

# mRNA Vaccine Toxicity

D4CE.org



Michael, Palmer, MD

Sucharit Bhakdi, MD

Brian Hooker, PhD

Mary Holland, JD

Margot DesBois, BA

David Rasnick, PhD

Catherine Austin Fitts

前付

# mRNA ワクチンの毒性

D4CE.org

Text and illustrations by Michael Palmer, MD  
with contributions from

Sucharit Bhakdi, MD	Margot DesBois, BA
Brian Hooker, PhD	David Rasnick, PhD
Mary Holland, JD	Catherine Austin Fitts

## 著作権

©Doctors for COVID Ethics (2023)

本書は、Creative Commons Attribution-NonCommercialShareAlike 4.0 International License(CC BY-NC-SA 4.0)に基づきライセンスされている。つまり、本書を共有したり、内容を改変して再利用したりすることは自由であるが、それは非営利目的に限られる。そのような場合には、この情報源に適切なクレジットを示し、ライセンスへのリンクを提供し、再使用された資料に変更が加えられたかどうかを示さなければならない。他の言語への翻訳を含む商業的な改変については、著者に問い合わせ願いたい。

これらの要件から免除されるのは、本著作物のごく一部を再使用することであり、これは公正使用に相当する。また、本書で提示された様々な他の研究等から得られた画像および引用も免除される。著者は、本書に記載されているこれらの資料の使用は公正使用規則の下で許容されると考えている。

詳細については、<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>を参照のこと。

これはバージョン 1.0(2023 年 7 月 28 日)である。本文書の更新版については、以下のウェブサイト参照のこと:<https://d4ce.org/mRNA-vaccine-toxicity/>印刷版は <https://tinyurl.com/mRNA-vaccine-toxicity>

コメント、質問、および訂正については、[mRNA-vaccine-toxicity@probone.net](mailto:mRNA-vaccine-toxicity@probone.net) まで電子メールを送付すること。

表紙の画像は <https://jermwarfare.com/>の Jeremy Nell が <https://home.solari.com/>の Solari Report (のために作成したもので、許可を得て掲載した。

## 本日本語機械翻訳版について

本日本語訳は MediTRANS という翻訳 AI の出力結果をベースとしたものである。MediTRANS は臨床医学系コンテンツの翻訳に特化した翻訳 AI であり、臨床医学系のコンテンツであれば相当な品質の翻訳を行う力を有している。本日本語訳も、この重要な書籍「mRNA Vaccine Toxicity」の内容理解において、我が国でこの問題に真摯に取り組もうとされている皆様の一助となれば幸いです。本日本語訳に対する皆様の率直なご意見やご指摘を歓迎する。

一般財団法人 LHS 研究所 代表理事 福島 雅典

## 免責事項

本日本語機械翻訳版はほぼ MediTRANS 出力結果のままであり医師等専門家の校閲ないし監訳をうけたものではないため、訳の妥当性は保証されておらず責任主体も存在いたしません。したがって、本日本語機械翻訳版はあくまでも皆様の理解の一助としての利用に留めていただき、何らかのアクションの根拠としたり、引用したりすることはお控えください。また、事前の承諾なしに訳を改変したり再利用したりすることもお控えください。訳と原著 (<https://doctors4covidethics.org/mRNA-vaccine-toxicity/>)の内容に齟齬がある場合には、原著の内容が優先いたします。

©一般財団法人 LHS 研究所

## 献辞

Arne Burkhardt 博士を追悼して  
1944～2023 年

Arne は熟練した病理医であり、2021 年には、遺伝子ベースの COVID ワクチンによって引き起こされた傷害と死亡を調査するために、引退生活から復帰した。

Arne のたゆまぬ専門的な研究により、血管および全ての主要臓器にワクチン誘発性の炎症が生じていることが明確に証明された。Arne は死亡する少し前に、ブリュッセルの欧州議会で自身の知見を発表していた。

私たちは Arne の献身と勇気と親切に深く感謝している。彼は永遠に私たちの心の中にいる。

## 目次

前付	ii
著作権	iii
献辞	iv
図一覧	x
表一覧	xii
メアリー・ホランドによる序文	xiii
はじめに	1
1.はじめに	2
1.1 mRNA ワクチンは原理的に危険なのか、それとも観察された害は偶発的なものか？	2
1.2 COVID-19 ワクチンは決して健康のためのものではなかった	2
1.3 緊急使用許可の誤用と規制当局による安全策の失敗	3
1.4 本書が作成された理由	4
2.ウイルス学と免疫学の要素	6
2.1 ウイルスの生活環	6
2.1.1 細胞とウイルスのゲノム構造およびタンパク質発現の比較	7
2.1.2 ウイルス増殖における細胞受容体タンパク質の役割	8
2.1.3 一部のウイルスは膜エンベロープに囲まれている。	9
2.2 ウイルスに対する免疫	10
2.2.1 抗ウイルス免疫エフェクター機構	10
2.2.2 抗ウイルス免疫応答の活性化	13
2.3 非常に多様な T 細胞および B 細胞の供給源はどのようにして生じるのか？	17
2.4 免疫記憶	19
2.5 交差免疫	20
2.6 実際にウイルス感染を制御しているのは誰か:抗体か、それとも細胞傷害性 T 細胞か？	21
2.6.1 一次免疫応答と二次免疫応答の比較。	22
2.6.2 抗体依存性免疫増強。	22
2.6.3 ウイルスによる T 細胞の細胞傷害の回避。	22
2.7 呼吸器系ウイルスに対する免疫:全身免疫と粘膜免疫	23
2.8 ワクチン接種戦略	24
2.8.1「死んだ」ワクチン。	24
2.8.2 生ウイルスワクチン。	25
2.8.2.1 感受性の高い個人における非定型的な重症感染症。	25
2.8.2.2 ヒト集団におけるワクチンウイルスの伝播。	26
2.8.2.3 弱毒化されたウイルス株がヒトに対して完全な病原性を示すまでに復帰すること。	26
2.8.4 ワクチンにより誘導される免疫の強さとワクチン接種の根拠。	28
2.9 付録:Pfizer の臨床試験における不正行為の証拠	29

3.mRNA ワクチンによる害の免疫学的機序 .....	31
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 .....	31
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。.....	33
3.3 mRNA ワクチン LNP は免疫系のレーダー下を飛行する .....	34
3.4 自己免疫疾患の誘発 .....	35
3.4.1 背景。.....	35
3.4.2 感染により誘発される自己免疫疾患。.....	36
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。.....	37
3.4.4 COVID-19 ワクチンによって誘発される自己免疫疾患。.....	38
3.5 ワクチンによる免疫抑制 .....	38
3.5.1 COVID-19 ワクチン接種後にみられる免疫抑制の症状。.....	38
3.5.2 考えられる機序。.....	38
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 .....	39
4.mRNA ワクチンによる免疫学的障害を示す病理学的所見 .....	40
4.1 病理組織学的検査に用いられる主な手法 .....	40
4.1.1 化学染色。.....	40
4.1.2 免疫組織化学。.....	41
4.2 エビデンスの情報源 .....	42
4.3 mRNA ワクチンにより誘発される血管炎 .....	42
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 .....	43
4.3.2 血管炎、血栓、解離:剖検所見の例。.....	43
4.3.3 大動脈解離および大動脈破裂。.....	45
4.3.4 血栓。.....	45
4.3.5 血管炎の多様性。.....	46
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。.....	47
4.4 臓器特異的な細胞及び組織に対する免疫攻撃 .....	48
4.4.1 心筋炎。.....	48
4.4.2 肺の炎症(肺炎)。.....	50
4.4.3 脳の炎症(脳炎)。.....	51
4.4.4 肝臓の炎症(肝炎)。.....	54
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? .....	55
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。 .....	55
4.4.7 mRNA ワクチンによる肝炎の臨床症例報告。.....	56
4.4.8 腎疾患。.....	57
4.4.9 脾臓への浸潤。.....	58
4.4.10 皮膚症状。.....	58
4.4.11 その他の臓器。.....	58
5.mRNA ワクチンの薬物動態と脂質毒性 .....	59
5.1 脂質ナノ粒子の構造と機能 .....	59

5.1.1 生体分子のコロナ。.....	60
5.1.2 受容体を介したりポ蛋白のエンドサイトーシスとトランスサイトーシス。.....	60
5.1.3 脂質ナノ粒子による血管バリアの通過。.....	61
5.1.4 mRNA の細胞内への放出。.....	62
5.2 mRNA ワクチンの薬物動態.....	65
5.2.1 モデル mRNA ワクチンの臓器分布。.....	65
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。.....	67
5.2.3 消失の経時変化及び活性の持続時間。.....	67
5.2.4 偶発的な血管内注射。.....	69
5.3 脂質ナノ粒子の毒性.....	70
5.3.1 PEG 抱合脂質によるアレルギー反応。.....	70
5.3.2 陽イオン脂質による炎症性シグナル伝達。.....	70
5.3.3 陽イオン脂質の化学毒性。.....	71
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.....	73
5.4.1 mRNA ワクチン中に検出された不純物。.....	73
5.4.2 有害事象報告のロット間変動。.....	74
6.mRNA ワクチンの遺伝毒性.....	77
6.1 合成カチオン性脂質の遺伝毒性試験.....	77
6.1.1 多染性赤血球の増加。.....	78
6.1.2 小核の増加。.....	78
6.1.3 結論。.....	78
6.2 ワクチン mRNA 配列から DNA への逆転写.....	79
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。.....	79
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。.....	79
6.2.3 細胞性レトロトランスポソンの生物学的役割。.....	79
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。.....	81
6.2.5 感染細胞への SARS-CoV-2 配列のゲノム挿入。.....	81
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。.....	81
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。.....	82
6.2.8 結論。.....	82
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.....	82
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.....	83
6.4.1 非自己遺伝子の染色体組込み。.....	83
6.4.2 DNA 挿入の生物学的影響。.....	84
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。.....	84
6.4.4 外来抗原の持続的発現。.....	85
7.COVID-19 mRNA ワクチン有害事象の疫学的調査.....	87
7.1 はじめに.....	87

7.2 一般的な有害事象、重篤な有害事象、死亡、入院、生命を脅かす事象.....	87
7.2.1 臨床試験データの解析.....	87
7.2.2 市販後調査データの解析.....	88
7.2.3 ワクチン接種群と非接種群のコホート解析.....	90
7.2.4 要約.....	90
7.3 心イベント.....	90
7.3.1 サーベイランスデータの解析.....	90
7.3.2 ワクチン接種群と非接種群のコホート解析.....	92
7.3.3 その他のコホート解析.....	93
7.3.4 要約.....	94
7.4 血栓イベント.....	94
7.4.1 要約.....	95
7.5 神経関連事象.....	95
7.5.1 出血性脳卒中.....	95
7.5.2 ベル麻痺.....	95
7.5.3 感音難聴.....	96
7.5.4 要約.....	96
7.6 免疫学的事象.....	97
7.6.1 要約.....	97
7.7 生殖発生毒性試験.....	97
7.7.1 臨床試験における妊娠データの欠如.....	97
7.7.2 受動的サーベイランスの分析.....	98
7.7.3 月経検査の分析.....	98
7.7.4 ワクチン接種群と非接種群のコホート解析.....	99
7.7.5 雄受胎能試験.....	99
7.7.6 要約.....	100
7.8 結論.....	100
8.AIDS&HIV:医学の倒錯と破壊の青写真.....	101
8.1 AIDS は新しい伝染病のように機能しない.....	103
8.2 AIDS および薬物乱用.....	103
8.3 HIV/AIDS 仮説に対する Duesberg の科学的批判.....	104
8.4 HIV が性行為によって伝播されない.....	104
8.5 HIV が AIDS を引き起こすという証拠を求めたキャリー・マリスの調査.....	105
8.6 反体制派へのはりつけ.....	106
8.7 アフリカにおける AIDS.....	107
8.8 タボ・ムベキによる AIDS に関する真実を知ろうとした不運な試み.....	109
8.9 AIDS の正統性に異議を唱えるいくつかの証拠.....	112
9.まとめ及び結論.....	114
9.1 mRNA ワクチンの毒性の重要な機序.....	114
9.2 書の免疫学的機序が完全に一般的であること.....	115



9.3 GMP への回帰は mRNA ワクチンの毒性を消失させるか？.....	115
9.4 mRNA ワクチンが本質的に危険であるなら、なぜ我々に対して推奨され、強制されるのか？.....	115
9.5 我々に何ができるか？.....	116
あとがき.....	117
References.....	119

## 図一覽

- 1.1 2018年,2019年,および2020年のフランスにおける3月から6月までの1日当たりの全死亡率  
3
- 2.1 ウイルス増殖とタンパク質発現の概要(簡略版) 7
- 2.2 コロナウイルス RNA ゲノムの機能を細胞の mRNA と比較 9
- 2.3 細胞への侵入とエンベロープを持たないウイルスおよびエンベロープを持つウイルスの脱殻 10
- 2.4 抗ウイルス免疫エフェクター機構 12
- 2.5 補体の膜が赤血球上に孔を形成している複合体を攻撃する 14
- 2.6 MHC 1 結合蛋白断片と細胞傷害性 T 細胞の T 細胞受容体との鍵と鍵穴のような相互作用 17
- 2.7 抗体産生の活性化 19
- 2.8 T リンパ球のクローン選択 21
- 2.9 一次および二次ウイルス感染に対する血清抗体反応 22
- 2.1 COVID-19 患者の血清中の SARS-CoV-2 抗体 24
- 2.11 SARS-CoV-2 感染によって誘導される交差反応性 IgG 抗体 25
- 2.12 遺伝子ベースのワクチンの作用機序 34
- 2.13 Pfizer 社の臨床試験における不正の証拠 37
- 3.1 mRNA ワクチンとはどのように血管を損傷し,凝固を引き起こすのか 40
- 3.2 mRNA ワクチンは免疫系の監視下に置かれる 43
- 4.1 正常な肝組織(HE 染色) 53
- 4.2 免疫組織化学の模式図 54
- 4.3 免疫組織化学法による小血管中のスパイクタンパク質の検出 56
- 4.4 小型および大型血管の血管炎 57
- 4.5 肺組織内の血栓 60
- 4.6 mRNA ワクチン接種後の IgA 腎症 61
- 4.7 mRNA ワクチン接種後に心筋炎を発症した患者から採取した心筋生検検体 63
- 4.8 mRNA ワクチン接種後に急速に致死的となった心筋炎の 1 例 64
- 4.9 正常な肺組織,および mRNA ワクチン接種後の肺炎 66
- 4.1 脳炎の病理組織学的検査 69
- 4.11 mRNA ワクチン接種後の自己免疫様肝炎 74
- 4.12 ワクチンによる脾臓の血管炎 76
- 5.1 mRNA 脂質ナノ粒子の構造 79
- 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 80
- 5.3 ワクチン脂質ナノ粒子はどのようにして「生体分子コロナ」を獲得するのか 81
- 5.4 受容体を介したリポ蛋白のエンドサイトーシス 82
- 5.5 mRNA ワクチン粒子の細胞内運命 83
- 5.6 DNA/脂質ナノ粒子とエンドソーム膜との融合 84
- 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 87
- 5.8 Pfizer 社の COVID-19 ワクチンに含まれる 2 種類の合成脂質の肝組織中濃度の経時変化 91
- 5.9 有害事象発現率のロット間変動 99
- 6.1 LINE-1 レトロトランスポゾンとは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のか 106
- 6.2 ヒト肝細胞株の細胞 DNA から,Pfizer 社のワクチンによって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する 108
- 7.1 2020年12月から2021年8月までに VAERS に報告された COVID-19 mRNA ワクチン接種後の心筋炎の症例 121

- 8.1 ファールの急性伝染病の法則と米国の人口集団における HIV 感染の長期的傾向 137
- 8.2 怒れる HIV 陽性者がダーバンを進行(南アフリカ) 147
- 8.3 南アフリカでは HIV と梅毒の有病率に負の相関がみられる 151

## 表一覧

## 7.1 インフルエンザワクチンと比較した COVID-19 ワクチンの死亡および疾患の相対リスク 118

## メアリー・ホランドによる序文

序文

Mary S.Holland, President and General Counsel (on leave), Children's Health Defense

現在生きている人なら誰でも、ロックダウン、恐怖心の扇動、マスク着用、検査、検閲、効果的な治療の抑制、実験的な遺伝子注射の強要、広範な負傷と死亡など、COVID に関するあらゆる事柄について PTSD(心的外傷後ストレス障害)を経験しても許される可能性がある。3 年間の恐怖の後、これを忘れて忘れたと思うのは人間だけである。しかし、本書では、我々自身が危険を冒してまでそうするであろうことを十分に明確にしている。この人類に対する宣戦布告のない戦争は終わっておらず、我々は知識をもって武装しなければならない。

本書の目的は、COVID-19 の mRNA ワクチンの毒性が将来の mRNA ワクチンにどのような影響を及ぼすかを説明することである。そこでは、起こったことを説明すると思われる 3 つの潜在的な機序が概説されている:(1)脂質ナノ粒子の毒性;(2)ワクチン誘導性スパイクタンパク質の毒性;(3)それらに対する免疫系の反応。結論として、スパイクタンパク質に対する免疫系の反応が最も重大な毒性因子であるとされているが、その理由は、この反応が剖検時の炎症所見および免疫系の損傷に対応するとともに、理論的な害の機序とも一致するためである。

本書の結論は次のような厳しいものである。「将来のあらゆる mRNA ワクチンは、標的とする特定の微生物に関連した独自の特異的な抗原抗体を産生するように細胞を誘導する。したがって、このようなワクチンはいずれも、COVID-19 に対するワクチンと同様の規模で免疫障害を引き起こすと予想しなければならない。「インフルエンザ、RSV、HIV、マラリア、がん、アレルギー、心疾患などを対象とした無数の mRNA ワクチンが開発中またはすでに市販されていることを考えると、この知識は極めて重要であると同時に恐ろしいものである。

---

本書は次のように警告している:「何よりもまず第一に、私たちは実際に政府の照準の中にあることを受け入れなければならない。したがって私たちは、彼らの不実で悪意のある指導に頼るのではなく、自分自身と愛する人たちのために注意を払う必要がある。つまり、確立された科学や医学の場の内外を問わず、どこであっても自分で研究を行い、正直な健康アドバイスを求めなければならない。」

皆さんの手には不可欠な入門書がある。本書は包括的であり、公開された幅広い科学文献を引用しており、かなり短くて読みやすい 156 ページの本文と 20 ページの引用から、ウイルス学、免疫学、毒物学に関して必要な読み物を提供している。優れた引用文献やウイルスおよび免疫機序の図解が掲載されており、COVID-19 ワクチンの接種で死亡した患者の染色組織写真も掲載されている。

COVID-19 の mRNA ワクチン有害事象の疫学に関する章では、これまでに発生した膨大な害を検討することで新たな光が得られている。ここでは、世界中で 130 億回の COVID ワクチン接種が行われており、地球上の 1 人当たりほぼ 2 回の接種が行われていることが判明する。また米国では 6 億 5000 万回分の薬剤が調剤され、数百万件の有害事象が発生した。損傷の種類は多岐にわたり、心筋炎、全身の血液凝固、神経学的・免疫学的・生殖的障害などが含まれる。それでもなお、CDC は大胆にもこのワクチンを「安全」と呼び、生後 6 カ月以上の全ての人に少なくとも年 1 回は接種するよう推奨している。

David Rasnick による最終章では、AIDS と HIV がどのようにして今日も生き続ける「医学倒錯の青写真」となったのかを記録する。1980 年代に Dr. Tony Fauci は「報道発表による科学」(science by press release)を開始し、全く立証されていない AIDS に関する叙述を宣言して強制的に実施した。Rasnick は、AIDS の定説は誤りであり、40 年の歳月と数十億ドルの投資にもかかわらず、証明されたことはないと穏やかに説明している。彼は次のように書いている。

信じられないような話に聞こえるかもしれないが、AIDS や HIV が性行為によって感染するかどうかを判断するためにデザインされた、あるいは実施された科学研究は 1 つもない。

第二次世界大戦以降、特にここ数十年の間に、米国のほぼ全ての主要科学分野において、議論の息の根を止め、反対者を迫害する風潮が定着してきた。それはいわゆる生物医学において特に毒性が強い。

アイゼンハワー大統領が1961年に警告したように、政府、大企業、医学界の結びつきが現在の世界を支配している。COVID-19の詐欺は、明らかに大きなAIDS詐欺である。我々は世界的な全体主義的乗っ取りの真っ只中にあり、事態は今後数カ月でさらに悪化するだろう。

本書の全体的な結論はRasnickと同じである。

当局の行為を「正直な間違い」と解釈することは不可能である。遺伝子ベースのCOVID-19ワクチンの背後にある邪悪なアジェンダを明確に示す事例があまりにも多く発生している。必要性のない性急な承認、あからさまな脅しと強制、誠実な科学に対する組織的な検閲、多数の死亡または重傷を負ったワクチン被害者に関する真実の隠蔽などは、いずれもあまりにも長く続いているため、意図と目的に関して疑念を抱くことはできない。私たちの政府と国内および国際的な行政機関は、私たち全員に宣戦布告のない戦争を仕掛けている。彼の戦争は何十年も続いており、私たちはそれが継続し、エスカレートすることを期待しなければならない。

この十分に根拠のある情報は憂慮すべきものであると同時に気が滅入るものであるが、知識は力である。mRNAワクチンによる過去および将来の害は意図的であると同時に不可避であるという現実を直視すれば、自身と家族を守ることができる。前もって警告されたものは前もって武装したものである。本書を読み、世界の歴史におけるこの暗い一章のページをめくるまで、参照用として手元に置いておくこと。

## はじめに

本書の目的は、COVID-19 mRNA ワクチンによる被害を調査して理解することと、この分析から感染症全般に対する mRNA ワクチンの使用について正しい教訓を引き出すことである。メディアや多くの科学界では沈黙と検閲が喧伝されているにもかかわらず、COVID-19 の mRNA ワクチンによる被害は疑いの余地なく明らかになっていると主張したい。この評価は、統計的証拠とワクチン被害者の剖検および生検材料の病理学的所見の両方によって支持されている。統計的側面については、Children's Health Defense の研究者 Margot DesBois とブライアン・フッカーが寄稿した第 7 章で取り上げている。病理に関する第 4 章は、一部は査読済みの文献に基づいているが、かなりの程度、ドイツ出身の非常に地位の高い病理学者である Arne Burkhardt の研究にも基づいている。Burkhardt は、多数のワクチン接種被害者の剖検材料から得られた未発表の知見を我々に提供してくれた。残念なことに、Arne は 2023 年 5 月 30 日に予期せぬ死を遂げたことで、私たちからも、また現在進行中の仕事からも切り離されてしまった。私たちは深く悲しんでいると同時に、彼の傑出した極めて重要な貢献に深く感謝している。

統計データと病理学的所見の両方の分析から、これらのワクチンでの経験は、特定の微生物抗原またはそれらがコードする可能性のある抗原にかかわらず、将来の mRNA ワクチンで同様のレベルの危険と損害が生じる前兆であると推測される。その理由を専門家以外の人にも理解しやすいように、本書ではまず、mRNA ワクチンと免疫系との相互作用(第 3 章)だけでなく、免疫学のいくつかの基本的な側面(第 2 章)を紹介することをもって、エビデンスの探求を締めくくる。

この 3 年間で得られた最も印象的な教訓の 1 つは、医学、臨床医学、公衆衛生のあらゆる側面における医学の腐敗と破壊の度合いである。このカテゴリーの最近の事象についても、ここで議論する必要があったことは確かである。しかし、この問題についてはすでに多くのことが他の研究者によって語られている。そこでここでは、第 8 章の David Rasnick による AIDS と HIV に関する論文という形で、歴史的な視点を提示することにした。David は、COVID に関して我々が目にしてきた操作は、数十年前にもすでに行われていたことであると強く主張している。その操作とは、欠陥のある科学的根拠と疑うことのない一般市民に対するあからさまな嘘の強要と、この致命的とされるウイルス感染のキャリアであると宣言された人々に対する有害な治療である。

戦争では真実が最初の犠牲者であると言われる。COVID の時代になって、私たちの多くは、欺瞞的な科学と有害な「公衆衛生」対策を用いて行われている人々に対する戦争に目を覚ました。この章では、この戦争が長い間続いてきたことを明確にしている。したがって、この傾向が今後も続くことを期待しなければならない。本書を通じて、私たちは皆さんの健康、生活、自由に対するこのような計画的な攻撃から、皆さん自身と皆さんの愛する人々を守る手助けをしたいと考えている。



## 1.はじめに

COVID-19 mRNA ワクチンは、感染症に対する予防接種という定められた目的のために mRNA 技術を応用した最初のワクチンである。しかし、他のいくつかの感染因子に対する mRNA ワクチンがすでに開発中である[1]。本書の目的は、このような将来のワクチンがあなたの健康に及ぼす可能性の高い影響を理解するのに役立つことである。これまでのところ、入手可能なエビデンスは COVID-19 ワクチンに限定されているが、これらのワクチンで観察された損傷パターンは、他の病原体に対する将来の mRNA で再発が予想される根本的な問題を示している。

### 1.1 mRNA ワクチンは原理的に危険なのか、それとも観察された害は偶発的なものか？

本書で提示した事実から、COVID-19 の mRNA ワクチンが極めて重大な害をもたらしたことが明らかになるであろう。この損傷は、これらのワクチンが意図したとおりに作用したことによるものなのか、それとも申告されていない成分や不純物によるものなのか、疑問に思われるかもしれない。この問題は直ちに片付けることはできない。いくつかの種類汚染が明確に記録されており、さらに同じ COVID-19 ワクチンでもバッチ間で有害事象の発生率に異常に大きな差がみられることから、少なくともこれらのワクチンが一貫した基準に従って製造されていなかったことが示唆される(5.4 節参照)。これらの因子はそれぞれ毒性に影響を及ぼす可能性がある。しかし、ここでは、観察された重大な害のほとんどは、これらのワクチンが意図したとおりに機能するという観点から理解するのが最も適切であるということを主張していく。すなわち、害は偶発的なものではなく、mRNA 技術に組み込まれたものであるということである。

