

SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種による自然免疫抑制： G-quadruplex,エキソソーム、およびマイクロ RNA の役割

Stephanie Seneff^aGreg Nigh^bAnthony M. Kyriakopoulos^cPeter A. McCullough^d

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113008> [Get rights and content](#)

Under a Creative Commons [license](#)

Open access

ハイライト

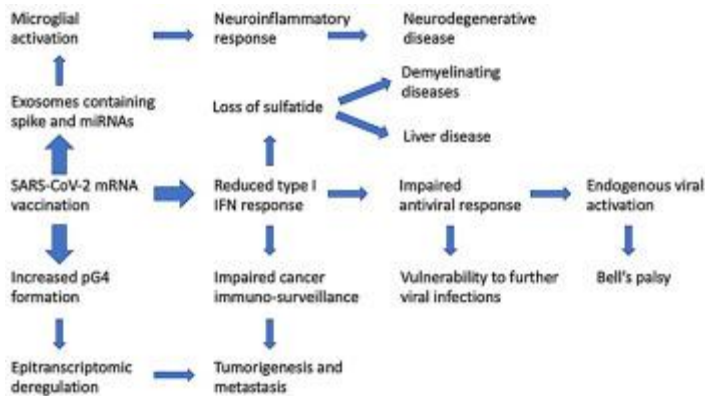
- mRNA ワクチンは、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の持続的な合成を促進する。
- スパイクタンパク質は神経毒性があり、DNA 修復機構を障害する。
- I 型インターフェロン応答の抑制は、自然免疫の障害をもたらす。
- mRNA ワクチンは、感染症およびがんに対するリスクを高める可能性がある。
- コドンの最適化により G に富んだ mRNA が産生され、その複雑な効果は予測できない。

抄録

SARS-CoV-2 の mRNA ワクチンは、Covid-19 による公衆衛生上の危機を受けて市場に投入された。mRNA ワクチンが感染症に利用された前例はない。ワクチン mRNA になされた多くの改造によって、mRNA は細胞防御をすり抜け、生物学的半減期の延長およびスパイクタンパク質の高産生を促進する。しかしながら、ワクチンに対する免疫応答は、SARS-CoV-2 感染に対する免疫応答とは大きく異なる。本稿では、ワクチン接種が I 型インターフェロンのシグナル伝達に重大な障害を引き起こし、ヒトの健康に様々な悪影響を及ぼすというエビデンスを提示する。ワクチンナノ粒子を取り込んだ免疫細胞は、スパイクタンパク質を含有する大量のエキソソームを、離れた部位のレシピエント細胞にシグナル伝達応答を誘導する重要なマイクロ RNA とともに循環血中に放出する。また、タンパク質合成の制御および癌サーベイランスにおける潜在的に深刻な障害も同定している。これらの障害は、神経変性疾患、心筋炎、免疫性血小板減少症、ベル麻痺、肝疾患、適応免疫の障害、DNA 損傷反応の障害、および腫瘍形成との因果関係がある可能性がある。我々の仮説を支持する VAERS データベースからのエビデンスを示す。mRNA ワクチンの包括的なリスク・ベネフィット評価では、公衆衛生への積極的な貢献者として疑問が投げかけられていると考えられる。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

図による抄録



ダウンロード:高解像度イメージ(229 KB)をダウンロードする

ダウンロード:フルサイズ of 画像をダウンロード

- 以前に発行された論文
- 次回発行の記事

キーワード

SARS-CoV-2 mRNA ワクチン

I 型インターフェロン反応

エキソソーム

G-quadruplexes

マイクロ RNA

がん

1.はじめに

ワクチン接種とは、非病原性物質を利用して自然感染時の免疫応答を模倣することで、病原体に曝露した際に免疫を付与する試みである。この目標は主に、全菌体ワクチンと弱毒化ウイルスワクチンの両方を用いて追求されてきた。「サブユニットワクチン」と呼ばれるウイルスの断片またはそのタンパク質産物の使用は、技術的により困難になっている(Bhurani et al.,2018)。いずれにしても、ワクチン接種キャンペーンを展開する背景にある暗黙の前提は、ワクチンが「良性感染」の効果をもたらす、将来の曝露に対して免疫系を活性化すると同時に、実際の感染による健康への影響を回避するというものである。

COVID-19 に関する文献の多くでは、mRNA ベースのワクチン接種に対する免疫応答が自然感染と類似していることが示唆されている。プレプリント研究では「自然感染と比較して BNT162b2 ワクチンの免疫原性は高い」ことが明らかにされ、著者らは量的な違いはあるものの質的な類似点が数多く存在することを明らかにした(Psichogiou et al.,2021a)。Jhaveri(2021)は、mRNA ワクチンはウイルスの感染と同じ役割を果たすと示唆しており、「タンパク質は自然感染と同じように産生され、提示される」としている。米国疾病予防管

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)は、メモリーB細胞の産生に加えて、過去の感染とワクチン接種で得られた抗体価に基づいて、ワクチン接種に対する免疫応答は自然感染に対する免疫応答と類似していると主張している(Centers for Disease Control and Prevention, 2021a)。この集団接種に対する液性免疫反応と自然感染との類似性と、ワクチン接種後の感染リスク低下を示した試験データおよび観察データの両方が相まって、接種キャンペーンの妥当性が示されている。

本稿では、mRNAに関する最新の文献と、ヒト細胞内での分子生物学に対する mRNA の影響について要約する。mRNA 技術のこの初期段階には、幅広い意見があることを認識している。ここで議論する多くのメカニズムに関する基本的な研究に先立って広く普及していることを考えると、この領域で行われている急速に発展しつつある前臨床分子研究に関連する現在および将来のレビューを幅広く理解する上で、我々の研究が重要であると考えている。

本稿では、mRNA ワクチンによるワクチン接種が一連の生物学的事象を惹起するが、それは感染によって誘発されるものと異なるだけでなく、短期および長期の免疫能と正常な細胞機能の両方に対して、いくつかの点で明らかに逆効果となることを示唆する科学文献について検討する。現在では、これらのワクチン接種が、がんサーベイランス、感染制御、および細胞の恒常性に関連する重要な経路を下方制御することが示されている。これらは高度に修飾された遺伝物質を体内に導入する。COVID-19 に対する mRNA ワクチンに対する免疫反応と比較して、SARS-CoV-2 の感染に対する免疫反応の特徴には著しい違いがあることがプレプリントにより明らかにされている(イワノワ et al., 2021)。末梢樹状細胞の遺伝子発現の差を解析したところ、COVID-19 患者では I 型および II 型インターフェロン(IFN)の両方で劇的なアップレギュレーションが認められたが、ワクチン接種者では認められなかった。著者が注目すべき知見の 1 つは、COVID-19 患者で循環血中の造血幹細胞および前駆細胞(HSPC)の増加が認められたが、この増加はワクチン接種後には認められなかったことである。COVID-19 患者でみられた循環血中の形質芽球の著しい増加は、ワクチン接種者にもみられなかった。これらの観察結果はいずれも、後述するように、抗 COVID-19 ワクチンが I 型 IFN のシグナル伝達を積極的に抑制するという考え方と一致する。本稿では、ワクチン接種によって誘導される I 型 IFN の抑制と、それが関連するシグナル伝達カスケードに及ぼす無数の下流効果に焦点を当てるが、これらに限定するものではない。

長期の非臨床試験と第 I 相安全試験が第 II 相試験と併合されたことから、第 II 相試験と第 III 相試験が併合された(クォク, 2021)。これらの試験も早期に中止され、プラセボ群では注射が行われたため、我々は薬剤サーベイランスシステムと公表された報告書に安全のシグナルを期待している。そうすることで、そのエビデンスは有望ではないことが判明する。現在用いられている mRNA ワクチン接種に対する生物学的反応は、自然感染とは明らかに異なる。本稿では、これらの相違点について説明し、mRNA ワクチンの接種によって開始されると予想される免疫学的および病理学的プロセスについて説明する。ここでは、これらの基礎にある生理学的作用を、現実の病的状態とまだ観察されていない病的状態の両方状態の両方と関連づけていく。ワクチンの追加接種が大規模に実施されれば、これら全ての問題が増幅されると考えられる。

Pfizer/BIONtech と Moderna が製造した mRNA ワクチンは、COVID-19 の感染拡大を抑制する上で不可欠な要素とみなされてきた。世界中の国々では、大規模なワクチン接種プログラムを積極的に推進しており、そうした取り組みが最終的に現在進行中のパンデミックを抑制し、正常な状態を回復することを期待してい

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

る。政府は、これらの注射が予期せぬ形で害を引き起こす可能性や、特にそのような害が重症疾患からの保護において達成される利益を上回る可能性さえあることを考慮しない。現在では、ワクチンによって誘導された抗体は2回目の接種からわずか3-10週間で消失することが明らかになっており(Shrotri et al.,2021)、そのため定期的に追加接種を受けるよう推奨されている(米国疾病予防管理センター、2021b)。また、Delta株や現在では Omicron 株など、急速に出現しつつある変異株が、スパイクタンパク質の変異を通じて、ワクチンによって誘導された抗体に対する耐性を示していることも明らかになってきている(Yahi et al.,2021)。さらに、これらのワクチンは疾患の伝播を予防するものではなく、症状の重症度を軽減するとしか主張できないことが明らかになっている(Kampf,2021a)。2021年9月初旬に実施された米国の68カ国および2947郡におけるワクチン接種率とCOVID-19感染率を比較した研究では、両者の間に相関は認められず、これらのワクチンが感染拡大を予防するわけではないことが示唆された(Subramanian and Kumar,2021)。症状の重症度に関しては、この側面にさえ疑いが持たれ始めており、イスラエルの病院で発生したアウトブレイクにより、ワクチン接種を完了した入院患者5名が死亡したことが示されている(Shilett et al.,2021)。同様に、Brosh-Israeliら(2021)は、Nissimovの17の病院でワクチン接種を完了した患者152人中34人(22%)がCOVID-19で死亡したと報告した。

ワクチンが感染拡大を抑制する効果はほとんどなく、その有効性は時間の経過とともに減弱するというエビデンスが蓄積されてきていることから、ワクチンがどの程度害を引き起こす可能性があるかを評価することがますます不可欠となっている。SARS-CoV-2を改変したスパイクタンパク質 mRNA のワクチン接種が生物学的な影響を及ぼすことは疑いようがない。ここでは、これらの影響を自然感染から区別することを試み、それらの固有の生物学的影響と現在ではワクチン接種に関連している病態とを結びつけるメカニズムの枠組みを確立する。mRNA ワクチンの接種によって引き起こされた生物学的影響と有害な転帰との因果関係は、大多数の症例で確立されていないことが認識されている。

2.インターフェロン:癌サーベイランスに注目した概観

1957年に発見されたインターフェロン(IFN)の名称は、弱毒化されたA型インフルエンザウイルスを接種した細胞が、その後の生きたウイルスによる感染を「妨げる」物質を産生するという認識から付けられた(Lindenmann,1982)。IFNは現在では非常に大きな免疫調節タンパク質ファミリーを代表するものと理解されており、各IFNが相互作用する受容体に基づいてI型、II型、III型と呼ばれる3つのタイプに分類される。I型IFNにはIFN- α とIFN- β の両方が含まれ、最も多様性に富み、さらに17の亜型に分類される。IFN- α 単独では現在13のサブタイプが同定されており、それぞれがさらに複数のカテゴリーに分類されている(Wang et al.,2017a)。I型IFNは、複数のストレス因子に対する免疫応答において強力な役割を果たす。実際に、ウイルス感染症、固形腫瘍、骨髄増殖性疾患、造血器腫瘍、多発性硬化症などの自己免疫疾患など、様々な疾患や病態に対する治療選択肢として臨床的な治療価値を享受してきた(Passegu and Ernst,2009)。

IFNは1つのグループとして、IFN調節因子ファミリー(IRF)の活性を介して協調・調節される極めて複雑で多面的な役割を果たしている(カウル and Fang,2020)。IRF9は、抗ウイルス免疫ならびに抗腫瘍免疫およ

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

び遺伝的調節に最も直接的に関与している(Alsamman and El-Masry,2018;Huang et al.,2019;Zitvogel et al.,2015)。

これに密接に関連しているのが形質細胞様樹状細胞(pDC)であり、これはまれな種類の免疫細胞であり、血液中を循環するが、ウイルス感染時に末梢リンパ器官に遊走する。これらはウイルス感染に反応して、I型IFNの産生を急激に上昇させる。リンパ節で放出されたIFN- α は、B細胞の形質芽球への分化を誘導する。その後、インターロイキン-6(IL-6)が形質芽球を抗体産生形質細胞へと誘導する(ジェゴ et al.,2003)。したがって、IFNはウイルス増殖の制御と抗体産生の誘導の両方において重要な役割を果たす。IFN- α は、ウイルスまたは細菌感染が惹起された場合や腫瘍細胞に遭遇した場合に、マクロファージやリンパ球によって産生され、抗ウイルス免疫と抗癌免疫の両方において中心的役割を果たす(De Andrea et al.,2002)。強力な抗ウイルス療法としての役割は、C型肝炎ウイルスの合併症(Feng et al.,2012)、サイトメガロウイルス感染症(Delannoy et al.,1999)、慢性活動性エボラウイルス感染症(Sakai et al.,1998)、ヘルペスウイルス感染に関連する炎症性腸疾患(Ruther et al.,1998)などの治療において認められている。

I型IFNシグナル伝達は、一部には腫瘍抑制遺伝子p53のアップレギュレーションや様々なサイクリン依存性キナーゼ阻害薬を介して細胞周期を停止させることでウイルスとがん細胞の両方の増殖を抑制するため、I型IFNシグナル伝達の障害は多くの疾患リスク(特にがん)と関連している(Musella et al.,2017;Matsuoka et al.,1998)。IFN- α はまた、腫瘍細胞による主要組織適合抗原(MHC)クラス1抗原の提示を誘導し、がんサーベイランスシステムによって腫瘍細胞がより容易に認識されるようにする(ハイゼ et al.,2016;Sundstedt et al.,2008)。IFN- α の発現によって開始される抗癌作用の範囲は驚くべきものであり、直接および間接的な機序の両方を介して生じる。直接的な影響としては、細胞周期の停止、細胞分化の誘導、アポトーシスの開始、ナチュラルキラー細胞およびCD8陽性T細胞の活性化などがある(Schneider et al.,2014)。

