝細胞。緑矢印:形質細胞(例)。青矢印:肝細胞ロゼット(炎症の形態学的マーカー)。画像は Vuille-Lessard ら [157]より改変。

4.4.7 mRNA ワクチンによる肝炎の臨床症例報告。COVID-19 ワクチン接種後の肝炎に関する症例報告は非常に多く、そのような症例のレビューについては、[158-161]を参照のこと。これらの報告の多くは病理組織学的所見を示しているが、全体的にはかなり規則的で類似している。浸潤炎症細胞には、リンパ球、形質細胞、およびときに好酸球が含まれる。浸潤は通常、腸から肝臓へ血液を送る門脈の分枝周辺に集中する。代表的な例を図 4.11 に示す。

ほとんどの報告はその所見を「自己免疫性肝炎」と決めつけるが、これらの症例の多くでは自己抗体の証拠はほとんどまたは全くなく、それなしではこの診断は成立しない。例えば Izagirre ら [160]は、ある病院で 5 例の症例を報告しているが、自己抗体が全く検出されたのはそのうちの 1 例のみであった。Fimiano ら [162]は、SARSCoV-2 に対する抗体価が非常に高かったが、サイログロブリン(肝臓ではなく甲状腺にのみ存在するタンパク)以外の自己抗体は検出されなかった 1 症例を報告している。その仮診断は自己免疫肝炎であり、おそらく薬物誘発性であるが、最も可能性の高い原因は自己免疫ではなく、肝細胞に発現しているスパイク蛋白に対する免疫攻撃である。我々は、反対の証拠がない限り、この説明は自己抗体陰性肝炎の他のほとんどの症例にも同様に適用され、おそらく狭い範囲の自己抗体しか示さない多くの症例にも適用されると仮定する。

Efe ら [163]は、複数の臨床施設で発生した COVID-19 ワクチン接種後の肝炎 87 症例の概要を報告した。このうち 34 人は自己抗体を全く示さなかった。これらの症例の臨床経過は自己免疫

の証拠がある症例よりも幾分穏やかであったが、それ以外の点では臨床的および病理学的所見のスペクトラムは類似していた。著者らは良好なコルチコステロイドへの反応治療と良好な長期アウトカムを見出しており、これは他の報告でも一般的な傾向である。Efe らが報告した症例のほとんどは mRNA ワクチンが原因であったが、その 23%は AstraZeneca 社が製造したアデノウイルススペースのワクチンによるものであったことにも言及しておく必要がある。

病原性機序に関する議論は一般に曖昧なままであるが、ほとんどの報告では、自己抗体を示す症例であっても、ワクチン接種との関連が認められている。繰り返し注射した後に肝炎の発作が再発することから、ワクチンとの因果関係が裏付けられる場合もある;例えば、[156,164,165]を参照のこと。したがって、要約すると、vaccineinduced の肝疾患に関する入手可能な症例報告から得られたエビデンスは、前述の予測と密接に一致しており、その予測は、mRNA ワクチンの一般に認められた作用機序と、既知の肝細胞への強力な蓄積から得られたものである。

4.4.8 腎疾患。図 4.6 に IgA 腎症の例を示したが、これは糸球体腎炎の一形態であり、自己免疫によって引き起こされる腎糸球体を中心とする炎症である。腎臓の炎症の 2 番目の主要な形態は間質性腎炎であり、Tan ら[166]は AstraZeneca 社のアデノウイルスワクチンの接種後に発生した症例を、Mira ら[167]は Pfizer 社のワクチンに関連して発生したもう 1 つの症例を報告している。

Fenoglio ら[168]は、COVID-19 ワクチン接種後に生検で糸球体腎炎、間質性腎炎、その他の腎症が確認された 17 症例を報告した。このうち 13 例は mRNA ワクチンを投与されていた患者に発生した。この研究では、腎疾患に関する他の多くの症例報告への参照も提供されている。

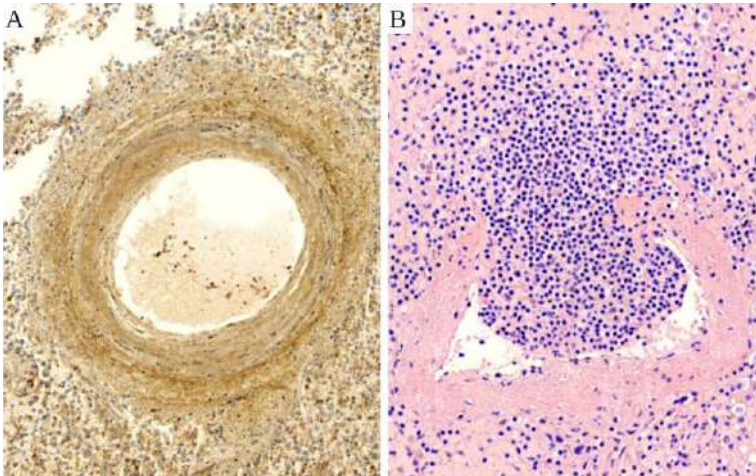


図 4.12 脾臓のワクチン誘発性血管炎脾動脈の横断面。A:スパイクタンパク質の免疫組織化学染色強い発現が観察され、血管壁の同心円状の層の間でいくつかの変動があり、それによって"タマネギの皮"のパターンを形成する。強い発現は周囲のリンパ組織でも観察される。B:HE 染色。大きなリンパ球浸潤が動脈壁を突き破り、内腔を閉塞しているのがみられる。

Schaubslugerらは、別の臨床センターで発生した6症例をまとめて報告した[169]。個々の病院から報告されたこのような大規模症例集積研究では、ワクチン接種後の腎疾患がまれではないことが示唆されている。

4.4.9 脾臓への浸潤。本稿執筆時点で、PubMedに掲載されているワクチン接種後の脾梗塞に関する症例報告は1例のみであり[170]、脾臓摘出を必要とした重度の溶血性貧血または血小板減少が数例報告されているが、脾臓そのものの炎症性疾患に関する報告はない。しかし、Burkhardt教授は、脾臓に同様の非常に顕著な血管炎がみられた症例をいくつか発見しており、そのうちの1例を図4.12に示した。したがって、脾臓が十分に詳細に検査されたワクチン関連死の剖検がどれだけあったかという疑問が生じる。

4.4.10 皮膚症状。COVID-19 mRNA ワクチンの接種後には、様々な皮膚障害が報告されている。Kroupouzouら[171]は、臨床観察について包括的なレビューを行っているが、病理組織学的データは示されていない。病理組織学的検査を行った研究では、血管炎の異型がいくつか認められたが[122,172]、皮膚の最上層である表皮と、皮膚を支持する結合組織層である真皮への炎症性浸潤も認められた[173-175]。

いくつかの報告で類天疱瘡の症例が報告されている[171,176]。類天疱瘡は、表皮を真皮に固定する重要な蛋白に対する自己免疫反応であり、蛋白が破壊されると水疱が出現する。類天疱瘡はしばしば薬物によって引き起こされ、中毒性肝炎に関連して前述したように(4.4.4.2節参照)、おそらくは反応性の薬物代謝物と問題の自己抗原との反応を介して引き起こされる。

報告された皮膚症状のほとんどは一過性で重度ではなかったが、それでも診断上の注意を払う価値はある。生検は皮膚から最小限のリスクとわずかな努力で得ることができる。このような検体から免疫組織化学法によりスパイクタンパク質の発現を検出したり、従来の染色法により血管炎を検出したりすることは、ワクチンによって悪影響を受ける可能性のある他の臓器に関する診断上の考慮事項に影響を及ぼすはずである。例えば、皮膚は通常、全身性エリテマトーデス(SLE)に侵されるが、これは mRNA ワクチンやアデノウイルスベクターワクチンの注射後にも繰り返し観察されている[177-179]。SLEは一般的に糸球体腎炎を引き起こすが、腎臓以外の臓器も侵すことがある。

4.4.11 その他の臓器。上記以外の臓器の病理組織学的報告は比較的まれである。これはこれらの臓器が頻繁に侵されないことを意味するわけではない;例えば、Cheeら[180]は、ある診療所で12例のバセドウ病を報告しているが、いずれも mRNA ワクチンを投与された患者に発生したものであった。同様に、Caron[87]も甲状腺疾患に関する相当数の症例報告を再検討した。

5.mRNA ワクチンの薬物動態と脂質毒性

これまでの章では、mRNA ワクチンが疾患を誘発する免疫学的機序に焦点を当ててきた。これらの機序は臓器が異なっても本質的には同じである;血管が顕著に侵されるため、疾患はどの臓器にも起こりうることは明らかである。しかしながら、ワクチンの毒性をよりよく理解するためには、ワクチン粒子が最も高濃度に蓄積する体内の部位と、その部位にどのくらいの期間とどまるかを考慮することが重要である。この種の問題は薬物動態の主題であり、本章ではこれについて考察する。さらに、mRNA の発現以外の要因から生じる mRNA ワクチンの毒性の別の機序についても検討する。

mRNA ワクチンの薬物動態とその化学的毒性は、いずれも脂質ナノ粒子の特性と密接に関連している。したがって、ここから調査を開始する。

5.1 脂質ナノ粒子の構造と機能

mRNA ワクチン脂質ナノ粒子の組成を図 5.1 に示す。このような粒子は 4 つの異なる脂質成分、すなわち 2 つの天然脂質成分(コレステロールとホスファチジルコリン)と 2 つの合成脂質成分を含んでいる(図 5.2 参照)。最も存在量の少ない脂質は合成脂質であり、水溶性ポリマーであるポリエチレングリコール(PEG)と結合して粒子表面を修飾している。他の 3 種の脂質は粒子内部に存在する。コレステロールとホスファチジルコリンは粒子を安定化させるのに役立つ。もう 1 つの合成脂質はイオン性であり、これは 2 つの電荷状態で存在できることを意味する。細胞外腔や細胞質に広く存在する中性に近い pH では、ほとんど電荷をもたない。一方、酸性環境下では、これらの脂質分子は水素イオン(H⁺)と結合し、正に帯電する。それらの相互の静電的反発により脂質ナノ粒子が崩壊し、mRNA が細胞内に放出される(後述参照)。

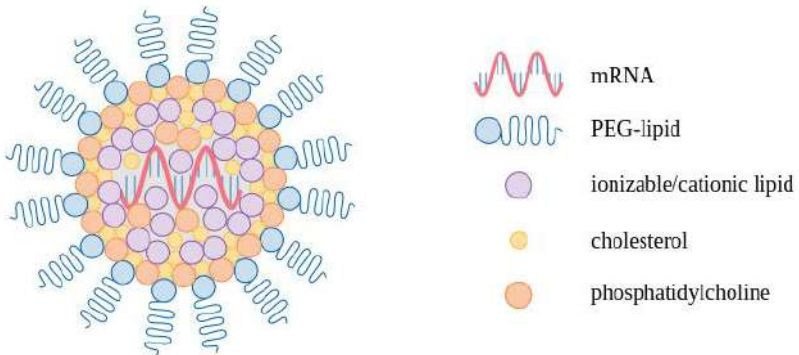


図 5.1 mRNA 脂質ナノ粒子の構造粒子の表面は、親水性(水溶性)ポリマーであるポリエチレングリコール(PEG)に結合した合成脂質で覆われている。負に帯電した mRNA は主に第 2 の合成脂質と相互作用し、第 2 の

合成脂質はプロトン化されると(すなわち H⁺イオンに結合すると)正電荷を帯びる。コレステロールとホスファチジルコリンは天然に存在する脂質で、安定性のために添加される。¹¹

5.1.1 生体分子のコロナ。ワクチン用脂質ナノ粒子の重要な特徴の 1 つは、「生体分子コロナ (biomolecular corona)」の形成であり、これは体内に存在するタンパク質の一部で構成されている[181]。この過程は、最初に粒子の表面を覆う PEG 結合合成脂質分子によって促進される。この脂質種は他の脂質種よりも水溶性が高く、粒子から分離することができ、これによりより疎水性の脂質、すなわちより「脂性」または撥水性の脂質のパッチが露出する。このような疎水性のパッチには、表面に疎水性の特徴をもつタンパク質分子が引き寄せられる(図 5.3)。