### 1.2 COVID-19 ワクチンは決して健康のためのものではなかった

COVID-19 の「パンデミック」に関する公式見解は、非科学的なナンセンスとあからさまな嘘が驚くほど複雑に絡み合ったものである[2]。その発端となったのは、SARS-CoV-2 が自然界に起源したとされるウイルスについての話であったが、中国のウイルス学者 Li-Meng Yan らがウイルスゲノムの詳細な解析結果を発表し、検査室での操作の明確な痕跡が明らかになると、この話はすぐに支持できなくなった[3,4]。このキメラウイルスの作成に誰が関与していたのか、誰も関与していなかったのかはまだはっきりしないが、この問題はそれほど重要ではない。WHO と世界のほとんどの政府が迅速かつ足並みをそろえて課した、不合理で予想される有害な「対応策」は、ウイルスとこれらの対策が同じ課題の一部であることを明確かつ早期に明らかにした。すでに 2020 年初めには、クラウス・シュワブとティエリ・マルレの共著「COVID-19:The Great Reset」[5]の中で、以下のように説明されている：

*コロナウイルスのパンデミックによって引き起こされた世界的な危機は...途方もない規模の経済的混乱をもたらしている...本稿執筆時点(2020年6月)では、パンデミックは世界的に悪化し続けている。私たちの多くは、物事がいつ正常に戻るかを考えている。簡潔に言うと、「決してしない」ということになる。*

著者らは 2020 年 6 月時点で「世界的大流行は悪化の一途をたどっている」と主張したが、この主張は完全に誤りであり、例えば図 1-1 を見てもこのことがよく分かる。世界経済フォーラム

(World Economic Forum)のクラウス・シュワブとその仲間たちは、COVID-19を口実にして、事前に計画されていた「途方もない規模の経済的混乱」を世界にもたらし、ディストピア的な「ニューノーマル」を先導しようとしている。中小企業、学校、礼拝所の閉鎖などの初期の措置は、私たちの生活と生活の質に深刻な損害を与えた。

しかしながら、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンの導入により、事態はさらに悪化した。現在では、これらの製品による重大な傷害や死亡について圧倒的な証拠があるが(第 4 章と第 7 章参照)、この証拠が一般に認識されるまでにはまだ時間がかかっている。これらのリスクは単に受け入れられたのではなく、意図されたものであったという主張が可能である。開発と承認のプロセス全体が、危険を隠蔽し、これらの有害なワクチンを市場に投入するように設計されていたようである。

### 1.3 緊急使用許可の誤用と規制当局による安全策の失敗

最初の緊急使用許可(Emergency Use Authorization:EUA)は 2020 年 12 月に FDA によって付与されたもので、Pfizer 社のワクチンに関するものであった。その後すぐに他のワクチンが承認され、他の行政管轄区の規制当局によって承認された。

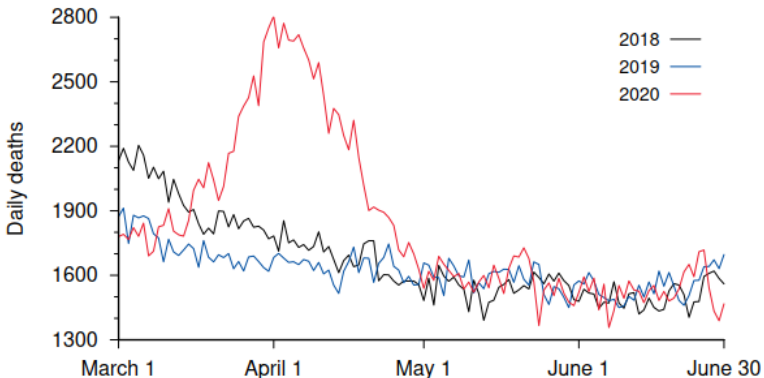


図 1.1 フランス(海外領土を含む)における 2018 年、2019 年および 2020 年の 3 月から 6 月までの 1 日当たりの全死因死亡率。この図は Rancourt らの研究[6]から引用したもので、3 月と 4 月のピークについて、WHO が COVID-19 の「パンデミック」を宣言した直後に政府が講じた隔離措置が原因であるとしている。

しかし、これらの性急な承認は本当に正当化されたのであろうか答えはノーであり、その理由は 2 つある。

1. 承認前から、実際に緊急事態が発生していないことは分かっていた。2020 年半ばから後半にかけていくつかの疫学研究が実施され、COVID-19 の感染致死率は全年齢層で 0.15 ~ 0.2% 程度であり、併存症を有する高齢者に非常に強いバイアスがかかっていることが示された[7-9]。この発生率は、毎年繰り返されるインフルエンザの流行で一般的に観察される範囲(一般的なワクチン接種は不要と考えられている)を超えるものではない。

2. COVID-19 は治療可能である。このような治療に関するガイドラインは、経験を積んだ医師の大規模なグループによって共同で作成され、2020年にすでに公表されている[10]。治療の選択肢は、ウイルス複製の阻害に重点が置かれる早期段階と、抗炎症治療が最も重要となる後期段階の両方で利用可能である[11]。早期に使用されて成功を収めている薬剤として、ヒドロキシクロロキンとイベルメクチンの2つがある。

イベルメクチンは、オンコセルカ症(河川盲目症)などの熱帯寄生虫病の治療にも広く使用されており、この理由から WHO の必須医薬品リストに掲載されている。しかし、COVID-19 に関して WHO は、このよく知られた安全な薬剤を臨床試験以外で使用しないよう警告するのが適切と判断した[12]。このような方針は合理的に正当化することはできず、国または地域の保健当局によって適切に無効にされ、世界中の個々の医師によって無視されてきた。ヒドロキシクロロキンについても状況は同様である。

ウイルス性疾患の重症度が限られていることと効果的な治療法が利用可能であることから、COVID-19 に対するワクチンを緊急に使用する根拠はなくなっているが、このことは、最初にこのような承認が与えられた時点ですでに十分に理解されていた。しかし、このような EU A の発行は製造業者によって提出された不完全で特許的に不正な文書に基づいているため、そのような EU A を検討する正当な根拠がなかっただけでなく、検討する正当な理由もなかった。この種の不正行為については、規制当局に摘発されるべきであったにもかかわらず摘発されなかったことを示す証拠を、ここでは第 2.9 項で提示する。

製造業者、規制当局、保健当局による冷笑的で無謀な行為は、その後も続いている。簡略化された臨床試験や形式的な臨床試験から除外されていた妊婦と授乳中の母親に対しても、EU A の接種直後にワクチン接種を受けることが推奨されたが、これは妊孕性と乳児の健康に対する容認できないリスクを意味する(7.7 節参照)。このリスクは、ワクチン接種直後に授乳中の母親の母乳中にワクチン mRNA が検出されることから明らかである[13]。さらに、VAERS やその他の主要なデータベースでは重大な有害事象の報告が急速に増加したにもかかわらず、EU A はその後、さらに若い年齢層にまで拡大され、現在では乳児にも適用されている。

第三者の研究者によってワクチンの多数の製造バッチで検出された様々な汚染(5.4 節参照)は、誰もワクチンの品質と製造基準を守らないという考え方を強化するものである。したがって、FDA やその他の国内および国際的な規制当局が、もはや従来のいかなる倫理的および職業的基準も遵守していないことは明らかである。

## 1.4 本書が作成された理由

COVID-19 ワクチンによるリスクと明白な被害について一般の人々に情報を提供することが依然として必要かつ緊急であるが、本書を執筆した主な理由は別のものである。mRNA ワクチン技術が近いうちに SARS-CoV-2 以外の病原体にも適用されることは明らかであり、本稿執筆時点では、CMV、EB ウイルス、RS ウイルスなど数種のウイルスに対するこのようなワクチンの臨床試験がすでに進行中である[14]。本書の目的は、これらの将来の mRNA ワクチンが、COVID-19 に対するワクチンですでに明らかになっているものと同じ深刻な害を引き起こすことを期待しなければならず、その方法もほぼ同じであることを示すことである。この害は mRNA 技術に直接組み込まれ

ているということと、子供と自分自身を薬のように着飾った毒物から守るためにできる限りのことをしなければならないということを、皆さんが理解できるように手助けしたいと思います。

## 2. ウイルス学と免疫学の要素

本書の中心的なテーマは、COVID-19 の mRNA ワクチンでみられたリスクと明白な害は、免疫学の第一原理から予測可能であったということ、他のウイルスまたは非ウイルス性病原体を対象とする将来の mRNA ワクチンでも同様の害が予想されなければならないということである。このことを説明するために、まずウイルスがどのように増殖するのか、また免疫系がどのようにウイルス感染と戦い、最終的にはそれに打ち勝つのかについて簡単に検討していく。本章で提示する議論は包括的なものではなく、本書の主題を評価する上で極めて重要かつ不可欠な要素のみを簡略化して提示する。より詳細な解説については、適切な標準著作をいくつか参照する必要がある [15,16]。

### 2.1 ウイルスの生活環

ご存知のように、ウイルスは独立して増殖できないという点で他の生物と異なる。ウイルス粒子は細胞ではなく、単に核酸ゲノム(RNA または DNA)で構成され、そのゲノムはタンパク質や脂質(脂肪様分子)で構成される殻に包まれている。彼らはエネルギー代謝や蛋白合成のための細胞機構を欠いているので、自分自身の増殖のために他の生物の細胞を使わなければならない。そのためには、ウイルス粒子(ビリオン)が宿主生物の細胞に侵入し、その細胞に子孫ビリオンの産生を指示する必要がある。そのためには、少なくとも以下のステップを踏む必要がある(図 2.1)。

1. ウイルス粒子は宿主細胞表面の蛋白受容体に結合する。これがビリオンの細胞への取り込みの引き金となる。
2. ウイルス粒子は脱殻する。これによりウイルス核酸ゲノムが放出され、ウイルスタンパク質の新たなコピーの合成を指示できるようになる。

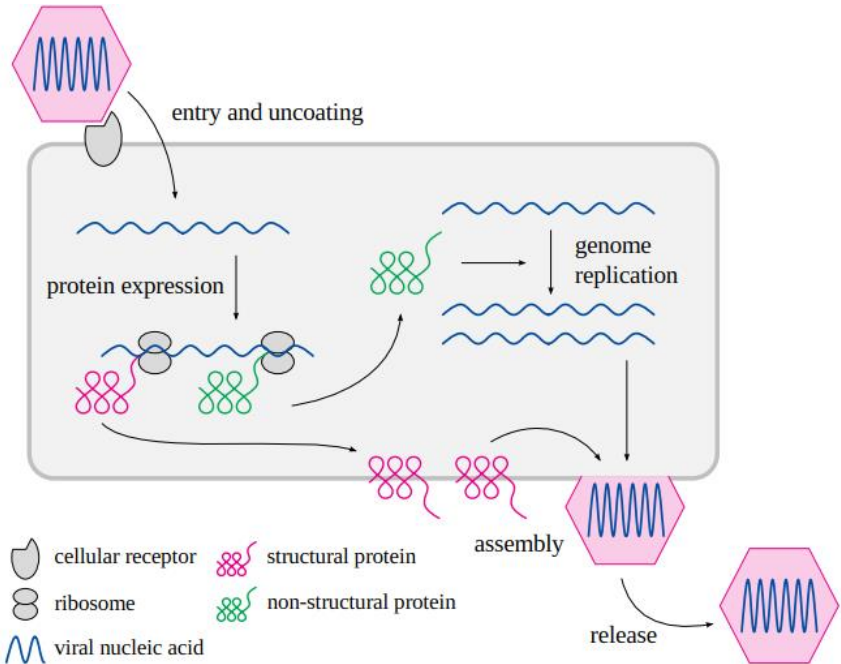


図 2.1 ウイルス増殖とタンパク質発現の概要(簡略図)ウイルス粒子は、ウイルスタンパク質(マゼンタ)に囲まれた核酸ゲノム(DNA または RNA,青)から構成される。これらは核酸を保護するとともに、宿主細胞受容体への附着を媒介し、宿主細胞への侵入を促進する。細胞内に入ると、核酸は脱殻され、ウイルスタンパク質の新たなコピーの合成を指示する。非構造ウイルス蛋白はこの細胞内段階でのみ存在し、ウイルス核酸の複製などの機能を果たしている。これらの新しいゲノムコピーは構造タンパク質とともに集合して新しいウイルス粒子となり、それが細胞から放出されて次に他の細胞に感染する。

3. 全てではないが一部のウイルスタンパク質は、娘ウイルス粒子に組み込まれる。ウイルス粒子中に現れないものは非構造タンパク質と呼ばれる;それらは感染細胞内でのみ存在し、ウイルスゲノムのコピーを作るなど、ウイルス増殖において様々な目的に役立つ。ウイルス粒子に組み込まれるタンパク質は構造タンパク質と呼ばれる。
4. ウイルスの新しいコピーが細胞表面、またはときに細胞内区画内で集合し、その後細胞から放出される。これらの子孫ウイルス粒子は他の体細胞に感染することができる。

### 2.1.1 細胞とウイルスのゲノム構造およびタンパク質発現の比較

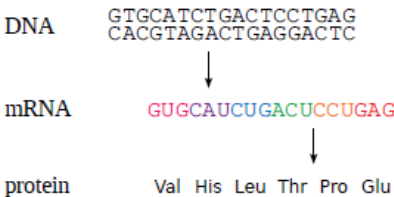
図 2.1 はウイルス粒子に含まれる核酸の性質を意図的に曖昧にしたものである。ウイルスの核酸には DNA の場合と RNA の場合があり、また一本鎖の場合と二本鎖の場合があるなど、実際には大きなばらつきがある。この多様性の意味するところは非常に興味深いだが、ここでは詳細には論じない。その代わりに、RNA ウイルスは DNA ウイルスよりも高い突然変異率を示す傾向があり、一本鎖ゲノムをもつウイルスは二本鎖ゲノムをもつウイルスよりも高い突然変異率を示すことに注目する。したがって、コロナウイルスやポリオウイルスなどの一本鎖 RNA ウイルスは、最も高い変異

率を示す傾向がある。このことがワクチン開発の困難さに拍車をかけているが、その理由は、循環血中のウイルスがワクチンによって誘導された免疫から逃れるために変異を起こし、その免疫の標的となっている分子の特徴の一部を変化または喪失させる可能性があるためである。<sup>1</sup>

図 2.2 では、細胞自身の遺伝子の機能様式をコロナウイルスの遺伝子と対比させているが、ここでは例としてのみ示している。細胞遺伝子の発現は、ゲノム DNA からメッセンジャー RNA(mRNA)への転写、それに続くタンパク質への翻訳という規則的なパターンに従う。対照的に、コロナウイルスは一本鎖 RNA ゲノムを有し、これがタンパク質発現と自身の複製の両方の鋳型として機能する。複製には二本鎖 RNA(dsRNA)中間体が関与しており、これは宿主細胞内のみ存在するが、ウイルス粒子に組み込まれることはない。これらのステップを実行する RNAdependent RNA ポリメラーゼは、コロナウイルスゲノム内の非構造遺伝子の 1 つにコードされている。

図から示唆されるように、dsRNA 分子は細胞の遺伝子発現に何の役割も果たさない。したがって、それらが細胞内に存在することは、ウイルス感染とウイルス複製の進行を意味する。驚くべきことに、ヒトの体細胞には dsRNA の存在を検出する受容体があり、問題のウイルスに対する非特異的免疫応答と適応免疫応答の両方を活性化する(2.2.2.1 節参照)。

### Cellular protein expression



### Coronavirus replication and protein expression

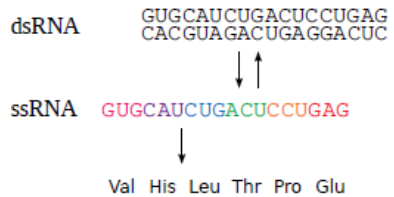


図 2.2 細胞の mRNA と比較したコロナウイルス RNA ゲノムの機能。左:DNA から mRNA への転写によって細胞の遺伝子が発現し、その mRNA がタンパク質に翻訳される。右:コロナウイルスの粒子に含まれる一本鎖 RNA もタンパク質合成を促進するが、同時に、二本鎖 RNA 中間体が関与する自身の複製の鋳型としても働く。

## 2.1.2 ウイルス増殖における細胞受容体タンパク質の役割

これまで見てきたように、ウイルスの侵入と増殖の最初のステップは、ビリオンが細胞の受容体タンパク質に結合することである。もちろん、これらの細胞蛋白はウイルスの侵入を容易にするために存在するのではなく、細胞や生物の生理において様々な役割を果たしている。例えば、SARS-CoV-2 の侵入を促進する細胞タンパク質であるアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)は、アンジオ

<sup>1</sup>ウイルスがこのような免疫逃避を起こしやすいかどうかは、その突然変異率だけでなく、ヒト宿主への適応の程度にも依存する。例えば、インフルエンザウイルスと麻疹ウイルスはともに変異率の高い一本鎖 RNA ウイルスであるが、この 2 種の中で変異による急速な「抗原ドリフト」を受けやすいのはインフルエンザだけである。一方、麻疹ウイルスはすでにヒトに対してほぼ完全に適応しているため、ほとんどの変異は選択上の利点をもたらさず、したがって持続しない。しかし、SARS-CoV-2 は最近実験室で製造されたことから予想されたように、ヒト宿主への完全な進化的適応ができなかったことから、インフルエンザのパラダイムに従っているようである。(インフルエンザウイルスには、「抗原不連続変異」として知られる別の遺伝的変異の原因がある。これは原則として非常に重要であるが、本書の目的ではない。)



テンシン II を分解する働きをする。これは血圧を上昇させるペプチド(低分子蛋白)メディエーターである。ウイルスがレセプターに結合すると、そのレセプターの生理機能が阻害され、感染症の臨床症状の一部が引き起こされる可能性があるが、SARS-CoV-2 の場合はまさにそのとおりである[11]。

これらの細胞に感染するためにはウイルスが特定の細胞表面分子を必要とするので、ほとんどのウイルスの宿主細胞の範囲は制限される。この限られた宿主細胞の範囲は、ウイルス感染の重症度を軽減する傾向がある。

### 2.1.3 一部のウイルスは膜エンベロープに囲まれている。

図 2.1 では、ウイルス粒子は核酸とタンパク質の殻(カプシド)のみから構成されるものとして描いた。多くのウイルス(例えばポリオウイルスやアデノウイルス)は実際にこれら 2 つの要素のみを含むが、他のウイルスはさらにエンベロープに囲まれている。エンベロープの組成は細胞膜の組成と類似しており、脂質と膜に埋め込まれたタンパク質から構成されている。この場合、細胞の受容体に結合するのはこれらの膜タンパク質である。スパイクまたはスパイクタンパク質と呼ばれることが多い。

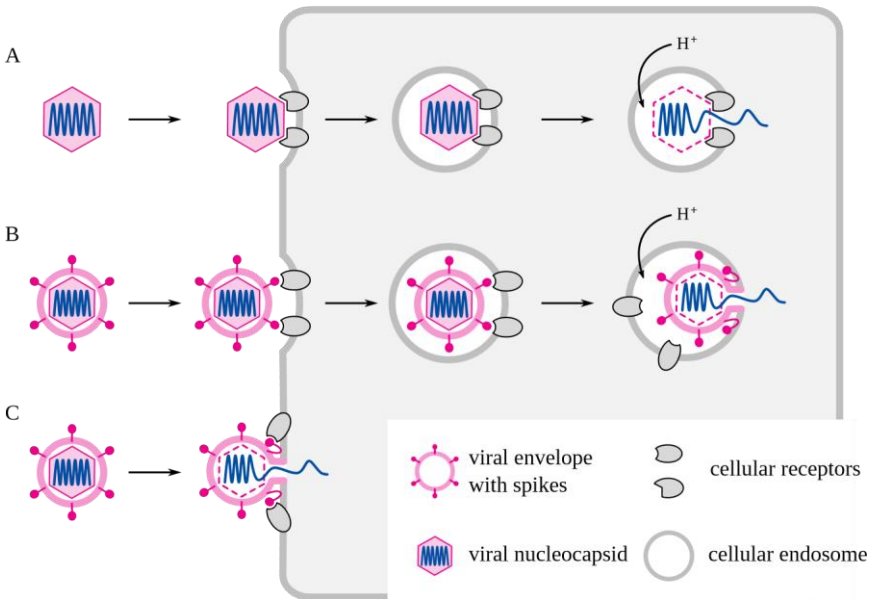


図 2.3 非エンベロープウイルスとエンベロープウイルスの細胞への侵入と脱殻 A:多くの非エンベロープウイルス(例えばアデノウイルス)はエンドサイトーシスによって取り込まれる。エンドソームが酸性化すると(すなわち、エンドソーム内に  $H^+$ イオンが蓄積すると)、ウイルスゲノムの脱殻と細胞質への移送が引き起こされる。B:多くのエンベロープウイルス(例えば、インフルエンザウイルス)もエンドソーム経路をたどる。ゲノムの細胞質への移動は、ウイルスのエンベロープがエンドソーム膜と融合するとき起こる。この段階は、ウイルスのスパイクタンパク質の分子形状の変化によって引き起こされ、通常は酸性化によっても引き起こされる。C:エンベロープを有するウイルスの中には、細胞表面で直接融合できるものがある。経路 B と C はいずれもコロナウイルスに関連して起こることが示唆されている[15]。



スパイクは、細胞表面受容体との結合に加えて、ウイルスエンベロープの細胞膜への融合も媒介するが、これはエンドサイトーシス後に起こることもあれば、細胞表面で直接起こることもある。この融合は、ウイルス核酸がウイルス粒子から細胞質ゾル(細胞の主な区画)へ移動する際に必須のステップである。非常に一般的には、この段階はエンドソーム、すなわちエンドサイトーシス後にウイルス粒子を含む膜コンパートメントの酸性化によって駆動される(図 2.3 の経路 B 参照)。

コロナウイルスはエンベロープを有する。COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 で話題となっているスパイクタンパク質は、このウイルスの受容体結合と膜融合の両方を媒介する。膜融合を引き起こすためには、スパイクタンパク質は分子の形を変えなければならない("高次構造")。

ここで注目すべきは、よく知られた薬物であるクロロキシンとヒドロキシクロロキシンがエンドソームの酸性化を阻害するという点である。したがって、ヒドロキシクロロキシンが COVID-19 に対して臨床的に有効であることは驚くべきことではなく[17],実際に他の多くのウイルス感染症にも有効である[15]。

## 2.2 ウイルスに対する免疫

私たちの免疫系には大量の武器があり、その多くは細菌、ウイルス、その他の特定の種類の病原体に合わせて特別に調整されている。ここでは、ウイルス感染に関連する防御機構に焦点を当てる。これらはまた、mRNA ワクチンの効果を理解する上で最も重要な知見であり、COVID-19 に対するものなどの抗ウイルスワクチンだけでなく、結核、マラリア、その他の非ウイルス感染に対する防御効果が期待される将来の mRNA ワクチンの効果を理解する上でも重要である。

ここではまず、以下の 2 つの主要な疑問を提示することによって、抗ウイルス免疫の探索を開始する。

1. 進行中のウイルス感染をチェックして排除するために免疫系が展開するエフェクター機構は何か？
2. 免疫系は経験から学習するため、多くの場合、同じウイルスに 1 回感染しただけで、その後は生涯にわたってそのウイルスに対する免疫を維持することになる。この学習はどのように行われるのであろうか？

### 2.2.1 抗ウイルス免疫エフェクター機構

私たちの免疫系は、2 つの重要な戦略を用いてウイルス感染と戦っています：

3. ウイルスが体細胞に感染する前にその粒子を捕捉し
4. すでに感染して子孫ウイルス粒子を産生している体細胞を破壊する。

どちらの戦略にも、問題となっているウイルスの抗原(タンパク質)を特異的に認識して結合する分子や細胞が関与している(図 2.4)。感染細胞の殺傷は、T キラー細胞としても知られる細胞傷害性 T リンパ球によって主にもたらされる。これらがどのように活性化されるかを図 2.4 に示す。感染細胞はウイルスゲノムの指令に従ってウイルスタンパク質を発現するが、その過程でこれらのタンパク質分子の一部を小さな断片に切断する。続いて、特異的なキャリアタンパク質(MHC1)に結合したこれらのタンパク質断片(ペプチド)を細胞表面に提示する。タンパク質を合成する際には常にこのことを行っている。この一般的な機構は免疫監視を可能にするために重要である。免疫系は細胞表面のこれらのペプチド断片を検査して、細胞が健康であるか、またはウイルスに乗っ取られ

でウイルスタンパク質を産生しているかを判定することができる。サーベイランスは細胞傷害性 T リンパ球によって行われる。これらの細胞は独自の特異的表面蛋白である T 細胞受容体を有しており、MHC1 分子によって提示されると個々の virus-derived ペプチドを特異的に認識する。

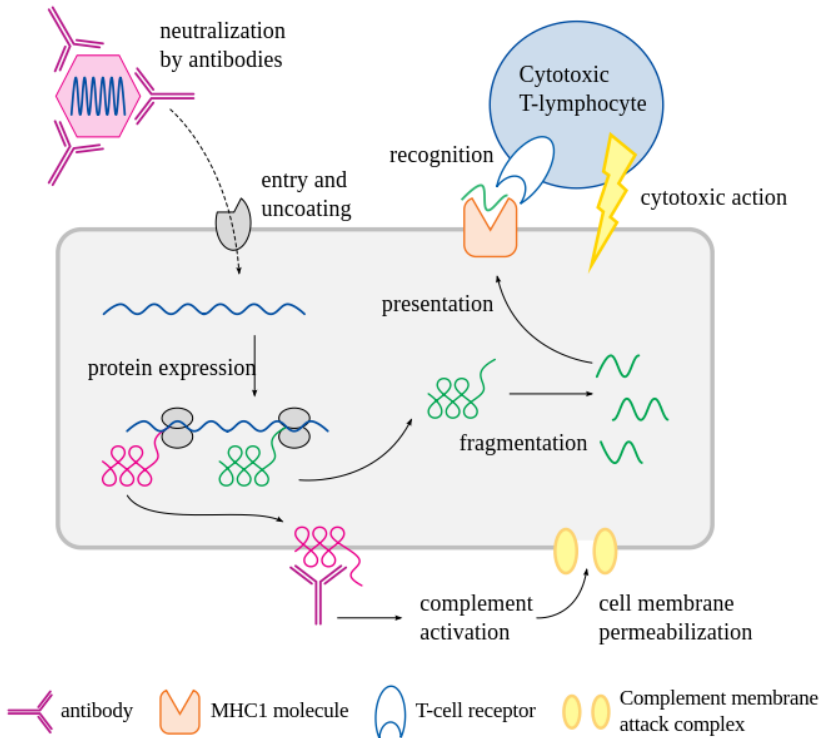


図 2.4 抗ウイルス免疫エフェクター機構の漫画では、免疫系がウイルス感染と闘い、それを根絶する 3 つの機序を説明している。抗体はウイルス粒子に結合してそれらを中和することができ、すなわち、それらが我々の体細胞に結合して入るのを防ぐことができる。また、細胞表面に発現しているウイルスタンパク質に結合して補体を活性化することもでき、補体は細胞外タンパクのカスケードであり、ウイルス感染細胞に膜貫通孔を形成させる。細胞内に残ったウイルス蛋白は断片化され、特殊なキャリア蛋白(MHC1)と結合して細胞表面に露出する。MHC 1 結合断片が T キラーリンパ球に認識されると、これらが活性化され、いくつかの細胞傷害性蛋白がウイルス感染細胞上に放出される。