間接的な抗癌作用は、主にヤヌスキナーゼシグナル伝達兼転写活性化因子(JAK/STAT)経路の遺伝子転写活性化を介して行われる。細胞表面にIFN- α が結合すると、チロシンキナーゼであるJAKが活性化されてSTAT1およびSTAT2がリン酸化される(Asmana Ningrum, 2014)。これらのSTATは、リン酸化されるとIRF9と複合体を形成する。IRF9はがん遺伝子の制御やその他の細胞機能において幅広い役割を果たすIRFファミリーの1つである(Takaoka et al.,2008)。この複合体はIFN刺激遺伝子第3因子(ISGF3)と呼ばれ、細胞核に移行して少なくとも150個の遺伝子の発現を増強する(Schneider et al.,2014)。IRF9は、IFN- α の増殖抑制作用の活性化に関与するIRFファミリータンパク質の主要な構成要素であることが示唆されており、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド(TRAIL)受容体1及び2(TRAIL-R1/2)への結合を介していると考えられている(Tsuno et al.,2009)。IRF7は、ウイルス感染に対する応答の初期に関与するIRFファミリータンパク質のもう1つの重要なメンバーである。正常では少量しか発現しないが、ISGF3によって強く誘導される。IRF7はまた、セリンリン酸化と核移行を受けて、免疫応答をさらに活性化する。IRF7は半減期が非常に短いため、おそらくIFNの過剰発現を避けるために、その遺伝子誘導プロセスは一過性である(Honda et al.,2006)。

TRAILがIRF9に結合すると、TRAILはデスレセプター4(DR4)またはDR5のリガンドとして作用するようになり、カスパーゼ8およびカスパーゼ3の産生を含む一連の事象が開始され、最終的にアポトーシスが誘発

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

される(セイヤーズ, 2011)。IFN- α または IRF9 のいずれかの抑制とその結果としての TRAIL-R への結合不全を介したこの経路の調節異常は、いくつかの血液悪性腫瘍と関連しており(Testa, 2010)、メラノーマ、結腸直腸癌およびリンパ種の動物モデルにおいて転移の可能性を高めることが示されている(Finnberg and El-Deley, 2008)。

IFN- α は広範な癌抑制の役割を開始および調整する。Dunn ら(2005)は、IFN- α が癌の免疫編集において積極的な役割を果たしており、その作用部位は IFN- α 結合を介して腫瘍サーベイランスのために「プログラム」された造血細胞であることを示した。特に I 型 IFN と IRF7 および IRF9 との間の極めて複雑な相互作用を介して、多くの抗増殖効果が発揮される。このことは、多くの研究で腫瘍増殖や転移の増加が様々な種類のがんに関連していることが示されていることから明らかである。

例えば、ビッドウェルら(2012)は、800 人を超える乳癌患者のうち、IRF 7 によって制御される遺伝子の発現が高い患者では骨転移が有意に少なかったことを明らかにし、リスクが最も高い患者を予測する方法として、これらの IRF 7 関連の遺伝子シグネチャーの評価を提案している。IRF7 の発現を標的とするためにマイクロ RNA を利用すると、*in vitro* で乳癌細胞の増殖と浸潤が亢進することも示されている(Li et al., 2015)。Zhao ら(2017)は、前立腺癌のマウスモデルにおいて骨転移に関連した IRF7 の同様の役割を明らかにした。IRF7 発現の背後にある抗癌作用について、ソリスら(2006)は、IRF7 が複数の遺伝子の転写とその下流にある TRAIL、IL-15、ISG-56、CD80 などのタンパク質産物の翻訳を誘導することを明らかにし、治療上の意義を示した。

IRF9 もがんのサーベイランスと予防において中心的な役割を担っている。Erb ら(2013)は、IRF9 がメディエーターであり、それを介して IL-6 が前立腺癌細胞に対する IFN- α の抗増殖作用を増強することを実証した。Tian ら(2018)は、IRF9 が急性骨髄性白血病細胞の増殖とアポトーシ回避の重要な負の調節因子であることを明らかにした。これは少なくとも部分的には、マスター調節タンパク p53 のアセチル化を介して行われる。

IFN- α と IRF9 の両方が、完全に機能する BRCA2 遺伝子の癌予防特性にも必要なようである。First AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research で抄録として発表された研究において、Mittal and Chaudhuri(2009)は、BRCA2 の発現により IFN- α 産生が増加し、シグナル伝達経路が増強されて前述の IRF9、STAT1 および STAT2 の複合体が形成されることを初めて示した一連の実験について記載している。2 年前に Buckley ら(2007)は、BRCA1 と IFN- γ が組み合わさって I 型 IFN とそれに続く IRF7、STAT1、STAT2 の産生を促進することを証明していた。このように、極めて重要な癌制御遺伝子である BRCA1 と BRCA2 は、それぞれ IRF7 と IRF9 に依存して防御効果を発揮している。Rasmussen ら(2021)は、IRF7 または IRF9 のいずれかの欠損が COVID-19 の重症化リスクを有意に高めるという説得力のあるエビデンスをレビューした。重要な点として、I 型 IFN は COVID-19 に対する防御免疫において極めて重要な役割を果たしていることがエビデンスから示唆されており、この役割はインフルエンザを含む他のウイルス性疾患の大半で複数のサイトカインが共有していることにも注目している。

以下でより詳細に考察するように、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質は宿主細胞のエキソソーム産生を修飾する。スパイクタンパク質の遺伝子を細胞に導入して SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を産生させると、細胞は IRF9 の産生を抑制すると同時に一連の炎症誘発性遺伝子転写物を活性化するマイクロ RNA

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

を含むエキソソームを産生するようになる(マイシェラ and Banerjea,2021)。これらのワクチンは、SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質の持続的な大量産生を誘導するように特別に設計されているため、その意味するところは不吉である。上述のように、IRF9を阻害すると、TRAILとその全ての制御作用および下流のアポトーシス誘導作用が抑制される。エキソソームマイクロ RNA を介した IRF9 の抑制は、BRCA2 遺伝子の活性(上述のようにその活性は BRCA2 分子に依存する)のがん予防効果も損なうと予想される。BRCA2 関連がんには、女性では乳癌、卵管癌、卵巣癌、男性では前立腺癌と乳癌、小児では急性骨髄性白血病などがある(National Cancer Institute,2021)。

ワクチン接種は IRF7 と STAT2 の両方を抑制することも証明されている(Liu et al.,2021)。これは前述のように BRCA1 の癌予防効果を阻害すると予想される。BRCA1 活性低下に関連するがんには、女性では乳癌、子宮体がん、卵巣癌があり、男性では前立腺癌および乳癌があり、男女ともに膀胱癌がわずかに増加している(Cancer risk and BRCA1 gene,2021)。

BRCA1 の発現低下はがんと神経変性の両方に関連している。BRCA1 はよく知られた乳癌感受性遺伝子である。BRCA1 は、SIRT1 の活性化とそれに続くアンドロゲン受容体の抑制を介して乳癌細胞の増殖を阻害する(Zhang et al.,2016)。Suberbielle ら(2015)が実施した研究では、アルツハイマー病患者の脳で BRCA1 濃度の低下が認められた。さらに、マウスの歯状回でニューロンの BRCA1 をノックダウンする実験では、ニューロンの収縮とシナプス可塑性、学習、記憶の障害に加えて、DNA の二本鎖切断が増加することが示された。

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と呼ばれるまれな型のリンパ腫と診断された患者を対象とした最近の症例研究で詳細に検討された解析により、BNT162b2 mRNA の追加接種によりリンパ腫病変が予想外に急速に進行することを示す強力なエビデンスが得られた(Goldman et al.,2021)。ワクチンの追加接種の直前と 21 日後に実施された代謝亢進病変の詳細な測定値を比較したところ、ワクチン接種後に 5 倍の活性上昇がみられ、追加接種後の検査では左脇の下と比較して右脇の下で 2 倍の活性上昇がみられた。ワクチンは右側に注射されていた。この点については、リンパ系悪性腫瘍が TRAIL-R1 の抑制と関連していることを指摘しておく価値がある(マクファーレン et al.,2005)。

がん予防には BRCA1/2 が最適に機能することが普遍的に認識されており、さらなるがんサーベイランスのために TRAIL シグナル変換経路が中心的な役割を果たしていることを考慮すると、ワクチン接種とそれに続く SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質産生を介した IRF7 および IRF9 の抑制は、SARS-CoV-2 mRNA DNA ワクチンを注射した集団における長期的ながん制御にとって極めて重要である。

3.mRNA ワクチンの設計における留意事項

過去 30 年間にわたり、効果的で安全な核酸治療ツールの開発を目的とした mRNA 技術プラットフォームは、コード化された産物の不安定性、圧倒的な先天性免疫原性、および送達方法に関する深刻な障害を克服してきたと言われている(Pardi et al.,2018)。mRNA を遺伝子ワクチンの手段としてした大きな成功事例の 1 つは、がんに対する強固な免疫の導入に関するものである(Van Lint et al.,2015)。さらに、ファブリー病のようなまれな遺伝性代謝疾患の症例では、mRNA が様々な種類のタンパク質を回復または置換する可能性があることから、他に成功が証明された薬物療法がない状況で、大きな治療選択肢となる可能性が示唆さ

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

れている(Martini and Guey,2019)。しかし、感染症に対する遺伝子ワクチンとして mRNA を使用する場合には、一般集団を対象として世界的に使用するには、予備的な安全研究は時期尚早と考えられた(Pardi et al.,2018;Doulberis et al.,2021)。

他の SARS-CoV-2 タンパク質には不可欠なエピトープが存在しており、そこでは抗体応答が不可欠な免疫原性をもたらした可能性があり、SARS-CoV-1 でよく知られていた(Gordon et al.,2020)が、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン開発者の主な目標は、スパイク糖タンパク質に対してのみ強固な抗体応答を誘導できるワクチンを設計することであった。このような抗体、特に鼻咽頭中の IgA は、侵入してきたウイルスを宿主細胞に侵入する前に速やかに排除させるはずであり、これにより疾患の進行を早期に阻止する。カチュマレクラ(2021)は以下のように簡潔に述べている。

「ワクチン接種の背景にある理論的根拠は、ワクチン接種を受けた全ての人に SARS CoV 2 ウイルスに対する防御を提供するということである。この防御は、免疫系を刺激してウイルスに対する抗体を産生させ、記憶とウイルスに対する抵抗力を長期間維持するリンパ球を発達させることで達成される。」しかしながら、ワクチン接種は非経口的に行われるため、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパクに対して産生される主要な抗体クラスは IgG であり、IgA ではない(Wisnewski et al.,2021)。

ワクチンは一般に、アルミニウムやスクアレンなどのアジュバントに依存して、ワクチン接種直後に免疫細胞を注射部位に遊走させる。mRNA ワクチン開発の歴史において、当初は mRNA 自体がアジュバントとして機能することが期待されていた。これは、ヒト細胞がウイルス RNA を異物として認識することにより、TLR3、TLR7、TLR8 などの Toll 様受容体を介して 1 型 IFN のアップレギュレーションが引き起こされるためである(Karikó et al.,2005)。

しかし時間の経過とともに、このアプローチには問題があることが明らかになってきた。それは、強い反応がインフルエンザ様症状を引き起こす可能性があることと、IFN- α が免疫反応を誘導するのに十分な量の SARS-CoV-2 スパイク糖タンパクを産生する前に mRNA の分解につながるカスケード反応を開始させる可能性があるためである(de Beuckelaer et al.,2016)。突破口となったのは、スパイクタンパク質をコードする mRNA を特定の 방법으로修飾することで、ヒト細胞に無害なヒト RNA として認識させることが可能になるという実験的な発見であった。Karikó ら(2005)による独創的な論文では、一連の in vitro 実験を通じて、すべてのウリジンをプソイドウリジンで置き換えるという mRNA の単純な修飾によって、外因性 mRNA に対する自然免疫の活性化を劇的に低下させることが可能であることが示された。アンドリースら(2015)は後に、ウリジンの代わりに 1-メチルプソイドウリジンがプソイドウリジンよりもさらに効果的であり、mRNA に対する TLR 応答を本質的に消失させることができ、血液由来の樹状細胞の活性化を妨げることを発見した。この変更は、市販されている両方の mRNA ワクチンに適用されている(Park et al.,2021)。

むしろ予言的に、フォルニとマントヴァーニーによる広範なレビュー(2021)は、mRNA である SARS-CoV-2 の遺伝子ワクチンによる自然免疫の発達について深刻な疑問を投げかけている。著者らは次のように宣言している。「開発期間が短く、採用された技術が斬新であるため、これらのワクチンは、時間が経過して初めて明らかになるいくつかの未解決の問題を抱えて配備されることになる。」その後、著者らは、BIOVACSAFE コンソーシアムのプロトコルの下で、自然免疫機構の早期活性化と根底にある反応原性を評価するための代表的な液性免疫マーカーとして、ロングペントラキシン PTX3 などの特定の分子を含める

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

ことを推奨した(フォルニとマントヴァーニー、2021;ワイナー et al.,2019)。しかしながら、我々の知る限りでは、これらの安全プロトコルは SARS-CoV-2 mRNA 遺伝子ワクチンによる誘導自然免疫の評価には含まれていない(マリガン et al.,2020)。