この状況に自然に適合するのがアポリポタンパク質である。これらの蛋白分子は正常では身体自身の脂質輸送粒子であるリポ蛋白の表面にみられる(図 5.4A)。しかし、アルブミン、抗体、補体 C3 因子などの他の血漿蛋白も人工リポソームや脂質ナノ粒子の表面に見出されている[181]。

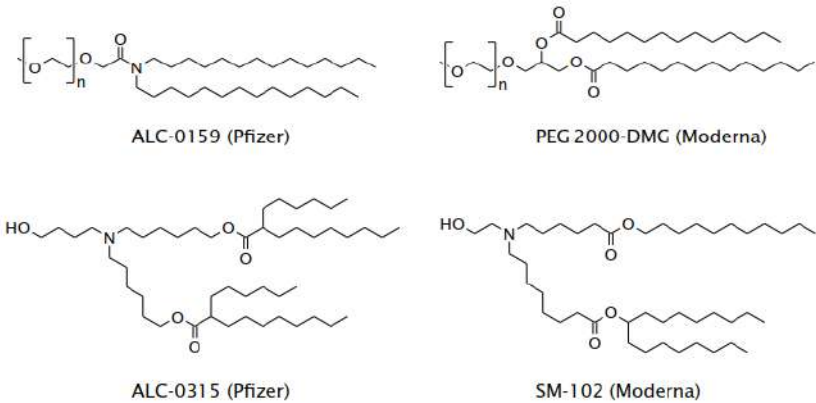


図 5.2 Pfizer 社と Moderna 社の COVID-19 ワクチンに含まれる合成脂質の分子構造印のついていない隅は水素で飽和された炭素原子を示している;水素で飽和された炭素原子の数が多いために、これらの分子は「油っぽい」性質をもつ。上:PEG 化脂質。PEG は親水性のエチレングリコールポリマー部分からなる。そのような部分の一つを括弧内に示す;文字 n は約 45 個のそのような単位の繰り返しを示す。下:陽イオン性脂質窒素(N)原子は水素イオン(H⁺)と結合することができ、それによって正電荷を獲得する。

アポリポタンパク質や血漿蛋白のワクチン脂質ナノ粒子への吸着は単なる興味の対象ではない。アポリポ蛋白の生理学的機能はリポ蛋白粒子の「アドレスタグ」として働くことである-アポリポ蛋白の細胞内への輸送や、血管内皮などの細胞関門の通過を指示する。したがって、ワクチンの脂質ナノ粒子がこのようなアドレスタグに結合すると、それらは体内の天然リポタンパクとほぼ同様に認識され、輸送される。

5.1.2 受容体を介したリポ蛋白のエンドサイトーシスとトランスサイトーシス。天然リポ蛋白の目的は、組織や細胞に脂肪やコレステロールを供給することである。脂肪やコレステロールを必要

¹¹ 脂質粒子内の負に帯電した mRNA と直接相互作用するイオン性脂質分子は、中性 pH においても正に帯電している可能性が最も高い。

とする細胞は、受容体を介したエンドサイトーシスによってこれらのリポ蛋白粒子を取り込み、完全に分解する(図 5.4B)。脂肪とコレステロールは細胞の必要に応じて利用される;アポリポタンパク質はアミノ酸に分解され、新しいタンパク質の合成に再利用できる。

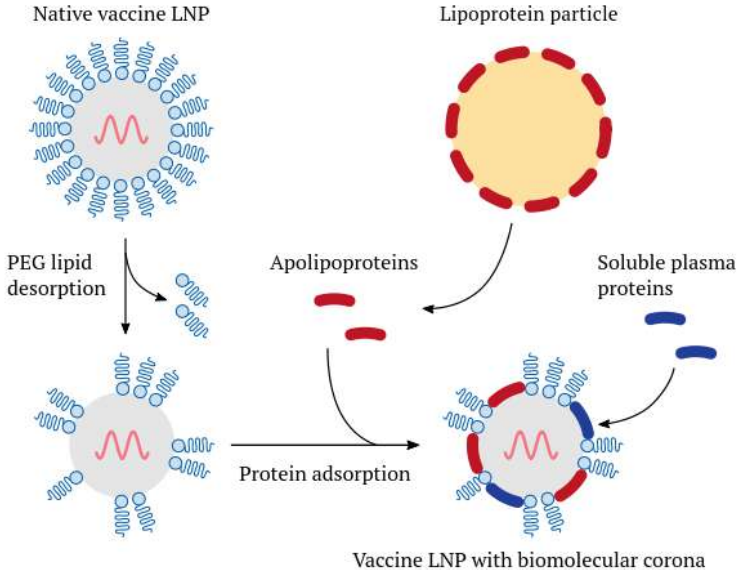


図 5.3 ワクチン脂質ナノ粒子がどのようにして"生体分子コロナ"を獲得するか表面に位置する PEG 脂質は粒子から脱着する。これにより他の種類の脂質が露出し、血漿中にみられる様々な蛋白と結合する。これらの中で突出しているのがアポリポタンパク質であり、正常では身体自身の脂質輸送粒子であるリポタンパク質と結合している。

図 5.4 はまた、エンドサイトーシスによって取り込まれた粒子がエクソサイトーシスによって再び放出される場合もあることを示している。もしエンド細胞増多症とエクソサイトーシスが赤血球の反対側で起これば、その作用はトランスサイトーシスである。これは、リポ蛋白粒子が血管内皮細胞を通過し、組織や臓器の循環系と血管外コンパートメントとの間を移動する機序である。この現象は毛細血管に限らず動脈にもみられるようである[182-184]。

5.1.3 脂質ナノ粒子による血管バリアの通過。同様の挙動は、表面にアポリポタンパク質を有するナノ粒子でも観察される。Kucharz ら[185]は、ナノ粒子が脳内の血管壁を通過して脳内に到達することを報告した。¹²この研究では、最大の転座は毛細血管や動脈ではなく、細静脈、すなわち小さな静脈で検出された。同様に、Hartl ら[186]は、ある特定のアポリポタンパク(ApoE)に表面が共有結合したポリマーナノ粒子も、循環系から脳組織へ移行できることを報告した。

¹² Kucharz らはアポリポタンパク質の働きを実証しなかったが、使用された粒子は in vivo で生体分子のコロナ形成を誘導する組成のものであった。

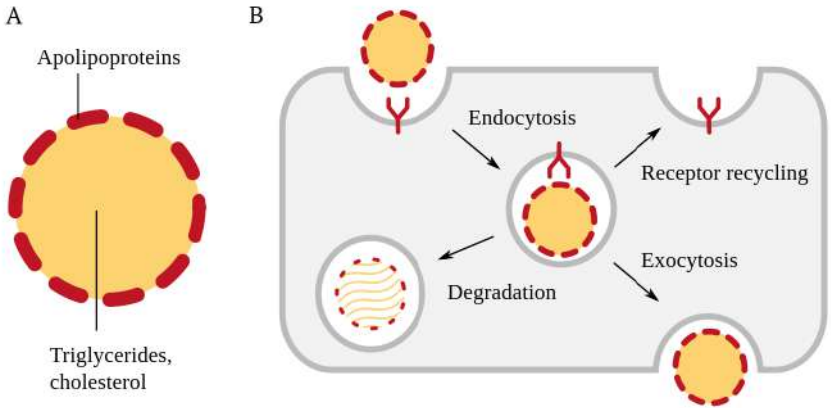


図 5.4 受容体を介したリポ蛋白のエンドサイトーシス A:リポ蛋白粒子の構造核は脂肪滴で、トリアシルグリセロール、コレステロール、その他の脂質を様々な割合で含んでいる。表面は様々なアポリポ蛋白で修飾されている。B:アポリポタンパク質は細胞表面の受容体分子によって認識される。この認識により細胞は粒子を取り込んで摂取し、それが分解されるか、あるいはエクソサイトーシスによって再び放出される。

Kucharz らや Hartl らによって報告された観察結果は、脳の血管が一般に他の臓器の血管よりも溶質や粒子に対する許容性が低いことを考えると、かなり注目に値する。血管から脳組織への物質輸送を制限する解剖学および生化学的特徴は、まとめて血液脳関門と呼ばれている [187,188]。血液脳関門を通過する薬物の輸送は、*in vivo* での脂質ナノ粒子の挙動に関する膨大な実験的研究の焦点となっているが、このような粒子の他の器官の組織への輸送はあまり注目されていない。しかし、その逆の証拠がない限り、体内の他のほとんどの器官内では、そのような粒子の血管関門を通過する輸送は、少なくとも脳内と同程度に容易であると仮定することができる。これには、母体と胎盤内の胎児循環との間の障壁も非常によく含まれるが、この問題はまだ実験的に適切に扱われていない。

5.1.4 mRNA の細胞内への放出。ワクチン脂質ナノ粒子の生体分子コロナは受容体を介した細胞への取り込みを促進するが、これだけでは、ナノ粒子内に含まれる mRNA 分子の放出と発現が成功することが保証されるわけではない。

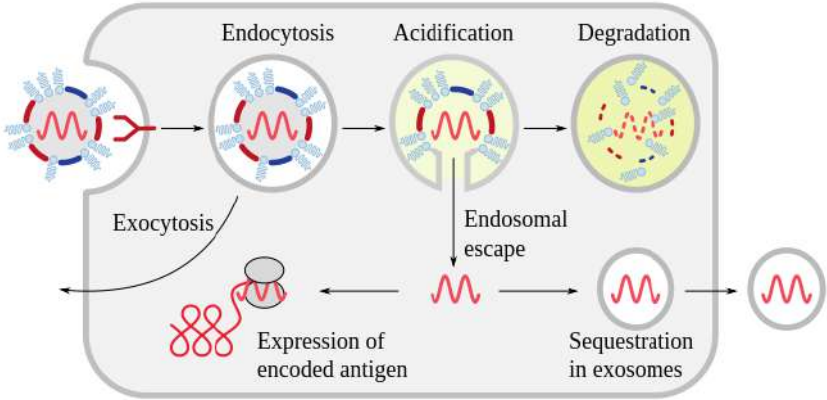


図 5.5 mRNA ワクチン粒子の細胞内運命細胞に取り込まれたワクチン粒子は、エクソサイトーシスによって再び放出されることもあれば、エンドソームに閉じ込められたまま完全に分解されることもある;どちらの過程も、エンドソームから細胞質への完全な mRNA の放出と競合する。漏れ出した mRNA 分子はそのまま蛋白質抗原の発現を誘導することもあれば、エクソソームに詰め込まれて細胞から放出されることもある。そのようなエンドソームは他の細胞に取り込まれ、次に抗原を発現することがある。

Schlich ら[189]は、いくつかの実験的研究をレビューし、すべての mRNA 分子のうち、わずかな割合の mRNA のみがエンドソームから脱出してタンパク質に翻訳されることを示した。これらの知見は、COVID-19 mRNA ワクチンに使用されたものと組成は類似しているが同一ではない脂質ナノ粒子に関するものである。

ワクチン mRNA の様々な異なる運命を図 5.5 に示す。最初に mRNA を包んでいた区画(エンドソーム)からの mRNA の脱出は、酸性化によって引き起こされる。胃粘膜内のある種の細胞が酸を胃に送り込むのとほとんど同じように、この細胞は酸をエンドソームに送り込む。酸の水素イオンは次に脂質ナノ粒子のイオン化可能な脂質分子に結合し、それによって正電荷をもつようになる。これにより、これらの脂質は分散してエンドソームを包んでいる脂質膜と混ざり合い、mRNA の細胞質への逃避経路が形成される(図 5.6)。一方、酸はエンドソーム内の脂質と mRNA の両方の分解も促進する;分解は放出と競合する。