異なる T 細胞受容体をもつ T 細胞には非常に多くのレパートリーがあり、その中の 1 つまたは少数の受容体だけがウイルス由来ペプチドに結合するか、あるいは全く結合しない可能性があるということを理解しておくことが重要である。T 細胞レセプターがそのようなペプチドに適合して結合する細胞傷害性 T 細胞は、それによってそれを提示する細胞を攻撃するように誘導される。この認識事象はまた、細胞傷害性 T 細胞の分裂と増殖を刺激する(これについては後述)。

ウイルス粒子の結合と中和の阻止は抗体によって媒介されるが、抗体は形質細胞によって合成、分泌される細胞外蛋白である。これらの細胞は B リンパ球から派生したものであり、B リンパ球もまた同種のウイルス抗原に遭遇することによって増殖し成熟するよう誘導される(図 2.7 参照)。T

細胞の場合と同様に、異なった表面レセプターをもつ B 細胞の非常に大きな貯蔵所があり、その中の小さなサブセットだけが与えられた抗原を認識し、活性化する。

抗体は様々な形でウイルス感染細胞の殺傷に寄与している。そのような機構の一例を図 2.4 に示す。いくつかの血漿タンパク質で構成される補体系が関与する。補体系は、プロテアーゼ(タンパク質切断酵素)の自己増幅カスケードである。それは、微生物細胞の表面上、またはウイルス感染の場合には我々自身の体細胞上に存在する可能性のある同種抗原を認識して結合した抗体によって活性化される。補体が活性化されると、膜侵襲複合体(membrane attack complex)が形成されるが、これは複数のタンパク分子で構成される大きなリング状の構造体であり、細胞膜に穴を開けるだけである。

図 2.5 は、補体系の作用様式に関する独創的な論文[18]から引用したもので、補体系には細胞を完全に破壊する能力が完全に備わっていることを示している。このように、抗体と補体に曝された細胞には多数の穴が開いている。この穴により細胞膜のバリア機能が破壊され、細胞は死滅する。

膜透過化はまた、細胞傷害性 T 細胞によって展開されるエフェクター機構の 1 つである。問題のポア形成蛋白であるパーフォリンは、補体のポア(C9)の主要成分と構造的に類似している。この作用は T 細胞からの破壊的酵素の放出によって増強され、放出された酵素はパーフォリン孔を通じて感染した標的細胞に侵入することができる。さらに、細胞傷害性 T 細胞はメディエーターを放出し、標的細胞をアポトーシスに誘導するが、これは細胞自殺の先天的プログラムである。

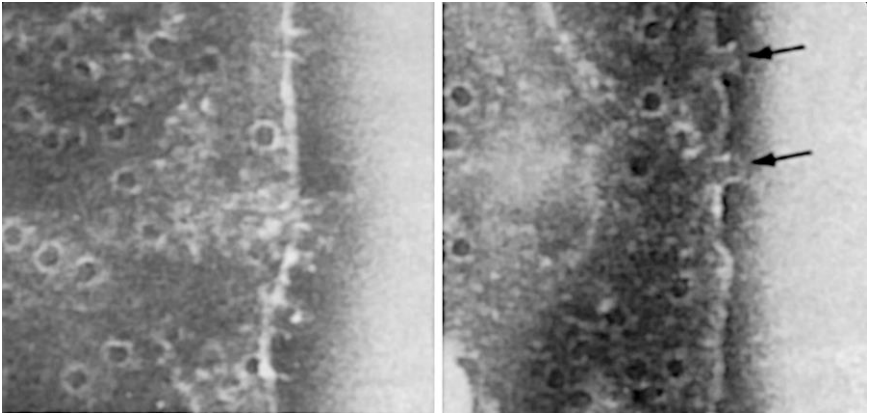


図 2.5 赤血球上に孔を形成する補体-膜侵襲複合体ヒツジ赤血球に対する抗体は、補体蛋白を供給するヒト血清の存在下で赤血球に結合させた[19]。ほとんどの膜侵襲複合体は上から見ている。矢印は細胞の縁にある個々の複合体を強調している;それらは横向きに描かれており、細胞表面から突出しているのが見える。

抗体と T 細胞受容体は構造が類似しており、前述のように、両者とも特異的抗原認識能を有する。しかし、両者の間には以下のような違いがあることに注意する必要がある。

1. 抗体は完全な抗原分子を認識するのにに対し、T 細胞受容体は抗原分子を断片としてのみ認識する;

2. 抗体が結合するために必要とするのは抗原そのものだけであるのに対して、T 細胞受容体は、MHC 分子によって提示されたときにのみ、その同族のペプチド(蛋白断片)を認識する。

抗体はそれ自体が細胞外タンパク質であるため、抗原が細胞表面または細胞外空間に存在する場合にのみ抗原と遭遇する。このような抗原に対しては、抗体が非常に効果的となりうる。一方で、図 2.4 に示した断片化と MHC 1 依存性提示機構によって、細胞傷害性 T 細胞は細胞内抗原に対して効果的に応答することができる。このように、抗体と細胞傷害性 T 細胞は明らかに相補的な機能をもっている。

### 2.2.2 抗ウイルス免疫応答の活性化

前述したように、細胞傷害性 T 細胞と B 細胞はともに同種の抗原と接触することによって活性化されて増殖を誘導され、問題の T 細胞と B 細胞は異なる抗原特異性をもつ既存の大きな細胞プールから引き出される。T 細胞と B 細胞の活性化には特異的抗原の認識が実際に必要であるが、それだけではない: 全ての特異的な免疫応答は、我々の免疫系の先天的な非特異的要素の活性化から始まる。

**2.2.2.1 特異的な免疫応答は非特異的な免疫系によって開始される。** 汚染された創傷はすぐに炎症を起こし、発赤、腫脹、疼痛を来す可能性があることを、おそらく経験から知っているであろう。この迅速な反応は、まだ特異的な免疫応答によるものではない。その代わりに、感染した微生物(このシナリオではほとんどが細菌)がまず非特異的な自然免疫系を活性化する。これには次の 2 つの方法がある:

1. 微生物細胞自体が誘因となる;
2. 細菌の毒性または侵襲的性質が体細胞の一部を死滅させる。崩壊しつつある体細胞から放出される分子の一部は炎症を促進する。

補体系は、抗体の助けがなくても細菌細胞表面によって活性化されることがある。補体の活性化はこれらの細菌細胞を透過性にするだけでなく、マクロファージや好中球顆粒球による破壊の目印ともなる。これら 2 種類の細胞は食作用に特化しており、微生物を専門的に食べたり殺したりする。3 番目の食細胞は樹状細胞である。マクロファージと関係があるが、マクロファージとは対照的に、マクロファージは「ファイター」としてではなく、主に「メッセンジャー」として機能する。マクロファージは取り込んで分解した病原体に対する抗体応答を引き起こすのに極めて重要である(2.2.2.3 節参照)。

死んだ細菌細胞から放出された分子は、細胞壁成分として突出しているが、細菌 DNA やその他の成分も放出しており、ヒトの体細胞内にある様々なパターン認識受容体(PRR)によって認識される。これらの PRR は、構造的に多様な大きなタンパク質群であり、よく知られたサブクラスとして Toll 様受容体(TLR)がある。これらの様々な PRR の活性化は、サイトカインおよびケモカインとして集合的に知られる多くの異なる炎症メディエータの放出を誘導する。これらのメディエータの重要な作用としては以下のものがある:

1. 血管透過性の亢進これにより感染組織に抗体や補体を含む血漿蛋白が大量に供給される。
2. 食細胞および他の免疫細胞の感染巣への誘引および活性化

### 3. 感染部位で遭遇した微生物抗原に対するその後の特異的な T 細胞および B 細胞応答の活性化。

ウイルス感染は自身の適切な PR R を活性化する。これらのレセプターのいくつかは二本鎖 RNA に反応するが、二本鎖 RNA はヒト細胞には通常存在せず、したがって RNA ウイルス感染のシグナルとなる。二本鎖 DNA はもちろんヒト細胞にも存在するが、正常では細胞質には存在しない。したがって、その細胞内コンパートメントにおける存在は DNA ウイルスの感染を示すシグナルであり、したがって、それもまた適切な PRR によって検出される。<sup>2</sup>

さらに別のタイプの PR R は、正常では健康な体細胞にのみ存在するが、崩壊しつつある死んだ細胞から放出される可能性のある分子に反応する。微生物感染の状況では、このような「隠れた自己」シグナルは免疫応答を増幅するのに有用である。その一方で、自己免疫は自己免疫疾患の一因にもなりうる: 自己免疫がある閾値を超え、それを超えて我々自身の体細胞を破壊できるようになれば、破壊された細胞から放出される隠れた自己シグナルが自己免疫の攻撃性をさらに刺激し、持続させる。

#### 2.2.2.2 細胞傷害性 T 細胞の活性化。感染に対する非特異的応答が始まると、特異的免疫応答が始まる。ここではまず細胞傷害性 T 細胞から始めて、どのようにして適切な抗原特異的 T 細胞と B 細胞のクローンが選択的に活性化されるかを考える。

すでに述べたように、細胞が蛋白を産生するときには必ず、それらの蛋白分子の試料は小片に切断されて細胞表面に輸送され、細胞傷害性 T 細胞との相互作用や認識を受けやすくなる。細胞傷害性 T 細胞と提示されたタンパク質断片との相互作用を、鍵と鍵穴の相互作用と考えてみよう(図 2.6)。細胞傷害性 T 細胞の貯蔵庫には無数の異なる錠(T 細胞受容体)があり、錠は事実上無限の種類鍵(断片)を取り付けることができる。しかし、いかなるウイルスの蛋白も限られた数の錠を生み出すだけであり、それは利用可能な全ての細胞傷害性 T 細胞の対応する限られたサブセットのみに結合して活性化する。

<sup>2</sup>一部の PR R はエンドソーム内の一本鎖 RNA を検出するが、これを介して感染ウイルスが侵入することが多い(図 2.3 参照)。mRNA ワクチンもエンドソーム経路を介して取り込まれるため、これらの受容体を活性化する可能性がある。この作用は、Moderna 社と Pfizer 社の両方の COVID-19 ワクチンに使用されている RNA のメチルシュードウリジン修飾によって抑制することができる[20](2.8.3.2 節参照)。

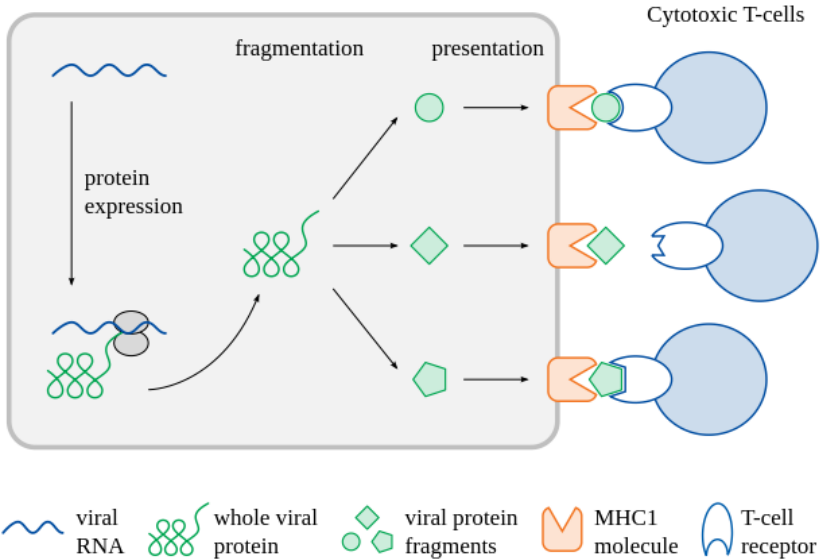


図 2.6 MHC 1 結合蛋白断片と細胞傷害性 T 細胞の T 細胞受容体との鍵と鍵穴のような相互作用ヒトの T リンパ球上の T 細胞受容体は、全体として非常に広範囲の抗原特異性をカバーしているが、個々の T 細胞上の受容体分子は全て同一であり、同じ抗原に結合する。MHC1 分子によって細胞表面に提示された蛋白断片の 1 つに結合する T 細胞のみが、結合して活性化されることができる。

いかなるウイルス蛋白も多くの断片を生じさせ、それが多くの異なる細胞傷害性 T 細胞クローンによって認識されるということに注意することが必須である。活性化 T 細胞の数は、利用可能な抗原特異性の全体の貯蔵庫に対して相対的には少ないが、それでも絶対的にはかなりの数である。新たなウイルス変異株は 1 つないし数個の新しい蛋白断片を産生するが、他の断片の大部分は変化せず、したがって T リンパ球に認識され続ける。同様に、ある程度の細胞傷害性 T 細胞に基づく交差反応性と交差防御は、通常、あるウイルスファミリーの異なるメンバー間に存在する(2.5 節も参照)。したがって、SARS-CoV-2 の変異株の出現に対抗しなければならず、個別化されたワクチンの開発によって「懸念される変異株」を残らず追跡しなければならないという説明は、当初から馬鹿げたものであった。

**2.2.2.3 抗体産生の活性化。** 前述したように、抗体は B リンパ球(B 細胞)由来の形質細胞から分泌される細胞外蛋白である。T 細胞と同様に、B 細胞は表面受容体を有し、その抗原特異性は全ての B 細胞の間で非常に多様であるが、1 つの B 細胞の全ての受容体に対して同じである。しかし、T 細胞受容体とは異なり、B 細胞受容体は実際には抗体である。B 細胞が適切な抗原に遭遇し、レセプター-抗体を介して結合すると、この B 細胞は活性化され、分裂を開始し、娘細胞は最終的に形質細胞になり、可溶性抗体を大量に産生し始める。私たちの体内で形質細胞によって集成的に産生される抗体の量は、たとえ感染が存在しない場合でもかなり多い。私たちの血漿には 1 リットル当たり約 10~12 グラムの抗体が含まれており、この量の半分が約 3 週間毎に補充される。



一部の B 細胞サブタイプでは、抗原への結合だけで活性化に十分であるが、ほとんどの B 細胞はヘルパー T 細胞によるさらなる刺激を必要とする。全体のプロセスの概要を図 2.7 に示す。樹状細胞またはマクロファージである抗原提示細胞(APC)による問題の抗原の取り込みから始まる。

APC 内部では、抗原が断片化されて細胞表面に提示される。この過程は他の体細胞上での細胞内抗原の提示に似ているが(図 2.4 参照),抗原提示細胞が別の種類の MHC 分子を使用することに注意すること。細胞傷害性 T 細胞への細胞内抗原の提示には MHC クラス I 分子(MHC1)が関与するのに対して、特殊な抗原提示細胞による最初は細胞外にあった抗原の提示にはクラス II 分子(MHC2)が関与する。これらの MHC 2 分子は、細胞傷害性 T 細胞ではなく、ヘルパー T 細胞と選択的に相互作用する。

抗原を捕捉した B 細胞は、APC と同様にその抗原を処理することによってヘルパー T 細胞を動員する。したがって、B 細胞は APC と同様に MHC2 と抗原由来ペプチドの複合体を産生し、それによって同じ T 細胞受容体と相互作用できるようになる。ヘルパー T 細胞は、適合する抗原ペプチドを提示する B 細胞に結合すると、その B 細胞の活性化を完了する。

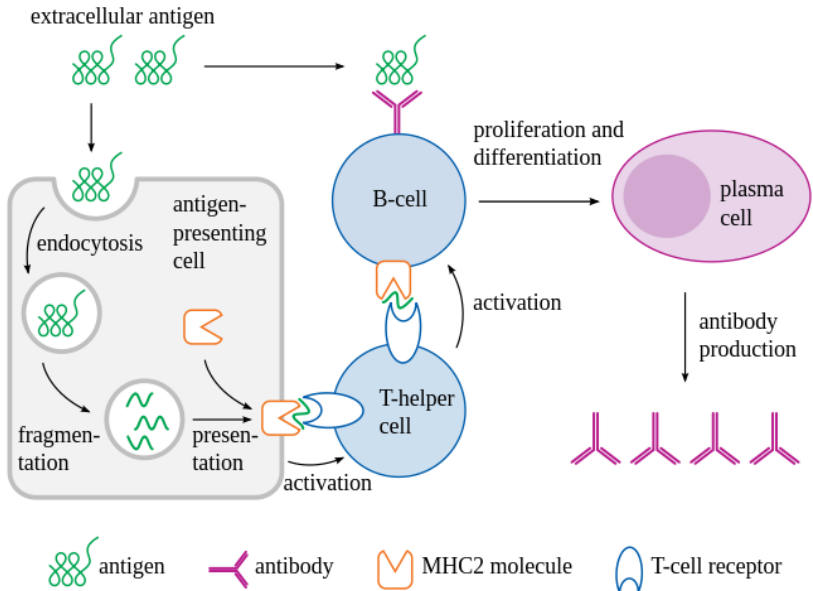


図 2.7 抗体産生の活性化細胞外抗原は B 細胞の表面上の抗体に結合し、また抗原提示細胞(APC;通常樹状細胞)にも結合する。APC 内で抗原は断片化され、MHC クラス 2 分子に結合した状態で細胞表面上に提示される。この複合体はヘルパー T 細胞によって認識され、それによってヘルパー T 細胞が活性化される。次に T 細胞は B 細胞を活性化し、B 細胞は APC と同じ抗原プロセッシングと抗原提示のステップを行う。無傷の抗原とヘルパー T 細胞による二重の活性化に反応して、B 細胞は分裂を開始する。その子孫は形質細胞になり、元の B 細胞と同じ抗原特異性をもつ抗体を合成、分泌する。

したがって要約すると、B 細胞の活性化には抗原提示細胞とヘルパー T 細胞の両方からの「許可」が必要である;このいくぶん複雑な機構は、特に自己抗原に対しても、未成熟で過剰な抗体応

答を防ぐのに役立つ。しかし、これらの予防措置は依然として失敗する可能性があり、その場合は自己免疫疾患を発症する可能性がある。

もう一度図 2.4 を見ると、細胞外ではなく細胞表面に存在するウイルスタンパク質に抗体が結合していることがわかる。このような細胞表面蛋白はどのようにして抗原提示の MHC2 経路に入るのであろうか？これは細胞破壊の下流、例えば細胞傷害性 T 細胞が問題のウイルス感染細胞を殺した後に起こる。その後、その細胞の残存物はマクロファージや他の抗原提示細胞によって分散され、除去される。レムナントの一部は、B 細胞を活性化するために、B 細胞の表面受容体にも結合しなければならない。

**2.2.2.4 抗体のクラススイッチ。** 注目すべきは、新たに形成された形質細胞がまず免疫グロブリン M(IgM)と呼ばれる特定のクラスの抗体を産生することである;数週間後には別の抗体クラス、最も一般的には IgG または IgA に切り替わる。IgM 産生の一過性の性質は診断上有用である:ある抗原に対する抗体応答のほとんどが IgM から構成されている場合、それはごく最近始まった一次応答であるはずである;一方、ほとんどが IgM でない場合、それはしばらく前から起こっており、免疫系が以前に遭遇したことのある抗原に対する二次応答または「記憶」応答である可能性がある(2.4 節参照)。

クラススイッチは抗体の抗原特異性を変化させないことに注意すること;したがって、IgG または IgA は最初に形成された IgM と同じ抗原に結合し続ける。<sup>3</sup>

## 2.3 非常に多様な T 細胞および B 細胞の供給源はどのようにして生じるのか？

前述したように、T 細胞とそのレセプターの貯蔵庫は無数の「錠」に例えられる。錠と錠の間には、ほぼあらゆる抗原の「錠」がはめられている。同じことが B リンパ球にも当てはまる。現在では、ロックの本当に驚くべき多様性が胎児の発育中にすでに生じていることが知られている。これはどのようにして起こるのであろうか。錠は発生過程で現れるタンパク質の断片(錠)に反応して形成されるのであろうか。しかしその場合には、子宮内の胎児は通常感染から守られており、発育中の T 細胞を訓練するために利用できる感染因子由来のペプチドがないことを意味するため、T 細胞には「自己」タンパク質断片のみを認識する受容体が備わっていることになる。これは有用な目的にはほとんど役立たない。一方で、指示キーやテンプレートを必要とせずに、ロックの多様性が自発的かつランダムに発生する場合には、「非自己」抗原、すなわちウイルスタンパク質などの外来物質に由来する抗原を認識する数十億のリンパ球が産生される可能性がある。

興味深いことに、現在では後者であることが知られている。しかし、T 細胞受容体がランダムに産生されるという性質は、多くの T 細胞がヒト自身の DNA にコードされた蛋白に由来する"自己"抗原を認識することも意味する。不思議なことに、「自己」を認識するこれらのリンパ球は、生涯を通じて沈黙したり抑制されたりしている(図 2.8)。この制御機構には、ときに自己免疫疾患の原因となりうるミスが発生する。肝細胞に発現している抗原に対して反応性のある T 細胞が隠れていたところから自己免疫性肝炎がやってくる。膵臓のインスリン産生細胞に対して反応性を示す T 細胞が隠れているところから自己免疫性糖尿病がやってくる。

<sup>3</sup>成熟 B 細胞の抗原特異性は原理的には変化しないが、その抗原に対する抗体の結合親和性は時間とともに増加する。この「親和性成熟」は、遺伝的な点変異によって引き起こされる。



negative clonal selection  
in the thymus

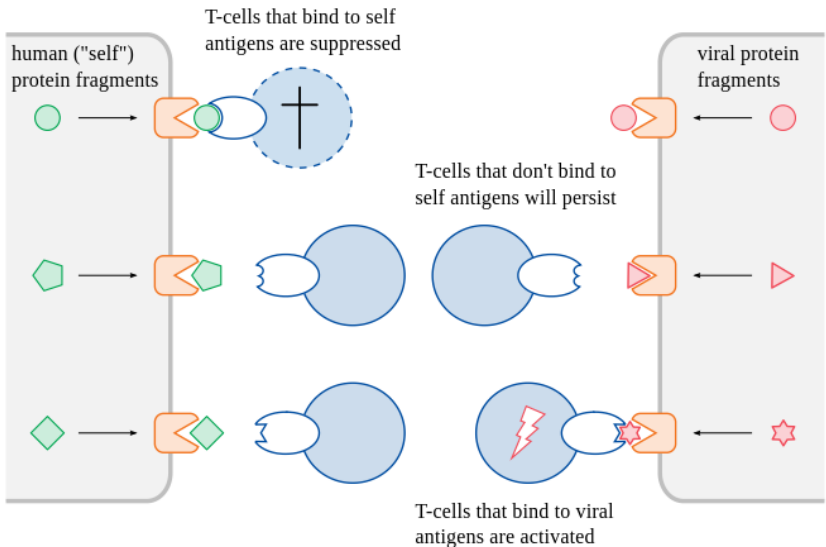


図 2.8 T リンパ球のクローン選択 T 細胞受容体の多様性は最初ランダムに生み出されるが、これは多くの T 細胞が自己抗原に結合する受容体をもつことを意味する。胸腺では、そのような T 細胞は、それらの抗原を発現する細胞によって“餌”とされ、破壊されるか抑制される。自己抗原に結合しない T 細胞は存続し、後にウイルス感染に反応して活性化され、増殖するように誘導される。

しかし一方で、本質的に全ての非自己タンパク質に対して反応性の免疫細胞が出生時に存在しており、課題が出されるといつでもすぐに行動を起こす準備ができています。このような理由から、従来のワクチン接種は乳児期早期に実施することが可能であり、新生児であってもすでにウイルス感染に耐えて打ち勝つことができる。例えば、コロナウイルスが出現すると T 細胞のコロナ対策チームが立ち上がり、インフルエンザが出現するとインフルエンザ対策チームが立ち上がるといった具合である。同じウイルス株、あるいはより一般的には関連するウイルス株による再感染の訓練を受けるたびに、チームは強化され、ウイルスをより迅速に封じ込め、より効果的に感染を終息させることができる。

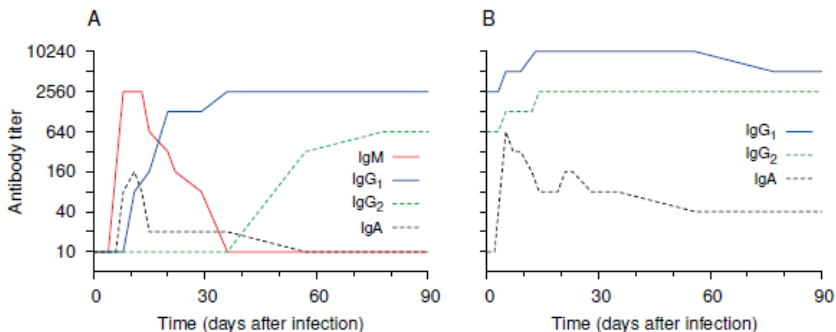


図 2.9 一次および二次ウイルス感染に対する血清抗体応答この実験では、1 頭の腓腹部に同じウイルス(ウシ RS ウイルス)を 2 回感染させ、異なるクラスの血清抗体の濃度を経時的に測定した。A:最初の感染で IgM 抗体が一過性に上昇し、その後 IgG に置き換わる。B:再感染により IgG は急速にさらに上昇するが、IgM は再出現しない。IgA は最初の感染後一時的に上昇するが、2 回目の感染後はより高く、より持続的に上昇する。対数の y 軸に注目すること。[21]の図 1 から改変。