この点に関して、SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA ワクチンの場合は、SARS-CoV-2 の自然感染によって誘導された免疫反応では強固なインターフェロン応答が観察されたのに対し、BNT162b2 mRNA ワクチンの接種を受けた接種者では、メモリー細胞のみに限定された強固な適応免疫反応、すなわち IFN を介した経路を迂回する免疫反応の代替経路が発現した(マリガン et al.,2020)。さらに、SARS-CoV-2 スパイクタンパクのその後の変異により、BNT162b2 mRNA ワクチンによって誘導される中和抗体は、SARS-CoV-2 変異体のみによって得られる中和抗体に比べて大幅に減少する(Collier et al.,2021)。この点に関して、ワクチン開発者が認めているように、「ワクチン RNA は 1-メチルプソイドウリジンを組み込むことで修飾することができ、これにより自然免疫の感知が抑制され、in vivo での mRNA の翻訳が増加する」(マリガン et al.,2020;カリコー・カタリン et al.,2008)。例えば Brazil のアウトブレイク(ティメルス et al.,2021)でみられたように、SARS-CoV-2 には複数の変異が生じていることを念頭に置くと、SARS-CoV2 変異株の感染拡大を阻止する効果的な免疫反応には、必然的に自然免疫系の一部として強固な IFN-I 応答の発現が関与する。この応答には、機能的な NF- κ B 応答の関与も必要である。残念なことに、スパイク糖蛋白の過剰発現は NF- κ B 経路の応答を解体し、この分子事象はスパイク蛋白をコードする mRNA によって増強される可能性がある(Kyriakopoulos・マックロー、2021;Jiang・Mei,2021)。

mRNA ワクチンデザインを成功させるためには、RNA デポリメラーゼによる分解から RNA を保護できるように、慎重に構築した粒子中に mRNA を封入する必要がある。mRNA ワクチンはコレステロールとリン脂質を含む脂質ナノ粒子として製剤化されており、修飾 mRNA は高度に修飾されたポリエチレングリコール(PEG)脂質骨格と複合体を形成することで、エンドソームからの早期放出を促進し、さらに分解を防ぐことができる(Hou et al.,2021)。宿主細胞の既存の生物学的装置は、エンドソームによる脂質粒子の取り込みを介して mRNA からタンパク質が自然に産生されるようになっている(Hou et al.,2021)。免疫細胞を注射部位に引き寄せ、エンドソームからの脱出を促進するアジュバントとして働くことが実験的に示されているので、合成カチオン性脂質も加える。de Beuckelaer ら(2016)は、「mRNA を陽イオンリポプレックスに凝縮させると、mRNA ワクチンで誘発された T 細胞応答の力価が数桁上昇する」ことを観察した。もう 1 つの重要な修正点は、ゲノム内の隣接する 2 つのアミノ酸のコードをプロリンのコードに置き換えたことであり、これによりスパイク糖タンパク質は融合前の安定した状態にとどまる(Wrapp et al.,2020)。

SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク mRNA には、グアニンメチル化されたキャップ、ヒトタンパクの 3'および 5'非翻訳領域(UTR)、さらに RNA を安定化するための長いポリ(A)テールを付加することで、さらに「ヒト化」されている(Kyriakopoulos とマックロー、2021)。特に、赤血球で大量に産生されるグロビンから抽出した 3'UTR は、mRNA の分解を防ぎ、持続的なタンパク質産生を維持するのに非常に効果的であるため、巧みに選択されてきた(Orlandini von Niessen et al.,2019)。赤血球は核をもたず、一度破壊されると mRNA を置き換えることができないので、これは当然のことである。Moderna ワクチンと Pfizer ワクチンはいずれもグロビンの 3'UTR を採用しており、Pfizer ワクチンもわずかに改変されたグロビン 5'UTR を使用している(Xia,2021)。de Beuckelaer ら(2016)は、このような修飾がもたらす結果を次のように適切に要約している。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

「過去数年の間に、IVT[in vitro 転写]mRNA の調製方法が技術的に改善され(5'Cap 修飾、GC 含量の最適化、ポリ A 尾部の改良、UTR の安定化)、IVT mRNA の安定性が向上しており、現在では mRNA を in vivo で直接投与してから数日後にタンパク質発現が達成できるレベルに達している。」

しかし、合成 mRNA の最適化されたアナログキャップ形成は、細胞生理の恒常性要求を無視して、必然的にレシピエント細胞にキャップ依存性の長時間の翻訳を強いることになる(Kyriakopoulos とマックロー、2021)。キャップ 2'-O メチルトランスフェラーゼ(CMTR1)によるキャップ 2'-O のメチル化は、mRNA を「自己」としてマークするモチーフとして機能し、IFN 誘導性の RNA 結合タンパク質による認識を妨げる(Williams et al.,2020)。したがって、キャップ 2'-O メチル化モチーフを備えたワクチン中の mRNA は、ウイルス侵入としての検出を回避できる。さらに、ワクチン中の mRNA の強固なキャッピングや合成メチル化に従って、細胞が翻訳に対して単一かつ人工的なアプローチを実行しようとする圧倒的な勢いは、パターン認識受容体 (PRR) の正常なシグナル伝達ではなく、むしろ特異的なシグナル伝達による疾患の進行と基本的に関連している(Leung and Amarasinghe,2016)。

mRNA の翻訳を制御する調節プロセスは極めて複雑であり、mRNA ワクチンとの関連では大きく阻害されている(Kyriakopoulos・アンド・マックロー、2021;Leung and Amarasinghe,2016)。つまり、mRNA ワクチンは、RNA 型ウイルス感染に対する自然な免疫応答を回避するステルス戦略を通じて、意図した目標(すなわち修飾スパイクタンパク質の産生)を達成するという考え方である。注入された mRNA を含む脂質ナノ粒子は、エンドサイトーシスによって細胞内部に運ばれる。mRNA は脂質キャリアを逃れてリボソームに移動し、そこで大量に翻訳されて最終的なタンパク質産物となるが、これは特定のタンパク質を長期間にわたって大量に生産するための最適化されたプログラムに従って行われる。これらの修飾された SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質は、次に3つの主要な経路のいずれかをたどる。一部は蛋白分解され、断片は細胞傷害性 T 細胞への表面提示のために MHC クラス I 分子に結合する。第 2 の経路では、同じスパイク糖タンパク質断片が MHC クラス II 分子に結合して細胞表面に移動し、ヘルパー T 細胞を活性化する。最後の経路では、可溶性のスパイク糖タンパク質がエキソソームとして細胞から放出され、そこで B 細胞活性化スパイク糖タンパク質特異的抗体によって認識される(チャウダリー et al.,2021)。

最近実施された早期放出試験では、COVID-19 ワクチンの mRNA は、接種からかなり後になって二次リンパ組織の胚中心に存在し、接種から少なくとも 60 日後までスパイク糖タンパクの合成を継続することが明らかにされた(Röltgen et al.,2022)。このことは、腕の筋肉で mRNA を取り込んだ免疫細胞が、おそらく B 細胞や T 細胞を毒性抗原に曝すために、リンパ系やリンパ節に移動することを示唆している。リンパ節における mRNA の残存と、それによる SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質の持続的な合成は、上述のような mRNA 技術の巧みなエンジニアリングを反映している。

結局、外来 RNA に対する正常な免疫反応を回避して、外来 RNA ウイルスに対して強い抗体産生をもたらすのは、nanolipids と高度な mRNA 技術の利用によるものである。

4.GC による濃縮とワクチン mRNA 中の潜在的 G4(pG4)構造

最近、我々のチームのメンバーは、合成 mRNA 転写産物のコドン最適化による SARS-CoV-2 ワクチンにおける mRNA の二次構造の変化の可能性を調査した(MCKernan et al.,2021)。この研究により、本来の

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

SARS-CoV-2 mRNA(36%)と比較して、ワクチンの mRNA には有意な GC 含量の増加(BNT162b2 で 53%,Moderna mRNA-1273 で 61%)がみられることが示された。mRNA の GC 含量が高くなったのは、SARS-CoV-2 ワクチンに使用される mRNA の開発過程で実施されたコドン最適化の結果であり、二次構造、特にグアニン四重鎖(G 四重鎖)形成への影響は明らかに測定されなかった(MCKernan et al.,2021)。コドン最適化とは、バイオテクノロジー治療薬(SARS-CoV-2 のワクチン接種に使用される合成 mRNA など)で使用される、コドンを最適化した合成ポリペプチドおよびタンパク質の産生を指す用語である。mRNA テンプレート内のコドンの割り当てが変化すると、産生されるポリペプチドおよび/またはタンパク質の量が劇的に増加する(Mauro and Chappell,2014)。同義コドンの置換もまた、結果として生じるタンパク質の多機能な調節および構造上の役割に変化をもたらす(Shabalina et al.,2013)。この理由から、コドンの最適化は、結果として生じる変化によって蛋白産物の二次高次構造に混乱を生じさせ、その結果として生じる免疫原性、効力および機能に壊滅的な影響を及ぼす可能性があるため、注意が必要である(Zhou et al.,2013;Agashe et al.,2013)。注目すべきことに、様々なヒト疾患は同義ヌクレオチド多型の結果である(McCarthy et al.,2017)。

熱ショックタンパク質 70 の mRNA 転写産物のうち、GC に富んだ遺伝子と GC に乏しい遺伝子を同一のプロモーターと UTR 配列で構成した実験では、GC に富んだ遺伝子は GC に乏しい遺伝子に比べて数倍から 100 倍以上の効率で発現することが明らかにされた(クドウ et al.,2006)。これは一部には、哺乳類の優先コドンの全てが 3 番目の位置に G または C ヌクレオチドをもつためである。また、3'UTR 内の AU に富んだエレメントが mRNA を不安定にする可能性があることも十分に立証されている(Otsuka et al.,2019)。特に懸念されるのは、ワクチンの mRNA に含まれる GC がこれらの構造における潜在的な G-quadruplex(pG4)生成能力を高め、これが神経疾患の発症を引き起こす可能性があるという事実である(Wang et al.,2021)。注目すべきことに、ヒトプリオンタンパク質(PrP)の遺伝子配列には複数の G4 形成モチーフが含まれており、それらの存在が、PrP からミスフォールディング型 PrP への最初の変換におけるミッシングリンクを形成している可能性がある(Olshoorn,2014)。PrP がそれ自身の mRNA に結合することが、タンパク質のミスフォールディングを引き起こす種となる可能性がある。この観察結果は、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質がプリオン様の特徴を有するという事実を考慮すると特に懸念される(Tetz and Tetz,2022)。

一方で、GC 含量は哺乳類における翻訳効率の調節や mRNA 発現の制御に重要な役割を果たしている(Babendure et al.,2006)。特に翻訳開始時には、cis-acting mRNA 要素として働く GC 含量が 43S リボソーム開始前複合体の結合を調整し、その後、真核生物の翻訳開始因子 4F(eIF4F)複合体の集合を調整する。このシステムが機能している代表的な例の 1 つに、5'非翻訳領域(5'UTR)を介した α および β グロビン mRNA の発現調節がある(Babendure et al.,2006)。

一方で、RNA 中の pG4s の存在は、ヘリカーゼなどの G4 RNA 結合タンパク質の制御における重要な決定因子としてがん生物学に關与している(Herdy et al.,2018)。一般的に、RNA 中の G 四重鎖は、a)遺伝子の発現調節、b)リボ核タンパク質の局在化、c)mRNA の局在化、d)がん原遺伝子の発現調節に不可欠な役割を担っている(フェイ et al.,2017)。

SARS-CoV-2 に関しては、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質をコードする RNA を含めて、SARS-CoV-2 pG 4 とヒトトランスクリプトームで配列決定された pG 4 との間に圧倒的な類似性が関連研

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

究により明らかにされている(Zhang et al.,2020)。したがって、SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質をコードする配列中により多くの pG4 構造を保有するワクチン中の合成 mRNA は、SARS-CoV-2 の自然感染時に G 4 に富んだ RNA による転写後の潜在的な組織崩壊を増幅して悪化させると推測できる。さらに、ヒト感染細胞の SARS-CoV-2 RNA ゲノムに結合する主要な細胞タンパク質である細胞核酸結合タンパク質 (CNBP) は (Schmidt et al.,2021), SARS-CoV-2 RNA ゲノムの正および負のセンスプレート鎖によって形成された SARS-CoV-2 G 4 に結合し、その変性を促進する。ワクチン mRNA G 4 上の CNBP が同様に修飾され、G 4 平衡が非折畳み構造に向かって促進されることで、miRNA の結合に好ましい条件が整い、これが miRNA 依存的な遺伝子発現制御に直接的な影響を及ぼすと考えられる (Rouleau et al.,2017)。

ネガティブセンス RNA は、コロナウイルス (SARS-CoV-2 を含む) の非構造タンパク質によって形成されるレプリカーゼ転写複合体 (RTC) によって産生される中間分子であり、複製と転写の効率を高める (Bezzi et al.,2021; Sola et al.,2015)。しかしながら、このことはワクチン接種に関連した別の重篤な合併症を引き起こす可能性がある。C 型肝炎 (Jaubert et al.,2018) などの他の陰性センス RNA ウイルスとの同時感染や、ワクチン接種期間と同時期に起こる他のコロナウイルスによる感染は、合成 mRNA から陰性センス中間体を複製し、陰性センスプレートによって pG4s の存在を増幅するために必要な RTC の機構を提供する。その結果、エピトランスクリプトームの調節異常がさらに生じる可能性がある (Spiegel et al.,2020)。

ここまでのトピックを要約すると、ワクチン mRNA 中の GC 含量を高めることは、必然的にワクチンの pG4 含量を増加させることになると考えられる。これは次に、G 4-RNA-タンパク質結合系の調節異常を引き起こし、自然免疫の抑制、神経変性、悪性化など、疾患に関連する様々な細胞病理を引き起こす可能性がある (Herdy et al.,2018)。

ワクチン接種により導入された新たな G 4 構造の出現に起因する翻訳後の調節異常に関しては、miRNA のと pG4s に関連するもう 1 つの重要な問題が生じている。miRNA 構造では、数百の pG4 配列が同定されている (Rouleau et al.,2018)。miRNA は、mRNA の 3'-5' 配列中のそれぞれの標的に結合するときのように、折りたたまれていない高次構造の中で、それぞれの標的 mRNA の翻訳をオフに切り替える。あるいは、G 4 リガンドの存在下では、標的 mRNA の翻訳が促進される (Chan et al.,2018)。さらに、mRNA の 3'UTR に存在する G 4 とは膨大な数の miRNA 結合部位が重複しており、これらの G 4 の少なくとも 1 つに結合すると予測される特異的 miRNA は少なくとも 521 種類存在する。全体で、44294 の G 4-miRNA 結合部位が追跡され、ヒトでは重複する G 4 が存在すると推定されている (Rouleau et al.,2017)。