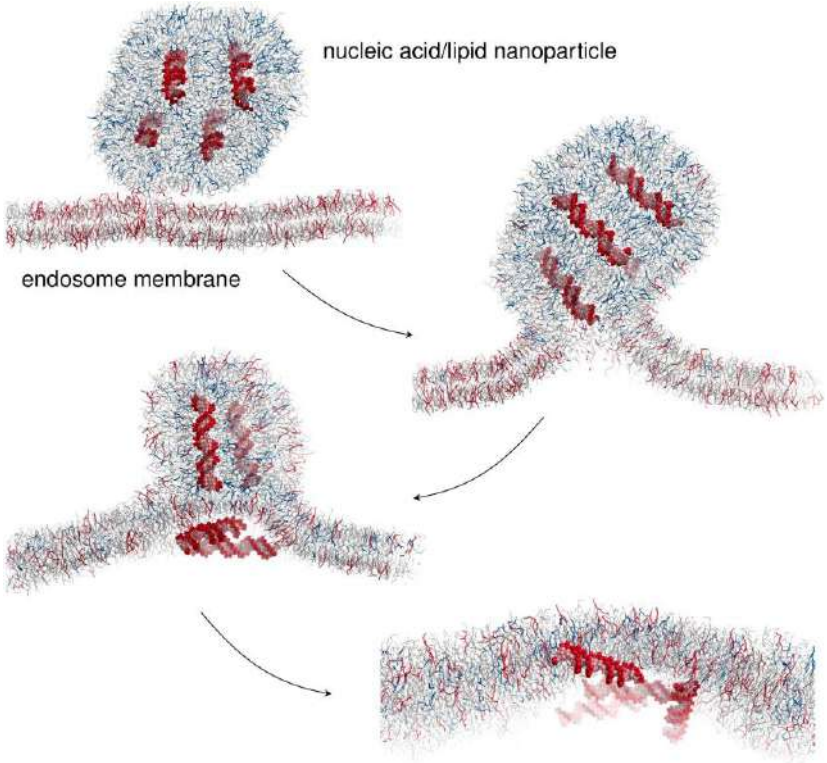


図 5.6 脂質分子間の静電気力によって駆動される DNA/脂質ナノ粒子とエンドソーム膜との融合(コンピュータシミュレーション)LNP 上の正に荷電した脂質(青)は互いに反発するが、エンドソーム膜の負に荷電した脂質(赤)に引きつけられる。LNP が膜と融合すると、らせん状の核酸分子(赤)が細胞質に放出される。Bart Bruininks[190]が親切にも提供してくれた座標から Pymol を用いて作成した。

たとえエンドソームから無傷で脱出できた mRNA 分子であっても、エクソソームに詰め込まれて細胞から放出されることで迂回される可能性がある。これは mRNA が細胞内で翻訳される前または後に起こる可能性があり、さらにエクソソームは他の細胞と結合して mRNA をそれらの細胞に送達する可能性がある。したがって、エクソソームは、LNP の脂質が分散、分解、または排泄された後でも、mRNA の体内での持続と拡散を促進する可能性があり、COVID-19 mRNA ワクチンの接種を受けた人で観察されたスパイクタンパク質の長期的な発現に重要な役割を果たしている可能性がある。¹³

¹³すでに述べたように、mRNA 中のウリジンがメチルシュドウリジンに置換されると、タンパク質の発現レベルが大幅に増加する(2.8.3.2 節参照)。このことは一般に分解に対する抵抗性という観点から説明されるが、観察された遺伝子発現動態[56,57]からは、別の説明、すなわちメチルプソイドウリジン修飾 mRNA の方がエンドソームから細胞質へ効率よく逃れるということが示唆される。

5.2 mRNA ワクチンの薬物動態

先に考察した脂質ナノ粒子の特性は、その輸送とヒトの体内での運命に強い影響を及ぼす。

5.2.1 モデル mRNA ワクチンの臓器分布。すでに述べたように、ワクチンの脂質ナノ粒子の輸送は、細胞に脂肪やコレステロールを供給するリポタンパクの輸送に類似している可能性がある。全ての細胞はある程度のコレステロールを必要とし、ほとんどの細胞型は脂肪を燃焼できる。それにもかかわらず、取り込まれて代謝回転されるリポ蛋白質の量は、様々な臓器の細胞間で大きく異なる。以下の臓器は特に大量に摂取する:

1. 肝臓:リポ蛋白代謝の中心的役割を担っている。体内の全リポ蛋白の大部分を合成し、過剰なリポ蛋白粒子を再利用する。
2. ステロイドホルモンを産生する内分泌腺。そのような腺は、ホルモン合成の前駆体としてコレステロールを利用する。具体的には精巣、卵巣、副腎などがある。
3. 胎盤胎児への栄養供給と、妊娠を維持するために必要なプロゲステロンホルモンの自己産生の両方のためにリポ蛋白を必要とする。
4. 授乳中の乳腺脂肪およびコレステロールをリポタンパクから獲得し、母乳中に放出するためにそれらを再包装する。

このことを念頭に置けば、mRNA ワクチンの体内分布に関する観察結果の一部を理解することができる。この問題に関して入手可能なデータはかなり少ないが、Pfizer 社が実施し各国の保健当局に提出された関連する動物試験が 1 件ある。¹⁴この研究では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクではなく、ルシフェラーゼという蛋白分解酵素をコードしたモデル mRNA ワクチンをラットに筋肉内注射した。このワクチンの体内での動きを追跡するために、脂質ナノ粒子に含まれるコレステロールが放射性にされていた。注射後の様々な時点で動物を殺処分し、この放射能を測定することにより血漿中および各臓器内のワクチン量を求めた。

図 5.7 はこの研究から得られた最も重要な知見をまとめたものである。注射の 15 分後という早期に、ワクチンが血流中に検出される。血中濃度は最初の 2 時間は上昇し、その後低下する。同時に、ワクチンは様々な臓器に蓄積する。ほとんどの臓器では、この蓄積量は注射後 48 時間で最高値に達することに我々は注目しており、これも最新のデータポイントである。したがって、測定をさらに数日間続けた場合にどの程度まで蓄積量が増加したかは不明である。

組織中の濃度が最も高い臓器の中で、肝臓、副腎、卵巣はリポ蛋白の代謝回転が速い臓器であることが知られている。精巣への蓄積は著しく低いが、その理由の 1 つとして、精巣のホルモン産生細胞であるライディッヒ細胞が精巣組織に占める割合が低いことが考えられる。

一方、脾臓の組織中濃度が高いことは、この器官がリポ蛋白代謝において重要な役割を果たしていることから容易に説明できない。アポリタンパク質以外の LNP 生体分子コロナの要素がこの観察の原因である可能性が最も高い。脾臓組織は、マクロファージとリンパ球の両方を含む免疫細胞が非常に豊富である。これらの細胞の多くは、抗体や補体の蛋白に対するレセプターをもっている。これらのレセプターは、免疫細胞がこれらの抗体や補体因子が結合した抗原性蛋

¹⁴その後、日本とオーストラリアの規制当局がこれらのデータの一部を公表したが[191-193]、FDA と EMA は公表しなかったが、Pfizer 社のワクチンに関する評価報告書[59,60]からは、両社もこの研究結果を確認していたことが明らかである。

白、ウイルス粒子または微生物細胞を摂取することを可能にする。抗体と補体因子が実際に LNP に結合する可能性があることはすでに前述したが、これはこの解釈と一致する。

このワクチンに関する EMA の報告書[58]によると、Moderna 社はモデルワクチンの動物データも提出したという[58]。このモデルワクチンには、SARS-CoV-2 とは無関係の抗原をコードする 6 種類の mRNA が含まれていた。この研究では、脂質ではなく mRNA のレベルが測定された。

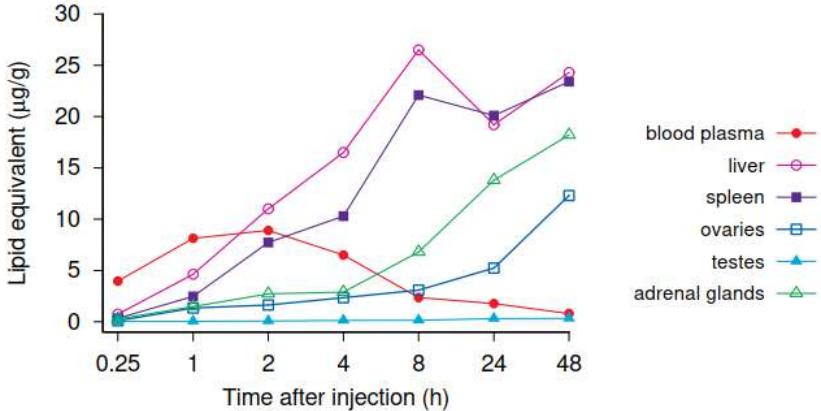


図 5.7 Pfizer 社/BiOnTech 社製ワクチンと同じ脂質組成を有するモデル mRNA ワクチンのラットにおける臓器分布図は[191]の表 2.6.5.5B から作成した。血漿値は注射直後に上昇し、様々な臓器にワクチンが蓄積するにつれて低下する。このワクチンは、放射性物質で標識されたコレステロール誘導体(非標識コレステロールはワクチン脂質ナノ粒子の標準成分である)を用いて測定された。データは、組織 1 g または血漿 1 mL 当たりのワクチン脂質のマイクログラム単位でのワクチン含有量を示している。肝臓、脾臓、副腎、卵巣で高濃度であることに注目すること。

Moderna の研究結果は報告書では不完全にしか記載されていないが、47 ページには以下のように記載されている。

脾臓と眼で mRNA 濃度の上昇(血漿中濃度と比較して)が認められ、腎臓を除くすべての検査組織で mRNA 濃度の低下が認められた。この研究には心臓、肺、精巣および脳組織も含まれていた。この研究では mRNA-1647 の肝臓への分布も明らかであり、肝臓が LNP の一般的な標的器官であるとする文献報告と一致している。

脾臓および肝臓で認められた蓄積は、Pfizer 社の試験と一致している。卵巣と副腎については特に言及されていないが、これらの組織では Moderna のモデルワクチンが Pfizer のモデルワクチンと同程度に蓄積されなかったことが示唆されている。

特定の臓器における組織中濃度にかかわらず、少なくとも血管とその内皮は、あらゆる臓器においてワクチン粒子に曝露されることに留意すべきである。したがって、血管炎および血栓症が全ての臓器で発生する可能性がいくらかある。

その他の組織特異的な病理は、高レベルの蓄積がみられる臓器に焦点を当てることが期待される。しかし、後述するように、これらの動物試験で得られた知見は、実際の mRNA ワクチンの分布を完全に説明するものではない可能性が高い。

5.2.2 モデルワクチンの臓器分布と病理組織学的所見との相関。いずれのモデルにおいても mRNA ワクチンの蓄積が最も高い臓器の中で、病理組織学的手法を用いて広範な研究が行われているのは肝臓のみである。4.4.7 節で見てきたように、文献には vaccine-induced 肝炎ウイルスの症例報告が数多く含まれている。Burkhardt 教授は脾臓が侵された症例をいくつか報告しているが(4.4.9 節参照)、卵巣と副腎のどちらも詳細には調べられていないようである。ワクチン関連の流産または死産の症例における胎盤に関する病理組織学的症例報告は、これまでの文献からも見当たらない。

一方で、Pfizer 社と Moderna 社の動物実験では、心筋(4.4.1 項参照)と脳(4.4.3 項参照)に比較的低度ないし中等度のモデルワクチンしか蓄積されなかったにもかかわらず、これらの臓器で炎症とワクチン誘導性のスパイクタンパク質発現の証拠が認められている。観察された炎症は脳に関して特に顕著であり、脳は血液脳関門によって保護されていると考えられる。ここでは、次の 2 つの重要な点に注意する必要がある。

1. 脳組織が炎症に侵されると、血液脳関門が破綻する。したがって、mRNA ワクチンの初回注射によって誘発された脳内の血管炎は、血液脳関門を軟化させ、その後の追加注射で送達されるワクチン粒子の侵入を容易にする可能性がある。したがって、最初の注射後だけでなく、1 回以上の反復注射後にもワクチンの臓器分布を調べることが重要であったと考えられる。しかし、これは Pfizer 社と Moderna 社の動物試験では行われなかった。
2. SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は、いくつかの研究で血液脳関門の完全性を損なうことが示されている[124,125,194,195]。スパイクタンパク質は他の部位で発現している可能性があるが、血流を介して脳に到達することから、ワクチン粒子の脳への透過を促進する可能性がある。対照的に、Pfizer 社のモデルワクチンはルシフェラーゼをコードしており、この点に関してはおそらく不活性である。Moderna 社のモデルワクチンはサイトメガロウイルスのいくつかのタンパク質をコードしているが、これらのタンパク質が血液脳関門の完全性に直接及ぼす影響については情報が無いようである。