## 2.4 免疫記憶

急性感染に対する免疫応答は一過性である;一旦感染が克服されると、上述の T 細胞、B 細胞、および形質細胞を含む、活性化された炎症細胞のほとんどはもはや必要とされなくなり、したがって除去される。これはまた、問題の病原体に対する循環抗体のレベルを時間とともに減少させる。しかしながら、特定の数の T 細胞および B 細胞は、しばしば一生の間、いわゆる記憶細胞として存続し、同じ病原体に新たに曝露されると、迅速かつ強固な二次免疫応答を開始することができる。

一次抗体応答と二次応答の違いを図 2.9 に示す。図に示した実験は、初乳を与えずに飼育した、すなわち母体からの抗体を全く取り込まなかった子牛を用いて実施された。これは、抗体が子牛自身の免疫系によって産生されたものであることを確認するために行われた。

この子牛には同じウイルスを意図的に 2 回感染させた。最初の感染では抗体の上昇がいくぶん遅れた。当初は、これらの抗体は全て IgM クラスであった。IgM はその後 IgG 抗体に置き換えられ、この実験の時間スケールでは IgG 抗体は持続的に高いままであったが、さらに数カ月後は徐々に低下すると予想された。軽度で一過性の IgA 反応も認められた。

2 回目の感染では、最初の潜伏期間が短縮された後、IgG がさらに増加した。注目すべきことに、この時点では IgM 抗体は全く認められなかった。2 回目の感染に対する応答で IgM が欠如していることは、新たな B 細胞クローンが活性化されなかったことを証明している;代わりに、抗体応答は、すでに IgM から IgG または IgA へとクラススイッチしていたメモリー B 細胞の増殖によって完全に駆動されていた。

二次 T 細胞応答もまた、一次応答よりも急速で強力である。二次免疫応答の臨床的相関は通常免疫であり、同じウイルスによる新たな感染は臨床的に顕在化する前に封じ込められる。その最もよい例は、言うまでもなく、麻疹や風疹などの古典的な小児疾患である。天然痘もかつては小児疾患と考えられていた可能性があり、またかつては終生免疫を残していた。

二次免疫応答の有効性の増大は、もちろんワクチン接種の全体的な理論的根拠である。有効性の低い一次応答は、病原性細菌の(理想的には)無害な誘導体によって誘発されるため、最初の接触時でさえ病原体自体が二次応答と出会うことになる。天然痘ワクチンの接種後には、記憶 B および T 細胞が事実上終生存存することが報告されているが[22],その他のウイルス、例えば麻疹やムンプスでは、ワクチンによって誘導される免疫の持続期間が短くなる可能性がある[23,24]。

## 2.5 交差免疫

私たちの適応免疫系の非常に強力な特徴は交差免疫である:私たちにとって新しいウイルスであっても、以前に遭遇したウイルスと関連のあるウイルスに感染した場合、私たちの免疫系は、古いウイルスとよく知られている新しいウイルスの分子的特徴を認識し、それらに対する二次的な応答を開始することができる。同時に、新しいウイルスに特有であり、したがって新しい特徴に対する一次応答も開始される。このことは図 2.10 に示したような所見を説明している。このグラフは、最初の検査で SARS-CoV-2 に対する抗体が陰性であった COVID-19 患者集団における抗体の出現を追跡したものである。IgM と IgG はともに上昇するが、IgG の方がはるかに速く上昇する。この急速な上昇は、記憶からの典型的な反応である。一方、最終的には全ての人が IgM も産生するようになるが、これは一次応答が起こっていることを意味する。このように、IgG の初期の上昇は交差免疫の結果であるのに対し、IgM のその後の上昇は SARS-CoV-2 の新しく独特な抗原的特徴に対する一次応答を表している。

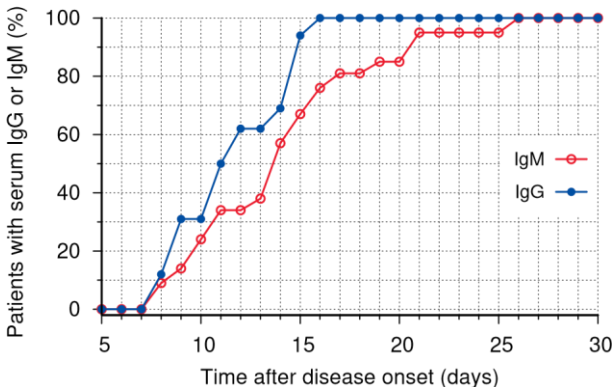


図 2.10 COVID-19 患者の血清中の SARS-CoV-2 抗体 COVID-19 患者の毎日の血液検体で IgG と IgM が別々に測定された。一次免疫応答で予想されるように、最終的には全ての患者が IgM 抗体を産生するが、IgG は IgM より先に上昇することから、免疫応答の一部は交差免疫による二次的なものであることが示唆される。データは[25]の図 1A および B から引用。

SARS-CoV-2 感染に対する記憶型反応の基礎を築いた可能性が最も高い特定のウイルスは、図 2.11 のデータから明らかである。この研究では、COVID19 患者から採取した血清検体を用いて、他の 4 種類のヒトコロナウイルス(SARSCoV-1,MERS,HKU1,OC43)のスパイクタンパク質と交差反応する抗体を検査した。いずれの場合も、SARS-CoV-2 に感染した患者では、感染していない対照群と比べて抗体価が有意に上昇していた。さらに、風土性ウイルス株である HKU1 株お

よび OC43 株では、陰性対照群でもかなり高い抗体価が認められ、これらの株が過去に広範に感染し、免疫を獲得していたことが示唆された。このような免疫をもつ人が SARS-CoV-2 に感染すると、HKU1 または OC43 によって早期に誘導された交差反応性メモリーB 細胞が再活性化され、再び抗体が産生される。注目すべきは、このような交差反応性抗体の存在が COVID-19 の臨床的重症度の低下と相関することである[27]。

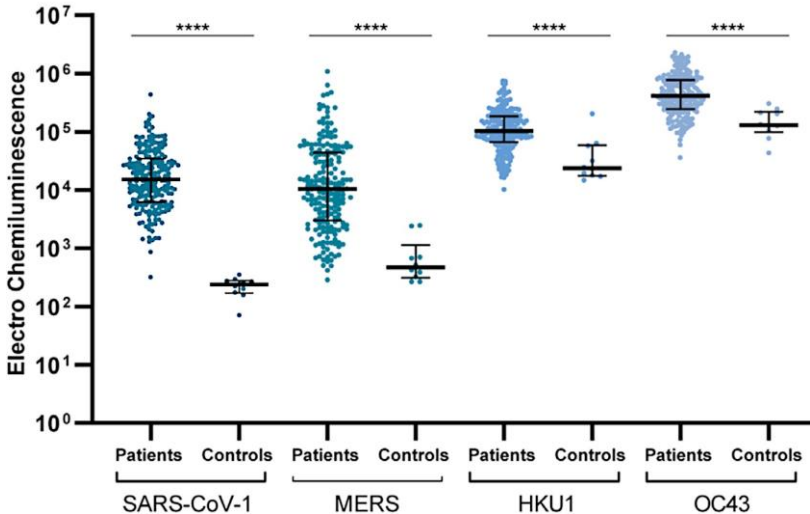


図 2.11 SARS-CoV-2 感染によって誘導された交差反応性 IgG 抗体 SARS-CoV-2 感染の証拠がある 203 人と陰性対照群の血清検体を用いて、ヒトコロナウイルス SARS-CoV-1, MERS, HKU1, および OC43 のスパイクタンパク質に対する抗体価を測定した。4 つの抗原全てにおいて、抗体価は対照群よりも感染患者で高く、SARS-CoV-2 のスパイクに対する抗体が他のコロナウイルスのスパイクに対する抗体と交差反応することが示唆された。図は[26]から改変したものである。

ヒト集団で流行したことがない SARS-CoV-1(最初の SARS ウイルス)および MERS では、対照群の抗体保有率は低かった。これらの症例では、COVID-19 患者における交差反応性抗体の大幅な増加は、SARS-CoV-2 自体によって誘発されたものと考えられる。したがって、COVID-19 の回復患者は、SARS や MERS が再流行した場合(例えば別の「高セキュリティ」の生物兵器実験室から離脱した場合)にも、SARS や MERS からある程度の交差防御効果を得られると期待できる。

SARS-CoV-2 と他のコロナウイルスとの間の交差免疫は、T リンパ球に関する報告されている[28,29]。ほとんどの患者で COVID-19 の臨床経過が良好であることは、広範に存在していた T 細胞および B 細胞の交差免疫が原因である可能性が最も高い。

## 2.6 実際にウイルス感染を制御しているのは誰か:抗体か、それとも細胞傷害性 T 細胞か?

これまでに見てきたように、ウイルス感染では抗体産生とウイルス不活化の両方が誘導される。

T 細胞応答。ウイルス感染を制御して克服する上で、それぞれの重要性はどの程度か。答えは「場合による」である。

**2.6.1 一次免疫応答と二次免疫応答の比較。**あるウイルスに初めて感染した場合(そして交差免疫がない場合)、体細胞に侵入する前にウイルス粒子に結合して中和できる抗体は存在しない。したがって、免疫応答が開始されるまでには、かなりの数の細胞が感染している可能性があり、その場合はそれらの細胞を排除しなければならない。この役割を担うのは主に細胞傷害性 T 細胞であるが、抗体依存性細胞傷害機構も関与している(図 2.4 参照)。一方、以前に感染ウイルスに遭遇したことがあり、抗体レベルがまだ十分であるかまたは急に上昇させることができる場合には、これらの抗体はウイルスの拡散を効果的に制限することができ、したがって主要な役割を果たすことができる[16,p.358]。

**2.6.2 抗体依存性免疫増強。**その答えはウイルスの種類にも依存する。全てのウイルスは特異的抗体を誘導するが、一部のウイルスは効果的に中和されない。これは、免疫系の特定の細胞が抗原抗体複合体を取り込んで破壊すると考えられているために起こりうる。抗体が結合したウイルス粒子がそのような細胞に取り込まれても、破壊を回避することができれば、その代わりにその免疫細胞内で増殖を開始する可能性がある。全体として、抗体はウイルスから細胞を守るのではなく、ウイルスの複製を促進して疾患を悪化させるのである。この作用は抗体依存性増強(antibody-dependent enhancement:ADE)と呼ばれる。臨床的には、ADE は過剰炎症反応(「サイトカインストーム」)を引き起こし、肺、肝臓、その他の臓器への損傷を増大させる可能性がある。

デング熱は自然のウイルス感染症であり、しばしば抗体依存性の増強が合併する;これにより、反復性感染症が一次感染よりも重症化する。ADE はデングウイルス、RS ウイルス(RSV),および麻疹に対するワクチン接種後も観察されている。コロナウイルスもワクチンによって誘発される ADE に感染しやすい傾向があり、最初の SARS ウイルス(SARS-CoV-1),MERS ウイルス、およびネコ伝染性腹膜炎ウイルスとともに報告されている[30,31]。これらは全て SARS-CoV-2 と密接に関連している。特に SARS-CoV-1 は、SARSCoV-2 との相同性が高く、ゲノムレベルで 82%の配列同一性があり、両ウイルスの宿主細胞上の受容体は ACE2 である。COVID-19 の感染とワクチン接種に関連した抗体依存性増強のリスクは、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンが展開される前から文献で明確に認識されていたが[32-35],非常に短期間の臨床試験では厳密な評価は行われなかった。

**2.6.3 ウイルスによる T 細胞の細胞傷害の回避。**ADE は一部のウイルスが抗体媒介性の中和を回避することを可能にするが、他のウイルスは図 2.4 に概説した MHC 1 依存性抗原プロセッシングおよび提示経路を妨害することによって細胞傷害性 T 細胞の活性化を妨げる。よく知られている例として、ヘルペスウイルスとポックスウイルスがある[36]。

私たちの免疫系にはその答えがあります-ナチュラルキラー(NK)細胞である。これらは特異的な一連の表面レセプターをもつリンパ球であり、体内の他の細胞上の MHC1 分子の欠損を検出することができ、MHC1 依存性経路がそれらの細胞内で変化していることを示す。それにより NK 細胞

胞は活性化され、これらの細胞を殺す。NK 細胞は、感染細胞表面のウイルスタンパク質に結合した抗体によっても活性化される。<sup>4</sup>

要約すると、細胞傷害性 T 細胞は、一次感染および ADE を誘導するウイルスにおいて最も重要であり、一方、抗体は、二次感染および細胞傷害性 T 細胞の作用を回避できるウイルスにおいて支配的な役割を果たす。

## 2.7 呼吸器系ウイルスに対する免疫:全身免疫と粘膜免疫

COVID-19 を含む多くのワクチンは、主に気道粘膜に感染した後に血流を介して他の臓器に伝播する可能性があるウイルスを対象としている。ここで注意しなければならないのは、気道(および消化管と泌尿生殖器)の粘膜内および粘膜下に存在する免疫系細胞は、体内を保護する免疫細胞とはある程度独立して機能するという点である。

粘膜免疫と全身免疫の機能的な違いの 1 つの重要な特徴は、体内に存在する抗体の 2 つの主要なカテゴリーである。第 1 のカテゴリーの抗体は、粘膜内の最上層細胞層(上皮)の直下にある形質細胞によって産生される。これらの抗体である分泌型 IgA(sIgA)は、粘膜表面に分泌される。そのため、空気感染する(または食品を介して感染する)ウイルスと接触する部位に設置されており、ウイルスの粘膜への結合および粘膜内細胞への感染を阻止できる可能性がある。

第 2 のカテゴリーである IgG と循環 IgA の抗体は血流中に存在する。これらの抗体は、血流を介したウイルスの伝播に対抗できる可能性があり、例えば、粘膜免疫が気道の感染を撃退できない場合や、感染を粘膜の細胞のみに限定できない場合に有用である。

重要なことに、筋肉内、すなわち体内に注射されたワクチンは、IgG と循環 IgA のみを誘導し、分泌型 IgA は誘導しない。したがって、このようなワクチンによって誘導された抗体は、気道細胞を空気媒介性ウイルスの感染から効果的に防御することはできず、また防御することもない[37,38]。この認識については議論の余地はなく、特に新しいものでもない。30 年前でさえ、McGhee ら [38]は次のように結論づけている:

驚くべきことに、一般的な粘膜免疫系に関する現在の理解レベルにもかかわらず、現在のほとんどすべてのワクチンが非経口経路[すなわち注射]でヒトに接種されている。全身免疫は粘膜免疫応答の誘導には本質的に効果がない。大部分の感染性微生物は粘膜表面を介して接触するので、粘膜組織における防御抗体と T 細胞応答の誘導を考慮することは論理的である。

筋肉内注射で分泌型 IgA が誘導されないことは、COVID-19 と同様に起源が疑わしいコロナウイルスによって引き起こされる中東呼吸器症候群(Middle East Respiratory Syndrome:MERS)に関する最近の研究で改めて確認された[39]。この研究で使用された実験的ワクチンは、COVID-19 に対して現在使用されている主要なワクチンと同様に、遺伝子に基づくものであった。Pfizer 社の COVID-19 ワクチンでは、粘膜抗体のわずかな誘導しか検出されていない[40,41]。分泌型 IgA がほとんどまたは全くない場合には、ワクチン接種によって粘膜内でのウイルス複製が効果的に阻害されると期待する理由はない。したがって、SARS-CoV-2 の上気道感染を予防するワクチン

<sup>4</sup>抗体と NK 細胞の複合作用は「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)」と呼ばれる。さらに、NK 細胞にはウイルス核酸および一部のウイルスタンパク質に対するパターン認識受容体も備わっている。これにより、十分な適応免疫応答が始まる前であっても、自然免疫応答と適応免疫応答の両方に参加してウイルス感染と戦うことができる。



が失敗に終わったことは明白であり[42,43],それによってウイルスの拡散も阻止できなかつたと考えるべきであった。

分泌型 IgA 抗体(sIgA)を効果的に誘導する唯一の方法は、自然発生する気道感染症か、あるいはおそらく鼻腔内に投与されたワクチンであるが、これらは現時点では実験的なものである[39]。その結果、健康な人の粘膜は一般的な呼吸器ウイルスに対する抗体で覆われている。しかしながら、これらの抗体の感染予防能には限界があり、そのため空気伝播性ウイルスによる感染は生涯を通じて繰り返し発生する。

sIgA を産生できない非常によくみられる遺伝的欠陥(選択的 sIgA 欠損症)を有する個人では、重度の呼吸器感染症に対する感受性が劇的に増大することはないという事実は、全身性ウイルス感染症との闘いにおける分泌型 IgA の副次的な役割を強調している。呼吸器粘膜を越えて広がる重症感染症は、体内を保護する免疫系の全身的な部分に遭遇するが、この部分は上記の遺伝子欠損をもつ患者では損なわれないままであり、血流中にみられる抗体、すなわち IgG および循環 IgA を含む。

## 2.8 ワクチン接種戦略

以下では、従来型のものから始めて、様々な種類の抗ウイルスワクチンについて検討する。本書ではこれらに焦点を当ててはいるわけではないが、これらについて簡潔に議論することで、mRNA ワクチンを評価するための有用な背景知識が得られるであろう。

従来の抗ウイルスワクチンの中で重要な違いは、一方では感染性すなわち「生」ウイルスワクチンであり、他方では非感染性すなわち「死」ウイルスワクチンであるということである。どちらのタイプも広く使用されており、それぞれ長所と短所がある。

**2.8.1 「死んだ」ワクチン。**これらのワクチンは、複製能をもたないウイルス由来抗原から成る。このようなワクチンを調製する従来の方法は、問題のウイルスを化学的に不活化することであり、まず卵または適切な細胞培養系で増殖させた後、ウイルス粒子と反応する何らかの化学物質で処理することにより、細胞への感染能および複製能を破壊する。適切な手順については、不活化 COVID-19 ワクチンの開発に関する最近の報告に記載されている[44]。中国の Sinovac 社が現在販売しているワクチンはこの種のものである。もう 1 つの重要な例は、ポリオに対するソークワクチンであるが、セービン生ワクチンは安全性に重大な欠陥があるため、セービン生ワクチンから首位の座を奪回した(2.8.2.3 節参照)。

従来の死菌ワクチンの潜在的なリスクは、一部の感染性粒子が化学的不活化工程で生き残る可能性があることである。サブユニットワクチンにはこのリスクがないが、サブユニットワクチンは組換え DNA 技術の出現により実用化されている。その好例が B 型肝炎ワクチンである。その唯一の抗原性成分はウイルス粒子の表面抗原であり、これは *in vitro* で組換えにより発現される;製造工程のどの段階においても、完全なウイルスゲノムは存在せず、したがって感染性粒子も存在しない。

化学的不活化と組換えサブユニットの発現は、どちらもウイルスの感染性だけでなく、ウイルスタンパク質の毒性活性も低下させたり、廃絶させたりする可能性があるが、後者は必ずしもそうとは言えない。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を唯一の抗原とするサブユニットワクチン

「Novavax」は、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンと同様に、心筋炎との関連が報告されている [45] ことに特に注目している [46, 47]。

死んだワクチンに対して免疫系はどのように反応するのか？それはそれらを細胞外抗原として処理する、すなわち、それらは抗原提示細胞に取り込まれて処理され、その後同種のヘルパー T 細胞および B 細胞の活性化を誘導し、抗体産生につながる(参照)

2.2.2.3 節参照)。対照的に、細胞傷害性 T 細胞は全く活性化されないか、ほとんど活性化されない。

T 細胞が分化する。さらに、これらのワクチンは皮下または筋肉内に注射されるため、粘膜免疫の誘導は弱いかまたは欠如している。<sup>5</sup>

**2.8.2 生ウイルスワクチン。**これらのワクチンは、問題となっている病原性ウイルスを弱毒化した実際のウイルスであるか、または病原体とは異なるが病原体に近縁の天然ウイルスである。後者の例は、天然の牛痘ウイルスを痘瘡のワクチン接種に用いたエドワード・ジェンナーの発明によって最もよく例証されている。この方法は交差免疫の優れた実例でもある(2.5 節参照)。20 世紀に天然痘の予防接種に使用されたワクシニアウイルス株は、起源がいくぶん不明な他の天然ポックスウイルスに由来する [51]。

これに対して、セーピンポリオワクチンと麻疹ワクチンは、非ヒト細胞培養系での連続継代を通して実験室で作製された生ワクチンである。減衰の原理は単純に以下のものである：

ウイルスがヒト以外の宿主細胞環境に適応するよう「促す」。ヒト以外の細胞内でウイルスの増殖を促進する自然突然変異の少なくとも一部は、ヒト宿主内でのウイルスの増殖能力を低下させる。したがって、その後ウイルスがヒトに導入されても、軽度の感染しか引き起こさない傾向があるが、それでも防御的な免疫応答を誘導するには十分である。

生ウイルスワクチンは実際のウイルスであるため、抗体応答と細胞傷害性 T 細胞応答の両方を誘導する傾向がある；すなわち、免疫応答は最初の病原体に対するものにより類似しており、したがって、より強固で持続的であることが期待できる。この考え方では、死んだワクチンよりも生きたワクチンの方が好ましいとされているが、それでも生ワクチンには特有の欠点がある。

**2.8.2.1 感受性の高い個人における非定型的な重症感染症。**ワクチンウイルスの毒性は、健康な接種者にとっては十分に低い可能性があるが、免疫疾患や皮膚疾患などの素因をもつ人は、接種後に重度の疾患に罹患する可能性がある。例えば、アトピー性湿疹(神経皮膚炎)の患者に天然痘ワクチンを接種することは禁忌であり、その理由は、ワクチンウイルスがワクシニア性湿疹 [52] として知られる全身皮膚の病気を引き起こす可能性があるためである。認識可能な素因がない接種者においてさえ、天然痘ワクチン接種は心筋炎と脳炎、すなわち心臓と脳の感染を引き起こし、しばしば重症で時には致死的な結果をもたらす。

<sup>5</sup> 粘膜免疫による感染からの部分的な防御が、例えば不活化ポリオワクチンで報告されている [48]。ある程度の細胞傷害性 T 細胞の活性化は、交差提示を介して、すなわち抗原提示および T 細胞活性化の MHC2 経路から MHC1 経路への抗原の「スピルオーバー」を介して可能である [49, 50]。しかし、ポリオの主な目標は粘膜感染を阻止することではなく、血流を介して中枢神経系に感染が広がるのを阻止することであるということに注意しなければならない(2.8.4 節参照)。このことは、ソークワクチンによって実際に容易に達成される。



**2.8.2.2 ヒト集団におけるワクチンウイルスの伝播。**ワクチンは生ウイルスであるため、接種を受けた個人からバイスタンダー(その場に居合わせた人)へ、さらにはバイスタンダーからヒト集団全体へと伝播する可能性がある。表面的な検討では、このような伝播は生ワクチンの有効性を高める良い方法であることが示唆されるかもしれないが[53,54],次のような理由から、許容できないリスクをもたらす可能性がある:ワクチンから重症疾患のリスクがある人にワクチンが伝播する可能性があり(前述参照),ウイルスがヒト集団に伝播する間に完全な毒性に戻る可能性さえある。残念ながら、後者のリスクは単なる仮説的なものではない。

**2.8.2.3 弱毒化されたウイルス株がヒトに対して完全な病原性を示すまでに復帰すること。**すでに述べたように、弱毒化のプロセスは非ヒト細胞内でのウイルスの連続継代に依存しており、それによってランダムな突然変異が選択され、それらの細胞培養での増殖が促進されると同時に、ヒトに対する病原性が低下する。逆に、このような弱毒化ウイルスをヒトに接種した場合には、これによりヒト細胞内で一連の継代が開始され、弱毒化されたウイルスを回復または補償する変異が選択されることになる。この効果は、ウイルスがワクチン接種者から非接種者へ伝播する可能性がある場合には、さらに大きくなる。

このようなワクチン由来の復帰変異体の発生は、経口ポリオワクチンで十分に実証されており、これらの復帰変異体の一部はヒト集団で大規模なアウトブレイクを引き起こしている。ナイジェリアで発生した集団発生に関する詳細な研究では、403 例の麻痺型疾患と推定 700,000 例の感染が確認された。さらにこの研究では、これらのアウトブレイク中に複数の復帰ウイルス株が出現したことが示唆された[55]。この事例は、この問題の深刻さを十分に説明するものであり、世界がより安全なポリオワクチンに再び移行した理由でもある。

2.8.3 遺伝子ベースのワクチンご存じのとおり、COVID-19 に対して 2 種類の遺伝子ベースのワクチンが使用されている。すなわち、AstraZeneca 社と Johnson&Johnson 社が製造しているアデノウイルスベースのワクチンと、Pfizer 社と Moderna 社が製造している mRNA ワクチンである。ここでの議論はこれら 2 つのタイプに限定するが、このテーマについては他にも実験的なバリエーションがある。

**2.8.3.1 アデノウイルスベースのワクチン。**アデノウイルス粒子は二本鎖 DNA ゲノムを含み、それを宿主細胞内に放出する。感染した細胞はまずウイルスゲノムを mRNA に転写し、そこからウイルスタンパク質を翻訳する(図 2.12 参照)。adenovirusbased のワクチンでは、自然界に存在するアデノウイルスゲノムのいくつかの遺伝子が、問題のワクチンをコードする遺伝子に置き換えられている。アデノウイルスベースの COVID-19 ワクチンの場合、これは SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする遺伝子である。

注目すべきことは、このような組換えアデノウイルス粒子に感染した細胞は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と、遺伝子が組換えゲノムの一部であるアデノウイルスキャリア(「バクター」)のタンパク質の両方を産生するという点である。したがって、これらの蛋白の全てに対して免疫反応が誘発される。最初の注射後にアデノウイルス蛋白に対して生じた抗体のいくつかは、組換えウイルス粒子を中和することができ、したがってそれらは追加免疫注射の効果を減少させる。