別の箇所でも記載されているように、ワクチン mRNA の細胞翻訳中には、eIF4G に結合した eIF4A など、いくつかの RNA 結合タンパクヘリカーゼの集合が増加する (Kyriakopoulos と マックロー、2021)。合成 mRNA 中の pG4s の増加は、RNA 結合タンパク質および miRNA の結合を増幅する可能性がある。G 4 結合に対して高い親和性を示すタンパク質成分 (ヘリカーゼ) がこのように分子内に密集することで (Rouleau et al.,2017)、miRNA の制御に通常利用できる G 4 に結合する RNA 結合タンパク質の数が減少する。このように RNA 結合タンパク質が失われるとともに、G 4 への結合による調節に miRNA が利用できるようになるため、細胞内に存在する miRNA の翻訳調節が劇的に変化し、それによってがん遺伝子の発現に不可欠な調節が破綻する可能性がある。その一例として、p53 腫瘍抑制タンパクの p 16 依存性調節が挙げられる (Rouleau et al.,2017; Al-ハラフ and Aboussekhra,2018)。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

この過程は非常に複雑であるが、細胞の恒常性に等しい。したがって、ここでも要約する価値がある。ワクチン mRNA 中の GC 含量の増加から予想されるように、pG 4 が蓄積すると、翻訳中に利用可能な G4 構造が増加するという効果が得られ、miRNA の転写後調節に影響を及ぼす可能性がある。その結果、一連のがんに関連するがん遺伝子の発現が促進されるか、あるいは細胞をアポトーシスや細胞死滅に向かわせる(ウェルドンら、2018)。この論文の前半で述べた事例研究は、これらの注射が濾胞性 B 細胞におけるリンパ腫の進行を加速させるという仮説を強く支持している(Goldman et al.,2021)。

miRNA の結合認識パターンは標的領域と不完全に相補的であり、1つの miRNA が多数の異なる標的に作用することから、miRNA は「マスターレギュレーター」と呼ばれている(Rouleau et al.,2018)。ワクチンの mRNA 中の多数の pG4s はおとりとして作用すると予想されており、miRNA をヒトタンパク質発現の調節における正常な機能からそらすことになる。ワクチンによる G4 標的の増加は、遺伝子発現制御のためにヒトで発現した G4 を標的とする miRNA の利用可能性を低下させると考えられる。その結果、心血管疾患(Small and Olson,2011)や神経変性の発症(Abe and ボニーニ、2013)、がんの進行(Farazi et al.,2013)などに関する miRNA の発現が抑制される可能性がある。

エピトランスクリプトーム機構の大部分において、miRNA は翻訳抑制に関与している。細胞の正常なハウスキーピングに不可欠な 1 つの例として、p53 の物理的な負の調節タンパク質である MDM2(Mouse double minute 2 homologue)がある。P53 自体が、遺伝子の細胞腫瘍抑制ネットワークのマスターレギュレーターと考えられている。P16 は多くの miRNA の発現を制御しており、MDM2 mRNA への miR-141 および miR-146b-5p の結合を介して MDM2 の負の調節を誘導することで、p53 のユビキチン化を可能にし、DNA 損傷時の細胞生存を促進する(AI-ハラフ and Aboussekhra,2018)。p53 の MDM2 抑制を制御する miRNA の調節異常は、予想通り、一連のがんのリスク上昇につながると考えられる(Ozaki and 中河原、2011)。

5.I 型 IFN と COVID-19

I 型 IFN はウイルス感染との戦いで不可欠な役割を果たしており、複数の研究で I 型 IFN シグナル伝達の欠損は COVID-19 の転帰不良と関連付けられている。これらの症例はしばしば I 型 IFN に対する自己抗体と関連している。以下で概説するように、I 型 IFN は重症 COVID-19 の治療に使用されており、特に疾患経過のごく初期に投与された場合、ある程度の成功を収めている。上述のように、mRNA ワクチンが I 型 IFN のシグナル伝達を阻害する場合、最初のワクチンから 2 週間後(抗体反応が開始される前)に COVID-19 に対する感受性が高まる可能性がある。

ウイルスに感染した細胞は、いくつかのパターン認識受容体(PRR)を介してウイルス複製の存在を検出するが、PRR は、ウイルス複製中にしばしば形成される異常な RNA 構造を感知する標識として機能する。これらの受容体は、I 型 IFN をオリゴマー化して誘導することで応答し、最終的にはウイルスの増殖抑制に関する多数のタンパク質を上方制御する(Janeway and Medzhitov,2002)。

フランスのパリの研究者らが実施した複数の著者による研究では、重症度の異なる COVID-19 患者 50 人のコホートを対象としており、重症患者では I 型 IFN 反応が高度に障害されるという特徴が認められた(Hadjadj et al.,2020)。これらの患者は本質的に IFN-β をもたず、IFN-α の産生および活性は低かった。これには血中ウイルス量の持続と、腫瘍壊死因子 α(TNF-α)および II-6 の高値を特徴とする炎症反応の増悪が

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

関連していた。著者らは、可能性のある治療選択肢として I 型 IFN 療法を提唱した。米国の複数の研究者による論文でも、重症 COVID-19 患者に特有の不適切な炎症反応が同定されており、I 型および III 型 IFN の両方が低値であるとともに、ケモカインおよび II-6 の発現が亢進するという特徴がみられた(Blanco-Melo et al.,2020)。

I 型 IFN は重症 COVID-19 の治療選択肢としても提唱されている。ハムスターを SARS-CoV-2 に曝露させた研究では、肺の炎症反応と遠位組織の全身性炎症が誘発された。著者らは、組換え IFN- α を鼻腔内投与することでウイルス量が減少し、症状がれることを明らかにした(Hoagland et al.,2021)。COVID-19 患者 446 人を対象とした後ろ向きコホート研究では、IFN- α 2b の早期投与が院内死亡率の低下と関連することが明らかにされた。しかし、後期の IFN 療法により死亡率が上昇し、回復が遅れたことから、良好な反応を得るには早期のインターフェロン投与が不可欠であることが明らかになった(Wang et al.,2020a)。

驚くべき数の人が I 型 IFN に対する中和自己抗体を有するが、この現象の基礎病因は不明である。

COVID-19 患者 54 人と対照 26 人から採取した 600000 を超える末梢血単核細胞の縦断的プロファイリングとトランスクリプトーム配列決定を用いた研究では、重症(critically disease)患者の骨髄細胞で I 型 IFN 刺激による遺伝子応答が著しく欠如していたことが明らかにされた(van der Wijst et al.,2021)。I 型 IFN に対する中和自己抗体は、重症疾患患者の 19%、重症疾患患者の 6%、中等症疾患患者の 0%で認められた。スペインのマドリッドを拠点とする別の研究では、COVID-19 重症患者の 10%が IFN 1 型に対する自己免疫抗体を保有していたことが明らかにされた(Troya et al.,2021)。France-Grenier らによる複数の研究では、COVID-19 による死亡率は、I 型インターフェロンに対する中和抗体を有する患者の方が抗体を有しない患者より有意に高かった(55%対 23%)(Chauvineau-Grenier ら、2022)。最後に、Stertz とヘイル(2021)は、自己抗体によるものか、おそらくインターフェロン系の遺伝子に関連する機能喪失型多型によるものかにかかわらず、インターフェロン産生の欠乏は、生命を脅かす COVID-19 症例全体の 15%にも及ぶ関連があると指摘している。

6.細胞ハウスキーピングのためのメチル化戦略は、ワクチン mRNA では一般的に省略されているか。

mRNA のメチル化は、メチル化タンパク質(ライター)、脱メチル化タンパク質(消しゴム)およびリーダータンパク質の複雑なカスケードによって、転写産物の翻訳、ひいては遺伝子発現を制御するために進化的に考案されてきた。アデノシンのメチル化は最も豊富なエピトランスクリプトームによる mRNA の修飾であり、mRNA 全体にわたって複数の部位でみられる(Zaccara et al.,2019)。mRNA の 5'UTR に特異的に存在するアデノシン「N 6-メチルアデノシン(m6A)」の重要なメチル化は、正常な細胞生理、炎症反応および癌の進行を調節する。ヒトの疾患における m6A の機能と機序は広範囲にわたり、他の包括的なレビューでも見事に網羅されている(Yang et al.,2020;Knuckles and ビューラー川、2018)。その中で最も重要なのは、SARS-CoV-2 の分子ワクチン接種が細胞ストレス状態を誘導するという知見であり、ワクチン接種後に NF- κ B シグナル伝達が亢進することが示されている(Liu et al.,2021;Koo et al.,2010)。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

ウイルス感染やがんなどの病態によって誘発される細胞ストレス下では、m6A は mRNA がキャップ構造に依存しない形で優先的に翻訳されるように仲介する(Meyer et al.,2015)。前述のように、これは mRNA SARS-CoV-2 ワクチン接種の影響とは逆であり、mRNA ワクチン接種は細胞を cap 依存的な翻訳方向に向かわせる。さらに、細胞ストレスの多様な条件下では、m6A のトランスクリプトーム全体への付加が圧倒的に誘導され、m6A に富んだ 5'UTR を保有する mRNA の数が増加する(Meyer et al.,2015)。

真核生物の翻訳開始因子 4E(eIF4E)は、mRNA の最初のキャップ結合タンパクであり、タンパクへの翻訳を開始するためにリボソームを mRNA のキャップ構造に向かわせる。ワクチン mRNA のキャップ依存性翻訳に依存することは、不自然に多数の合成 mRNA を翻訳するのに必要な eIF4E の過剰な利用可能性を消費することになる。しかし、キャップ非依存性の翻訳は eIF4E が eIF4F に結合することを必要とせずに起こる。キャップ非依存性の翻訳を受ける mRNA には、内部リボソーム侵入部位(internal ribosome entry site:IRES)とは別に、mRNA をリボソームキャップ非依存性翻訳エンハンサー(CitEs)に積極的に動員する因子に結合する特別な結合モチーフが備わっているため(Shatsky et al.,2018)、リボソームをめぐる競争は転写産物のキャップ非依存性翻訳の方向にシフトする。

さらに、これは、強力ながん遺伝子調節因子および細胞増殖調節因子である eIF4E が、この競争によって不自然に長い期間その活性を維持し、ワクチン中の強固にキャップされた mRNA と IRES を含む mRNA との競争を相殺しようとすることも意味している(Kyriakopoulos とマックロー、2021;Svitkin et al.,2005)。この種の病態は、同時転写される m6A mRNA 修飾の調節異常を引き起こし、様々ながんの分子進行と深刻に関連し(Han and Choe,2020)、その後のウイルス感染の素因となる状態を作り出す(Svitkin et al.,2005)。次に、mRNA ワクチン接種由来の SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質が、大量のエキソソーム産生を介して細胞の IFN 系に及ぼす影響について考察する。

7. エキソソームとマイクロ RNA

細胞間の重要な情報伝達ネットワークは、細胞外小胞(EV)で構成されており、EV は 1 つの細胞から絶えず放出され、後に別の細胞(遠隔臓器に存在する可能性がある)に取り込まれる。エンドソーム内で形成されるエクソソームとして知られる小さな小胞は、大きさがウイルスと類似しており、エクソサイトーシスによって細胞外スペースに放出され、その後体内を循環する(吉川ら、2019)。エキソソームは、mRNA、マイクロ RNA(miRNA)、タンパク質、脂質など、生物学的に活性のある分子の多様な集合体を送達することができる(Ratajczak and Ratajczak,2016)。ウイルス感染時には、感染細胞から大量のエキソソームが分泌され、それが細胞間のコミュニケーションネットワークとして機能し、感染に対する応答を調整する(Chahar et al.,2015)。

アリゾナ州とコネチカット州の研究チームが共同で実施した研究では、mRNA ワクチンの接種を受けた個人が、接種後 14 日目までに SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質を含む血中エクソソームを獲得していたことが明らかにされた(Bansal et al.,2021)。また、最初のワクチン接種から 14 日後にスパイク糖タンパク質に対する抗体が循環血中に存在しないことも明らかにされた。しかし、2 回目のワクチン接種後には、血中のスパイク糖タンパク質含有エクソソームの数が最大 12 倍まで増加した。さらに、抗体は 14 日目に初めて出現した。エキソソームは表面にスパイク糖タンパク質を提示し、これが抗体産生を促進したと著者らは主張した。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

マウスをワクチン接種者由来のエキソソームに曝露させると、スパイク糖タンパク質に対する抗体が産生された。興味深いことに、ピーク発現後、スパイク糖タンパク質に対する抗体レベルの低下とともに、循環血中のスパイク糖タンパク質含有エキソソーム数が経時的に減少した。

エキソソームは、ストレス条件下ではストレス顆粒(SG)およびP体(PB)と密接に関連して mRNA 崩壊機構の一部として存在する(Decker and Parker,2012;Kothandan et al.,2020)。「キャップ依存的反訳への過度の依存」と呼ぶことができるワクチン-mRNA 誘導反訳の条件下では、大きなキャップ除去複合体の促進と構築に対して明らかな抵抗性があり(Kyriakopoulos とマックロー、2021)、したがって生理的な mRNA 分解プロセスに対して抵抗性がある(Decker と Parker,2012)。これは、そうでなければメッセンジャー ribonucleinoproteins(mRNP)が関与する mRNA の代謝回転に関する共通の細胞戦略によって決定されていた特定の合成 mRNA の運命が省略されていることを意味する(Borbolis と Syntichaki,2015)。

さらに、SARS-CoV-2 ワクチンの合成 mRNA がキャップ依存的反訳に過度に依存するという条件下では(Kyriakopoulos とマックロー、2021)、かなりの IRES と特異的なメチル化(m6A)を構造内に保持する多くの天然 mRNA は、mRNA の品質管理機構の崩壊に強く関連するキャップ非依存反訳を好んで選択する(Han と Choe,2020)。この意味で、相当な脱アデニル酸 mRNA 産物や mRNA の代謝(崩壊)に由来する産物は、エキソソームの積み荷に直接結びついている(Borbolis と Syntichaki, 2015)。

キャップ依存的反訳への依存の例としては、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)が挙げられる。T-ALL では mTORC(mTORC)-1 が過剰に機能していることから、細胞は完全にキャップ依存的反訳へと誘導される(Girardi and De Keersmaecker,2015)。同様の病態が Kyriakopoulos とマックローによって報告されている(2021)。この非常に悪性度の高いがん状態であっても、T-ALL 細胞におけるキャップ依存反訳の阻害中には、速やかにキャップ非依存反訳に復帰する(Girardi and De Keersmaecker,2015)。同様に、ピコルナウイルスの感染(Jang et al.,1990)では、ウイルス RNA における eIF4F 複合体の構成要素と IRES の複数性が阻害されるため、細胞はキャップ非依存反訳を受けようになる。