これらの考察と病理組織学的所見および前述の 5.1.3 項で考察した実験的研究とを組み合わせると、mRNA ワクチンは、モデルワクチンに関する Pfizer 社および Moderna 社の非常に限られた動物試験が示すよりも、より広く効果的に配布されていることが強く示唆される。

5.2.3 消失の経時変化及び活性の持続時間。5.1.4 節で述べたように、ワクチンナノ粒子が細胞に取り込まれた後に mRNA が脂質から分離することがある。したがって、両成分の排泄は別に考える必要がある。

5.2.3.1 mRNA 消失の経時変化。Pfizer 社は、同社の COVID-19 ワクチンに含まれる mRNA の排除に関するデータや、モデル mRNA ワクチンに関するデータすら一切提供しなかったようである。著者らの動物試験[192]で得られた唯一の適切なデータは、このモデルワクチンにコードされているタンパク質であるホタルルシフェラーゼによって誘導される発光の測定結果である。報告によると、肝臓内の発光は注射後 2 日以内に消失したが、注射部位の筋肉組織では 9 日間をわ

たって検出可能な発光が認められた。このことは、mRNA 自体が同様の時間枠内に不活化されたことを示唆するが、証明するものではない。

EMA の報告書[58]に記載された Moderna 社のモデルワクチン研究の要約によると、mRNA レベルが半減するのに要する時間である消失半減期は、注射部位で 15 時間、脾臓で 63 時間とばらつきがあった。また、モデル mRNA の混合物は血漿中から速やかに消失し、半減期は約 3 時間であったと記載されている。

これらの知見は合成 mRNA が全体としてかなり迅速に排除されることを示唆しているが、これらの研究はいずれも COVID-19 ワクチンに導入された mRNA を使用したものではなく、さらには全ての研究が齧歯類で実施されたことを強調しておく必要がある。したがって、これらの結果を現在の一連の mRNA ワクチンとヒト患者への使用に直接適用することはできない。3.2 項で述べたように、COVID-19 ワクチンの mRNA は、接種から 60 日後にリンパ節から検出され[66]、30 日後には接種されなかった四肢の筋組織からも検出されている[67]。Fertig らは最近、注射を受けた患者の血漿検体中にワクチン mRNA が長期間持続することを報告した[196]。著者によると、全ての患者で注射後 15 日目の検査結果が依然として陽性であり、この時点が最も遅い時点であったと考えられる。同様に、Castruita ら[197]は、注射後 28 時間までの採血検体からワクチン mRNA を検出した。まとめると、ヒトを対象としたこれらの研究は、ワクチンの mRNA が Pfizer 社と Moderna 社の動物試験で示唆されるよりもはるかに長く持続する可能性があることを示している。

5.2.3.2 脂質消失の経時変化。Pfizer 社のワクチンには、ヒトの体内に自然に存在する 2 種類の脂質と 2 種類の合成脂質が含まれている(図 5.2 参照)が、ここでは合成脂質についてのみ考察する。Pfizer 社のデータ[192]によると、同社独自のカチオン性脂質(ALC-0315)を静脈内投与した場合、その 60%が肝臓に蓄積するとされている。そのレベルは注射後 2 週間経過しても著しく高いままであり、分解が非常に遅いことを示している(図 5.8)。PEG 修飾脂質(ALC-0159)は肝臓内にわずかに蓄積するが、これはおそらく循環血中の脂質ナノ粒子からこれらの粒子が肝臓に到達する前に放出されたことを反映している;この脂質は肝臓組織からもより速やかに除去される。

この報告では、いずれの脂質も尿中に検出されなかったとされている。しかし、PEG-脂質の半分は未変化の形で便中に排泄され、これは肝細胞によって胆汁中に分泌されたためである可能性が最も高い。対照的に、糞便中にはカチオン性脂質のわずか 1%しか検出されなかった。したがって、PEG 脂質の約半分と陽イオンの大部分が代謝分解を受ける可能性が最も高い。いくつかの脂質代謝物は *in vitro* 試験で実際に特性が明らかにされているが、*in vivo* 試験は実施されていないようである。

EMA の報告書[58]によると、Moderna 社は COVID-19 の mRNA ワクチンに含まれる 2 種類の合成脂質の除去に関するデータを提出しなかった。EMA の報告書では、Moderna 独自のカチオン性脂質である SM-102 の「類似構造類似体」に関する知見が簡潔に要約されており、動物実験では注射後 1 週間を超えてこの類似体が持続することは観察されなかったと記載されている。Moderna 社の PEG 結合脂質の構造式を考慮すると、かなり急速に分解されるようであるが、その証拠は示されていない。

EMA は脂質が体内に蓄積する可能性は低いと断言しているが、以下の点に注意する必要がある。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

1. 通常の医薬品開発と承認の基準では、提供される情報が全く不十分である。
2. 脂質の蓄積がないからといって、蓄積毒性がないということにはならない。これについては以下の 5.3.3.2 節で説明する。

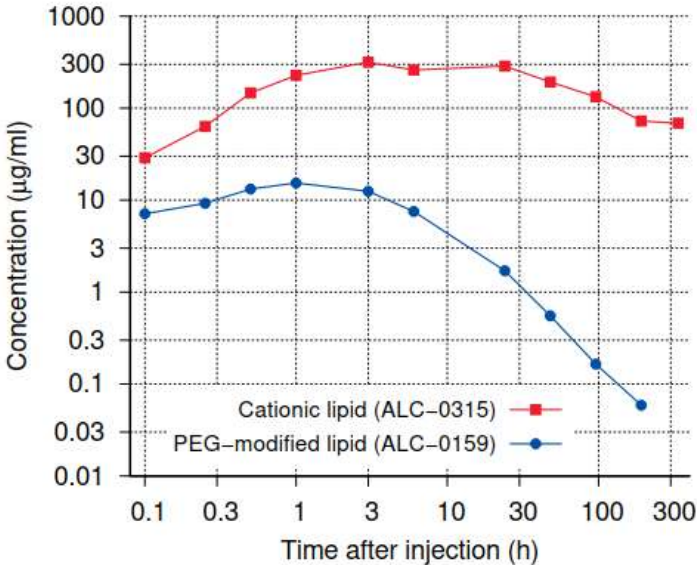


図 5.8 Pfizer 社製 COVID-19 ワクチンに含まれる 2 種類の合成脂質の静脈内投与後の肝組織中濃度の経時変化データは[192]から。X 軸と Y 軸はともに対数であることに注意すること。

5.2.4 偶発的な血管内注射。5.2.3.2 節で述べたように、実験動物に静脈注射すると、非常に多くのワクチンが肝臓に到達する。おそらく、他の内臓に対しても、筋肉内注射よりも静脈内投与の方がより多くの量のワクチンが投与されると考えられる。

ヒト患者に COVID-19 ワクチンを筋肉内投与した場合、意図したとおりに注射が奏効すれば、少なくとも最初のうちは、注射された物質の多くが実際に筋肉組織に残留することになる。しかし、看護師や医師なら誰でも知っているように、慎重に筋肉内注射を行っても、すなわち事前に吸引を行っても[198-200]、ボーラスがときに誤って血流中に直接投与されることがある。Middleton ら[201]は、3000 回以上のテストステロン注射のうち 1.5~2%で部分的または完全な血流への注射が行われたことを明らかにした。COVID-19 ワクチンはときにほとんど訓練を受けていない補助スタッフによって接種されることがあったことを考慮すると、接種率は COVID-19 ワクチンと同程度か、さらに高い可能性がある。そのような場合には、注射されたワクチンの大部分または全てが全身に分布することになる。

mRNA ワクチンによって引き起こされる心筋炎は、当然のことながら筋肉内注射よりも静脈内投与の方が重症化することが動物試験によって示されている[202]。同じことがヒトや他の臓器への損傷にも当てはまると考えなければならない。最も重度かつ急性のワクチンの有害作用の多くが、このような偶発的な静脈内注射に関連していた可能性は十分にある。

5.3 脂質ナノ粒子の毒性

ここでは再び 2 種類の合成脂質に限定して議論する。PEG 抱合脂質はこれら 2 つの脂質の中では量が少なく、記録されている害の唯一の機序は、これらの脂質に対するアレルギー反応である。対照的に、カチオン性脂質はワクチンの LNP に含まれる全脂質のほぼ半分を占めており、適応免疫系の「助け」がなくても直ちに毒性を発揮することができる。

5.3.1 PEG 抱合脂質によるアレルギー反応。 ポリエチレングリコール(PEG)抱合脂質が、化学反応性または細胞構造の物理的破壊を介して重大な毒性を引き起こすことは知られていない。しかし、血漿に PEG に対する抗体が含まれている人では、アレルギー反応を引き起こすことがある。このような抗体は mRNA ワクチンの初回注射に反応して生じた可能性があり、その後と同じ mRNA ワクチンまたは別のメサラジンを注射すると、アレルギーが臨床的に顕在化する可能性がある。しかし、mRNA ワクチンや他のペグ含有薬の注射を全く受けたことのない患者の血中からも抗ペグ抗体が検出されている[203]。このような患者では、PEG を含有する緩下剤または化粧品によって抗体が誘導された可能性があるが、他の化学物質との免疫学的交差反応も起こりうるようである。

PEG アレルギーは臨床的にアナフィラキシーとして発現する(すなわち、注射後すぐに急性に発症する)。それは皮膚にみみず腫れを引き起こし、一部の患者ではアナフィラキシーショック[204]、すなわち循環不全も引き起こす。これはミツパチやスズメバチの刺傷アレルギーに類似しており、毒が血流に直接運ばれた場合に最も危険である。mRNA ワクチンに反応したアナフィラキシーショックでは、誤って静脈注射をしてしまうこともある。

アナフィラキシーは、特異的な炎症メディエータであるヒスタミン、血小板凝集因子、およびロイコトリエンが炎症細胞(特に肥満細胞)から放出されることによって引き起こされる。この放出の最も直接的な誘因は、抗原特異的免疫グロブリン E(IgE)である。しかし、他の機序、特に、より一般的で豊富な IgG および IgM 抗体によって誘導される補体活性化が関与している可能性がある。PEG に対する IgG および IgM は、PEG アレルギーの臨床症例で確認されている[205]。このような症例で PEG 特異的 IgE も産生されるかどうかは、明らかにまだ決定されていない。

PEG 抱合された薬物に対する抗体の結合とそれに続く補体の活性化も、食細胞による循環からのこれらの薬物の除去を促進する[206]。mRNA ワクチンの場合には、このようにクリアランスが促進されると、コードされた抗原に対する免疫応答が修飾される可能性がある。

5.3.2 陽イオン脂質による炎症性シグナル伝達。 いくつかの実験的研究により、Pfizer 社および Moderna 社の COVID-19 ワクチンに使用されているものと同様の陽イオン性脂質が強い炎症反応を誘発することが示されている。関与する細胞内シグナル伝達経路のスペクトルは幅広く、脂質の種によって多少のばらつきがみられる(Lonez ら[207])。Ndeupen らによる最近の研究[85]では、RNA の有無にかかわらず、合成ナノ粒子に対する強い炎症反応が示された。この研究で使用されたカチオン性脂質は独自に開発されたものであり、その化学構造は特定されなかったが、COVID-19 ワクチンに使用された 2 つのカチオン性脂質と類似していた可能性が最も高かった(図 5.2 参照)。このことは、COVID-19 ワクチンの接種者で局所および全身の炎症反応が頻繁に観察されることと一致しているが、このような臨床観察のみから、mRNA と脂質のそれぞれの炎症への寄与を識別することは不可能である。

2.2.2 項で述べたように、特異的な免疫応答を誘導するには非特異的な防御機構の活性化が必要であり、これは明白な組織損傷または様々なパターン認識受容体の刺激によってもたらされる。従来のワクチンに含まれる蛋白抗原は、通常それ自体ではいずれの種類刺激も与えない。したがって、このようなワクチンには、いわゆるアジュバント、すなわち欠損している非特異的免疫活性をもたらす天然または合成の物質が補充される。炎症促進作用に対応して、陽イオン性脂質はアジュバントとして作用することが示されている[208,209]。COVID-19 mRNA ワクチンに含まれる陽イオン性脂質も、mRNA の細胞内放出に不可欠な役割を果たすことに加えて、この様式で機能する可能性が高い。