さらに、組換えゲノムから自然界に存在するアデノウイルス遺伝子のいくつかを欠失させると、このワクチンウイルスは「機能不全」になることにも注目したい。すなわち、このウイルスはヒト細胞に感染して細胞内でタンパク質合成を誘導することはできるが、複製して子孫ウイルス粒子を産生

することはできない。このことは、自然のウイルス感染や従来の生ウイルスワクチンの場合のように *in vivo* で徐々に構築するのではなく、免疫応答を刺激するのに必要なウイルス粒子の全量を一度に注入しなければならないことを意味する。そのような大量のウイルス物質の注射は、有害事象を悪化させる可能性がある。

**2.8.3.2 mRNA ワクチン。**mRNA ワクチンの微粒子には合成 mRNA が含まれており、その mRNA は様々な種類の脂質で構成される脂質ナノ粒子(LNP)という殻に包まれている。これらの脂質は細胞外間隙の RNA を保護するとともに、宿主細胞への RNA の取込みを促進する。この取り込みは本質的に細胞の種類に制限されるものではなく、特定の臓器(例えば、肝臓、脾臓、卵巣)の細胞は特に大量に蓄積するが、どの細胞もこれらの mRNA/脂質ナノ粒子を取り込むことができ、その理由については 5.2.1 項で説明する。

細胞内に入ると、合成 mRNA は脂質の殻を脱ぎ、天然 mRNA のように機能して、コードするタンパク質の合成を誘導する。COVID-19 の mRNA ワクチンでは、これもまた SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質となる。ただし、Pfizer 社と Moderna 社の両方の COVID-19 ワクチンでは、合成 mRNA に独特の修飾が加えられていることに注意が必要である:天然 mRNA に含まれる 4 つのヌクレオシドの 1 つであるウリジンが、人工的に 1-メチルプソイドウリジンに置換されている。これにより翻訳レベルが大幅に上昇し、天然のウリジン含有 mRNA の場合よりもはるかに多くのスパイクタンパク質が産生される[56,57]。

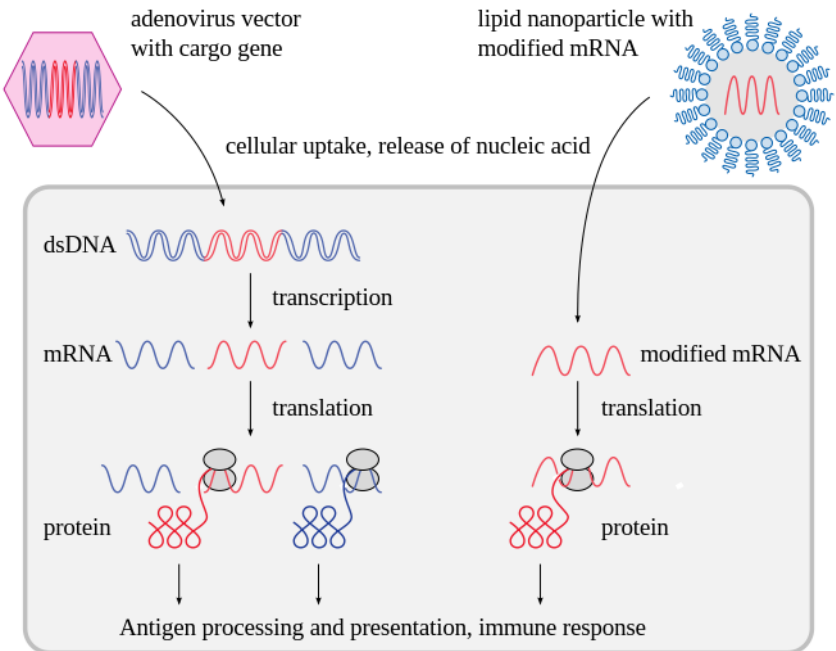


図 2.12 遺伝子ベースのワクチンの作用機序左:adenovirusbased のワクチンでは、組換え二本鎖 DNA ゲノム内にカーゴ遺伝子(赤)が含まれており、この遺伝子は宿主遺伝子と同様に菌体内で発現している。右:mRNA

ワクチンは脂質の殻に包まれた修飾 mRNA で構成されており、脂質は mRNA の宿主細胞への取り込みを促進する。その後、抗原蛋白に直接翻訳される。抗原のプロセッシングと提示は図 2.4 と図 2.7 に示すように進行する。

合成 mRNA はスパイク以外のタンパク質をコードしておらず、アデノウイルススペースのワクチンとは対照的で、mRNA ワクチンの機能にはスパイク以外のウイルスタンパク質は関与していない。mRNA は宿主細胞内では複製されないので、蛋白抗原の必要量を産生するのに必要な量の核酸を再び一度に注入しなければならない。

**2.8.3.3 遺伝子ベースのワクチンによって誘導される免疫応答。**どちらのタイプの遺伝子ベースのワクチンも、抗原蛋白の細胞内産生を誘導する;したがって、原理的には、MHC 1 を介した強力な細胞傷害性 T 細胞応答の誘導に役立つはずである(図 2.4 参照)。しかし、全ての COVID-19 ワクチンにコードされているスパイクタンパク質は細胞表面に輸送されるため、最終的にはほとんどが抗原提示の MHC2 経路に置かれることになる。したがって、ヘルパー T 細胞の選択的活性化と強い抗体応答が期待されるが、細胞傷害性 T 細胞の誘導は弱いと予想される。

入手可能な限られたエビデンスによると、実際にそうである[58]。<sup>6</sup>

遺伝子ベースのワクチンは表面的には自然ウイルスや生ウイルスのワクチンに似ているかもしれないが、悪魔は細部に宿っている。作用様式の明らかにわずかな違いは、有害事象の可能性と分布に大きな影響を及ぼす。これについては 3.3 節で考察する。

**2.8.4 ワクチンにより誘導される免疫の強さとワクチン接種の根拠。**ワクチン接種の理想的な結果は、免疫を不活発にすること、すなわち、問題のウイルスがワクチン接種者に感染できなくなることであろう。そうすればワクチン接種者は臨床的な疾患から守られるだけでなく、ウイルスが増殖する機会も否定されることになる。このようなワクチンの接種を受けた人の割合が十分に高ければ、その結果は集団免疫(その感染症の各症例が別の症例を生む可能性)となるはずであり、基本再生産数は 1 未満に低下するが、これはその感染症が集団全体に広がるのではなく、徐々に消滅することを意味する。理論的には、ワクチン接種者の感染を単に減少させるだけで完全に根絶させるわけではないワクチンでも集団免疫は可能であるが、説得力のある実際の例を思いつくのは困難である。

感染を抑制しないワクチンでも、重大な臨床的疾患を予防できる可能性がある。例えば、ポリオウイルスは最初に消化管の粘膜に感染し、そこからウイルスが排出されて伝播する。しかしながら、この腸管感染症は単なる下痢のエピソードにすぎない。特徴的な麻痺性疾患は、ウイルスがこの最初の伝播部位からまず血流に入り、次に中枢神経系に広がった場合のみ起こる。2.7 項で述べたように、筋肉内投与されたワクチンは粘膜免疫を効果的に誘導することはなく、実際にポリオウイルスはワクチン接種者の多くで増殖する可能性がある[48]。しかし、死んだポリオワクチンを筋肉内注射すると、血流中を循環する抗体が効果的に誘導され、ウイルスが中枢神経系に感染して麻痺疾患を引き起こす前に、これらの抗体がウイルスを確実に中和する。

重度の疾患を予防しないワクチンであっても、疾患を軽減できる可能性はあるが、ここでも少なくともウイルスの領域から現実的な例を見出すことは困難である。細菌性疾患に関しては、有効な例として、弱毒化生ワクチンであるオリジナルの結核ワクチンがある。

<sup>6</sup>これは反対の明らかな例として、4.4.6 節を参照のこと。この節では、スパイクタンパク質自体ではなくスパイクに対する細胞傷害性 T リンパ球が肝臓内で検出された臨床例について考察している。

集団免疫の興味深い利点は、ワクチン接種者だけでなく、ワクチンに対する有害反応を起こしやすいためにワクチン接種が勧められない非接種者も予防できるということである。しかし、集団免疫が実際に可能な場合にも、社会的に弱い立場にある少数の人々を保護するために、健康な成人にワクチン接種を強制することが可能であることは自明である。COVID-19 ワクチンは、無慈悲な強制によって一般市民に接種されてきたが、この要件を満たすまでには至っていない。

## 2.9 付録: Pfizer の臨床試験における不正行為の証拠

以上、抗ウイルス免疫応答の基礎について述べてきたが、これで Pfizer 社が緊急使用許可申請の際に規制当局に提出した臨床試験データの一部を批判的に評価する準備が整ったことになる。FDA[59]と EMA[60]の報告書には、ワクチン接種群とプラセボ群における COVID-19 の累積発生率を比較した重要な例が記載されている[59]。EMA の報告書に図 9 として示されているこのグラフを図 2.13A に示す。最初の注射から 12 日後まで、2 群の累積発生率は互いに密接に関連している。しかし 12 日目以降は、プラセボ群のみが一定のペースで新たな症例を蓄積し続けるのに対し、ワクチン群ではグラフの傾きが突然ほぼゼロにまで低下する。

この注目すべき観察結果は、ワクチン接種者の間で 12 日目に突如として一様に免疫が成立したことを示唆している。2 回目の注射は最初の注射から 19 日以上経過してから行われたことから、このことは最初の注射が完全な免疫を確立するのに十分であったことを意味している。しかし、この結論は述べられておらず、実際に Pfizer 社は 1 回の注射のみを受けた被験者に関するデータを一切報告していない。

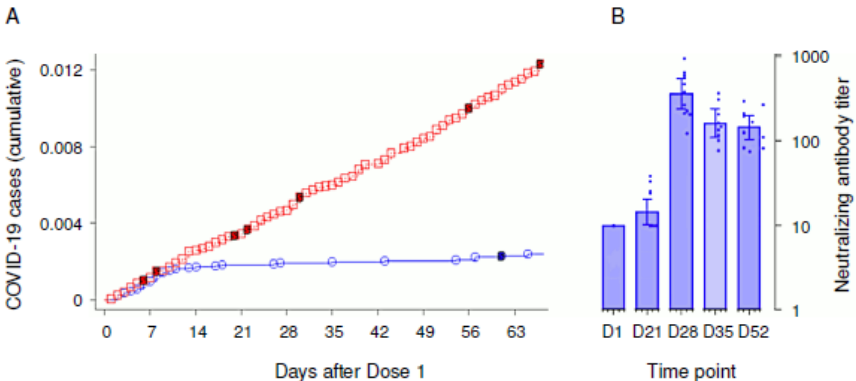


図 2.13 Pfizer 社の臨床試験における不正の証拠図 9(A:ワクチン接種群とプラセボ群の COVID-19 の累積発生率)と図 7(B:初回投与日[D1]とその後の数日間の中和抗体価)を EMA の評価報告書[60]から部分的に再現したものである。B の対数 y 軸に注目すること。考察については本文を参照のこと。

問題の微生物またはワクチンへの最初の曝露後 12 日目に完全な免疫が突然発現することは、生物学的に全く妥当な結果ではない。臨床試験の参加者の大半は、過去に COVID-19 に感染した証拠がなかったとされている。多くの場合、ある程度の交差免疫があったと考えられるが、完全な特異的免疫応答は、よりゆっくりと徐々に始まったと考えられる(図 2.10 と比較)。まさにそのよ

うなパターンが、この全く同じワクチンについて、この全く同じ臨床試験において、EMA の報告書の図 7 で実際に報告された(図 2.13B として再掲)。この図は、ワクチンの初回接種前とその後の様々な時点における SARS-CoV-2 に対する中和抗体の増加を示したものである。

以上のことから、中和抗体の血中レベルはウイルスに対する臨床的な免疫の程度を反映していると考えべきである。しかし、これは図 2.13B に示されているものとは全く異なる。最初の注射から 21 日目、すなわち図 2.13A から明らかなように完全な臨床的免疫が突然発現してから丸 9 日後には、血中の中和抗体の量はバックグラウンドレベルをわずかに上回る程度まで上昇している。中和抗体の最大レベルは最初の注射後 28 日目にのみ観察され、その時点でほとんどの被験者はすでに 2 回目の注射を受けているであろう。細胞性(T 細胞)免疫の経時変化は報告されていないが、その逆に陽性である証拠がない場合には、抗体反応の経時変化に類似していると考えられる。

以上をまとめると、1 日目に完全な臨床的免疫が突然発現することは

1 回目の注射から 12 日後というのは、表面的には非常に信じがたいことであり、この主張の信頼性は、同じ試験の一部として実施された抗体検査によってさらに損なわれる。したがって、その請求は詐欺的であると考えなければならない。これに関連して、臨床試験で Pfizer 社の委託業務を行っていた複数の人物が、これらの試験で発生した不正行為について *British Medical Journal* 誌に語ったことにも注目している。その中には、不適切な臨床検査の管理、データ入力の違いと意図的な改ざん、症状のある患者に対するフォローアップ検査の完全な未実施などが含まれていた[61]。そのうちの一人は次のように要約している。「きれいなデータではなかったと思います。めちゃくちゃである。」

しかし、Moderna 社の臨床試験によって状況は改善されたわけではない。両製造業者によるデータ不正の詳細な証拠については、Palmer et al.[62]。

### 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。



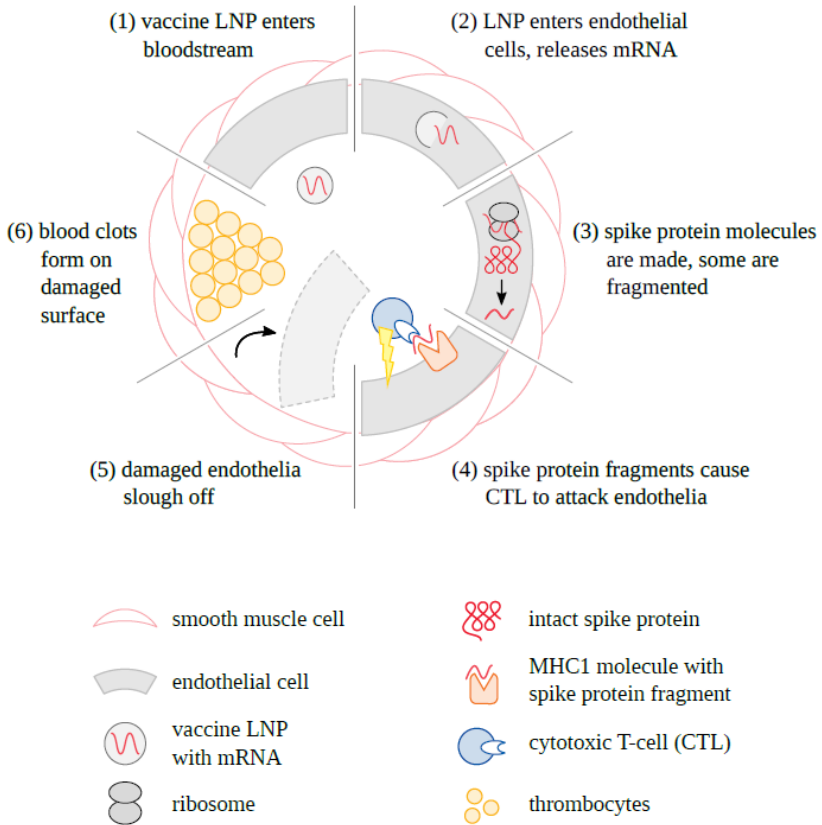


図 3.1 mRNA ワクチンがどのように血管を損傷し、凝固を引き起こすか。ワクチンの脂質ナノ粒子は、循環系に入った後(1)、内皮細胞に取り込まれ、mRNA が放出される(2)。その後、抗原タンパク質(例、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質)が発現し(3)、細胞表面に輸送され、そこで抗体および補体または細胞傷害性 T 細胞による細胞に対する免疫攻撃を誘導する(4)。損傷した内皮細胞が脱落することで(5)、ワクチン粒子が隣接組織に漏出する。また、血管壁のより深い層を血液に曝露させ、血小板の凝集(6)および血液凝固を誘発する。

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囲に発現することが予想される。COVID-19 mRNA ワクチンでは、このような広範囲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。

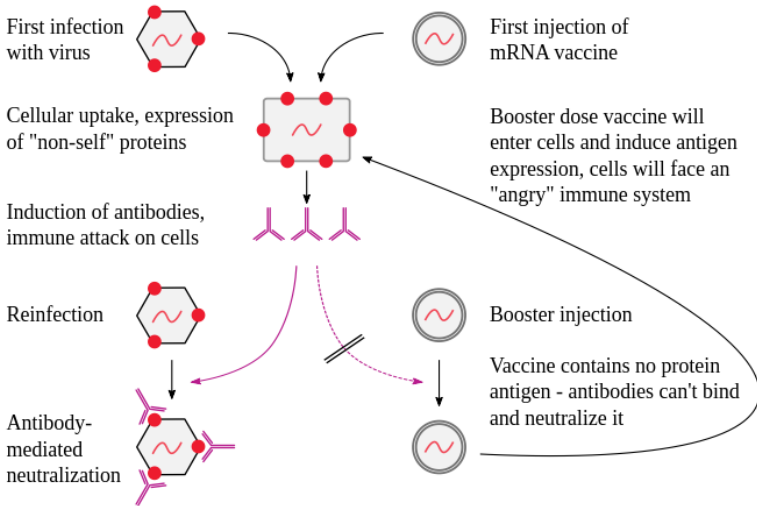


図 3.2 mRNA ワクチンは免疫系のレーダー下を飛行する。左:適切なウイルスの粒子がウイルスゲノムにコードされたタンパク質の一部で修飾されている。その結果、ウイルスは最初に感染したときにのみ効率よく細胞内に侵入するが、その後の遭遇では、最初の感染後に誘導された抗体がウイルスを中和する。右:対照的に、mRNA ワクチンの粒子は蛋白抗原を全く含まない;したがって、コードされた蛋白抗原に対する抗体では、粒子が体細胞に侵入して免疫攻撃に曝されるのを防ぐことはできない。

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。<sup>7</sup>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

<sup>7</sup>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  $\beta$  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。<sup>8</sup>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

<sup>8</sup> 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。

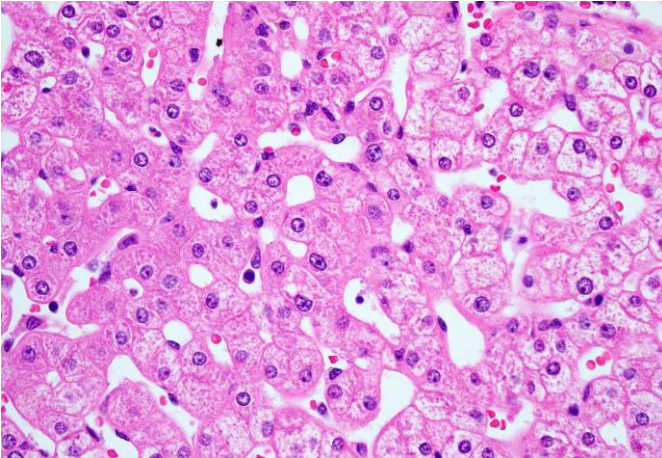


図 4.1 正常な肝組織(HE 染色)細胞核は紫色で、細胞の残りの部分(細胞質)はピンク色である。この画像では、ほとんどの細胞の輪郭を確認することができる。これは常に可能であるとは限らないが、核は常に見ることがで



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。

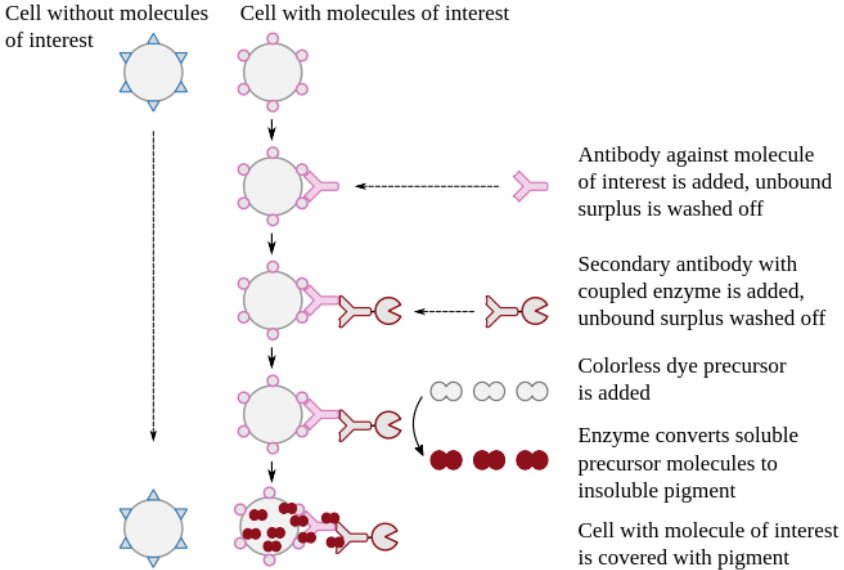


図 4.2 特異的抗体を用いて組織標本中の目的の特定分子を選択的に検出する方法である免疫組織化学の模式図詳細については本文を参照のこと。

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.mccl-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。<sup>9</sup>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。

<sup>9</sup>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。

<sup>9</sup>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。

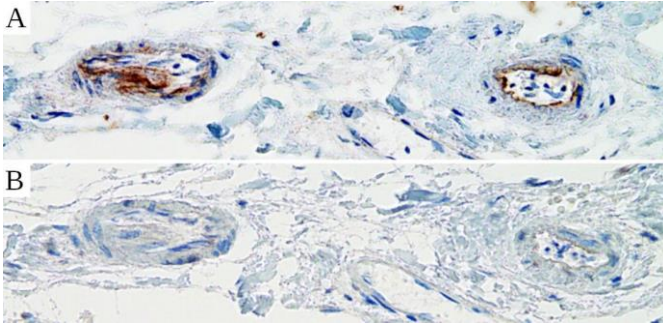


図 4.3 より大きな血管(冠動脈)の血管壁内に位置する 2 本の小血管の断面図 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質(A)およびヌクレオカプシド(B)の免疫組織化学染色スパイクタンパク質のみが検出されることから、スパイクタンパク質の発現はウイルス感染ではなくワクチンによって引き起こされたことが示唆される。ミヒヤエル・メルツ医師の厚意による。

**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。

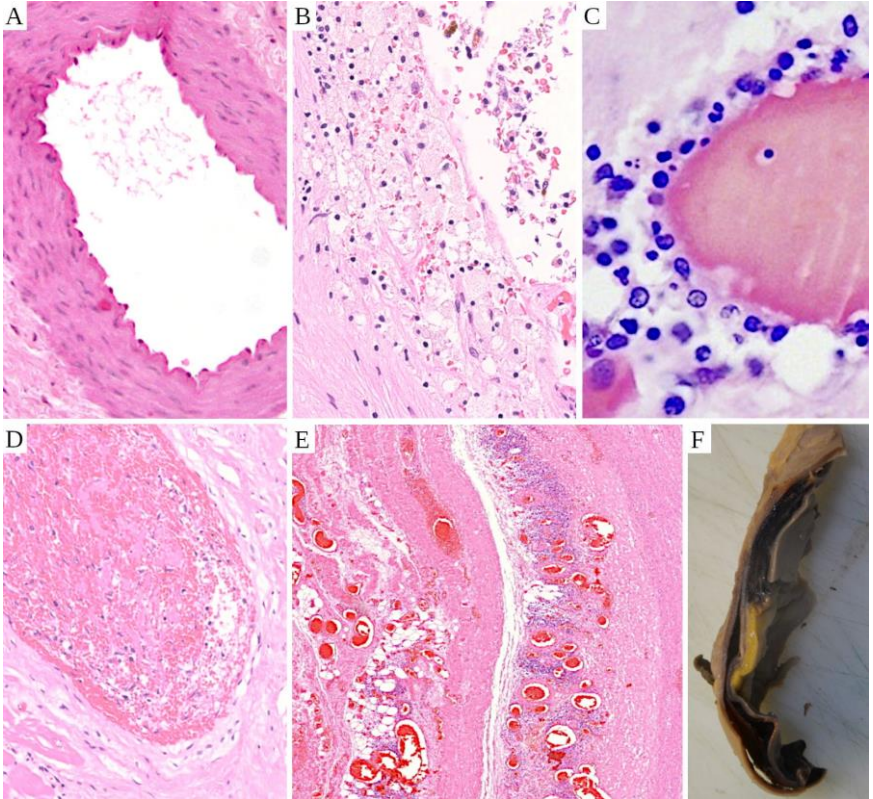


図 4.4 小血管と大血管の血管炎正常血管の横断面(A)と COVID-19 ワクチン接種後の小型血管(C)および大型血管(B,D,E,F)における血管炎の臨床像。全ての顕微鏡切片を HE 染色した。A:緻密で規則的な筋層を有する正常な動脈。内面は破れておらず、境界が明瞭である;波状の形状は死後のアーチファクトである。B:血管炎を伴う動脈の壁。組織は剥離して「虫食い」状態となり、リンパ球(黒ずんだ円形の点)およびマクロファージが浸潤している。C:小型血管の血管炎(高倍率で撮影)。血管壁にはリンパ球と顆粒球の両方が浸潤している。D:より太い血管の血管炎により血栓が生じ、内腔が充満している。E:低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]。

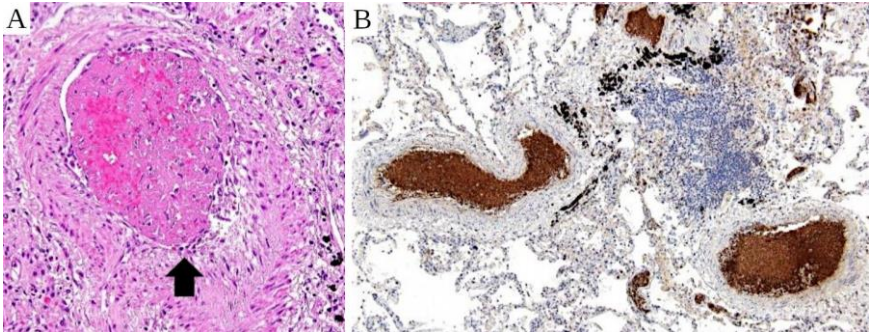


図 4.5 肺組織中の血栓 A:凝血栓塊が肺内の小動脈を閉塞させている。血管壁は血管炎の徴候を示す。B:複数の肺血管が血栓により閉塞している。褐色の色素は免疫組織化学検査で生じたもので、血小板因子 4 が検出されたことから、血栓には血小板が豊富に含まれていることが示唆された。中央の右にある青い雲は、大きなリンパ球浸潤である。図は Roncati ら[108]から改変。