ヒトでは、サフォードウイルスのようにほとんど無症候性のピコルナウイルス感染症が数多く発生しており、幼児と成人の血清有病率は 90%を超えている(Zoll et al.,2009)。いずれの場合も、ストレス様の状態に起因するアポトーシス事象(ラスク、2008)であれ、mRNA-cap-driven-like carcinogenic effect(デパオリス et al.,2021)であれ、エピトランスクリプトーム機能の亢進と mRNA 減衰の亢進により、miRNA 濃度は上昇する。遺伝子発現に対する需要が高いため、特定の miRNA は高濃度で P 体を介してエキソソームに含まれることが予想される(Yu et al.,2016)。

また、SARS-CoV-2 の分子ワクチン接種により SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質が圧倒的に産生される条件下では、過剰に産生された細胞内スパイク糖タンパク質のかなりの割合がエクソソームを介して輸送されることも当然予想される(Wei et al.,2021)。

マイシェラと Banerjee(2021)は、SARS-CoV-2 のスパイクをトランスフェクトした細胞の細胞応答におけるエキソソームの関与について検討した。彼らは抄録に次のように記している。

「SARS-CoV-2 の遺伝子産物である Spike は、宿主のエキソソームの積み荷を修飾することができ、それが離れた未感染の組織や臓器に輸送され、中枢神経系(CNS)内で壊滅的な免疫カスケードを開始できると我々は提唱している。」

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

この研究では、ヒト HEK293T 細胞を培養して SARS-CoV-2 のスパイク遺伝子プラスミドに曝露することで、細胞内でスパイク糖タンパク質の合成が誘導された。これらの細胞がスパイク糖タンパク質を含む大量のエクソソームを特異的なマイクロ RNA とともに放出とともに放出することを実験的に明らかにした。その後、エクソソームを回収し、ヒトミクログリア(脳内に存在する免疫細胞)の培養細胞に移植した。著者らは、ミクログリアが容易にエクソソームを取り込み、マイクロ RNA に反応して急性炎症反応を惹起することを示した。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、日本脳炎ウイルス(JEV)、デング熱など、様々なウイルス性疾患において神経炎症を引き起こすミクログリアの役割は十分に確立されている。著者らは、エクソソームを介した長距離の細胞間コミュニケーションが、COVID-19 の重症例で神経症状が顕在化する機序となりうると提唱した。

著者らはさらに研究を進め、エクソソーム中に高濃度で存在する 2 つのマイクロ RNA(miR-148a および miR-590)を同定した。著者らは、この経路を制御する 2 つの重要なタンパク質であるユビキチン特異的ペプチダーゼ 33(USP33)および IRF9 の抑制を介して、これら 2 つのマイクロ RNA が I 型インターフェロンのシグナル伝達を特異的に阻害する特異的な機序を提唱した。リン酸化された STAT1 と STAT2 のヘテロ二量体は、IFN 刺激応答要素に結合するために IRF9 を必要とするため、IRF9 はシグナル伝達応答に不可欠な役割を果たす。著者らは、HEK293 培養から抽出したエクソソームに曝露したミクログリアでは、USP33 の細胞発現が 50%低下し、IRF9 が 60%低下したことを実験的に示した。さらに、miR-148a が USP33 を特異的に阻害し、miR-590 が IRF9 を特異的に阻害することも明らかにした。USP33 は IRF9 からユビキチンを除去し、その際にユビキチンを分解から保護する。したがって、2 つのマイクロ RNA が共同で IRF9 に干渉することで、I 型インターフェロンに対する受容体応答が遮断される。

de Gonzalo-Calvo ら(2021)が実施した研究では、COVID-19 患者の血中のマイクロ RNA プロファイルと重症度に基づく定量的なばらつきが検討された。複数の miRNA がアップレギュレートおよびダウンレギュレートされることが明らかにされた。その中には miR-148a のガイド鎖前駆体である miR-148a-3p が含まれていた。しかしながら、miR-148a 自体は本研究で過剰または欠乏と分類されたマイクロ RNA に含まれておらず、miR-590 も含まれていなかった。これらの知見から、miR-148a および miR-590 とそれらの炎症作用は、ワクチン接種による SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質の産生に特有であると考えられる。

トレーサー試験では、腕の筋肉に注射すると、mRNA ワクチンの mRNA が免疫細胞によってリンパ系に運ばれ、最終的には脾臓に高濃度で蓄積することが示されている(Bahl et al.,2017)。他の研究では、脾臓内の胚中心にあるストレスを受けた免疫細胞が大量のエクソソームを放出し、それが迷走神経に沿って脳幹核に移動することが示されている(Seneff および Nigh[2021]のレビューによる)。迷走神経は第 10 脳神経であり、喉頭付近の脳幹に入る。上喉頭神経および反回神経は迷走神経の分枝であり、嚥下および発声に参与する構造を支配する。これらの神経の病変は、嚥下困難(嚥下障害)、発声困難(発声障害)および/または息切れ(声帯麻痺)を伴う呼吸困難を引き起こす(Gould et al.,2019;エルマン et al.,2009)。これらの具体的な病態については、以下の VAERS データのレビューで再び取り上げる。

HEK293 細胞は、数十年前にヒト胎児の腎臓から採取された培養細胞に由来し、アデノウイルス DNA の感染により不死化された。これらの細胞は腎臓から抽出されたものであるが、タンパク質発現プロファイルを通して、神経細胞由来である可能性が高いことが示されている(Shaw et al.,2002)。このことは、迷走神経のニューロンが SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質に同様に反応することを示唆している。このように、

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

入手可能なエビデンスからは、内因的に産生された SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質は、SARS-CoV-2 の自然感染時とは異なるマイクロ RNA プロファイルを引き起こすことが強く示唆されており、これらの違いは広範囲の悪影響をもたらす可能性がある。

以下の分析の中心となる点は、I 型 IFN に対するワクチン接種と自然感染の影響の重要な違いである。ワクチン接種はその産生を積極的に抑制するが、自然感染は疾患周期のごく初期に I 型 IFN の産生を促進する。基礎疾患を有する患者では、I 型 IFN のシグナル伝達が障害されることが多く、COVID-19 の重症化や重症化、さらには死に至ることもある。抗体レベルが時間とともに低下するにつれてワクチンによって誘発された障害が維持されれば、ワクチンがない場合よりもワクチンがより重度の疾患発現を引き起こす状況に至る可能性がある。

I 型 IFN を抑制することで予想されるもう 1 つの結果は、9 節で述べたように、既存の慢性ウイルス感染の再活性化であろう。

8. DNA 修復および適応免疫の障害

免疫系と DNA 修復系は、高等生物が多様な脅威に対する防御に依存する 2 つの主要なシステムであり、共通の要素を共有している。鍵となる DNA 修復タンパク質の機能喪失は、機能的な B 細胞および T 細胞の産生を阻害する修復の欠陥につながり、結果として免疫不全に至る。非相同末端結合(NHEJ)修復は、リンパ球特異的 V(D)J 組換えにおいて重要な役割を果たしており、抗原暴露に反応して極めて多様な B 細胞抗体を産生するために不可欠である(Jiang and Mei,2021)。DNA 修復の障害も癌への直接的な経路である。

Liu らが 2021 年に発表した論文では、弱毒化 COVID-19 ワクチンの初回接種前と接種 28 日後に患者から採取した末梢血単核細胞(PBMC)の単一細胞 mRNA 配列決定を実施することにより、患者コホートの免疫機能に関連するいくつかのパラメータをモニタリングした(Liu et al.,2021)。これらのワクチンは mRNA ワクチンとは異なるが、粘膜および血管のバリアを迂回してワクチンの内容物を三角筋に注射することで作用する。著者らは、ワクチン接種後の遺伝子発現が多くの異なる免疫細胞型で一貫して変化することを明らかにした。観察された NF- κ B シグナル伝達の亢進および I 型 IFN 応答の低下は、バイオアッセイによってさらに確認された。他の研究と一致して、ワクチン接種の 28 日後に STAT2 および IRF7 が有意にダウンレギュレートされたことが明らかにされ、これは I 型 IFN 応答の障害を示唆するものであった。著者らは次のように記している。「総合すると、これらのデータから、ワクチン接種後少なくとも 28 日目までには、中和抗体の産生以外に、リンパ球や単球可能性が示唆された」(Liu et al.,2021)。

著者らはまた、DNA 修復能の障害を示唆する遺伝子発現の憂慮すべき変化も同定した。増殖中の細胞における全転写活性の最大 60%が、リボソーム DNA(rDNA)の転写によるリボソーム RNA(rRNA)の産生である。リボソーム DNA を RNA に転写する酵素は RNA ポリメラーゼ I(Pol I)である。Pol I はまた、rDNA の統合性をモニタリングし、細胞の生存に影響を及ぼす(Kakaroukas et al.,2013)。転写の過程では、RNA ポリメラーゼ(RNAP)が DNA を能動的にスキャンして大きな損傷(二本鎖切断)を発見し、その修復を誘発する。真核細胞の真核細胞では、ほとんどの転写に Pol I によるリボソーム RNA の合成が関与しているため、Pol I は DNA 損傷後の生存を促進する(Kakaroukas et al.,2013)。Liu ら(2021)が同定したダウンレギュレートさ

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

れた遺伝子の多くは、細胞周期、テロメアの維持、プロモーターの開放と POL I の転写の両方に関連しており、DNA 修復プロセスの障害を示唆していた。

抑制された遺伝子セットの 1 つは「動原体にヌクレオソームを含む新たな CENPA[動原体タンパク質 A]が沈着」したことによるものであった。新たに合成された CENPA は、細胞周期の終期後期/G1 期初期に動原体にヌクレオソームとして沈着する。このことは、不活化した SARS-CoV-2 ワクチンに対する反応の特徴として、細胞周期が G1 期で停止することを示している。多能性胚性幹細胞が G1 期(複製開始前)で停止すると、自己複製能および多能性の維持が損なわれることになる(Choi et al.,2013)。

DNA 修復と適応免疫に決定的に関与する 2 つのチェックポイントタンパク質は BRCA1 と 53BP1 であり、これらは 2 つの主要な修復プロセスである相同組換え(HR)と NHEJ の両方を促進する(Zhang and Powell,2005;パニエ and ボールトン, 2014)。ヒト細胞を用いた in vitro 実験では、SARS-CoV-2 の全長スパイク糖タンパク質が特異的に核に侵入し、これら 2 つの修復タンパク質の二本鎖切断部位への動員を阻害することが示された(Jiang and Mei,2021)。著者らは「機序的には、スパイクタンパク質は核に局在し、損傷部位への重要な DNA 修復タンパク質である BRCA1 および 53BP1 の動員を阻害することにより、DNA 損傷の修復を阻害することが判明した」と述べて、自らの知見を要約した。

mRNA ワクチンが DNA 修復を妨げるもう 1 つの機序は、miR-148 を介するものである。このマイクロ RNA は、細胞周期の G1 期において HR を下方制御することが示されている(Choi et al.,2014)。本稿の前半で述べたように、このマイクロ RNA は、マイシエラと Banerjea(2021)による実験で SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク合成後にヒト細胞から放出されたエキソソームから検出された 2 つのマイクロ RNA のうちの 1 つであった。

9.水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化

CD8 陽性 T 細胞における I 型 IFN 受容体のシグナル伝達は、ウイルス感染に反応してエフェクター細胞やメモリー細胞を産生する上で極めて重要である(Kolumam et al.,2005)。CD8 陽性 T 細胞は、感覚ニューロンにおける潜伏性ヘルペス感染症の再活性を遮断することができる(Liu et al.,2000)。SARS-CoV-2 の自然感染後ではなくワクチン接種後に起こるように、I 型 IFN のシグナル伝達が障害されると、CD8+T 細胞がヘルペスを抑制する能力も損なわれることになる。これがワクチンに対する反応として作用している機序であろうか。

帯状疱疹は、潜伏中の帯状疱疹ウイルス(HZV)の再活性化によって引き起こされる病態として頻度が高まっており、HZV は小児期にも水痘を引き起こす。Katsikas・Triantafyllidis ら(2021)が実施した系統的レビューでは、mRNA ワクチンの接種後平均 5.8 日間で 91 例の帯状疱疹が確認された。因果関係がまだ確認されていないことは認識しているものの、「帯状疱疹は、COVID-19 ワクチンの接種を受けている患者に医師やその他の医療専門職が遭遇する可能性がある病態である可能性がある」(Katsikas Triantafyllidis et al.,2021)。ファティら(2022)は、2021 年 9 月 2 日に公表された編集者への書簡の中で、帯状疱疹および/または単純ヘルペスの再活性化 40 例を含む 672 例のワクチン関連と推定される皮膚反応について報告した。これらの症例は米国皮膚科学会(Food and Drug Administration)と International League of Dermatologic Societies の COVID-19 Dermatology Registry に報告されており、これらのワクチンの皮膚科学的根拠を

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

追跡するために特別に設立されたものである。文献では、COVID-19 ワクチン接種後に帯状疱疹が再活性化した症例報告が複数報告されている(Psichogiou et al.,2021b;イワナガ et al.,2021)。Lladó ら(2021)は、帯状疱疹の再活性化が報告された 52 件のうち 51 件が mRNA ワクチン接種後に発生したことに注目した。帯状疱疹自体もまた、STAT2 のリン酸化を阻害することと IRF9 の分解を促進することの両方を介して、感染細胞における IFN- α シグナル伝達を阻害する(フェルワイ et al.,2015)。

ウイルス再活性化の別の症例も注目に値する。症例は 82 歳の女性で、2007 年に C 型肝炎ウイルス(HCV)に感染していた。Pfizer/BIONTECH 社の mRNA ワクチンを接種した数日後に、黄疸の出現とともに HCV 量が大幅に増加した。ワクチン接種の 3 週間後に肝不全により死亡した(Lensen et al.,2021)。