5.3.3 陽イオン脂質の化学毒性。カチオン性脂質がエンドソーム区画からワクチン mRNA を放出する能力は、その正電荷に決定的に依存する。細胞膜を形成する天然の脂質は、全て中性か負に荷電している(陰イオン)。

異なる種類の陽イオン分子は、これらの負に帯電した細胞膜に強く引き付けられ、細胞膜を不安定にしたり破壊したりする傾向がある(図 5.6 参照)。このテーマには多くのバリエーションがある。例えば:

- ヒトの食細胞はカチオン性ペプチドを産生し、それを用いて病原性微生物の細胞膜を破壊する[210]。
- タンパク質には、膜を通過する輸送を促進する正電荷をもつペプチドモチーフが含まれている場合がある[211]。
- 陽イオン界面活性剤は微生物の細胞膜を破壊し、消毒効果を発揮する傾向がある[212]。

現在の COVID-19 ワクチンに使用されているようなイオン性脂質は、細胞質ゾル内(すなわち細胞全体、エンドソーム外)に存在する H⁺イオンの濃度(または pH 値)で部分的にしか荷電していない。これは、pH に関係なく常に正電荷をもつ前世代の陽イオン性脂質に比べて改善されている。しかし、これらのイオン性脂質でさえも、ある程度は細胞質に電荷をもったままなので、細胞膜を破壊することができる。

5.3.3.1 陽イオン脂質は活性酸素種を誘導する。陽イオン脂質による膜破壊の下流で起こる重要な作用は、活性酸素種(ROS)の産生である。これらの ROS の産生には、NADPH 酸化酵素やミトコンドリア電子伝達鎖など、いくつかの膜関連酵素系が関与している可能性が高い[213]。その正確な発生機構にかかわらず、これらの ROS は膜脂質と DNA の両方を含む細胞内の様々な感受性標的を攻撃する[214]。膜のミトコンドリアへの損傷は、ROS 産生を増幅する可能性が高い。ミトコンドリアまたは細胞の DNA への損傷はアポトーシスを誘発する。

これに関連して、体内のすべての細胞型の中でリンパ球がアポトーシス刺激に対して圧倒的に最も感受性が高いことに注目しなければならない。フィリオンと Phillips[216]は、マクロファージが陽イオン性脂質の細胞毒性作用に対して感受性が高いことを明らかにしたが、彼らはかなり異なる脂質混合物を使用しており、COVID-19 ワクチンに含まれる脂質によって感受性プロファイルが異なる可能性があることに注意する必要がある。免疫組織化学検査では、COVID-19 mRNA ワクチンがリンパ球でスパイクタンパク質の発現を誘導することが示されており、このことから、これらのワクチンも脂質ナノ粒子による化学毒性の影響を受ける可能性が示唆される。リンパ球は適応免疫系のバックボーンであるため、陽イオン性脂質の毒性が免疫抑制を引き起こすことが予想される。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

活性酸素種は正常な細胞代謝においても発生するため、私たちの体細胞には活性酸素種を除去して損傷を軽減する能力がいくらか備わっている。ROS およびそれらの様々な毒性変換産物の重要なスカベンジャーは、チオール化合物であるグルタチオン(G-SH)である。細胞内のグルタチオン濃度が組織によって大きく異なることは注目に値する;例えば、Hazelton と Lang[217]は、ラットではG-SH濃度が心臓より腎臓で3倍高く、肝臓でも3倍高かったと報告している。このように、肝臓は脂質ナノ粒子を強力に蓄積する傾向がある一方で、脂質毒性に対処するための最大の代謝予備力も有している。G-SH 予備力が低い他の臓器は、LNP 組織レベルが低いにもかかわらず、肝臓よりも重度の損傷を受ける可能性がある。これは、COVID-19 ワクチンの前臨床安全性試験で検討されるべきであったが、検討されなかった多くの問題の1つである。

5.3.3.2 DNA 損傷は累積する。 大まかに言って、薬物の作用は可逆的な場合と不可逆的な場合がある。アルコールは、可逆的な作用と不可逆的な作用の両方を有する薬物の好例である:アルコールの気分および覚醒に対する作用は、代謝により不活化されると消失するのに対して、アルコール誘発性の肝臓の炎症は化膿して肝硬変に移行することがあり、薬物を完全に中止した後でも恒久的となる。

薬物の可逆的作用が蓄積毒性を引き起こすのは、薬物自体が体内に蓄積した場合、すなわち、前回の投与が完全に消失する前に反復投与が行われた場合のみである。しかし、肝硬変の例が示すように、薬物の不可逆的な作用については同じことは言えない。DNA 損傷は、細胞の DNA 修復系によって一部の DNA 損傷が正常に回復したとしても、本質的に不可逆的である。陽イオン性脂質によって誘導された ROS はそのような DNA 損傷を誘発するので、これらの脂質はそれ自体の蓄積に関係なく蓄積毒性の問題を引き起こすと仮定しなければならない。

5.3.3.3 実験中または承認された LNP 薬剤およびワクチンの毒性。 LNP ベースの薬物の毒性に関する最も好ましい報告は、通常の承認プロセスを通過した単一の LNP ベースの薬物に関するものである。

この薬剤(patisiran, Onpattro®)に含まれる RNA は mRNA ではなく、外来抗原の発現を誘導するのではなく、「自己」タンパク質の発現を抑制(「沈黙」)するように設計されている。この蛋白である transthyretin は肝臓で産生されるため、パティシランに含まれる脂肪ナノ粒子は肝臓での蓄積に最適化されている。¹⁵

この薬剤に使用されている LNP の組成は、Moderna 社および Pfizer 社の COVID-19 ワクチンに使用されているもの同様に類似している。ここで注目しなければならないのは、COVID-19 ワクチンよりもはるかに高用量で適用されるという点である;したがって、その安全性について一様に好意的な評価がなされていること[218-220]は非常に注目に値する。この表向きは前向きな経験を考慮すると、Moderna 社が肝臓に関連する別の代謝疾患、すなわちクリグラー・ナジャー症候群の治療を試みた際に、同じ脂質ナノ粒子システムを使用しなかった理由を疑問に思うかもしれない。この治療法については、動物を用いた「概念実証」試験が実施されているが[221],報告に

¹⁵Transthyretinは血漿中で循環し、主要な甲状腺ホルモン(サイロキシン、T4)を輸送する。一部のまれな患者では、異常に折り畳まれた transthyretin 分子が沈着物(「アミロイド」)を形成することがあり、これにより心臓および末梢神経の機能が障害される可能性がある。パティシランを用いて蛋白の発現を減少させると、臨床転帰が改善すると報告されている[218]。

よると、克服できない毒性の問題が原因で、同社はこの試みを中止し、代わりにワクチンに切り替えることを決定した[222,223]。

Pfizer 社と Moderna 社の COVID-19 ワクチンに含まれるカチオン性脂質の毒性に関する前臨床データは非常に少ないため、ヒトにおける毒性の程度について決定的な結論を下すことはできない。しかし、モデルナ社のワクチンに関する EMA の報告書に簡潔に要約されており、測定可能なレベルの DNA 損傷を示しているいくつかの結果については、第 6 章で考察する。

5.4 付録:基準を満たさない製造の証拠 COVID-19 mRNA ワクチンの品質

薬物またはワクチンと人体との相互作用を研究する際には、暗黙の前提として、製品の品質が非常に安定しており、異なる製造ロットで得られたデータが実際に比較可能であることが前提となる。しかし、COVID-19 mRNA ワクチンではこの仮定が破綻することがエビデンスから示されている。

5.4.1 mRNA ワクチン中に検出された不純物。少なくとも 2 種類の汚染、すなわち金属粒子とプラスミド DNA が明確に報告されている。

5.4.1.1 金属粒子。Pfizer 社と Moderna 社の mRNA ワクチンに金属粒子が含まれていたことを示す明確な証拠が、一流の研究者グループによる徹底的な顕微鏡的・分光学的調査によって得られた。これらは遷移金属(コバルト、鉄、クロム、チタン)、希土類金属(セリウム、ガドリニウム)およびその他の様々な元素で構成されている[224]。これらの粒子の大きさは 1 μ m から 0.1 mm まで様々であり、これは一部の粒子が肉眼で見えるほど大きいことを意味する。

この粒子は、これらのワクチンの製造に使用される装置のポンプやバルブに由来する研磨剤の破片となる可能性がある。通常、このような残渣は最終のろ過工程で医薬品から除去される。ワクチンの最終製品にそれらが含まれていることは、製造過程で手抜きが行われたことを示している。これらの汚染物質が健康に及ぼす影響については、まだ解明されていない。

5.4.1.2 プラスミド DNA。ワクチンに含まれる mRNA は、いわゆるプラスミド(細菌細胞内で複製可能な DNA 分子)の一部である DNA テンプレートをを用いて作成される。この鋳型 DNA は、mRNA が脂質と結合して mRNA/脂質ナノ粒子になる前に、反応混合物から完全に除去されなければならない。しかし、その後もコーナークットが繰り返され、少なくとも一部のワクチンロットでは驚くほど大量のプラスミド DNA が混入したようである[225]。起こりうる結果については 6.3 節で考察する。

5.4.1.3 その他の混入汚染物質。ワクチンには他にも不純物、特にグラフェンや酸化グラフェンが含まれているとされている。しかし、このことを示す確かな実験的証拠はまだ得られていない。

5.4.1.4 脂質不純物。前述したように、mRNA ワクチンナノ粒子には 2 種類の非天然脂肪種が含まれており、これらは生体細胞への取り込みに極めて重要である(5.1 節参照)。この 2 つの製造会社はそれぞれ異なる合成脂質を用いているが、いずれの脂質にも共通する点が 1 つある。それは、未知の不純物が未知の量で含まれているということである。欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)は、Pfizer 社のワクチンに関する評価報告書の中で、同社のカチオン性脂質である ALC-0315 について、以下のように記載している[60,p.24]:

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ALC-0315 脂質ロットに関連して、最近製造された最終製品の一部のロットで脂質由来不純物が認められている。ALC-0315 添加剤の品質は、最終製品中の特定の不純物をさらに評価することを条件として、得られているデータに基づいて許容可能と考えられる。

同様に、Moderna 社のワクチンに関する EMA の報告書では、次のように述べられている [58,p.23]:

個別規格設定不純物及び個別規格を設定しない不純物の限度値は、承認後に PEG2000-DMG の規格及び試験方法に設定される。現在の不純物に関する報告は受け入れられない。「含量不明」の不純物の特性データは、承認後に提出する。

Moderna 社のカチオン性脂質 SM-102 に関して、同報告書では次のようにコメントしている。

SM-102 の製造に使用した原材料の CQA(重要品質特性)、CPP(管理工程パラメータ)及び重要特性が欠落している。

このような脂質不純物の性質や量が正確に決定される前に、EMA やその他の規制当局が「積極的に」承認したことは極めて驚くべきことである。

5.4.1.5 影響。ここで注意しなければならないのは、既知の汚染物質はすべて、製造業者や規制当局と関係のない研究者によって発見されたということである。製造業者と規制当局の双方に重大な過失があったという結論は避けられない。この推測は、EMA とその他の規制当局が、両製造業者が使用している新規脂質に関連する質に関する情報が不足しているという懸念を無視して承認手続きを進めた無謀なやり方によって強化されている。

5.4.2 有害事象報告のロット間変動。汚染の検出とは別に、COVID-19 mRNA ワクチンの製造基準に一貫性がないことを証明する第 2 のエビデンスは、製造バッチ間で報告された有害事象の件数に大きなばらつきがあることである。このことは、Pfizer 社のワクチンについて図 5.9A に明確に示されている。この図では、デンマークから報告された有害事象の大半が 2021 年に発生したものである [226]。各ロットは、有害事象の発現率が非常に高いもの、中間のもの、低いものの 3 群に分けることができる。