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。

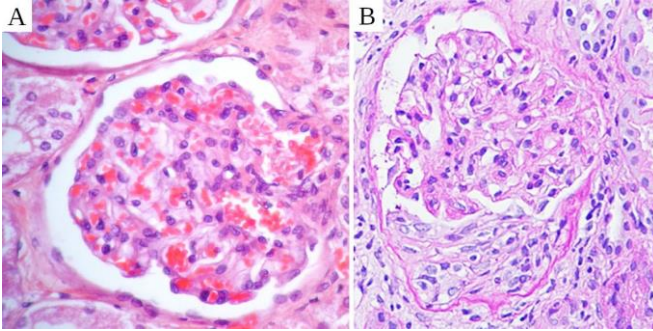


図 4.6 mRNA ワクチン接種後の IgA 腎症 A:正常な糸球体である[97]。それはコイル状の小動脈からなり、その壁は限外ろ過膜として機能する。濾液は、ボウマン嚢で囲まれた周囲の空所に集められる。B:mRNA ワクチン接種後の IgA 腎症における糸球体[122]ボウマン嚢の下 3 分の 1 は、炎症反応の結果として増殖する細胞で満たされている。

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。<sup>10</sup>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]。

<sup>10</sup> 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]。



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。

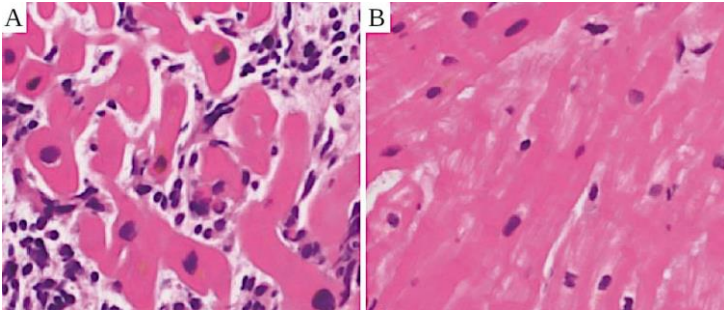


図 4.7 mRNA ワクチン接種後に心筋炎を発生した患者から採取した心筋生検組織 A:急性期(接種 8 日後)には、心筋細胞の間にリンパ球などの炎症細胞がみられる。B:接種 58 日後に炎症が消退している。画像は Koiwaya ら[132]より改変。

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]。

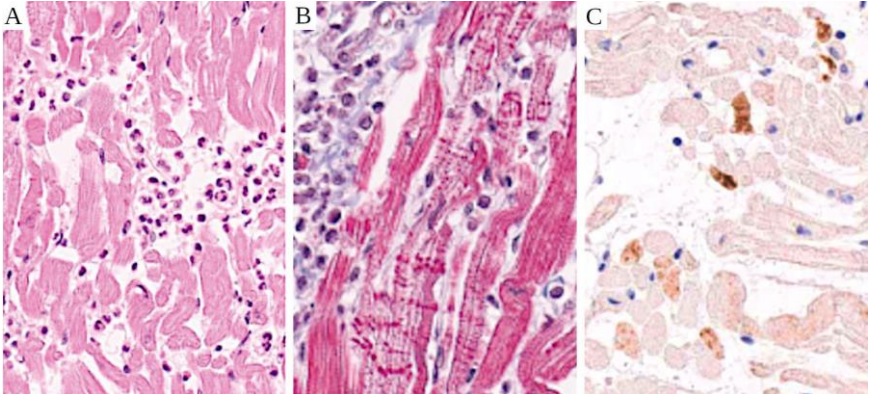


図 4.8 mRNA ワクチン接種後に急速に致命的となった心筋炎の 1 例(剖検後の病理組織学的検査)A:心筋組織に浸潤している好中球、顆粒球および組織球(マクロファージ)。B:赤色の横線は心筋細胞の細胞死(収縮帯壊死)を示す。マッソントリクローム染色。C:補体第 C4 因子の心筋細胞への沈着(免疫組織化学)。画像は全て Choi et al.[136]から改変。

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。

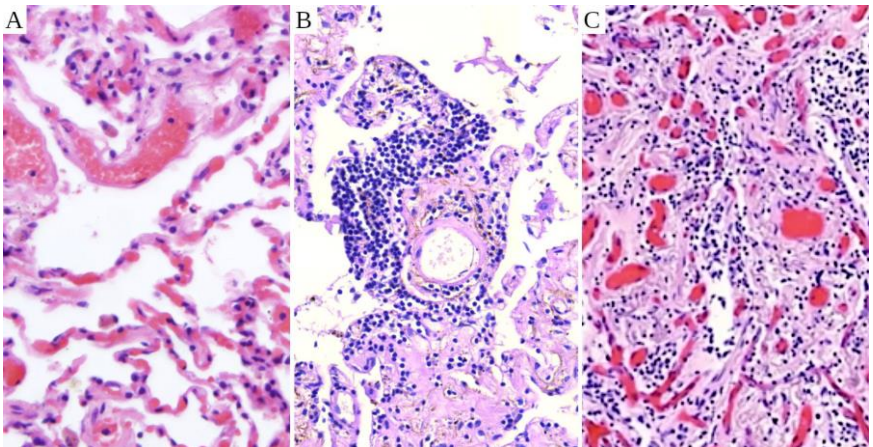


図 4.9 mRNA ワクチン接種後の正常な肺組織(A)と肺炎(B,C)(Moderna 社)A では、空気で満たされた空間(肺胞)がみられ、その境界は血液で満たされた毛細血管が埋め込まれた繊細な肺胞中隔によって区切られている。やや太い血管もいくつかみられる。B では、密なリンパ球浸潤がみられる。中隔は線維化により肥厚する



(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。

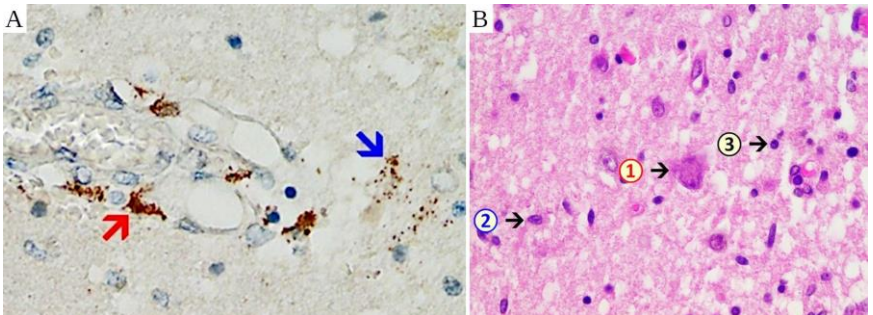


図 4.10 脳炎の病理組織学的検査 A:小さな血管の血管壁内(赤矢印)および周囲の脳組織のいくつかのグリア細胞内(青矢印)における、免疫組織化学法による SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の検出。B:脳炎病巣(HE染色)。1:神経細胞が壊死し、細胞核が消失している。2:ミクログリア細胞;この細胞型は通常より多くみられる。3:リンパ球画像は Mörz[138]による症例報告から改変。

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。

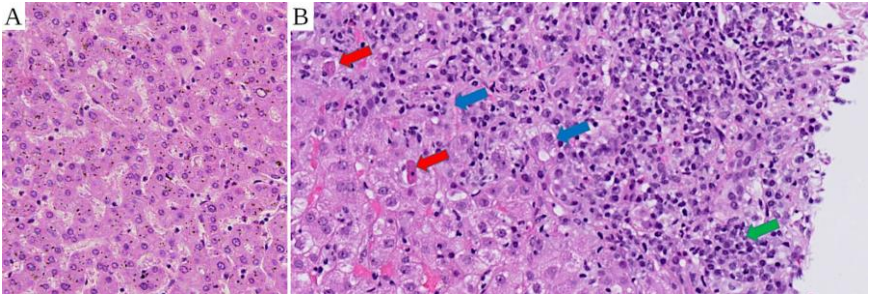


図 4.11 mRNA ワクチン接種後の自己免疫様肝炎 A:正常肝組織の切片、参照用([97]より改変)B:ワクチン誘発性肝炎。右上の近くにはリンパ球と形質細胞が豊富にみられる。赤矢印:細胞死(アポトーシス)を起こしている肝細胞。緑矢印:形質細胞(例)。青矢印:肝細胞ロゼット(炎症の形態学的マーカー)。画像は Vuille-Lessard ら [157]より改変。

**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。

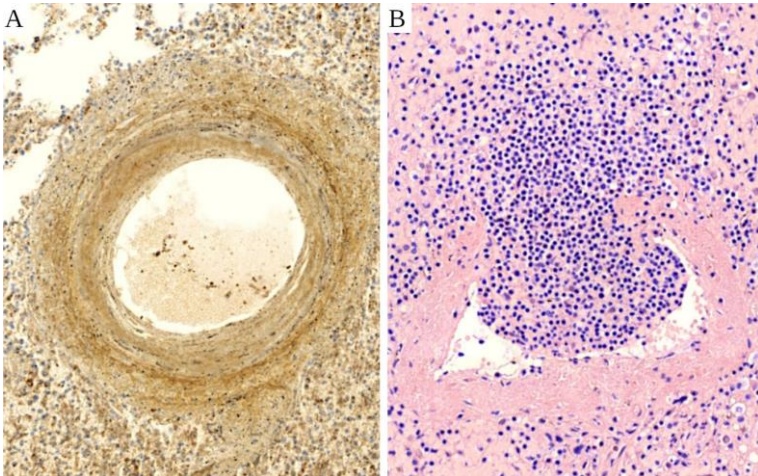


図 4.12 脾臓のワクチン誘発性血管炎脾動脈の横断面。A:スパイクタンパク質の免疫組織化学染色強い発現が観察され、血管壁の同心円状の層の間でいくらかの変動があり、それによって"タマネギの皮"のパターンを形成する。強い発現は周囲のリンパ組織でも観察される。B:HE 染色。大きなリンパ球浸潤が動脈壁を突き破り、内腔を閉塞しているのがみられる。

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<sup>+</sup>)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)。

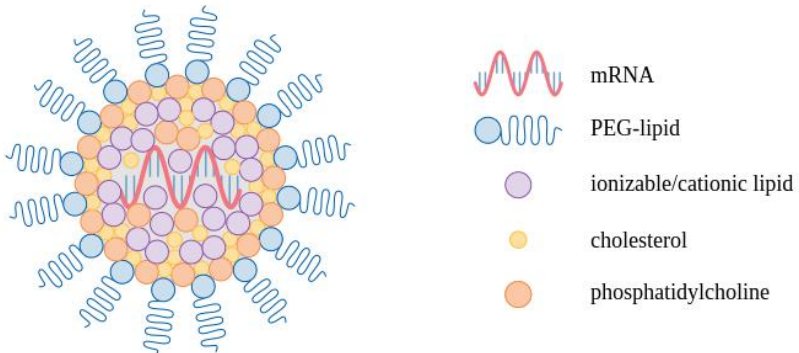


図 5.1 mRNA 脂質ナノ粒子の構造粒子の表面は、親水性(水溶性)ポリマーであるポリエチレングリコール(PEG)に結合した合成脂質で覆われている。負に帯電した mRNA は主に第 2 の合成脂質と相互作用し、第 2 の

合成脂質はプロトン化されると(すなわち H<sup>+</sup>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。<sup>11</sup>

**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]。

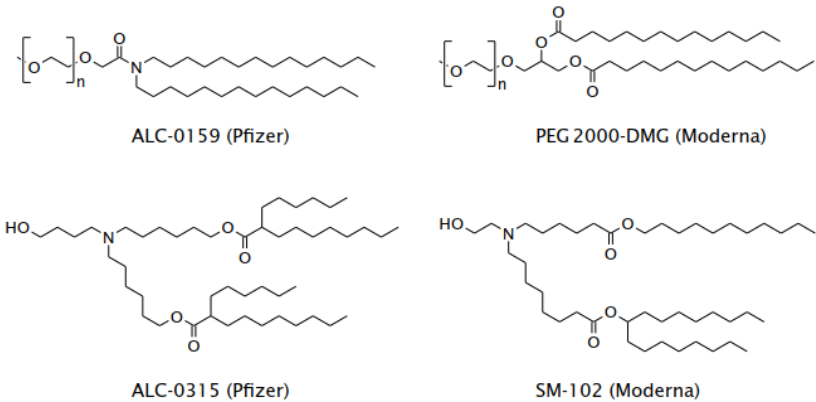


図 5.2 Pfizer 社と Moderna 社の COVID-19 ワクチンに含まれる合成脂質の分子構造印のついていない隅は水素で飽和された炭素原子を示している;水素で飽和された炭素原子の数が多いために、これらの分子は「油っぽい」性質をもつ。上:PEG 化脂質。PEG は親水性のエチレングリコールポリマー部分からなる。そのような部分の一つを括弧内に示す;文字 n は約 45 個のそのような単位の繰り返しを示す。下:陽イオン性脂質窒素(N)原子は水素イオン(H<sup>+</sup>)と結合することができ、それによって正電荷を獲得する。

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

<sup>11</sup> 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。

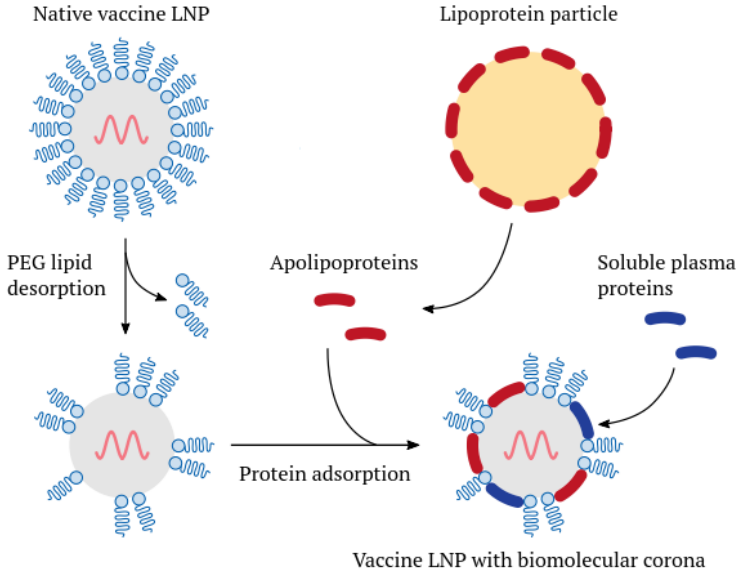


図 5.3 ワクチン脂質ナノ粒子がどのようにして"生体分子コロナ"を獲得するか表面に位置する PEG 脂質は粒子から脱着する。これにより他の種類の脂質が露出し、血漿中にみられる様々な蛋白と結合する。これらの中で突出しているのがアポリポタンパク質であり、正常では身体自身の脂質輸送粒子であるリポタンパク質と結合している。

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。<sup>12</sup>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。

<sup>12</sup> 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。

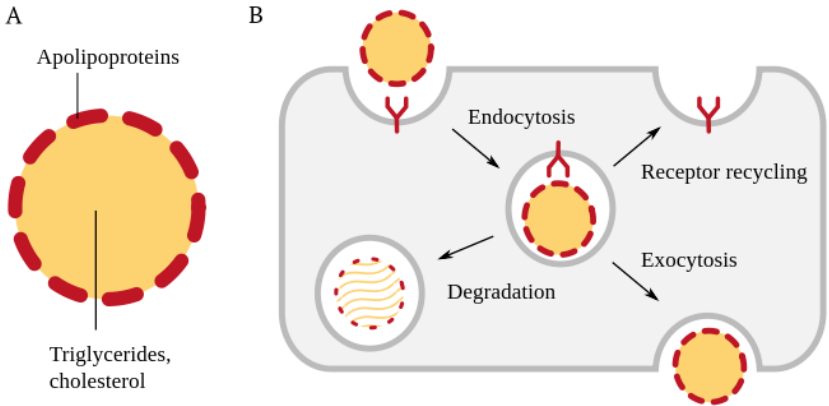


図 5.4 受容体を介したリポ蛋白のエンドサイトーシス A:リポ蛋白粒子の構造核は脂肪滴で、トリアシルグリセロール、コレステロール、その他の脂質を様々な割合で含んでいる。表面は様々なアポリポ蛋白で修飾されている。B:アポリポタンパク質は細胞表面の受容体分子によって認識される。この認識により細胞は粒子を取り込んで摂取し、それが分解されるか、あるいはエクソサイトーシスによって再び放出される。

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。

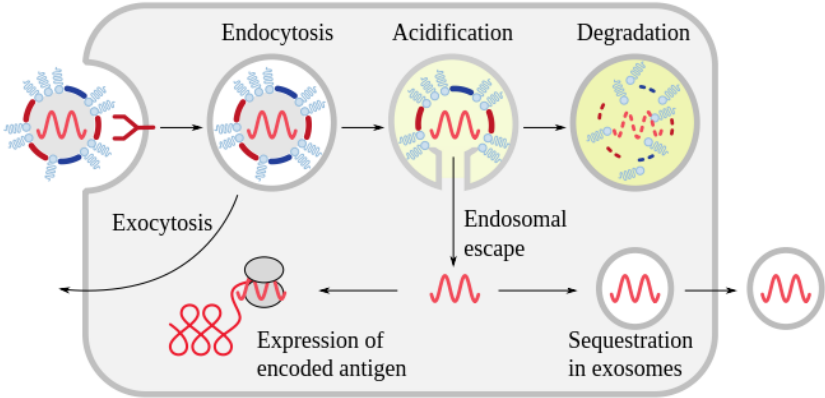


図 5.5 mRNA ワクチン粒子の細胞内運命細胞に取り込まれたワクチン粒子は、エクソサイトーシスによって再び放出されることもあれば、エンドソームに閉じ込められたまま完全に分解されることもある;どちらの過程も、エンドソームから細胞質への完全な mRNA の放出と競合する。漏れ出した mRNA 分子はそのまま蛋白質抗原の発現を誘導することもあれば、エクソソームに詰め込まれて細胞から放出されることもある。そのようなエンドソームは他の細胞に取り込まれ、次に抗原を発現することがある。

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。

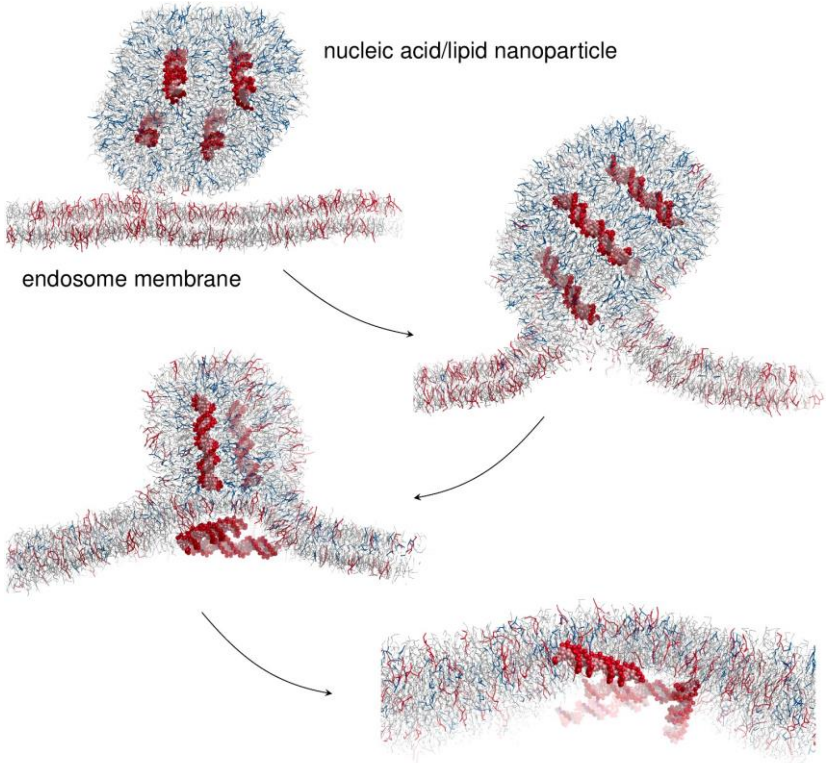


図 5.6 脂質分子間の静電気力によって駆動される DNA/脂質ナノ粒子とエンドソーム膜との融合(コンピュータシミュレーション)LNP 上の正に荷電した脂質(青)は互いに反発するが、エンドソーム膜の負に荷電した脂質(赤)に引きつけられる。LNP が膜と融合すると、らせん状の核酸分子(赤)が細胞質に放出される。Bart Bruininks[190]が親切にも提供してくれた座標から Pymol を用いて作成した。

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。<sup>13</sup>

<sup>13</sup>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：リポ蛋白質代謝の中心的役割を担っている。体内の全リポ蛋白質の大部分を合成し、過剰なリポ蛋白質を再利用する。
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質を必要とする。
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。<sup>14</sup>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、卵巣はリポ蛋白質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質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、抗体や補体系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

<sup>14</sup>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。

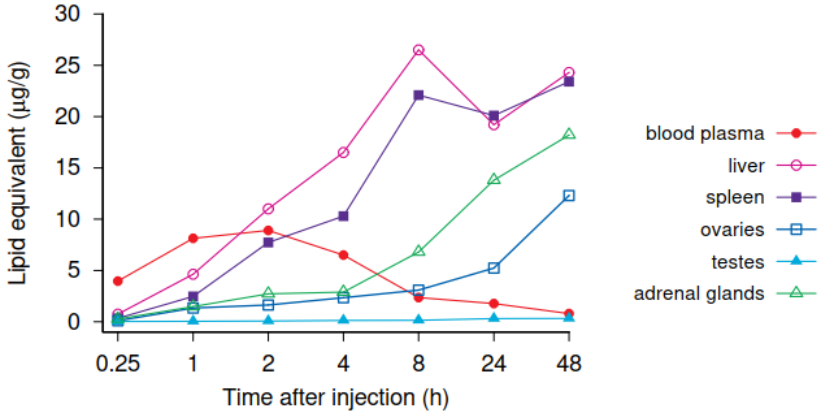


図 5.7 Pfizer 社/BiOnTech 社製ワクチンと同じ脂質組成を有するモデル mRNA ワクチンのラットにおける臓器分布図は[191]の表 2.6.5.5B から作成した。血漿値は注射直後に上昇し、様々な臓器にワクチンが蓄積するにつれて低下する。このワクチンは、放射性物質で標識されたコレステロール誘導体(非標識コレステロールはワクチン脂質ナノ粒子の標準成分である)を用いて測定された。データは、組織 1 g または血漿 1 mL 当たりのワクチン脂質のマイクログラム単位でのワクチン含有量を示している。肝臓、脾臓、副腎、卵巣で高濃度であることに注目すること。

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。

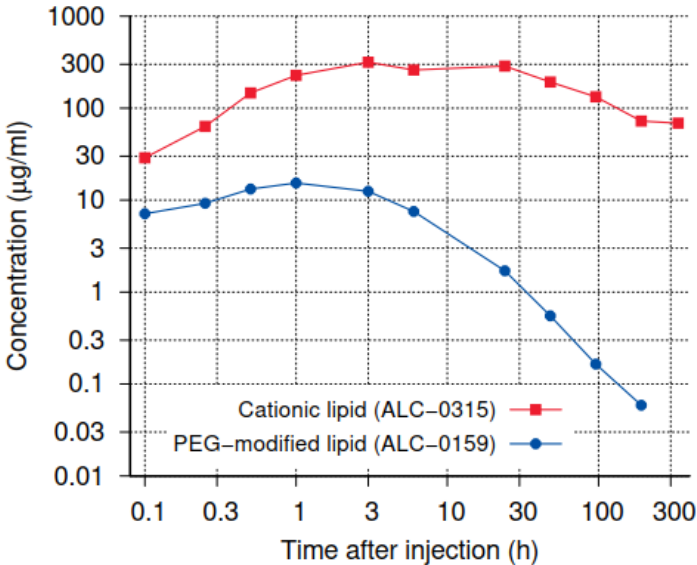


図 5.8 Pfizer 社製 COVID-19 ワクチンに含まれる 2 種類の合成脂質の静脈内投与後の肝組織中濃度の経時変化データは[192]から。X 軸と Y 軸はともに対数であることに注意すること。

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<sup>+</sup>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。<sup>15</sup>

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かなり類似している。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

<sup>15</sup>Transthyretin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 $\mu$ 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。

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。

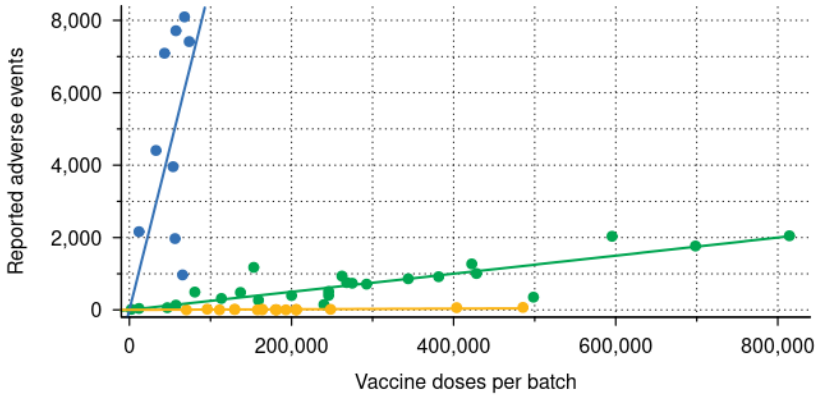
SM-102 の製造に使用した原材料の CQA(重要品質特性)、CPP(管理工程パラメータ)及び重要特性が欠落している。