10.免疫性血小板減少症

免疫性血小板減少症は自己免疫疾患であり、免疫系が血中の血小板を攻撃する。免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)は、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹(MMR)、A 型肝炎、水痘、ジフテリア、破傷風、百日咳(DPT)、経口ポリオ、インフルエンザなど、いくつかのワクチン接種との関連が報告されている(Perricone et al.,2014)。アデノウイルス DNA ワクチンがワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症(ヴィット)を引き起こす可能性があることは広く認識されているが(Kelton et al.,2021)、mRNA ワクチンはヴィットへのリスクがないわけではなく、生命を脅かす脳静脈洞血栓症や致死的な血小板減少症などの発生を記録した事例研究が公表されている(Lee et al.,2021;Akiyama et al.,2021;Atoui et al.,2022;ザカリア et al.,2021)。その機序には、血小板因子 4(PF4)に結合して免疫複合体を形成するヴィット抗体が関与しており、これが血小板の活性化を誘導すると考えられている。その後の凝固カスケードにより、脳、肺、肝臓、下肢などにびまん性の微小血栓が形成され、血小板数が劇的に低下する(Kelton et al.,2021)。ワクチンに対する反応は、ヘパリン投与が特に関与しないという点を除けば、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と非常に類似していると記載されている(Cines and Bussel,2021)。

mRNA ワクチンは主に免疫グロブリン G(IgG)による免疫反応を引き起こし、誘導される IgA の量は少なく(Wisniewski et al.,2021)、IgM 産生はさらに少ない(ダネーゼ et al.,2021)ことが示されている。産生された IgG 抗体の量は、COVID-19 の重症例でみられる反応に匹敵する。HIT を誘発するのは、ヘパリンと結合した IgG 抗体である。SARS-CoV-2 スパイク糖タンパクおよび PF4 と複合体を形成した IgG は、mRNA ワクチンに反応してヴィットを誘導する複合体であるという仮説を立てることができる。実際、スパイクタンパクの受容体結合ドメイン(RBD)が PF4 に結合することが実験的に示されている(Passariello et al.,2021)。HIT の根底にある機序は、ヒト化マウスモデルを用いた研究などにより、十分に研究されている。興味深いことに、ヒト血小板は Fc γ RIIA 受容体を発現し、これはチロシンリン酸化カスケードを介して PF 4/ヘパリン/IgG 複合体に 4/ヘパリン/IgG 複合体に反応し、血小板活性化を誘導する。活性化されると、血小板は顆粒を放出し、凝固促進性の微小粒子を産生する。また、カルシウムを取り込み、プロテインキナーゼ C を活性化し、凝集して微小血栓を形成し、カルパイン活性化を介して細胞死カスケードを開始する。これらの活性化された血小板は PF4 を細胞外腔に放出し、この付加的な PF4 もヘパリンおよび IgG 抗体に結合して血小板活性化をさらに促進するという悪循環を助長する。したがって、Fc γ RIIA はこの病態プロセスの中心となる(ネフゾロワ et al.,2019)。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

ヒト FcγRIIA 受容体を発現するように作製されたマウスを用いた研究では、これらのトランスジェニックマウスは野生型マウスと比べて血小板減少症に対する感受性がはるかに高いことが示されている(McKenzie et al.,1999)。血小板は抗体-抗原複合体のクリアランスにおいて、抗原を血栓に捕捉したり、免疫細胞による除去のためにそれらを脾臓に運んだりすることで重要な役割を果たしていると考えられている。この過程で血小板は明らかに急速に消費され、その結果血小板数が減少する(血小板減少症)。

血小板は正常ではわずか5~9日の平均寿命で循環しているため、骨髄で絶えず合成され、脾臓で除去される。抗体に結合した血小板は、Fcγ受容体を介した血小板活性化の後、脾臓に遊走し、そこで捕捉され、マクロファージによる食作用を介して除去される(Crow and Lazarus,2003)。全身の全血小板の3分の1が脾臓で見つかる。mRNA ワクチンは、まず腕の筋肉の注射部位に引き寄せられた免疫細胞によって脾臓に運ばれるため、脾臓でスパイクタンパク質を合成している樹状細胞からスパイク糖タンパク質を含有するエキソソームが放出される機会は非常に大きい。脾臓で P 4 F/IgG/スパイクタンパク質複合体が形成された後の血小板活性化が、有毒なスパイク糖タンパク質を除去しようとする機序の一部であると推測できる。前述したように、SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質に曝露したヒト細胞から放出されたエキソソームに高度に発現していた2つのマイクロRNAのうち1つがmiR-148aであった。miR-148aは、血小板上のFcγRIIA発現の調節に中心的な役割を果たすタンパク質の発現を抑制することが実験的に示されている。このタンパク質はT細胞ユビキチンリガンド-2(トゥーラ-2)と呼ばれ、血小板Fcγ受容体の活性を特異的に阻害する。miR-148aはトゥーラ-2のmRNAを標的とし、その発現を下方制御する。このように、miR-148aは、ワクチンによってSARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質を強制的に合成させられたマクロファージから放出されたエキソソーム中に存在し、スパイク糖タンパク質抗原とスパイク糖タンパク質に対して産生されたIgG抗体によって形成される免疫複合体に反応して血小板減少症のリスクを高めるように作用する。

11.PPAR-α、スルファチド及び肝疾患

すでに述べたように、マイシェラとBanerjea(2021)による実験では、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質がIRF9合成を特異的に阻害するマイクロRNAを含むエキソソームの放出を誘導することが実証された。本節では、IRF9抑制の結果の1つに、核内受容体であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α(PPAR-α)を介した肝臓でのスルファチド合成の低下があることを示す。

スルファチドは哺乳類の主要な血清スフィンゴ糖脂質であり、主に肝臓で合成・分泌される(Lu et al.,2019)。これらは体内で唯一のスルホン化スフィンゴ脂質である。スルファチドは、セラミドからガラクトセレブロシドへの変換とそれに続く硫酸化を含む2段階のプロセスによって生成される。スルファチドは血小板、赤血球およびリンパ球の表面に発現している。血清スルファチドは、抗凝固機能と抗血小板活性化機能の両方を発揮する。スルファチドを合成する肝臓の酵素であるセレブロシド硫酸トランスフェラーゼは、マウスにおいてPPAR-αの活性化によって特異的に誘導されることが明らかにされている(Kimura et al.,2012)。したがって、PPAR-αの発現低下はスルファチド欠損症を引き起こす。

PPAR-αリガンドは抗炎症作用および抗線維化作用を示す一方で、PPAR-α欠損症は脂肪肝、脂肪肝炎、steatofibrosis、肝臓がんを引き起こす(Wang et al.,2020b)。2019年には、日本の研究チームがPPAR-αの欠損遺伝子を有するマウスを用いた実験が実施された(Lu et al.,2019)。高コレステロール食を与えられ

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

たこれらのマウスは、過剰なトリグリセリド蓄積の影響を受けやすく、凝固因子濃度の上昇とともに、肝臓における炎症および酸化ストレスが増悪した。また、肝臓および血清中のスルファチド濃度の低下も認められた。著者らは、コレステロール過剰が肝脂質代謝の異常および酸化ストレスに続いて血栓症を増強することで、一部にはその毒性作用を発揮するという仮説を立てた。著者らは、PPAR- α が肝疾患の改善効果に加えて、凝固因子の転写調節およびスルファチド合成のアップレギュレーションを介してこれらの毒性作用を減弱できることを示した。著者らは、PPAR- α の活性化を目的としたフィブラート系薬剤などの治療法により、高コレステロール食による心血管疾患を予防できる可能性がある」と提唱した。

トレーサー試験では、mRNA ワクチン由来の mRNA は肝臓と脾臓に優先的に移行し、他のどの臓器よりも高い濃度に達することが示されている(Bahl et al.,2017)。したがって、ワクチンによって肝臓の IRF9 が抑制される可能性がある。IRF9 は肝細胞で高度に発現しており、そこで PPAR- α と相互作用し、PPAR- α の標的遺伝子を活性化する。IRF9 ノックアウトマウスを用いた研究では、高脂肪食に曝露すると、これらのマウスで脂肪肝および肝インスリン抵抗性が発生することが示された。対照的に、肥満マウスにおけるアデノウイルス媒介性の肝臓 IRF9 過剰発現は、インスリン感受性を改善し、脂肪肝と炎症を改善した(Wang et al.,2013)。

研究文献における複数の症例報告では、mRNA ワクチン投与後の肝障害が報告されている(Zin-Tun et al.,2021;Dumortiera,2022;Mann et al.,2021)。これらの結果をもたらす妥当な因子は、IRF9 のダウンレギュレーションを介した PPAR- α の抑制と、それに続く肝臓におけるスルファチド合成の低下である。

12.ギラン-バレー症候群および神経損傷症候群

GBS は急性炎症性脱髄性神経障害であり、罹病期間が長期にわたり、重大な死亡リスクを伴う(Cr 醇 P ange,2000)。この疾患には、炎症性サイトカインの放出に関連した神経に対する自己免疫攻撃が関与する。

GBS はしばしばスルファチドやその他のスフィンゴ脂質に対する自己抗体と関連している(Ilyas et al.,1991)。活性化された T 細胞はマクロファージによる抗原提示に反応してサイトカインを産生し、これらのサイトカインはエピトープの拡散を介して自己抗体産生を誘導することができる(Vanderlugt and Miller,2002)。抗体は次に補体活性化を誘発し、これが脱髄と軸索損傷を引き起こし、末梢ニューロンに重度の損傷をもたらす(桑原と楠木, 2018)。SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質はヘパラン硫酸に結合することが示されており、ヘパラン硫酸はスルファチドの硫酸化ガラクトースに類似した硫酸化アミノ糖複合体である(Kalra and Kandimalla,2021)。したがって、スパイク糖タンパク質もスルファチドに結合すると考えられ、これがスパイク-糖タンパク質-スルファチド複合体に対する免疫反応を誘発する可能性がある。

前節で述べたように、IRF9 の抑制による肝臓でのスルファチド合成障害は、時間の経過とともに全身的なスルファチド欠乏を引き起こす。スルファチドの欠乏は、脳および神経系に大きな影響を及ぼす可能性がある。ミエリン鞘にみられるガラクト脂質の 20%はスルファチドである。スルファチドは神経系の主要成分であり、末梢神経系と中枢神経系の両方のミエリン鞘に特に高濃度で認められる。スルファチドの欠乏は、GBS によくみられる症状である筋力低下、振戦、運動失調を引き起こす可能性がある(Honke,2013)。脳のミクログリアとアストロサイトによって媒介される慢性的な神経炎症は脳スルファチドの劇的な喪失につながり、

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

脳のスルファチド欠乏はアルツハイマー病の主な特徴である(Qiu et al.,2021)。セラミドからスルファチドを合成する能力に欠損があるマウスでは、加齢に伴って軸索の健康状態を維持する能力が低下する。時間の経過とともに、過剰で圧縮されず変性したミエリン鞘が形成されるとともに、軸索内のランビエ結節の構造が劣化し、機能的に適格な軸索神経膠接合部の喪失を引き起こす(Marcus et al.,2006)。

アンジオテンシン II(Ang II)は、心血管疾患に対する重大な作用に加えて、神経変性疾患を引き起こす脳の炎症にも関与している(Lanz.et al.,2010)。SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパクには、SARS-CoV にはみられない独自の furin 切断部位が含まれており、これにより菌体外酵素 furin がスパイク糖タンパクの S1 セグメントから分離して循環血中に放出される(Letarov et al.,2021)。S1 はマウスにおいて血液脳関門を通過することが示されている(レアー et al.,2021)。S1 には ACE2 受容体に結合する受容体結合ドメインが含まれており、ACE2 受容体を不能にする。ACE2 受容体のシグナル伝達が減少すると、AngII 合成が増加する。脳のニューロンは ACE2 受容体を保有しており、この受容体は、ワクチン中のナノ粒子を取り込んだスパイク糖タンパク質含有エキソソームまたはスパイク糖タンパク質産生細胞から放出された S1 による破壊を受けやすい。Ang II はミクログリアにおける TLR 4 を介したシグナル伝達を亢進させ、脳内の傍室核内でミクログリアの活性化を誘導し、活性酸素種の産生を増加させて組織損傷につながる(Rodriguez-Perez et al.,2015)。

Ang II 濃度の上昇は視神経の神経変性の原因因子であり、視神経炎を引き起こし、重度の不可逆的な視力障害を引き起こす可能性がある(Guo et al.,2017)。COVID-19 に対する mRNA ワクチンの接種直後に視神経症が発生した症例が複数の症例報告で報告されている(Maleki,2021;バローネ et al.,2021)。他の消耗性神経疾患もワクチン接種直後に現れ、因果関係が疑われている。COVID-19 ワクチン接種後の神経症状を追跡した欧州の事例研究では、ワクチン接種後中央値 11 日以内に 21 例が発生したことが確認された。これらの症例の診断は多様であり、脳静脈洞血栓症、神経系脱髄疾患、炎症性末梢神経障害、筋炎、筋無力症、辺縁系脳炎、巨細胞性動脈炎などが挙げられた(Kaulen et al.,2021)。Khayat-Khoei ら(2021)は、1 回目または 2 回目の mRNA ワクチン接種から 21 日以内に脱髄疾患を発症した 24~64 歳の患者 7 名の症例集積研究を報告している。4 例は以下の既往があった(コントロールされた):3 名は以前は健康であったが、多発性硬化症であった。

難聴と耳鳴も COVID-19 のよく知られた副作用である。ある事例研究では、難聴、前庭機能障害、耳鳴などの聴覚前庭症状を呈した COVID-19 患者 10 例が対象とされた(Jeong et al.,2021)。著者らは、ヒトの内耳組織が ACE2、フリ、およびウイルス侵入を促進する膜貫通型プロテアーゼセリン 2(TMPRSS2)を発現していることを実証した。また、SARS-CoV-2 が特定のヒト内耳細胞に感染する可能性があることも示された。

SARS-CoV-2 の耳への感染能を評価した別の研究では、マウスの中耳および内耳における受容体 ACE2 ならびに酵素であるフリおよび TM-PRSS2 の様々な種類の細胞の発現が特異的に検討された。ACE2 およびフリは「耳管、中耳腔、および蝸牛にびまん性に存在し、これらの組織が SARS-CoV-2 感染に感受性があることを示唆している」ことが判明した(Uranaka et al.,2021)。耳鳴は、Ang II 濃度の上昇によって誘発される高血圧と正の関連がある(Rodrigues フィゲイレド et al.,2016)。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