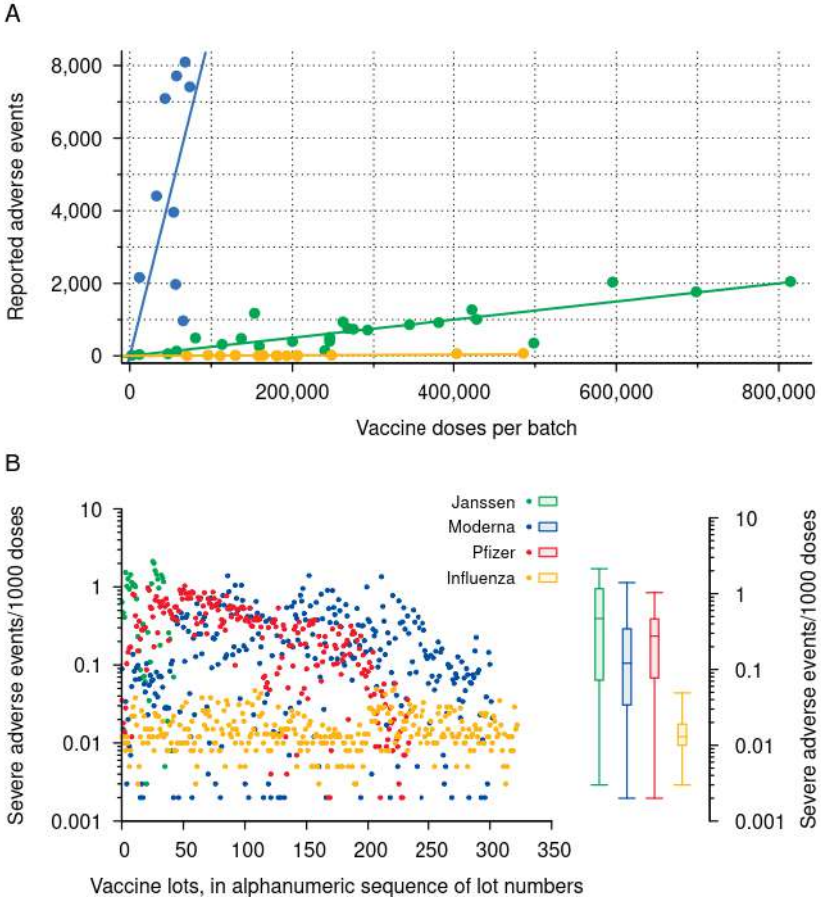


図 5.9 有害事象発現率のロット間変動 A: PfizerBioNTech mRNA ワクチン接種後に報告された有害事象の件数には Batchdependent 差がある。調剤された用量および有害事象報告はデンマークにのみ関係する。報告期間: 2020 年 12 月 27 日 ~ 2022 年 1 月 11 日 各点は 1 つのワクチンバッチを表す。ロットは 3 つの別々の集団に分類され、それぞれ異なる色及び別々の直線回帰直線を用いて識別される。Schmeling ら[226]の図 1 を再プロットしたもの。B: 3 種類の COVID-19 ワクチンと複数のブランドのインフルエンザワクチンについて、VAERS にバッチごとに報告された重度の有害事象。データは計約 600 バッチの COVID-19 ワクチンと 323 バッチのインフルエンザワクチンで構成されており、後者の報告は 2019 年に提出された。対数の y 軸に注目すること。ボックスプロットでは、各種類のワクチンのボックスに中央値、四分位の上下が示され、データ範囲全体にわたってひげが描かれている。Sasha Latypova, Craig Paardekooper, Jason Morphytt の研究に基づく。

バッチ間で有害事象報告数に大きなばらつきがあることは、VAERS システムのデータからも明らかであり、米国で使用されている 3 つの COVID-19 ワクチンについても同様である。図 5.9B に、これらのワクチンの 1 バッチ当たりの重度の有害事象報告の発生率をインフルエンザワクチンの発生率と比較する。3 種類の COVID-19 ワクチンのそれぞれについて、発生率は平均ではるか

に高いだけでなく、インフルエンザワクチンと比べてばらつきがはるかに大きい。このばらつきの大きさは、製品の品質がロット間で大きく異なっていることを示している。

6.mRNA ワクチンの遺伝毒性

遺伝毒性とは、人間の遺伝子、すなわち DNA に対して毒性による損傷を与えることである。卵巣内の卵母細胞および精巣内の精子産生細胞を含む生殖細胞系細胞、または生殖細胞系以外の全ての細胞で構成される体細胞が侵されることがある。治療目的で遺伝毒性が用いられることがある。電離放射線およびシクロホスファミドまたはシスプラチンなどの細胞傷害性抗癌剤の作用は、ほぼ完全に DNA 損傷によるものである。このような治療の目的は、がん細胞をアポトーシスに誘導することである。アポトーシスは、がん細胞だけでなく、骨髄や毛包などの正常細胞にも影響を及ぼし、あらゆる種類の血球の減少や脱毛を引き起こす。生存している癌細胞に変異を導入すると、長期的には癌の増殖を促進する可能性があり、以前は健康であった細胞に変異を導入すると、新たな二次悪性腫瘍を誘発する可能性がある。より低い強度では、DNA 損傷は明白な細胞死を引き起こさず、したがって急性の臨床症状はない；それにもかかわらず、突然変異のリスク、したがって癌を誘発するリスクは依然として当てはまる。

mRNA ワクチンは、細胞に取り込まれた後、3 つの異なる経路に沿って遺伝毒性を引き起こす可能性がある：

1. 脂質ナノ粒子に含まれるカチオン性脂質は活性酸素種(reactive oxygen species:ROS)の生成を誘導することができ、これが DNA と反応する可能性がある。
2. その mRNA 自体が DNA に逆転写され、その DNA が染色体 DNA に挿入される。その結果、細胞遺伝子の破壊や調節異常が生じる可能性がある。
3. mRNA ワクチンに混入している DNA は、ヒトの染色体 DNA にも挿入される可能性がある。

最初の 2 つのメカニズムはテクノロジーに固有のものであり、現在の知識では回避不能とみなすべきであるが、3 つ目のメカニズムは原則として回避可能であるべきである。しかし、最近のデータによると、Pfizer 社と Moderna 社の mRNA ワクチンの少なくとも一部の製造バッチでは、高レベルの汚染 DNA が存在することが示されている(6.3 節参照)。

6.1 合成カチオン性脂質の遺伝毒性試験

陽イオン性脂質が活性酸素種(ROS)を誘導し、それが DNA 損傷を引き起こす可能性があることについては、5.3.3 節で述べた。そのような薬剤の使用がそれ以下では完全に安全であると考えられる閾値があるかどうかを検討してもよい。この疑問に答える直接的な証拠はない。しかし、同様に ROS によって影響が媒介される電離放射線の例は、安全な閾値がないことを示唆している。以下の状況で用いられる低線量の放射線であっても、出生前曝露

X 線診断は、小児期の癌と白血病の発生率を著しく増加させる。この知見は 1956 年に Stewart ら[227]によって初めて報告されたが、当初は懐疑的な見方が広がっていたが、その後、英国[228]と米国[229]で実施された 2 つの独立した大規模研究によって確認された。このリスクの正確な大きさについては依然として議論があるが、一般的には、子宮外生活の中で最も感受性の高い時期である出生後最初の 10 年間と同程度に高いと考えられている[230]。電離放射線による癌の線量調整リスクは加齢とともに低下するが、ゼロにはならない。同じことが、陽イオン性脂質を含む化学物質によって引き起こされる DNA 損傷についても予想されなければならない。

しかし、COVID-19 の mRNA ワクチンに含まれる脂質による DNA 損傷を示す実際のエビデンスはあるのか？Pfizer 社/BIONtech 社のワクチンに関する EMA の評価報告書[60]によると、この製造業者は脂質混合物の潜在的な細胞毒性に関する実験データを一切提供しなかった(さらに EMA は、この事実を放置したことで重大な過ちを犯した)。これとは対照的に、Moderna 社は独自に EMA に申請した際に、動物実験からのデータを提供した。これらのデータは、多染性の赤血球と小核を有する赤血球に関するものである。

6.1.1 多染性赤血球の増加。多染性赤血球とは、骨髄中で分化を終えたばかりの赤血球であり、その成熟の最終段階として、すでに細胞核を排出している。この段階では、リボソーム RNA は細胞質ゾル内に保持されているため、ギムザ染色では赤色ではなく青色に染色される;ギムザ染色は血液塗抹標本で細胞の種類を鑑別するために用いられるルーチンの方法である。

多染性赤血球の割合の変化は、赤血球の成熟動態の変化を示す。遺伝毒性物質はこのパラメーターを低下させる場合もあれば[231], 上昇させる場合もある[232]。Moderna 社は、同社独自のカチオン性脂質である SM-102 を含有するモデルワクチンを接種した動物で、多染性赤血球の有意な減少を認めた[58,p.50]。しかし、この作用は雄ラットでのみ認められた。この予想外の性差は、Moderna の研究の統計的検出力に疑問を投げかけている。

6.1.2 小核の増加。Moderna は、異なるモデル mRNA を用いて、SM-102 を含む同じ脂質混合物を使用することで、以下のことを明らかにした[58,p.50]。

小核を有する赤血球の統計学的に有意な増加が両性で認められた。

いわゆる小核とは、赤血球前駆細胞内で染色体損傷により生じた染色体断片で、主核が排出された際に細胞質に取り残されたものである[232,233]。小核を有する赤血球数の計数は、in vivo での遺伝毒性を検出するために簡便で広く用いられている試験である[233]。

Moderna 社のワクチンに関する EMA の報告書では、同社が提出した研究結果を引用して、小核を有する赤血球の増加は遺伝毒性によるものではなく、これらの赤血球の血流からの排除が妨げられたことによる可能性があるとして提案している。このクリアランスの阻害は、損傷した赤血球や期限切れの赤血球の分解に関与する臓器である脾臓に対するワクチンの毒性が原因であると考えられている。しかし、このかなり厚かましい主張の証拠は示されておらず、EMA の報告書はさらに次のように述べている。

最高用量群の雄ラットでは、最終投与の 48 時間後に分子レベルでの転写開始反応の強い亢進が認められた。

観察された事象の正確な性質に関する詳細は示されていないが、「分子レベルでの開始事象の増加」という表現は、単に細胞のクリアランスが低下するのではなく、遺伝子損傷を受けた細胞の形成速度が実際に上昇することを明確に示唆している。

6.1.3 結論。Moderna 社の実験結果に関する記述は不完全であるが、同社の COVID-19 ワクチンに含まれる脂質 SM-102 が実際に DNA 損傷を引き起こしていることが強く示唆されている。このことは、例えば Inglut ら[234]が検討した、類似の陽イオン脂質を含むリボソームに関連した遺伝子毒性に関する以前の知見と一致している。反対の結果が得られない限り、Pfizer 社の構造的に類似した脂質である ALC-0315 についても同様であると仮定しなければならない。

ここで改めて強調しておきたいのは、いかなる形の遺伝毒性も、いかなる用量であれ、発がんや白血病のリスクを伴うということである。このように、COVID の「ブースター接種」が頻繁に繰り返される可能性や、mRNA 技術が他の病原体や非感染性疾患に対するワクチンにも応用される可能性があることは、公衆衛生上の重大なリスクを示唆している。

6.2 ワクチン mRNA 配列から DNA への逆転写

mRNA ワクチンによる遺伝毒性の 2 つ目の主要なリスクは、mRNA 成分自体に起因するものである。COVID-19 mRNA ワクチンの緊急使用許可に関連して、EMA とその他の規制当局はこのリスクを完全に無視した。しかし、この無頓着なアプローチが科学的に正当化できないことは、以下の説明で明らかになるであろう。

6.2.1 組換え RNA の遺伝毒性リスクについては、時代遅れの科学的根拠に基づいて却下された。 Pfizer 社のワクチンに関する EMA の評価報告書には、以下のような簡潔な記述がある[60,p.50]:

遺伝毒性試験は実施されていない。ワクチン製剤の成分は、遺伝毒性を示す可能性がないと予想される脂質と RNA であるため、これは許容される。

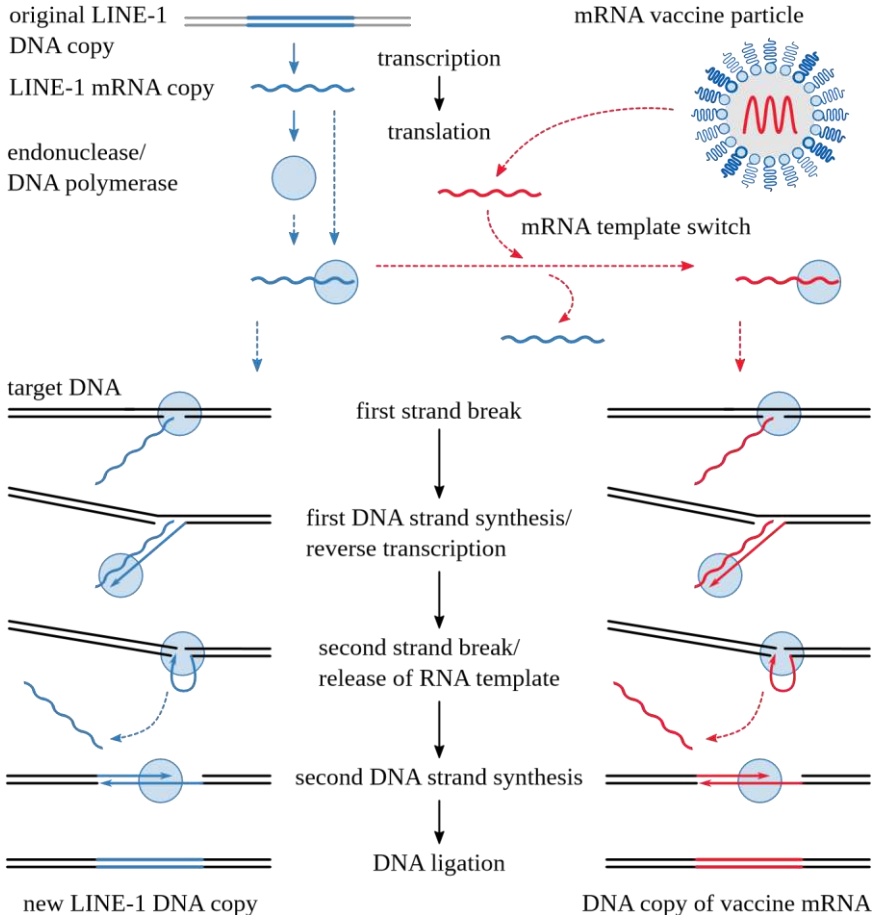
明らかに EMA の専門家は、一般的に RNA は宿主細胞ゲノムの完全性に影響を及ぼさないという印象を抱いていた。この規則の最初の例外は、1970 年に発がん性レトロウイルスが逆転写酵素活性をもつことが発見されて以来知られている。この酵素はウイルス RNA ゲノムを DNA に複製し、その DNA を宿主細胞のゲノムに挿入する[235,236]。真核細胞自体にも同様の逆転写酵素活性があることが明らかになったのは、その数年後のことであったが[237],2020 年になって初めてのこととは考えられなくなった。

6.2.2 細胞の逆転写酵素活性を介した RNA ウイルスのゲノムへの挿入。レトロウイルスではない RNA ウイルス由来の哺乳類 DNA 配列が染色体に挿入されることを実証した最初の研究が、1997 年に Klenerman らによって報告された[238]。問題のウイルスは、マウスに感染するリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスであった。このウイルス自体は逆転写酵素をコードしていないため、観察されたウイルス RNA ゲノムの部分的な DNA コピーは、細胞の酵素による逆転写によって作製されたものであるに違いないと考えられた。その後、同じ研究室の科学者たちによって詳細な分子機構が解明された[239]。その結果、レトロトランスポゾンがウイルス RNA の逆転写と DNA コピーの細胞ゲノムへの挿入の両方を行っていたことが判明した。

6.2.3 細胞性レトロトランスポゾンの生物学的役割。レトロトランスポゾンは、細胞ゲノム中に存在する可動性の遺伝因子であり、自身のコピーをさらに作製するための完全なタンパク質装置をコードしている。ほとんどの場合、最終的に DNA に再びコピーされて挿入されるのはレトロトランスポゾン自身の mRNA である。しかし、レトロトランスポゾンタンパク質はときに鑄型スイッチを受けることがあり、自身の mRNA 鑄型を失って代わりに別の RNA 分子を取り込み、その RNA 分子が DNA に逆転写されて細胞のゲノムに挿入されることがある(図 6.1)。

レトロトランスポゾンにはいくつかの相同なファミリーがあり、ヒトで最も活性が高く重要なものは LINE-1 ファミリーである[240-242]。ゲノム内で新たに挿入される部位はほぼランダムであるため[243]、生物学的な結果は非常に多様である。挿入が機能している遺伝子内で起こった場合には、その遺伝子は破壊されている可能性がある;挿入が機能している遺伝子の近傍で起こった場合には、その遺伝子の活性は上方または下方に調節されている可能性がある(6.4.2 節参照)。影響を受けた遺伝子の具体的な役割に応じて、細胞の挙動が変化し、がんやその他の疾患が発生する可能性がある[244,245]。

その活性は体細胞の種類や機能状態によって異なるが、注目すべきは、レトロトランスポゾンが分裂細胞と非分裂細胞の両方で活性を示すこと[246]と、卵母細胞でも活性を示すこと[247]である。したがって、ウイルスやその他の外来 RNA がレトロトランスポゾンによって体細胞のゲノムに挿入され、それによって癌を引き起こす可能性があるだけでなく、生殖細胞系細胞にも癌を引き起こし、それによってヒト集団内で増殖する可能性があることを想定しなければならない。



*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

図 6.1 LINE-1 レトロトランスポゾンがどのようにしてワクチン mRNA を DNA にコピーし、それを宿主細胞のゲノムに挿入するか。この過程は、既存の LINE-1 インスタンスが mRNA コピーに転写されることから始まる。この mRNA の翻訳により 2 つのタンパク質が産生され、そのうちの 1 つは二機能エンドヌクレアーゼ/DNA ポリメラーゼであり、DNA の切断と合成の両方が可能である。この分子は LINE-1 mRNA に結合し、新たな DNA 標的部位を見つける。これは最初の DNA 鎖を切断する。その後、逆転写により mRNA の DNA コピーを用いて一方の遊離末端を伸長させる。この段階が完了すると、標的 DNA の第 2 鎖が切断され、新たな LINE-1 コピーの第 2 鎖が第 1 鎖に沿って合成される。この過程は、ワクチン mRNA のような別の mRNA 分子によって早期に抑制されることがあり、その場合、LINE-1 mRNA はエンドヌクレアーゼ/ポリメラーゼから除去される。このような鋳型スイッチにより、代替 RNA の挿入 DNA コピーが産生される。

6.2.4 非レトロウイルス RNA ウイルス由来のゲノム DNA 配列。レトロウイルス以外にも多数の RNA ウイルスが、哺乳類やその他の脊椎動物のゲノムにみられる部分的な DNA コピーを生み出している[248-251]。同様の知見は、真菌、植物、原虫など他の真核生物においても得られている[252-254]。これらのウイルス由来の配列はいずれも何らかのレトロ転位機構を介して生じたものであり、レトロ転位がこれら全ての種の生殖細胞系細胞で起こりうるという上記の点を明確に実証している。

ここで引用した観察はすべて RNA ウイルス由来の配列に関するものであるが、LINE-1 によるレトロ転位は配列特異的ではなく[255]、例えば Pfizer 社や Moderna 社の mRNA ワクチンの配列など、他の RNA 配列も同じ機序に従う可能性を除外する理由は全くなかった。

6.2.5 感染細胞への SARS-CoV-2 配列のゲノム挿入。すでに 2021 年には、SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム RNA の部分的な DNA コピーが、細胞培養とウイルス感染患者の両方において、感染細胞の細胞 DNA に挿入されることが実証されている[256]。このことは mRNA ワクチンと直接関連するものではないが、SARS-CoV-2 由来の RNA 配列も一般的な機序の例外ではないことを示している。さらに、この研究により、挿入が LINE-1 レトロトランスポゾンによって媒介されることが実証された。

6.2.6 ワクチンに曝露した細胞におけるスパイク遺伝子 DNA コピーの検出。さらに重要で直接的な関連があるのは、Aldén ら[257]によるヒト由来肝細胞株を用いた最近の研究であり、この研究では Pfizer 社のワクチンを接種した。著者らは、これらの細胞内でスパイクタンパク質遺伝子の DNA コピーを検出し(図 6.2 参照)、逆転写の証拠とした。この最初の研究で報告された知見は、この明らかなレトロ転位事象への LINE-1 の関与を示唆しているが、厳密に証明しているわけではない。しかしながら、ヒトゲノム中の活性型レトロトランスポゾンは全て非 LTR 型と呼ばれるクラスに属し[258]、図 6.1 の LINE-1 に示すように、RNA から DNA への逆転写と DNA への挿入が密接に関連している。したがって、ワクチン配列の DNA コピーが実際に LINE-1 によって作製されたことを絶対的に確信することはできないが、逆転写によって作製された DNA コピーを受け入れるのであれば、この疑問は重要ではなく、それらが同時に細胞ゲノムに挿入されたと仮定しなければならない。

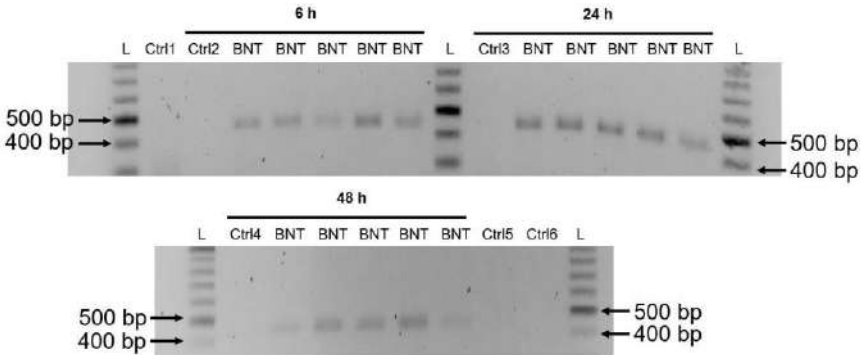


図 6.2 ヒト肝細胞株の細胞 DNA から、Pfizer 社のワクチンにコードされたスパイクタンパク質遺伝子のコピーを検出([257]の図 5 より引用)細胞を指定された期間ワクチンに曝露した。その後、細胞 DNA が分離され、長さ 444 塩基対(bp)の断片の PCR 増幅によってワクチン mRNA の DNA コピーが検出された。「BNT」と表示された検体はいずれもワクチンが投与されていた。それらの各々は、DNA 断片長標準(「L」と)と比較から明らかのように、予想された長さの PCR 産物を示す。「Ctrln」で標識した試料を対照とした。Ctrl1-4 はワクチンとともにインキュベートしなかった細胞からの DNA を含み、Ctrl5 はワクチン処理した細胞からの RNA(DNA ではない)を含み、Ctrl6 は同じであるがさらに RNase で処理したもので、この段階は DNA 試料の精製でも行われた。予想されるように、いずれの対照試料も PCR 産物を生じない。

6.2.7 スパイクタンパク質をコードする細胞内 DNA を検出しても、レトロ転位と直接トランスフェクションは区別されない。しかしながら、Aldén らによるこの研究の解釈に関しては、1つの重要な点に注意する必要がある。すなわち、この研究では、細胞内で検出された DNA コピーがワクチン自体に含まれていた可能性や、細胞内で検出された DNA コピーが細胞内に取り込まれたこと(「トランスフェクション」)のみを反映していた可能性は考慮されていない。Aldén の研究で使用されたワクチンのバッチに実際にそのような混入 DNA が含まれていたとすれば、その細胞への取り込みは、mRNA の取り込みと同様にナノ粒子によって促進された可能性が非常に高いと考えられる。最近報告された知見は、この可能性を真剣に受け止めなければならないことを示している(6.3 節参照)。

6.2.8 結論。COVID19 mRNA ワクチンに関してこれまでに報告された知見からは、ワクチン mRNA の逆転写と in vivo でのゲノム挿入が確実に証明されたわけではないが、このリスクを直ちに排除することはできないことを示す状況証拠は十分に存在する。後者はまた、他の病原性微生物に対する将来の mRNA ワクチンにも適用される。