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。

A



B

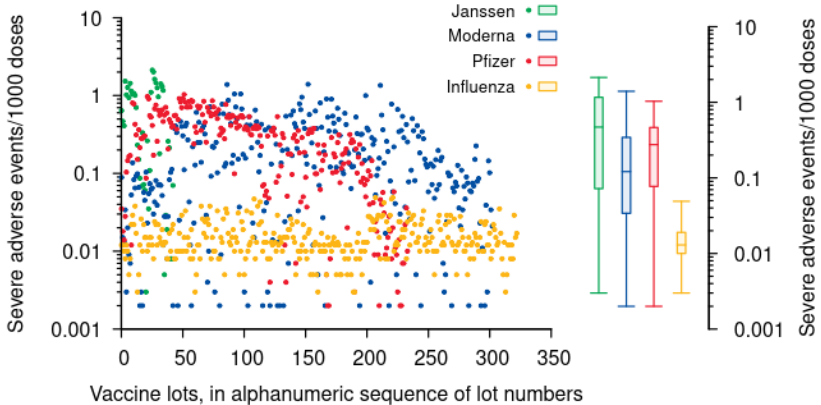


図 5.9 有害事象発現率のロット間変動 A: PfizerBioNTech mRNA ワクチン接種後に報告された有害事象の件数には Batchdependent 差がある。調剤された用量および有害事象報告はデンマークにのみ関係する。報告期間: 2020 年 12 月 27 日 ~ 2022 年 1 月 11 日 各点は 1 つのワクチンバッチを表す。ロットは 3 つの別々の集団に分類され、それぞれ異なる色及び別々の直線回帰直線を用いて識別される。Schmeling ら[226]の図 1 を再プロットしたもの。B: 3 種類の COVID-19 ワクチンと複数のブランドのインフルエンザワクチンについて、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。*

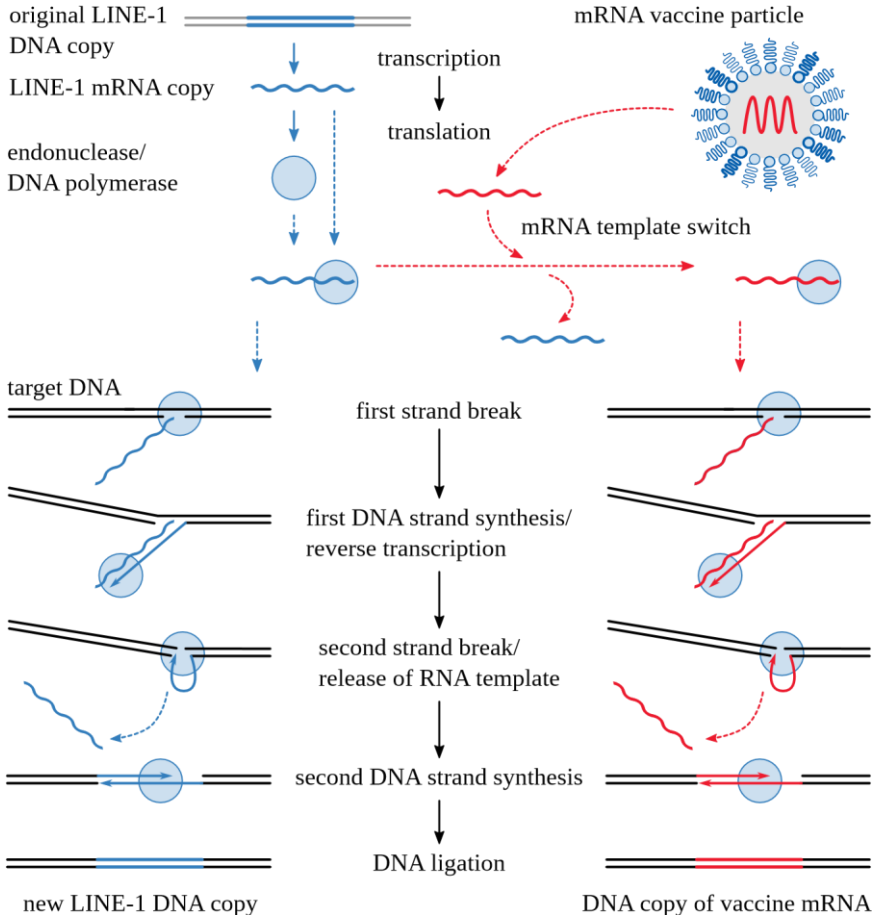
明らかに EMA の専門家は、一般的に RNA は宿主細胞ゲノムの完全性に影響を及ぼさないという印象を抱いていた。この規則の最初の例外は、1970 年に発がん性レトロウイルスが逆転写酵素活性をもつことが発見されて以来知られている。この酵素はウイルス RNA ゲノムを DNA に複製し、その DNA を宿主細胞のゲノムに挿入する[235,236]。真核細胞自体にも同様の逆転写酵素活性があることが明らかになったのは、その数年後のことであったが[237]、2020 年になって初めてのこととは考えられなくなった。

**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。

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。

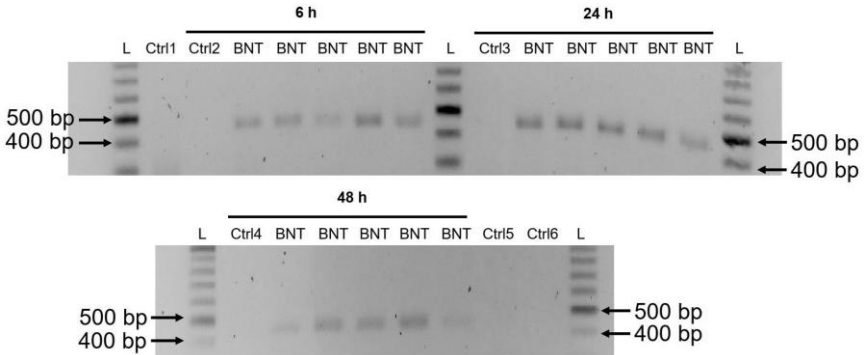


図 6.2 ヒト肝細胞株の細胞 DNA から、Pfizer 社のワクチンにコードされたスパイクタンパク質遺伝子のコピーを検出([257]の図 5 より引用)細胞を指定された期間ワクチンに曝露した。その後、細胞 DNA が分離され、長さ 444 塩基対(bp)の断片の PCR 増幅によってワクチン mRNA の DNA コピーが検出された。「BNT」と表示された検体はいずれもワクチンが投与されていた。それらの各々は、DNA 断片長標準(「L」と)と比較から明らかのように、予想された長さの PCR 産物を示す。「Ctrln」で標識した試料を対照とした。Ctrl1-4 はワクチンとともにインキュベー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。

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。

## 7.COVID-19 mRNA ワクチン有害事象の疫学的調査

Margot DesBois, B.A. および Brian S. Hooker, Ph.D.<sup>16</sup>

### 7.1 はじめに

FDA は 2020 年 12 月、緊急使用許可(Emergency Use Authorization)の下で SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの使用を初めて承認した[273]。2022 年 12 月までの間に、米国では 6 億 5000 万回を超える COVID-19 ワクチンの mRNA 接種が行われ、世界では 130 億回近くが接種された[274]。このワクチン接種プログラムの開始以来、Pfizer-BioNTech 社および Moderna 社の新規 mRNA ワクチンによる COVID-19 ワクチン接種後に発生した数百万件の有害事象が個人および医療従事者から報告されている。政府の保健当局は、これらのワクチンは実質的に全ての小児および成人に対して安全であると繰り返し主張しているが、多数の疫学研究により、米国および世界中でこれらの注射後に重篤な健康問題の発生率が有意に増加したことが明らかにされている。この査読済みの研究には、臨床試験データ、受動的サーベイランスデータ、ならびに前向きおよび後ろ向きコホートデータの解析が含まれており、その多くはワクチン接種群と非接種群を直接比較したものである。研究対象集団には、都市、医療システム、国内および国際的なデータベースからのランダム化試験の参加者、入院患者、政府の医療加入者および公的ボランティアが含まれる。

### 7.2 一般的な有害事象、重篤な有害事象、死亡、入院、生命を脅かす事象

**7.2.1 臨床試験データの解析。**SARS-CoV-2 の mRNA ワクチンである Pfizer BNT162b2 と Moderna mRNA-1273 の両方について、複数の研究グループがランダム化プラセボ対照試験のデータを解析したところ、接種群では非接種群と比べて有害事象の発生率が有意に高かったことが明らかにされた。

Cheng らは、様々な COVID-19 ワクチンに関する第 III 相臨床試験のデータを評価するため、複数の文献をレビューした[275]。8 つの研究と 7 つの COVID-19 ワクチン、および 150,000 人以上の被験者を対象とした解析において、mRNA ワクチンは接種歴のない対照群と比較して有害事象のリスクが最も高く、1 回目と 2 回目の接種後の有害事象のリスクはそれぞれ 1.83 倍(95%CI 1.80~1.86)と 2.16 倍(95%CI 2.11~2.20)に上昇したことが明らかにされた。

Kouhpayeh と Ansari は、公表された臨床試験データのレビューも行ったが、その中にはワクチン群と対照群にそれぞれ約 60,000 人が参加した 5 つの mRNA ワクチン研究が含まれていた[276]。その結果、mRNA ワクチンの接種を受けた集団では、接種を受けなかった集団と比較して、全身性有害事象のリスクが 1.53 倍(95%CI 1.08~2.16)高かったことが明らかにされた。報告された主な全身反応は発熱、疲労および頭痛であった。

<sup>16</sup>Margot DesBois は Children's Health Defense の Science Fellow である。ブライアン・フッカーは Simpson University の Professor of Biology であり、Children's Health Defense の Chief Scientific Officer でもある。

Fraiman らは、Pfizer BNT162b2 および Moderna mRNA-1273 ワクチンの第 III 相臨床試験データにおいて、重篤な有害事象(SAE)および特に注目すべき重篤な有害事象(AESI)を評価した[277]。著者らは、各試験に記載されていた SAE を用い、Brighton Collaboration が作成して世界保健機関(World Health Organization:WHO)が承認した有害事象の優先順位リストから AESI を導き出した。重篤な有害事象は以下のように定義された。

*死亡、事象発現時の生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長、永続的又は顕著な障害/無能力、先天異常/先天異常、医学的に重要な事象のいずれかに該当すると医学的に判断された場合。*

2 つの mRNA ワクチンを合わせると、AESI の過剰リスクはワクチン接種 10,000 件当たり 12.5 件であった(95%CI 2.1~22.9)。いずれかのワクチンを接種した試験参加者では、対照群と比較して AESI のリスクが 43%高かった(リスク比 1.43;95%CI 1.07~1.92)。

Pfizer 社のワクチンを接種した被験者では、対照群と比較して重篤な有害事象のリスクが 36%高かったことが示され(リスク比[RR]1.36,95%信頼区間[CI]1.02-1.83;リスク差[RR]18.0/接種 10,000 回、95%CI 1.2-34.9)、これは重篤な有害事象が「治療群間で均衡していた」という FDA の結論とは対照的であった[277,278]。この不一致の理由としては、FDA が異なる解析対象集団を採用したことや、フォローアップ期間が短かったことなどが考えられる。また、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)が何らかの重篤な有害事象を経験した被験者の総数を解析したのに対し、Fraiman らは重篤な有害事象の総数に基づいて解析を行った。Pfizer 社と Moderna 社の両試験において、Fraiman らは、凝固障害の Brighton 分類で最大の過剰リスクが生じたことを明らかにした。

Fraiman らも両ワクチンのリスク-ベネフィット評価を完了し、Pfizer BNT162b2 ワクチンではプラセボ群と比較して重篤な AESI の過剰リスクがワクチン接種者 10,000 人当たり 10.1 人である一方、COVID-19 による入院がワクチン接種者 10,000 人当たり 2.3 人で回避されたことを明らかにした。Moderna mRNA-1273 ワクチンでは、プラセボ群と比較して、重篤な AESI の過剰リスクがワクチン接種者 10,000 人当たり 15.1 人である一方、COVID-19 による入院がワクチン接種者 10,000 人当たり 6.4 人で回避されたことが示された[277]。

**7.2.2 市販後調査データの解析。**また、ワクチンが一般に公開されてから数カ月間に収集された医薬品安全性監視データの解析から、特定の有害事象の発生率が高いことも明らかにされた。

Wong らが FDA の資金提供を受けて実施した前向き研究では、2020 年 12 月から 2022 年 1 月までの 65 歳以上の患者 3000 万人以上を対象として、Medicaid の請求データが評価された[279]。研究者らは、COVID-19 ワクチンの接種を少なくとも 1 回受けた患者で観察された 14 種類のアウトカムの数と、パンデミック前に COVID-19 のワクチン接種を受けていなかった同様の集団におけるバックグラウンド率に基づく期待数を比較した。週 1 回の連続検査により、Pfizer BNT162b2 ワクチン接種後に統計的シグナルの閾値を満たす 4 つのアウトカムが明らかにされた:肺塞栓症(PE;率比 1.54;ワクチン接種後 1~28 日)、急性心筋梗塞(AMI;率比 1.42;1~28 日)、播種性血管内凝固症候群(DIC;率比 1.91;1~28 日)、および免疫性血小板減少症(ITP;率比 1.44;1~42 日)である。バックグラウンド率の月毎の変動を調整した後も、PE の発生率比のみがシグナルの統計的閾値を満たしていた[279]。

Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)は、2020年12月から2022年12月までの間に、COVID-19 ワクチンに関連する 250 万件を超える報告を受理して処理しており、その報告率は接種 10,000 回当たり約 42 件であった[280,281]。その中には mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種に関連した死亡報告 40,883 件が含まれており、これは接種 100,000 回当たり約 6 例の死亡に相当する。これは、1990 年以降に全てのインフルエンザワクチンについて報告された死亡者数の合計の 45 倍以上である。

表 7.1 2020 年 12 月から 2021 年 10 月までの期間における、4 つの主要な遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンのそれぞれに関連する死亡、生命を脅かす反応(LTR),および入院の相対リスクを、全てのインフルエンザワクチンの合計と比較したもの。モンタノ[282]の表 1 からのデータ。AstraZeneca 社のワクチンは米国では使用されていないため、VAERS のデータには含まれていない。

Database		EudraVigilance			VAERS		
Event severity		Death	LTR	Hospital	Death	LTR	Hospital
COVID vaccine	AstraZeneca	68	135	89	—	—	—
	Janssen	33	49	35	364	289	242
	Moderna	97	108	96	403	201	195
	Pfizer	30	33	31	299	179	177
All COVID vaccines		43	56	46	345	197	190
Influenza vaccines (reference)		1	1	1	1	1	1

モンタノは、2020 年から 2021 年 10 月にかけて実施された EudraVigilance(The European Database of Suspected Adverse Drug Reaction)と VAERS のサーベイランスデータ解析において、COVID-19 ワクチンとインフルエンザワクチンの有害事象報告率を比較した[282]。同氏は、欧州疾病予防管理センター(European Center for Disease Prevention and Control:ECDC),欧州統計局(European Statistical Office:Eurostat)および米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention:CDC)から得られた欧州および米国のワクチン接種率データを用いて、接種された各種ワクチンの総数を推定した。COVID-19 ワクチン(AstraZeneca 社、Janssen 社、Moderna 社、Pfizer 社を含む)の単位当たりの死亡、入院、および生命を脅かす反応の報告数は、インフルエンザワクチンの報告数をはるかに上回っている。EudraVigilance と VAERS では、それぞれ死亡数の報告数が 42.53 倍(95%信頼区間 33.49~54.01)と 345.42 倍(95%信頼区間 224.61531.20)、入院の報告数が 45.71 倍(95%信頼区間 41.26~50.65)と 189.65 倍(95%信頼区間 163.85~219.53)、生命を脅かす副作用の報告数が 56.13 倍(95%信頼区間 44.51~70.78)と 196.72 倍(95%信頼区間 147.04~263.19)多かった。表 7.1 にこれらの知見を要約する。

いずれの COVID-19 ワクチンもインフルエンザワクチンに関連する有害事象のリスクを大きく上回っていたが、それでもなお、ワクチン間にはいくらかの差が認められた。EudraVigilance では、

\*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。

Moderna 社のワクチン単独で、Janssen 社のワクチンと比較して、死亡の報告頻度が 2.99 倍(95%CI 2.69~3.32)、入院の報告頻度が 2.77 倍(95%CI 2.65~2.89)、生命を脅かす反応の報告頻度が 2.20 倍(95%CI 2.02~2.39)高かった。しかし、この顕著な差は VAERS では明らかではなかった。インフルエンザワクチンと比較した COVID-19 ワクチンの相対リスクが最も高かったのは、アレルギー反応、不整脈、一般的な心血管イベント、凝固、出血、消化管反応、眼反応、性器反応、および血栓症であった。

**7.2.3 ワクチン接種群と非接種群のコホート解析。**他の研究では、市販後の臨床状況において有害事象の増加が認められた。Barda らの後ろ向きコホート研究では、イスラエルのある大規模医療機関において、ワクチン接種者と非接種者をマッチさせた約 800,000 人の患者が対象とされた。その結果、2020 年 12 月から 2021 年 5 月までに Pfizer BNT162b2 ワクチンの接種を受けた患者では、接種を受けなかった患者と比較して、心筋炎(リスク比 3.24;95%CI 1.55-12.44;リスク差 100,000 人当たり 2.7 件;95%CI 1.0-4.6)、リンパ節腫脹(リスク比 2.43;95%CI 2.052.78;リスク差 100,000 人当たり 78.4 件;95%CI 64.1-89.3)、虫垂炎(リスク比 1.40 95%CI 1.02-2.01;リスク差 100,000 人当たり 5.0 件;95%CI 0.3-9.9)、帯状疱疹(リスク比 1.43;95%CI 1.20-1.73;リスク差 100,000 人当たり 15.8 件;95%CI 8.2-24.2)のリスクが高かったことが示された[283]。

**7.2.4 要約。**COVID-19 の mRNA ワクチン接種後に発生した有害事象の範囲を調査した研究では、有害事象全般、65 歳以上における凝固障害、肺塞栓症、急性心筋梗塞、播種性血管内凝固症候群、免疫性血小板減少症などの重篤な有害事象、アレルギー反応、不整脈、一般的な心血管イベント、凝固、出血、消化管反応、眼反応、性器反応、血栓症、心筋炎、リンパ節腫脹、虫垂炎、帯状疱疹、入院、生命を脅かす反応、死亡などの発生率が上昇することが明らかになった。

### 7.3 心イベント

受動サーベイランス、能動サーベイランスおよび医療システムのコホートデータを対象とした多数の解析において、炎症性心疾患と mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種との間に強い関連性が認められている。

**7.3.1 サーベイランスデータの解析。**心筋炎と COVID-19 ワクチンの mRNA を関連付ける初期の文献が、2021 年 6 月に公表された U.S.Department of Defense の研究で確認され、2021 年 1 月から 4 月までに米国の軍人に発生した 23 例が詳細に報告された[284]。2021 年 2 月 19 日の週末までに、VAERS には重篤な有害事象の報告が十分に寄せられ、若年男性の心筋炎と COVID-19 ワクチンとの因果関係が 95%以上の信頼度で示唆された[285]。このような害の証拠があるにもかかわらず、5 月 10 日、FDA は Pfizer-BioNTech 社のワクチンに対する EUA を拡大し、12~15 歳の米国人 1400 万人を対象に含めた[286]。その 2 日後、CDC はこの年齢層に対してこのワクチンを承認し、推奨した[287]。5 月 27 日、CDC はワクチン接種に対する有害な心臓反応を認め、ウェブサイトにて「mRNA を用いた COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎および心膜炎」というページを作成し、次のように記載した[288]：

2021 年 4 月以降、Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)への心臓の炎症症例の報告が増加している。



2020年12月から2022年12月までの間に、COVID-19 ワクチンに関して VAERS に提出された報告のうち 4,000 件以上(約 0.16%)が心筋炎であり、これは 1 回のワクチン接種当たりの発生数がインフルエンザの 100 倍であった[280,281]。

Osterらは、2020年12月から2021年8月までに VAERS に報告された mRNA ワクチン接種後の心筋炎について記述的解析を行い、1,626 件の報告が心筋炎の症例定義を満たしていたことを明らかにした[289]。2 回目の接種後のリスクが最も高かったのは、16~17 歳の青年男性(Pfizer BNT162b2 ワクチン 100 万接種当たり 105.9[95%CI 91.65-122.27]),12~15 歳の青年男性(Pfizer BNT162b2 ワクチン 100 万接種当たり 70.7[95%CI 61.88-81.11]),18~24 歳の若年男性(Pfizer BNT162b2 ワクチン 100 万接種当たり 52.4[95%CI 45.56-60.33]),Moderna mRNA-1273 ワクチン 100 万接種当たり 56.3[95%CI 47.08-67.34])であった。図 7.1 は、この研究から得られたいくつかの重要な知見を示している。

Liらが同じ観察期間(2020年12月~2021年8月)に実施した COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎および心膜炎に関する VAERS の解析では、発生率は接種 100 万回当たり 5.98 例と低かった(95%CI 5.73-6.24)[290]。発生率は 12~17 歳の青年で最も高く、投与 100 万回当たり 20.94 例(95%CI 19.01-23.01)であった。

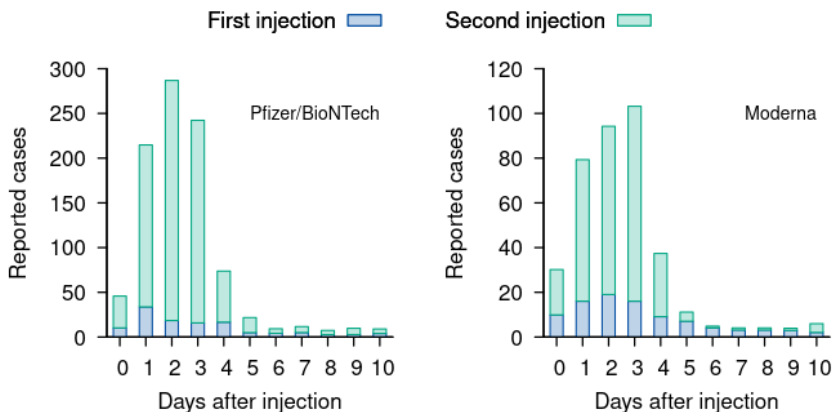


図 7.1 2020年12月から2021年8月までに VAERS に報告された COVID-19 mRNA ワクチン接種後に心筋炎を発症した症例(接種後の発症日および製造業者別)。[289]の図 2 を再プロットしたもの。

報告は mRNA ワクチンの 1 回目の接種後よりも 2 回目の接種後に多くみられた。全体では、VAERS に含まれる他の全てのワクチンと比較して、COVID-19 ワクチンの 2 つの mRNA に心筋炎/心膜炎のオッズ上昇との関連が認められ、報告されたオッズ比は Moderna mRNA-1273 で 2.91(95%CI 2.21-3.83),Pfizer BNT162b2 で 5.37(95%CI 4.10-7.04)であった。

Straus らが 2020年12月から2022年2月にかけて Moderna 社のグローバル安全性データベースを対象として実施した市販後調査の解析では、Moderna 社のワクチンを接種した後の心筋炎の発生率は 40 歳未満の男性、特に 18-24 歳の男性で最も高く(100,000 人年当たり 53.76 例),米国の Premier Healthcare Database[291]の住民対象データから推定された発生率と比較して 3.10 倍(95%CI 2.68-3.58)高かったことが明らかにされた。

\*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。

Witberg らは、イスラエルの大規模医療システムでワクチン接種を受けた 250 万人以上の患者を対象とした後ろ向きコホート解析を行い、Pfizer BNT162b2 mRNA ワクチンの接種を少なくとも 1 回受けた患者における心筋炎の推定発生率は 100,000 人当たり 2.13 例(95%信頼区間 1.56-2.70)であったことを明らかにした[292]。発生率が最も高かったのは 16~29 歳の男性患者で(100,000 人当たり 10.69 例;95%CI 6.93~14.46)、これは Oster らの知見と同等であった。

Krug らが VAERS のデータを用いてリスク-ベネフィット分析を行ったところ、2021 年のデルタ波の際には、COVID-19 の感染歴があり併存症のない男児では、Pfizer BNT162b2 ワクチンを 1 回接種しただけでも、COVID-19 による入院に対するベネフィットよりも心筋炎/心膜炎のリスクの方が高かったとの国際的な推定結果が得られた[293]。

Chua らが 2021 年 6 月から 9 月にかけて実施した後ろ向きコホート研究[294]では、12~17 歳の中国人青年男性における 2 回目のファイザー-コミナティ接種後の急性心筋炎/心膜炎の発生率は、ワクチン接種者 100,000 人当たり 37.32 人であった(95%信頼区間:26.95.25~98.51)。

Kim らは WHO の VigiBase データベースを用いてサーベイランス解析を行い[295]、2020 年 1 月から 2021 年 1 月までに報告された心臓関連の有害事象を mRNA ベースの COVID-19 ワクチンとインフルエンザワクチンと比較した。COVID-19 mRNA ワクチンの接種を受けた個人では、1 回の接種につき、心臓の有害事象である高血圧クリーゼ(12.72 倍;95%CI 2.47~65.54)および上室頻拍(7.94 倍;95%CI 2.62-24~00)の報告オッズがインフルエンザワクチンと比較して有意に高かった。

Sun らがイスラエルの National Emergency Medical Services(EMS)から収集したデータセットを解析したところ、2021 年 1 月から 5 月にかけて、16-39 歳の集団において 2019-2020 年と比較して EMS による心停止および急性冠症候群の通報が 25%以上増加したことが明らかにされた[296]。週当たりの緊急電話件数は、この年齢層における 1 回目および 2 回目のワクチン接種率と有意に相関していたが、COVID-19 感染率とは関連していなかった。