頭痛は COVID-19 mRNA ワクチンに対する非常に頻度の高い有害反応であり、特にすでに頭痛に罹患しやすい人々でよくみられる。171 人を対象とした質問票に基づく研究では、頭痛の発生率は 1 回目のワクチン接種後で 20.5%であったのに対し、2 回目のワクチン接種後では 45.6%に上昇したことが明らかにされた (Sekiguchi et al.,2021)。ある症例研究では、2 回目の Pfizer/BIONtech 社製 mRNA ワクチン(Consoli et al.,2021)の投与後 11 日間にわたり消耗性の片頭痛発作が持続した 37 歳の女性が報告された。

片頭痛治療の補助療法としてステロイドがしばしば使用される(Huang et al.,2013)。デキサメタゾンおよびその他のステロイドは、ステロイド受容体を介して肝臓の PPAR- α 受容体を刺激するため、IRF9 抑制の作用を相殺する(Lemberger et al.,1994)。片頭痛の起源に関する理論には、脳幹(主に三叉神経ニューロン)における感覚入力処理の変化が関与している(Dodick and Silberstein,2006)。三叉神経は脳幹の迷走神経に近接しているため、スパイク糖タンパク質を運搬するエキソソームは迷走神経経路に沿って三叉神経に容易に到達する可能性がある。MRI では、異常な微細構造と脱髄を反映する三叉神経の構造変化が、片頭痛を頻繁に起こす患者の特徴であることが明らかにされている(Munghoven et al.,2020)。SARS-CoV-2 感染または mRNA ワクチン接種のいずれかに関連する可能性のある因子は、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質が ACE2 受容体を阻害することによる、脳幹における Ang II の過剰レベルである。ACE 阻害薬と Ang II 受容体拮抗薬は、片頭痛の適応外治療薬として広く使用されるようになっている(Tronvik et al.,2003;Nandha and Singh,2012)。したがって、片頭痛は、スパイク糖タンパク質による ACE2 受容体の破壊と、ミクログリアの炎症反応およびスルファチドの喪失を介した重要な顔面神経を覆うミエリン鞘の破壊の両方から生じる可能性がある。スパイク糖タンパク質の起源は外因性的の場合と内因性的の場合がある。

13.ベル麻痺

ベル麻痺はよくみられる脳神経障害であり、片側顔面神経麻痺を引き起こす。第 III 相臨床試験でさえもベル麻痺が目立ち、プラセボ群ではわずか 1 例であったのに対し、治療群では 7 例であった (FDA,2021a;FDA,2021b)。文献で報告された症例研究では、36 歳の男性がワクチン接種の 1 日後に左腕に筋力低下を発症し、腕のしびれやチクチク感へと進行し、その後数日間にわたりベル麻痺の症状がみられた。ベル麻痺の一般的な原因は、膝神経節を中心とする単純ヘルペスウイルス感染症の再活性化である (Eviston et al.,2015)。これは I 型 IFN シグナル伝達の破壊によって引き起こされる可能性がある。

14.心筋炎

COVID-19 ワクチンが心筋炎および心膜炎を引き起こし、特に 50 歳未満の男性でリスクが上昇するという事実に対して、メディアの注目がかなり集まっている(Simone et al.,2021;Jain et al.,2021)。SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質は、毛細血管や心筋細胞を支える心臓の周皮細胞を損傷することが実証されている(Avolio et al.,2020)。心筋炎は血小板の活性化と関連しており、ワクチンに対する反応に関与する要因の 1 つである可能性がある(Weikert et al.,2002)。しかし、別の因子が、mRNA ナノ粒子を取り込んだマクロファージから放出されたエキソソームと、それらのエキソソームに検出された特異的なマイクロ RNA に関連している可能性がある。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

COVID-19の重症患者を対象とした研究では、循環血中のマイクロRNAの発現が、インフルエンザ患者および健常対照との比較で特異的に検討された。COVID-19との関連で一貫してアップレギュレートされていたマイクロRNAの1つにmiR-155があり、著者らはこれが慢性心筋損傷および炎症の予測因子である可能性を示唆した。対照的に、インフルエンザ感染はmiR-155の発現増加と関連していなかった。著者らは次のように結論付けている:「我々の研究では、COVID-19患者において心臓関連miR[マイクロRNA]の値に有意な変化が認められ、COVID-19と心血管疾患およびそれぞれのバイオマーカーとの強い関連が示唆された」(Garg et al.,2021)。

心血管疾患を有する患者300人と健常対照者を比較した研究では、対照者と比較して循環血中miR-155濃度の統計学的に有意な上昇が認められた。さらに、(Gensiniスコアに基づく)動脈の収縮がより高度であった患者は、より軽度であった患者よりも測定値が高かった(Qiu and Ma,2018)。

重要なことに、エキソソームは心疾患に関連する炎症において役割を果たしている。心筋梗塞の間、miR-155は心筋のマクロファージ内で急激にアップレギュレートされ、エキソソーム内で細胞外環境に放出される。これらのエキソソームは線維芽細胞に送達され、miR-155は炎症を防ぎ線維芽細胞の増殖を促進する線維芽細胞内のタンパク質を下方制御する。その結果生じる障害は心破裂につながる(Wang et al.,2017b)。

SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質のS1部分がどのようにしてフリンによって切断され、循環血中に放出されるかについてはすでに述べた。それはその受容体結合ドメイン(RBD)を介してACE2受容体に結合し、これがその機能を阻害する。ACE2はAng IIを分解するため、ACE2の障害はAng IIの過剰発現に直接つながり、心血管疾患のリスクをさらに高める。Ang II誘発性血管収縮は、冠動脈閉塞が存在しない場合でも永続的な心筋損傷を誘発する独立した機序である。Ang IIによる心臓動脈の突然の収縮が繰り返されると、最終的には心不全や突然死につながる可能性がある(Gavras and Gavras,2002)。COVID-19ワクチンによる死亡例が報告されている(Choi et al.,2021;Verma et al.,2021)。

ACE2の抑制は、最初のSARS-CoVウイルスに関する研究ですでに認められていた。SARS-CoVにより死亡した患者を対象とした剖検研究により、ACE2阻害が心臓障害の促進に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。SARS-CoVのウイルスRNAは、死亡した患者から採取した剖検ヒト心臓20検体中35%で検出された。心臓がSARS-CoVに感染した患者では、心筋損傷に関連したマクロファージ浸潤の著明な増加が認められた。重要な点として、心臓におけるSARS-CoVの存在はACE2タンパクの発現量の著明な減少と関連していた(Oudit et al.,2009)。

15. ワクチン有害事象報告システム(VAERS)に関する留意事項

米国食品医薬品局(Food and Drug Administration)のVaccine Adverse Event Reporting System(VAERS:ワクチン有害事象報告システム)は不完全ではあるが、ワクチンに対する潜在的な有害反応を特定するための貴重な情報源である。VAERSは「米国で認可されたワクチンに起こりうる安全上の問題を検出するための国家的な早期警報システム」であり、CDCによると「ワクチンに起こりうる安全上の問題を示す可能性のある異常なまたは予想外の報告パターンを検出するのに特に有用」とされている(<https://vaers.hhs.gov/about.html>)。CDCでさえ、VAERSに報告された有害事象は「実際の有害事象のご

*本翻訳はMediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という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、原著論文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。

く一部に過ぎない」と認識している(Vaers Home,2021)。広く引用されている報告では、VAERS に報告されるワクチン関連の有害事象は全体の 1%未満であると指摘されている(Lazarus et al.,2010)。しかしながら、この主張には引用文献がないため、請求の根拠は不明確である。Rose(2021)は、はるかに洗練された VAERS データの解析結果を公表し、31 倍の過小報告があると推定した(Rose,2021)。過少報告を正確に決定することは不可能であるが、入手可能な証拠は、過少報告が VAERS データを非常に強く特徴づけているということである。以下に示す情報は、その観点から理解されるべきである。

mRNA ワクチンの接種に対する有害反応(AE)を示す可能性のある「シグナル」について VAERS を特定するにあたり、VAERS への報告でワクチン接種との因果関係が立証されることはないことを認識している。とはいっても、因果関係の可能性は、本稿で述べた因果関係の経路と注射と報告された有害事象との間に時間的に強い関連性があることの両方を通じて強化される。mRNA の注射に関連した全 AE の 60%近くが注射から 48 時間以内に発生している

(<https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=ONS&EVENTS=ON&VAX=COVID19&VAXTYPES=COVID-19&STATE=NOTFR>)。

VAERS データの解析に関する 2 つの重要な注意事項に留意すべきである。第一に、VAERS は医療専門職が報告書を提出するだけでなく、一般への提出にも開放されている。一般市民には、症状を適切に評価して VAERS に登録する価値があるかどうかを判断するのに必要な技能が不足している場合がある。2 つ目の注意事項は、一般公開により、予防接種反対活動家が VAERS に虚偽の報告を掲載して AE リスクの発現を誇張する可能性もあるということである。

以前に引用された死亡例の中間解析では、解析対象となった報告の 67%で医療サービスの職員が VAERS の報告者であったことが明らかにされ(Nandha とシン、2012)、VAERS の報告の大部分が医療専門職によって提出されたものであり、一般の人々によって提出されたものではないことが示唆された。この知見はまた、予防接種に反対する活動家たちがワクチンによる被害に関する悪質な報告を過剰に提出しているという考え方を否定するものでもある。

本項で報告するデータは全て、オンライン情報源である <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> から入手したものである。2022 年 2 月 3 日までの VAERS の 31 年間で、いずれかのワクチンに関連して「症状」として報告された死亡は合計 10321 件あり、そのうち 8241 件(80%)が COVID-19 ワクチンに関連していた。重要な点として、2021 年 6 月時点で COVID-19 VAERS が報告した死亡のうち、ワクチン接種が原因でない可能性があったのはわずか 14%であった(マクラクラン et al.,2021)。このことは、これらの前例のないワクチンが、従来のワクチンでみられるものをはるかに超える異常な毒性機序を示すことを強く示唆している。

そこで我々は、COVID-19 ワクチンに関連した有害事象の重大性を評価する合理的な方法として、2021 年に発生した事象に注目し、「SYMPTOM」フィールドの COVID-19 ワクチンに関連した事象の件数を、同年の全ワクチンにおける同じ症状の合計件数と比較することを決定した。2021 年に VAERS で報告された COVID-19 ワクチンの有害事象は合計で 737689 件であり、同年のいずれかのワクチンで報告された全症例数の 93%という衝撃的な数字となった。一部の COVID-19 ワクチンは mRNA 技術ではなく DNA ベクター技術に基づいていることは認識されているが、このクラス(すなわち Johnson&Johnson 社のワクチン)は

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

COVID-19 報告の 9%にも満たず、その反応プロファイルは他の全てのワクチンよりも mRNA ワクチンとはるかに類似している。

Rose が示したように、COVID-19 の注射による有害事象報告の総数は、過去のすべての年におけるワクチンの年間有害事象報告の累積数をはるかに上回っている(2021 件)。インフルエンザワクチンは比較対象として優れたワクチンである。mRNA ワクチンの接種プロトコルには 2 回の接種が必要であり、多くの人が追加接種も受けるよう説得されていたことを踏まえると、接種された COVID-19 ワクチンの数が他のワクチンと比べて膨大であることは明らかである。副反応の発生率がインフルエンザワクチンと同程度であったと仮定すると、2021 年に発生した副反応のうち、COVID-19 ワクチンに関連すると予想される割合を実際に推定することができる。CDC によると、2021 年には米国人口の 52%がインフルエンザ予防接種を受けていた。USAFacts のウェブサイトでは、COVID-19 ワクチンの接種を 1 回、2 回、または 3 回受けた米国人口の割合を時間の関数として示している(<https://usafacts.org/visualizations/covid-vaccine-tracker-states/>を参照)。2021 年 12 月 30 日に報告された数字は、73%が 1 回接種、62%が接種完了、21%が追加接種であった。これは COVID-19 ワクチンの接種総数の最大 156%に相当する。これはインフルエンザワクチンの 3 倍に相当する。

米国で規制されている 2021 年の VAERS データでは、VAERS から COVID-19 ワクチンに関連した有害反応の総数、インフルエンザワクチンに関連した総数、全てのワクチンに関連した総数を容易に得ることができる。これらは次のようになる。COVID-19:737587 人、FLU:9124 人、ALL:792935 人。まず、報告された全事象の 93%が COVID-19 ワクチンに関連していたことが判明した。COVID-19 の感染者数を除外し、インフルエンザの感染者数の 3 倍に置き換えた場合(COVID-19 ワクチンの接種回数が 3 回であったため)、COVID-19 による全事象の発生割合は 32.6%となるはずであり、実際の 93%と比較することができる。また、COVID-19 ワクチンで他の全てのワクチンと比べて 93%を超える頻度で発生した事象は、いずれもこれらのワクチンの潜在的な毒性作用として特に重要であると結論づけることができる。最後に、COVID-19 ワクチンの有害反応がインフルエンザワクチンと同程度であった場合に予想される 27 倍の報告があることが判明した。

15.1. 神経損傷および迷走神経障害を示唆する VAERS データ

表 1 は、身体、特に頭部の様々な主要神経の炎症または損傷に関連する VAERS のいくつかの症状を列挙したものである。驚くべきことに、COVID-19 ワクチンは、これらの消耗性疾患のそれぞれに関連する 2021 年の報告の 96~98%を占めていた。迷走神経刺激や損傷の一般的な症状である悪心や嘔吐は 10 万件近く発生した(Babic and Browning, 2014)。COVID-19 ワクチンに関連した失神は 14701 例で、失神全体の 96.3%を占めたが、これは迷走神経機能障害の特徴として十分に確立されている(Fenton et al.,2000)。嗅覚脱失(嗅覚の喪失)が 3657 例発生したことから、腕への注射によって生じた SARS-CoV-2 スパイク糖タンパクが嗅神経に到達していたことが明確に示された。呼吸困難(息切れ)は肺の迷走神経の障害と関連しており、2021 年には COVID-19 ワクチンに関連した呼吸困難の症例が 39551 例あった。