6.3 Pfizer 社および Moderna 社の mRNA ワクチンに混入したプラスミド DNA

mRNA 自体と陽イオン性脂質はあらゆる mRNA ワクチンに必要な成分であるが、そのようなワクチンは理想的には汚染 DNA を含んではならない。しかし、ワクチン mRNA の大量生産には DNA が必要である。Pfizer 社と Moderna 社の COVID19 ワクチンでは、スパイクタンパク質遺伝子の DNA コピーが mRNA の酵素的合成の鋳型となり、大腸菌(E.coli)のパテリオフィージ T7 に由来する RNA ポリメラーゼによって合成が行われる。この DNA コピーはプラスミド、すな

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

わち細菌細胞内で持続し増殖できる環状 DNA 分子上に保持される。問題のプラスミドを含む細菌の液体培養から大量のプラスミド DNA を容易に得ることができる。

DNA は化学的に RNA と非常によく似ているので、mRNA を封入した脂質混合物は DNA 分子に対しても同じことをする。したがって、mRNA ワクチンがその作製に用いた鋳型 DNA で汚染されるのを防ぐためには、mRNA が脂質と結合する前に DNA を除去する必要がある。これは原理的には可能であるが、Pfizer 社と Moderna 社が用いた精製法は信頼性が非常に低かったようである。注目すべきことに、EMA は両社の精製工程の有効性を十分に証明していないとして両社を批判したが[58,60]、この状況を改善するよう強制することなく、両製造業者に承認を与えるよう勧告した。さらに、ワクチン製造が開始された時点では、製造業者が mRNA ワクチンの残留 DNA 量に関する工程品質管理データを EMA やその他の規制当局に要求したり提出したりしたことは一度もなかったようであり、少なくともそのようなデータがパブリックドメインであったことはない。

以上のことを考慮すると、mRNA ワクチン中の DNA 量が EMA の設定した限界値、すなわちワクチンに含まれる全核酸のうち DNA が占める割合は 3030 分の 1 以下でなければならないという値を超えていたとしても、それほど驚くことではない。しかし、一部のワクチンバッチに含まれる過剰な DNA の量は驚くべきものである。分子生物学者としてよく知られ、DNA 配列決定法の先駆者である Kevin McKernan は、いくつかのバッチで残留プラスミド DNA が 20~35%も混入していることを発見した[225]。これは EMA の任意の限界値の約 1000 倍を超えていたことを意味する。

この汚染がもたらす生物学的および医学的リスクについては、別の箇所でも詳細に考察されている[259]。これらは mRNA 自体の逆転写と挿入によって示唆されるものと本質的に同じである；したがって以下では両者を並行して議論する。ここで改めて強調したいのは、この汚染は原則として回避すべきであり、他のウイルスや病原性微生物に対する将来の mRNA ワクチンによって実際に回避される可能性があるということである。しかし、Pfizer 社と Moderna 社の両方の製品に含まれていることから、現在のところ、大量生産に関してこの問題が効果的に解決されていないことが示唆される。

6.4 非自己遺伝子の DNA コピーによりもたらされる既知のリスク及び起こりうるリスク

前述の 6.2 項と 6.3 項では、mRNA ワクチン粒子を取り込んだ細胞は mRNA だけでなく、ワクチンにコードされた非自己遺伝子(COVID-19 mRNA ワクチンの場合はスパイクタンパク遺伝子)の DNA コピーとも競合しなければならない可能性があることが示唆されている。これまで見てきたように、このような DNA コピーは細胞内での逆転写によって生じる場合もあれば、すでにワクチン自体の中にプロセス関連の混入として含まれている場合もある。

6.4.1 非自己遺伝子の染色体組込み。mRNA コピーが DNA にコピーされ、同時に細胞の染色体 DNA に挿入される機構については、6.2.3 節で考察した。プラスミド DNA は染色体 DNA にも挿入されることがあり[260]、この効果はトランスジェニック細胞やトランスジェニック生物の作製に広く利用されている。しかし、より一般的には、体細胞に取り込まれたプラスミド DNA はその細胞内で独立して持続し、細胞が分裂するときに失われることが多い。しかしながら、非常に多くの人が mRNA ワクチンの接種を受けており、そのワクチンには明らかに大量のプラスミド DNA が

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

混入していたことを考慮すると、少なくとも一部の症例では挿入イベントが発生していたと推測せざるを得ない(後述の 6.4.2.3 節も参照)。

6.4.2 DNA 挿入の生物学的影響。LINE-1[243]やおそらく他のレトロトランスポゾンでも、DNA の挿入はランダムな位置に起こるようであるが、不活性な遺伝子の DNA はヒストンタンパク質との複合体に固く詰め込まれて接近しにくくなるため、DNA の挿入は転写活性のある遺伝子の内部または近傍で選択的に起こると考えられる。プラスミド DNA の挿入もランダムな部位に起こるようである[261,262]。そのようなランコムの挿入は、宿主細胞のゲノムに対して異なる機能的影響をもたらす可能性がある。

6.4.2.1 遺伝子の不活化。遺伝子内に挿入が起こり、それを破壊することがある。その結果、重要な細胞遺伝子産物(すなわち、タンパク質)が失われ、がんなどの疾患が発生する可能性がある[244,245]。挿入には大きな遺伝子断片の欠失を伴う場合もある[263]。

6.4.2.2 遺伝子調節。転写およびエピジェネティックな調節機構が影響を受けることがあり、そのためタンパク質発現レベルが上下に調節され、予測不能かつ望ましくない結果をもたらすことがある。間接的な調節作用は、DNA メチル化の変化を介して、他の染色体上にある遠く離れた遺伝子にも影響を及ぼす可能性がある[264]。

6.4.2.3 癌遺伝子の活性化。これは前述のポイントの特殊なケースであるが、別に強調しておくことが重要である。癌を促進する遺伝子(癌遺伝子)の DNA への組み込みと活性化を介して悪性腫瘍が発生することは、SCID-X1(重症複合型免疫不全)の小児に対する遺伝子治療のためにレトロウイルスベクターを用いた臨床試験で証明されている[265]。これらの悪性腫瘍は、典型的には治療終了から数年後に発症する[266]。したがって、有効なリスク・ベネフィット分析を行うためには、前臨床試験及び臨床試験のいずれにおいても、染色体組込みによる遺伝毒性作用の可能性を長期的に監視することが不可欠である。

レトロウイルスベクターは特に、宿主細胞のゲノムに効率よく組み込まれるように設計されているが、これは、このような安定した組み込みのみが問題の遺伝子欠損を永久的に修復するからである。プラスミドベクターでは、挿入の速度は典型的には数桁遅くなる。しかし、プラスミド DNA の染色体への挿入は *in vivo* で証明されている[262]。後者の研究では、プラスミド DNA の筋肉内注射に続いて電気穿孔法が行われた。電気穿孔法では、「裸の」DNA のみを注入した場合と比較して、注入された DNA の細胞への取り込みが増加したが、この点に関しては、mRNA ワクチンに含まれる脂肪ナノ粒子ほどの効果は得られなかったようである。したがって、汚染されたプラスミド DNA が体内の細胞内である程度染色体に組み込まれることを期待しなければならない。

6.4.3 プラスミド DNA は培養細胞を不死化させることがある。健康なヒトまたは動物の臓器から細胞を分離し、細胞培養で増殖させると、限られた世代数で分裂した後死滅する。対照的に、悪性腫瘍および白血病由来の細胞は無期限に増殖可能である。健康な体細胞をがん細胞に変化させると同様の変化が培養細胞にも起こることがあり、その場合、培養細胞は不死化し、典型的には起源組織の特徴を失ってしまう。この形質転換は、腫瘍ウイルスを感染させることによって最も容易に誘導される。しかし、特異的な発がん活性をもたないプラスミドを用いた場合にも、この現象が起こることが報告されている[267,268]。これらの症例は、増殖の制御に関与する細胞遺伝子の破壊または調節異常から生じたに違いない。このような破壊の根底にあるものと同様の分子事象は、ヒトの体細胞内のワクチン由来 DNA でも起こると予想されなければならない。した

がって、結論として、十分な数のワクチン接種集団において、ワクチン由来 DNA の染色体 DNA への挿入による悪性腫瘍のリスクを真剣に考慮する必要がある。

6.4.3.1 挿入遺伝子の発現。スパイクタンパク質遺伝子が宿主細胞に組み込まれると、その永続的な発現につながる可能性がある。その結果については以下で個別に考察する。

6.4.3.2 生殖細胞系への組込み。前述したように、Pfizer 社自身の動物データでは卵巣に高レベルのワクチン蓄積があることが示されている(5.2.1 節参照)。さらに、LINE-1 やその他のレトロトランスポゾンには活性があり、ヒト卵母細胞にゲノム挿入を引き起こす[247]。これらの知見を総合すると、mRNA 遺伝子配列は卵母細胞の DNA に組み込まれている可能性があり、したがってヒトの生殖細胞系に組み込まれている可能性があることが示唆される。ワクチン自体に含まれる汚染 DNA 配列についても同じことが可能である。雄の生殖細胞系細胞への挿入も除外できないが、5.2.1 項で考察した動物試験では、精巣におけるワクチンの蓄積量が卵巣よりも有意に低かった。

もしこのことが実際に起こり、ワクチン接種を受けた個体の生殖細胞系細胞がトランスジェニックになれば、トランスジェニックの子供が生まれる危険性はその個体だけに限定されるものではなく、現在あるいは将来の配偶者によっても必ず共有されることになる。実際には、将来親となる世代全体がこのリスクに曝されることになる。

6.4.4 外来抗原の持続的発現。コードされた抗原の発現を誘導するにはワクチン mRNA だけで十分であるが、この発現は短期間で終わるはずである。in vitro のデータからは、メチルプソイドウリジンによる修飾は、mRNA が存続する間にコードされた抗原の産生量を実質的に増加させるが、その発現期間を有意に延長させることはないことが示唆されている[56,57]。

DNA は、外来の組換え DNA も含めて、mRNA よりはるかに長い寿命をもつ。第 IX 因子(血漿蛋白)を発現するように操作されたプラスミドは、実験動物の肝細胞内で 1.5 年まで安定したレベルで存続することが判明しており[269,270]、この期間はこれらの実験の全期間であった。注目すべきことに、この発現にはこれらのプラスミドの細胞 DNA への組み込みを必要としない；プラスミドは細胞が分裂しない限り細胞内に存続する傾向があるが、いったん細胞分裂が誘導されると急速に失われる可能性がある[271]。

現在使用されている COVID-19 mRNA ワクチンでプラスミド駆動型の発現が起こったと仮定する理由はあるか？ 前述したように、これらのワクチンの製造に用いられる in vitro 転写は T7 RNA ポリメラーゼを用いて行われる。このポリメラーゼが同族の T7 プロモーター(ポリメラーゼに認識されて活性化する DNA 配列モチーフ)に結合すると、転写が開始される。

ヒトの体細胞では、mRNA 合成は別の酵素(RNA ポリメラーゼ II)によって行われる。しかし、T7 プロモーターもこの細胞酵素に結合し、これが哺乳類細胞内で転写を引き起こすことが実験的に確認されている[272]。

別の一連のエビデンスは、ワクチン接種後に観察されるスパイクタンパク質の発現期間に関するものである。ワクチン接種者を対象とした複数の研究から、スパイクタンパク質自体とそれをコードする核酸の両方が、注射後数週間から数カ月間にわたって血流中や様々な臓器で検出できることが明らかになっている(5.2.3.1 節参照)。In vitro と in vivo の研究間のこの食い違いを理解することはこれまで困難であった。プラスミド DNA が長期間存続し、そこからスパイクタンパク質が発現するという事実は、これらの知見に対するもっともらしい説明となる。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

染色体に挿入したプラスミド由来 DNA を用いても、長期発現が可能である。mRNA の逆転写と染色体への挿入もまた、持続的な発現を引き起こす可能性がある。ただし、この mRNA には T7 プロモーターや DNA コピーの転写を促進するその他のプロモーターは含まれていないことに注意すること。したがってこの場合には、プロモーターは挿入遺伝子の近傍にある染色体 DNA によって供給されなければならない。これは不可能ではないが、実際にはワクチンに含まれる汚染された DNA コピーからの発現よりも起こりにくいようである。

第 4 章では、スパイクタンパク質の発現が問題の細胞や組織に対する破壊的な自己免疫様炎症と関連することを見てきた。したがって、この遺伝子の DNA コピーによって誘導されるスパイクタンパク質の長期発現は、そのような炎症の持続期間を延長し、累積的な破壊的影響を増大させると考えられる。