表 1. 関連する主要神経の炎症によって引き起こされる可能性のある様々な有害作用について、米国の VAERS において 2021 年に報告された症状数(COVID-19 ワクチン COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示した)。

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

<i>Symptom</i>	<i>Inflamed Nerve(s)</i>	<i>Covid-19 Vaccines</i>	<i>All Vaccines</i>	<i>Percent COVID-19</i>
Anosmia	olfactory nerve	3,657	3,677	99.5
Tinnitus	vestibulo-cochlear nerve	13,275	13,522	98.2
Deafness	cochlea	2,895	3,033	95.5
Bell's Palsy/facial palsy	facial nerve	5,881	6,129	96.0
Vertigo	vestibular nerve	7,638	7,819	97.7
Migraine headache	trigeminal nerve	8,872	9,059	97.9
Dysphonia	glossopharyngeal nerve	1,692	1,751	96.6
Dysphagia	several lower cranial nerves	4,711	4,835	97.4
Nausea	vagus nerve	69,121	71,275	97.0
Vomiting	vagus nerve	27,885	28,955	96.3
Dyspnea	vagus nerve	39,551	40,387	97.9
Syncope	vagus nerve	14,701	15,268	96.3
Bradycardia	vagus nerve	673	699	96.3
TOTAL	--	200,552	206,409	97.2

これらの事象を合計すると 200000 件を超える事象が発生しており、これは 2021 年のワクチン関連の全登録件数の 97.2% に相当する。これは、COVID-19 ワクチンに関連して 2021 年に報告された全事象の 27.2% に相当する。

15.2. 心臓および肝臓に関する VAERS データ

本稿では、mRNA ワクチンの影響が予想される臓器として心臓と肝臓の両方を同定した。VAERS データベースは両臓器について強いシグナルを示している。表 2 は、心筋炎、心停止(心臓、心臓および洞停止)、不整脈(上室、結節、洞、頻拍性不整脈、心室性不整脈を含む)、心筋梗塞(急性および無症候性を含む)、心不全(急性、慢性、うっ血性を含む)など、主要な心臓疾患に関する 2021 年の統計を示している。これらの心臓疾患に関連する COVID-19 のイベントは合計で 8090 件発生しており、2021 年にこれらの症状に対する全ワクチンで発生した全イベントの 98% 近くに相当した。

表 2. 2021 年に米国の集団に限定された VAERS で報告された様々な心臓疾患の症状数で、COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示したものの。

<i>Symptom</i>	<i>Covid-19 Vaccines</i>	<i>All Vaccines</i>	<i>Percent COVID-19</i>
Myocarditis	2,322	2,361	98.3
Arrest	1,319	1,371	96.2
Arrhythmia	1,069	1,087	98.3
Myocardial infarction	2,224	2,272	97.9
Cardiac failure	1,156	1,190	97.1
TOTAL	8,090	8,281	97.7

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

VAERS において肝障害に関連する症状を全て発見することは困難であるが、関心を引くに十分な高い数値を示し、重篤な肝臓機能障がい を明確に示す数値を選択した。表 3 に示すように、COVID-19 ワクチンでこれらのカテゴリーに分類された事象は合計で 731 件発生しており、これは 2021 年に何らかのワクチンに関連して発生した全症例の 97%以上に相当する。

表 3.COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示した、肝疾患の様々な指標について、米国の集団に限定した 2021 年の VAERS で報告された症状数。

Symptom	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Liver disorder	83	87	95.4
[Drug-induced] liver injury	65	65	100
[Acute] hepatic failure	86	88	97.7
Hepatic cancer [metastatic]	12	12	100
Hepatic cirrhosis	67	69	97.1
Hepatic cyst	33	34	97.0
Liver function test increased	238	245	97.1
Liver function test abnormal	90	94	95.7
Hepatic function abnormal	34	34	100
Haemangioma of liver	10	10	100
Liver abscess	7	7	100
Liver transplant	6	6	100
TOTAL	731	751	97.3

15.3.血栓症に関連する VAERS データ

VAERS では 78 の特異的な症状がみられ、血栓が関与しており、動脈と静脈が異なっていた。表 4 は、最も多い 9 つの症状を示しており、計 7356 件の事象が発生している。3 つの主要な疾患(血栓、深部静脈血栓症、肺動脈血栓症)の経過時間を調べたところ、いずれも発症間隔(ワクチン接種後の時間)の 15~30 日の範囲に鋭いピークがあることが判明した。これは生命を脅かす疾患である肺塞栓症の鋭いピークと一致しており、この期間も 15~30 日である。全体として、これら 9 つの血栓性症状について、2021 年からランダムにサンプリングした場合の COVID ワクチンの接種率は 98.7%であったのに対し、他のワクチンでは差がみられなかった。血栓が肺に移動することで引き起こされる生命を脅かす疾患である肺塞栓症の確率は 98.8%とやや高く、COVID-19 に登録された症例は 3100 例である。

表 4.2021 年に米国の集団に限定された VAERS で報告された、特定の種類の様々な血栓症の症状数。COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示した。関連性の高い症状である肺塞栓症もみられる。

Symptom	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Thrombosis	3,899	3,951	98.7
Deep vein thrombosis	2,275	2,297	99.0

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

Pulmonary thrombosis	631	646	97.7
Cerebral thrombosis	211	215	98.1
Portal vein thrombosis	89	90	98.9
Superficial vein thrombosis	81	81	100
Peripheral artery thrombosis	74	74	100
Mesenteric vein thrombosis	55	56	98.2
Venous thrombosis	41	41	100
TOTAL	7,356	7,451	98.7
Pulmonary embolism	3,100	3,137	98.8

15.4.神経変性疾患に関する VAERS のデータ

表 5 は、神経変性疾患に関連するいくつかの病態に対する結果を示している。移動性の低下はパーキンソン病によって引き起こされる可能性があり、2021 年と COVID-19 ワクチンには 8975 例の感染者が登録された。アルツハイマー病とパーキンソン病は、通常は発症までに数十年かかる疾患であり、ワクチンとは何の関係もないと考えるのが普通である。数は少ないものの、VAERS の症例の大半は COVID-19 ワクチンとの関連が認められた。嗅覚脱失は、迷走神経の表にも記載されているが、パーキンソン病の早期徴候としてよく知られており、SARS-CoV-2 感染の特徴としてもよく知られているため、特に興味深い。症状として嗅覚脱失がみられた症例の 99.5%に COVID-19 ワクチンとの関連が認められた。全体として、この表に示した症状は 95%近くが COVID-19 ワクチンと関連していた。

表 5.神経変性疾患に関連する様々な疾患について、米国の集団に限定された VAERS で 2021 年に報告された症状数。COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示した。

<i>Symptom</i>	<i>Covid-19 Vaccines</i>	<i>All Vaccines</i>	<i>Percent COVID-19</i>
Alzheimer's dementia	37	39	94.9
Parkinsonian symptoms	83	89	93.3
Memory impairment	1,681	1,720	97.7
Anosmia	3,657	3,677	99.5
Mobility decreased	8,975	9,743	92.1
Cognitive disorder	779	815	92.1
TOTAL	15,212	16,083	94.6

15.5.がんの VAERS シグナル

がんは、細胞における最初の悪性化から臨床的に認識された病態の発生までに、一般的には数カ月、より一般的には数年を要すると理解されている疾患である。VAERS による有害事象の報告は、主にワクチン接種後最初の 1 カ月以内、場合によっては最初の数日以内に発生していることから(Rose,2021)、ワクチン接種後のがん進行の加速を認識するのは困難なシグナルとなる可能性が高いと考えられる。さらに、ほとんど

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

の人は、がんがワクチンによって引き起こされる可能性のある有害事象ではないと考えているため、ワクチン接種直後のがんが発生した場合には報告書に記載しない。しかし、本稿で概説したように、mRNA ワクチン接種が癌遺伝子制御、細胞周期制御、アポトーシスの広範な調節異常を引き起こしているのであれば、VAERS の報告には、たとえ数が少なくても、他のワクチンと比較して癌の報告が増加していることを反映させるべきである。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質による DNA 修復機構の障害を in vitro 研究で実証した実験では、ワクチンが DNA 変異の発生率を加速させ、がんリスクを高める可能性があるという説得力のあるエビデンスが得られた(Jiang and Mei,2021)。

VAERS におけるがんリスク上昇のエビデンスを分析するために、やや異なる 2 つのアプローチに焦点を当てた。表 6 の結果に代表されるように、「がん」、「リンパ腫」、「白血病」、「転移」、「癌腫」、「新生物」を含むすべての用語の件数を収集した。全体では、これらの用語と COVID-19 ワクチンとの関連が認められた登録件数は 1474 件で、この年の全ワクチンの全登録件数の 96%を占めた。

表 6.COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示した 2021 年の VAERS で報告された症状の数(米国の人口に限定)。がん関連の様々な用語が用いられた。

<i>Symptom</i>	<i>Counts COVID-19 vaccines</i>	<i>Counts All Vaccines</i>	<i>Percent COVID-19</i>
Cancer	396	403	98.3
Lymphoma	144	153	94.1
Leukaemia	155	161	96.3
Metastatic/metastasis	175	179	97.8
Carcinoma	176	187	94.1
Neoplasm	428	452	94.7
TOTAL	1,474	1,535	96.0

補完的なアプローチは、表 7 に示すように、特定の臓器(すなわち乳房、前立腺、膀胱、結腸、脳、肺、膵臓、卵巣)におけるがんに関連する用語を見出すことであった。いずれも数は少ないものの、圧倒的に多かったのは乳癌(246 例)で、2 番目に多い肺癌の 4 倍近くのヒット数であった。膵癌、卵巣癌、膀胱癌の症例はいずれも COVID-19 ワクチンとの関連が認められ、0 例はその他のワクチンとの関連が認められた。全体で、COVID-19 ワクチンに関連した特定臓器のがん症例 534 例を集計したが、これは 2021 年の全ワクチン症例の 97.3%に相当する。

表 7.2021 年に米国の集団に限定された VAERS で報告された特定の臓器のがんの症状数で、COVID-19 ワクチンと全ワクチンの合計数を示したもの。

<i>Symptom</i>	<i>Counts COVID-19 vaccines</i>	<i>Counts All Vaccines</i>	<i>Percent COVID-19</i>
Breast cancer	246	254	96.8
Prostate cancer	50	52	96.2
Bladder cancer	30	30	100
Colon cancer	40	41	97.6
Brain neoplasm	53	55	96.4
Lung cancer	64	66	97.0

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

Pancreatic cancer	24	24	100
Ovarian cancer	27	27	100
Total	534	549	97.3

16. 結論

SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種の安全性と有効性について、米国および世界中の公衆衛生当局から揺るぎないメッセージが寄せられている。ギュンターKampf による Lancet Regional Health への最近のレター(2021b)で示されたように、その効力はますます疑わしくなっている。Kampf は、ワクチン接種を受けた人が接種を受けていない人と同程度に疾患を拡大させる可能性があることを示すデータを提供した。彼は次のように結論づけた:「公衆衛生対策を決定する際に、ワクチン接種集団を潜在的かつ適切な感染源として無視することは重大な怠慢であるように思われる。」さらに、mRNA 遺伝子ワクチンによる中長期的な副作用を評価するための第 I 相、第 II 相、第 III 相試験が不十分であったことは、ワクチン接種者の自然免疫に対する抑制効果について誤解を招いた可能性がある。

本稿では、これらの予防接種の安全性プロファイルの非常に重要な 3 つの側面に注意を喚起する。1 つ目は、主に IFN- α とそれに関連するシグナル伝達カスケードの抑制を介した自然免疫の破壊が広く実証されていることである。この抑制は様々な結果をもたらすが、特に潜在性ウイルス感染の再活性化や、将来の感染に効果的に対抗する能力の低下などが挙げられる。2 つ目は、遺伝的に誘導された細胞内の悪性化を予防および検出するシステムの調節異常であり、その結果として生じるワクチン接種による悪性化促進の可能性である。第 3 に、mRNA ワクチンの接種により、エキソソームが行う細胞内情報伝達が阻害される可能性があり、スパイク糖タンパク質 mRNA を取り込む細胞が高濃度のスパイク糖タンパク質運搬エキソソームを産生するように誘導され、重篤な炎症を引き起こす可能性がある。これらの可能性のいずれかが完全に実現されれば、世界中の何十億人もの人々に甚大な影響が及び、我々の医療システムが直面する短期的および長期的な疾病負担に寄与する可能性がある。

mRNA の翻訳およびストレス顆粒を介したクリアランスの調節における G4s の多様な役割についての認識が現在急速に広がっていることを考慮すると、コドンの最適化の結果として GC 含量が増加したことによる pG4s の増加については、未知ではあるが広範囲にわたる結果がもたらされる可能性が高い。ワクチンにおけるこれらの構成体の安全性に関する特異的な分析評価が緊急に必要とされており、具体的には、潜在的発現を同定するための質量分析や、RNA および DNA 結合タンパク質の必須活性に対する妨害または干渉の可能性を評価するための免疫沈降試験などが挙げられる。

本文書で概説した潜在的な病理学的影響の程度を明らかにするために、さらなる試験を実施することが不可欠である。起こりうる副次的な被害が人に及ぼす影響を詳細に分析しない限り、これらの予防接種を公衆衛生キャンペーンの一部とみなすことは現実的ではない。VAERS やその他のモニタリングシステムは、これまで概説してきた mRNA ワクチン接種による健康への影響に関連するシグナルを検出すべきである。

Harvard Pilgrim Health Care, Inc. の研究に記載されているが、残念ながら CDC の支援は得られていない

*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という 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、原著論文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。

改良型 VAERS モニタリングシステムは、この点に関する貴重な出発点となると考えている(Lazarus et al.,2010)。

SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの接種を受けた多数の個人と、これまでに述べてきた広範な有害転帰を考慮すると、最終的には数十億人の命が危険に曝される可能性がある。我々は、公衆衛生機関に対して、本稿で取り上げた問題が公衆衛生に関係しない理由を証拠をもって示すか、そうであることを認め、それに応じて行動するよう求める。さらに、すべての個人に対して、この情報を意思決定に寄与する要因として、自身の医療に関する意思決定を行うよう奨励している。

<<以下、参考文献リスト等をページ数の関係にて省略しております。詳しくは英語原本をご参照ください>>