**7.3.2 ワクチン接種群と非接種群のコホート解析。**Karlstad らは、2020 年 12 月から 2021 年 10 月までの期間に 12 歳以上の被験者を対象にワクチン接種から 28 日以内に実施された 4 つの全国コホート研究を対象としたメタアナリシスにおいて、mRNA ワクチンの 2 回目の接種後に心筋炎を発症するリスクは 16~24 歳の男性で最も高く、ワクチン未接種者と比較して、Pfizer 社で 5.31 倍(95%信頼区間 3.68~7.68)、Moderna 社で 13.83 倍(95%信頼区間 8.08~23.68)高かったことを明らかにした[297]。

Mevorach らによるイスラエル保健省のデータを用いた後ろ向きコホート研究では、Pfizer BNT162b2 mRNA ワクチンの 2 回目の接種から 30 日以内の心筋炎の発生率は、ワクチン未接種者と比較して 2.35 倍(95%信頼区間 1.10~5.02)高かった[298]。発生率比は 16~19 歳の男性レシピエントで最も高く、8.96 倍(95%CI 4.50~17.83)高く、発生率は 6,637 人に 1 人であった。これは、著者らがワクチン未接種の一般集団で算出した心筋炎の発生率(10,857 人に 1 人)の 1.64 倍である。2 回目のワクチン接種から 30 日以内に発生した心筋炎の発生率は、Israel National Hospital Discharge Database(2017~2019 年)の過去のデータに基づく予想発生率の 5.34 倍(95%CI 4.48~6.40)であった。ここでもリスクは 16~19 歳の男性レシピエントで最も高く、予想症例数 2.35 例に対して観察症例数 32 例で、リスクは 13.60 倍(95%CI 9.30~19.20)高かった。

Lai らは、200,000 人以上の患者を含む香港の医療データベースに登録された 12-18 歳の青年を対象とした後ろ向きコホート研究で、Pfizer BNT162b2 ワクチンの接種から 28 日以内の有害事象の発生率を評価した[299]。ワクチンの 1 回目の接種を受けた青年では、接種を受けなかった青年と比較して心筋炎のリスクが 9.15 倍(95%CI 14-73~1.16)高く、2 回目の接種を受けた青年ではリスクが 29.61 倍(95%CI 4~04~217~07)高かった。さらに、2 回目の接種後には、ワクチンを接種した青年では接種を受けなかった青年と比べて睡眠障害/障害のリスクが 2.06 倍(95%CI 01-4~0.24)高くなった。

Lai らは、2021 年 2 月から 8 月にかけて香港の入院患者を対象とした症例対照研究を実施し、トロポニン値が上昇した心炎患者 160 例と対照患者 1,533 例を評価した[300]。心血管疾患の危険因子で補正した多変量解析では、Pfizer BNT162b2 ワクチンの接種を受けた患者では、接種を受けなかった患者と比べて心炎のオッズが 3.57 倍高かった(95%CI 1.93~6.60)。男性のワクチン接種者では、オッズは 4.68 倍高かった(95%CI 2.25~9.71)。BNT162b2 の 2 回目の接種後の方が 1 回目よりもリスクが高かった。

**7.3.3 その他のコホート解析。**Goddard らは、8 つの統合医療提供システムで構成される CDC の Vaccine Safety Datalink データベースを対象として後ろ向き解析を行った[301]。本研究は、CDC の Immunization Safety Office のディレクターである Dr. Tom Shimaburo と CDC の同僚である Dr. Eric Weintraub および Dr. Matthew Oster が共同で執筆した。その結果、18~39 歳の被験者では、2020 年 12 月から 2022 年 1 月までの期間中に Pfizer 社または Moderna 社の COVID-19 ワクチンの 1 回目または 2 回目の接種を受けてから 7 日以内に心筋炎または心膜炎を発症するリスクが、22~42 日前に接種を受けた被験者と比較して有意に高かったことが明らかにされた。Pfizer 社製ワクチンでは、1 回目の接種後の発生率が 3.02 倍(95%CI 038~0.33)、2 回目の接種後の発生率が 14.30 倍(95%CI 6~45-34~85)であり、Moderna 社製ワクチンでは、1 回目の接種後の発生率が 3.46 倍(95%CI 12-11~07)、2 回目の接種後の発生率が 18.75 倍(95%CI 6~73-64~94)であった。

Simone らの後ろ向きコホート研究では、Kaiser Permanente Southern California のデータベースに登録された患者のうち、2020 年 12 月から 2022 年 2 月までの間に COVID-19 ワクチン mRNA の接種を 1~3 回受けた計 300 万人以上が対象とされた[302]。2 回目のワクチン接種から 7 日以内に心筋炎を発症するリスクは、ワクチン接種日の 2 年前に当たる 365 日間のベースライン期間と比較して 10.23 倍(95%CI:6.0916.4)高かった。3 回目のワクチン接種(追加接種)から 7 日以内に心筋炎を発症するリスクは 6.08 倍(95%CI 34-13~2.3)高かった。この研究で最初に投与された mRNA ワクチンに関連した統計的に有意なリスクは認められなかった。

2020 年 12 月から 2021 年 9 月までのイタリアの国立病院のデータを用いたマサリらの自己対照症例集積研究では、Moderna 社のワクチンを接種した 12~39 歳の男性では、ベースライン期間(1 回目または 2 回目のワクチン接種から 0~21 日後の期間を除く)と比較して、1 回目のワクチン接種から 7 日以内に心筋炎または心膜炎と診断されるリスクが 12.28 倍(95%信頼区間 4.09~36.83)、2 回目のワクチン接種から 11.91 倍(95%信頼区間 3.88~36.53)高かった[303]。

Patone らによる自己対照症例集積研究では、2020 年 12 月から 2021 年 12 月までの間に 13 歳以上の患者が心筋炎と診断された事例が検討された[304]。男性では、Moderna 社製ワクチンの 1 回目(2.35 倍;95%CI 1.095.08)、2 回目(14.98 倍;95%CI 8.61-26.07)、および 3 回目

(3.57 倍;95%CI 1.48-8.64)の接種後 28 日以内にリスクの上昇が認められたが、これは接種前 29 日から接種後 29 日までの範囲外のベースライン期間と比較したものである。最も発生率が高かったのは 40 歳未満の男性で、リスク増加の 16.83 倍(95%CI:9.11-31~11.11)であり、2 回目のワクチン接種から 28 日以内に発生していた。また、Pfizer(用量は問わない)と Moderna(2 回目と 3 回目)の接種を受けた全被験者、Pfizer(1 回目または 3 回目)と Moderna(2 回目)の接種を受けた女性、Pfizer(用量は問わない)の接種を受けた男性においても、発生率の有意な上昇が認められた。

**7.3.4 要約。**心筋炎は重篤な疾患であり、心筋(心筋壁)の損傷を示唆する。女性も心筋炎に罹患する可能性があるが、最もリスクが高いのは若年男性である。若年者における突然死のほぼ 20% が心筋炎によるものである。生存率は 1 年後で 80%,5 年後で 50%である[305]。

前述の分析では、mRNA ワクチンの投与を受けた患者に心筋炎の有意な存在が確認されており、青年および若年成人男性で最も頻度が高い。VAERS に登録されている他の全てのワクチンと比較して、COVID-19 ワクチンの mRNA は心筋炎/心膜炎のオッズ上昇と関連していた。心筋炎の発生率は、ワクチン接種 100 万回当たり 10 例未満から 100 例以上の範囲であった。心筋炎の発生率は、年齢、性別、およびワクチンの種類にもよるが、ワクチン未接種者またはベースラインの発生率と比較して、接種者で約 2~30 倍高かった。1 回目の投与後よりも 2 回目の投与後の方が発現率は通常高かった。対照的に、2020 年 3 月から 2021 年 1 月にかけてイスラエルの成人約 200,000 人を対象とした大規模後ろ向きコホート研究では、COVID-19 感染症(PCR 検査陽性と定義)は心筋炎(補正後ハザード比[aHR]1.08;95%CI 0.45-2.56)と心膜炎(aHR 0.53;95%CI 0.25-1.13)のいずれとも関連していなかった[306]。mRNA ワクチンの接種を受けた人では、心筋炎に加えて、心臓の有害事象である高血圧クリーゼおよび上室頻拍のオッズがインフルエンザワクチン接種者と比較して上昇した。

## 7.4 血栓イベント

mRNA COVID-19 ワクチン接種後の身体および脳の血管系における血液凝固障害が、観察研究および自己対照研究において定量化および評価されている。COVID-19 ワクチンに関する VAERS の報告では、脳血管イベントの発生率は 0.1%未満であったが、COVID-19 ワクチンで報告された 1 回の接種当たりの脳血管イベントの発生数はインフルエンザワクチンの 60 倍を超えていた[280,281]。

Tu らは、2020 年 1 月から 2021 年 8 月にかけて同国の全ての公立急性期病院を対象としたコホート観察研究を実施し、9 名の患者が mRNA SARS-CoV-2 ワクチン接種(Pfizer-BioNTech BNT162b2 または Moderna mRNA-1273)から 6 週間以内に脳静脈血栓症(CVT)で入院したことを明らかにした[307]。これは概算で 100,000 人年当たり 2.59 例の発生率に相当した(95%CI 1.19~4.92)。

Hippisley-Cox らが実施した自己対照症例集積研究では、2020 年 12 月から 2021 年 4 月までに英国の登録簿に登録された COVID-19 ワクチン接種者約 3000 万人を対象として、入院件数と死亡数が解析された[308]。著者らは、ワクチン接種 0~28 日後の被験者を、接種 28 日前から接種 28 日後までの期間を除外したベースライン期間と比較した。Pfizer 社のワクチンを 1 回接種すると、動脈血栓塞栓症のリスクが 1.06 倍(15~21 日で 95%信頼区間 1.01~1.10)、脳

静脈洞血栓症のリスクが3.58倍(15~21日で95%信頼区間1.39~9.27),虚血性発作のリスクが1.12倍(15~21日で95%信頼区間1.04~1.20)増大した。

Berildらが実施した後ろ向き自己対照コホート研究では、2020年1月から2021年5月にかけてノルウェイ、フィンランド、およびデンマークの病院レジストリーを対象として、COVID-19 ワクチン接種後28日間の血小板減少症および血栓塞栓症の発生率を接種前のベースライン期間と比較した[309]。その結果、Moderna社のワクチンを接種した場合には、冠動脈疾患の発生率が1.13倍(95%CI 1.02~1.25)上昇し、Pfizer社とModerna社のワクチンを接種した場合には、凝固障害の発生率がそれぞれ1.12倍(95%CI 1.07~1.19)と1.26倍(95%CI 1.07~1.47)上昇したことが判明した[309]。また、Pfizer社(1.09倍;95%CI 1.05~1.13)およびModerna社(1.21倍;95%CI 1.09~1.35)のワクチン接種後に脳血管疾患の発生率が上昇することも観察された。

**7.4.1 要約。**65歳以上の患者において、Pfizer BNT162b2 ワクチン接種と血栓状態(肺塞栓、播種性血管内凝固症候群、免疫性血小板減少症)との関連性を示したWongらのサーベイランス研究の知見に加えて、mRNAベースのCOVID-19ワクチンは脳静脈血栓症、動脈血栓塞栓症、虚血発作、冠動脈疾患、凝固障害、および脳血管疾患との関連性が認められている。

## 7.5 神経関連事象

DuttaらがWHOのVigiBaseによるサーベイランスデータを不均衡分析したところ、COVID-19ワクチンの接種に関連して発生した神経系の有害事象として、無味症、嗅覚脱失、灼熱感、浮動性めまい、顔面神経麻痺、頭痛、知覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、神経痛、不全麻痺、嗅覚錯覚、睡眠の質の低下、痙攣発作、一過性脳虚血発作、振戦などが認められた[310]。

Hosseiniらによる神経系への有害作用に関するシステムティックレビューでは、mRNAワクチンが以下の病態と関連していることを示すエビデンスが見出された:頭痛、横断性脊髄炎、多発性硬化症、視神経脊髄炎などの脱髄疾患;小径線維ニューロパチー;ParsonageTurner症候群;ギランバレー症候群;ベル麻痺、外転神経麻痺、急性散在性脳脊髄炎、脳障害、嗅覚機能障害および異嗅症、耳鳴およびcochleopathy,静座不能、痙攣発作、てんかん発作、譫妄、ならびに脳静脈洞血栓症、脳内出血、虚血性卒中、一過性脳虚血発作などの脳血管障害[311]

**7.5.1 出血性脳卒中。**Patoneらが実施した自己対照症例集積研究では、英国のNational Immunization Management Service(NIMS)データベースのデータを用いて、2020年12月から2021年5月までに1200万人以上の接種者を対象として、Pfizer BNT162b2の1回目の接種から28日間に発生した神経系の合併症による入院について検討された[312]。ワクチン接種後28日間の範囲外(ワクチン接種前および28日目以降)でのベースラインの発生率と比較すると、ワクチン接種を受けた患者では出血性脳卒中のリスクが1.38倍(95%CI:15-21日時点で12-1~0.71)増加した。

**7.5.2 ベル麻痺。**Satoらが2010年1月から2021年4月にかけて実施したVAERS不均衡分析では、他の全てのワクチンと比較して、Pfizer社製ワクチンとModerna社製ワクチンでベル麻痺の発生率がそれぞれ1.84倍(95%CI:65-2~06)および1.54倍(95%CI:39-1~70)に増加したことが示された[313]。



Shibli らの後ろ向きコホート研究では、イスラエル最大の医療機関のデータベースから、2020年12月から2021年4月までの期間におけるPfizer BNT162b2 mRNAを用いたCOVID-19ワクチン接種に関するデータが収集された。このデータベースには250万人以上のワクチン接種者が登録されていた[314]。最初のワクチン接種から21日以内または2回目のワクチン接種から30日以内にベル麻痺と診断され、適切なICDコードが割り当てられ、さらに診断から2週間以内にプレドニゾン[315]の処方箋が調剤された患者は、ベル麻痺の症例としてカウントされた。この数字を2019年の発生率に基づいて算出された予測症例数と比較した。1回目のワクチン接種は、ベル麻痺リスクの1.36倍の上昇と関連していた(95%CI 1.14~1.61)。リスクは高齢の女性で高く、45~64歳の女性ワクチン接種者ではリスクが1.71倍(95%CI 1.10~2.54)高く、発生率は100,000人当たり2.58例であり、65歳以上の女性ワクチン接種者ではリスクが2.51倍(95%CI 1.65~3.68)高く、発生率は100,000人当たり4.46例であった。

Wan らの自己対照症例対照分析では、香港の住民対象電子カルテのデータを用いて、2021年3月から7月にかけてPfizer BNT162b2のワクチン接種を受けてから28日以内に入院した患者におけるベル麻痺の診断を評価した[316]。ワクチン接種群では、対照群と比較してベル麻痺診断のオッズが1.543倍(95%CI,123-2~121)上昇し、2回の接種を受けた10万人当たり最大1.112件のイベントが過剰に発生した。対照群と比較して、2回目の投与から最初の14日間にベル麻痺のオッズが2.325倍(95%CI 414-3~821)上昇したことが明らかにされた。自己対照ケースシリーズ解析では、ワクチン接種後28日間とワクチン接種後期間以外のベースライン期間(ワクチン接種前とワクチン接種後28日以降)におけるベル麻痺の発生率を比較したところ、2回目の接種ではワクチン接種後14日以内のベル麻痺のリスクが2.44倍(95%CI:32-4~1.50)増加したことが示された。

Lai らによるレビューとメタアナリシスでは、ベル麻痺を定量化した5つの研究が対象とされ、Pfizer BNT162b2またはModerna mRNA-1273の接種を受けた人では、ワクチン未接種者と比較してベル麻痺のオッズが1.36倍(95%CI:1.03-1.79)上昇することが総合的に示された[317]。

**7.5.3 感音難聴。**2020年12月から2021年5月にかけてYanir らが実施した大規模医療機関を対象とした集団ベースの後ろ向きコホート研究では、2018年と2019年の一般集団と比較して、突然の感音難聴のリスクがファイザー社製ワクチンの1回目の接種後に1.35倍(95%信頼区間1.09-1.65)、2回目の接種後に1.23倍(95%信頼区間0.98-1.53)上昇したことが明らかにされた[318]。1回目または2回目のワクチン接種から21日以内に感音難聴と診断され、適切なICDコードが割り当てられ、さらに診断から30日以内にプレドニゾンの処方を受けた患者は、感音難聴の症例としてカウントされた[43]。リスクの上昇は、16~44歳の女性(1.92倍;95%CI 0.98~3.43)および65歳以上の女性(1.68倍;95%CI 1.15~2.37)では1回目の投与後に、16~44歳の男性(2.45倍;95%CI 1.364-07)では2回目の投与後に最も大きかった。突然の感音難聴の患者は、永続的な難聴および耳鳴を経験する可能性がある。

**7.5.4 要約。**サーベイランスデータから、mRNAベースのCOVID-19ワクチンが免疫を介した重度の神経疾患の発生につながる可能性が示唆されている。短期解析では、ワクチン接種に関連して出血性脳卒中(リスクが1.38倍上昇)、ベル麻痺(リスクが1.36~2.51倍上昇)、および感音難聴(リスクが1.35倍上昇)が同定されている。



## 7.6 免疫学的事象

後ろ向きコホート解析により、mRNA ワクチンが帯状疱疹ウイルス感染を活性化し、帯状疱疹を引き起こす可能性があることが明らかにされている。

Hertel らは、世界的な TriNetX データベースから 2019 年 11 月から 2021 年 11 月までの期間に収集された 100 万組を超える症例対照ペアを対象とした解析において、mRNA 脂質ナノ粒子(LNP)またはアデノウイルスベクターベースの COVID-19 ワクチンを少なくとも 1 回接種された被験者では、60 日間の接種で帯状疱疹と診断される頻度が、COVID-19 ワクチンの接種を 1 回も受けなかった被験者と比較して 1.802 倍(95%CI 1.680-1.932)高かったことを明らかにした[319]。Pfizer 社と Moderna 社の mRNA ワクチン接種者は、本研究の COVID-19 ワクチン接種者全体の 98.5%を占めた。

Wan らは、2021 年 2 月から 7 月にかけて香港保健局の記録を用いて、100 万人を超える Pfizer BNT162b2 ワクチン接種者を対象とした自己対照症例集積研究および症例対照研究を実施した[320]。Pfizer 社製ワクチンの接種を受けた患者では、1 回目の接種から 0~13 日後および 14~27 日後の入院中に帯状疱疹と診断される可能性が、ワクチン接種前後の一定期間以外のベースライン期間と比較して、それぞれ 5.23 倍(95%CI 61-17~03)および 5.82 倍(95%CI 62-20~91)高く、2 回目の接種から 0~13 日後の入院中に帯状疱疹と診断される可能性が 5.14 倍(95%CI 1.29~20.47)高かった。

**7.6.1 要約。**COVID-19 ワクチンの接種者では、帯状疱疹と診断される頻度が接種歴のない集団またはベースライン期間と比較して 1.80~5.82 倍高かった。

## 7.7 生殖発生毒性試験

**7.7.1 臨床試験における妊娠データの欠如。**COVID-19 ワクチンの緊急使用許可につながった mRNA の第 3 相臨床試験では、妊婦および授乳婦が除外された[321,322]。2021 年 2 月、Pfizer 社と BIONTECH 社は、同社の BNT162b2 ワクチンの安全性と有効性を評価するため、妊婦を対象とした第 II/III 相臨床試験を開始したが、最終的に登録された被験者はわずか 349 人であった[323]。現在までに、この試験のデータは公表されていない。Pfizer 社の担当者は、2021 年半ばから後半にかけて米国およびその他の政府が COVID-19 ワクチンの mRNA を妊婦に接種することを公式に推奨した後、この試験への登録者数が減少したと説明した[324]。代表者は電子メールに次のように記している[324]：

登録者数が減少したことにより、本試験の被験者数は免疫原性に関する主要な目的を評価するには不十分なものとなり、世界的な推奨により、このプラセボ対照試験の継続はもはや正当化できなくなった。この提案は FDA および EMA(European Medicines Agency)と共有され、両者の合意を得たものである。

FDA が承認した Pfizer 社のコミュニティワクチンの添付文書には、以下のように記載されている[325]：

妊婦に投与された CONAMINTY に関する入手可能なデータは、妊娠中のワクチン関連リスクに関する情報を得るには不十分である。

同様の情報は、FDA の承認を受けた Moderna Spikevax ワクチンの添付文書にも記載されている[326]:

*妊婦に投与された SPIKEVAX に関するデータは、妊娠中のワクチン関連リスクに関する情報を得るには不十分である。*

それでも CDC は、COVID-19 ワクチン接種を推奨している[327]。

*妊娠中、授乳中、現在妊娠を試みている、または将来妊娠する可能性のある人*

しかしながら、市販後調査では、妊娠、胎児の転帰、および女性と男性の両方の妊孕性に重大な有害作用があることが示されている。

**7.7.2 受動的サーベイランスの分析。**2020 年 12 月から 2022 年 12 月までの間に VAERS に提出された COVID-19 ワクチンに関する全報告のうち、13,000 件以上(0.50%)が月経不順の報告であった[280,281]。これは、COVID-19 ワクチンで報告された 1 回のワクチン接種当たりの月経不順回数がインフルエンザワクチンの 1,000 倍に相当する。Moderna 社と Pfizer 社-BIONtech 社の COVID-19 ワクチンに関連して英国で提出された 224,960 件の Yellow Card Report のうち、23%(51,695 件)が月経異常を報告した[281,328]。

Thorp らによる 1998 年 1 月から 6 月までの VAERS データの解析

2022[329]によれば、COVID-19 ワクチンはインフルエンザワクチンと比較して、月経異常、流産、胎児染色体異常、胎児奇形、胎児嚢胞リンパ管腫、胎児心疾患、胎児心停止、胎児不整脈、胎児血管灌流不良、胎児発育異常、胎児サーベイランス異常、胎盤血栓、胎児死亡/死産、羊水過少、妊娠高血圧腎症、早産、早期前期破水、早産児死亡などの妊娠および月経に関する有害事象の有意な増加との関連が認められた。これらの事象の比例報告比はいずれも、3 つの標準化法(単位時間、投与量、ワクチン接種者)のいずれにおいても、CDC の懸念のシグナルの閾値である 2.0 を上回っていた。

2023 年 4 月 7 日時点の VAERS データを対象とした未発表の解析では、2020 年 12 月に最初の COVID-19 ワクチンが導入されて以来、30 年にわたる VAERS の歴史の中で、COVID-19 ワクチンによる自然流産の報告数は他の全てのワクチンによる報告数の 3.28 倍(3,576 件 vs.1,089 件)、不妊問題の報告数は 13.38 倍(19,040 件 vs.1,423 件[330])であったことが示された。

Mascolo らによる EudraVigilance のデータ解析では、2021 年に妊婦から提出された COVID-19 の注射に関連した 3,000 件以上の症例安全性報告が検討された[281,331]。mRNA 以外の COVID-19 ワクチンを接種された妊婦の報告と比較すると、mRNA ワクチンを接種された妊婦の報告では、胎児死亡率(0.81%vs 0.07%)が<sup>1</sup> 12 倍近く、死産率(0.22%vs 0.17%)が<sup>2</sup> 高く、妊娠中の出血率(0.62%vs 0.07%)が<sup>3</sup> 9 倍近く、胎児障害発生率(2.5%vs 0.71%)および先天奇形発生率(0.11%vs 0.03%)が<sup>4</sup> 3 倍以上、早産児発生率(0.64%vs 0.17%)が<sup>5</sup> 4 倍近く、新生児死亡率(0.06%vs 0.03%)が<sup>6</sup> 2 倍であった。

**7.7.3 月経検査の分析。**Lee らが<sup>7</sup> 2021 年の 4 月から 6 月にかけて COVID-19 ワクチンの接種を受けた 39,000 人以上の女性を対象として実施した調査では、月経周期が規則的な女性の 42%で通常よりも多量の出血がみられた[332]。通常は月経のない回答者のうち、長時間作用型の可逆的避妊法を用いている女性の 71%、閉経後女性の 66%が破綻出血を報告した。

\*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。

Parotto らは、自己申告による脱落膜円柱の脱落(子宮内膜全体の異常な脱落)が有意に増加したことを報告しており、2021年5月から12月までの調査に回答した6,000人以上の女性のうち292例(4.83%)で、過去100年間に報告された流行前の40例と比べて有意に増加していた[333]。

**7.7.4 ワクチン接種群と非接種群のコホート解析。**DeSilva らは、New England Journal of Medicine 誌の編集者に宛てたレターの中で、CDC が資金提供した後ろ向きマッチドコホート研究について記載している[334]。この研究では、2020年12月から2021年7月までにVaccine Safety Datalinkの8施設に登録された16~49歳の妊婦が対象とされた。これらの女性のうち32,794人(72.5%)がmRNAワクチンの接種を2回受けていた。COVID-19ワクチンの接種を受けた妊婦は、接種歴のない適合する妊婦と比較して、発熱を経験する可能性が2.85倍(95%CI 1.764-6.1)、倦怠感または疲労を経験する可能性が2.24倍(95%CI 1.71-2.93)、局所反応を持続する可能性が1.89倍(95%CI 1.33-2.68)、リンパ節腫脹(リンパ節の腫脹)を経験する可能性が2.16倍(95%CI 1.42-3.28)高かった。著者らは、重篤な急性有害事象に差は認められず、観察期間がワクチン接種後42日で終了したことから、母体または乳児に対する長期的な影響を評価することができなかった。

Sadarangani らのコホート調査研究では、カナダの7つの州の15-49歳の妊婦および非妊婦90,000人以上が対象とされ、3,000人以上の妊婦がmRNAワクチンの投与を2回受けた[335]。ワクチン接種を受けた妊婦では、Moderna mRNA-1273の2回目の接種から7日以内に重大な健康イベントが発生するオッズが、ワクチン接種を受けていない妊娠対照群と比較して4.4倍(95%CI 4-8~2.3)上昇したが、Modernaの1回目の接種またはPfizer BNT162b2のいずれの接種でも接種後にこの上昇はみられなかった。妊娠中の女性にmRNA-1273を2回投与したときに最も多くみられた重大な健康上の事象は、体調不良、倦怠感または筋肉痛、頭痛または片頭痛、および気道感染症であった。年齢群、SARS-CoV-2感染歴、および妊娠三半期で補正した多変量解析では、いずれかのmRNAワクチンの2回目の接種から7日以内に重大な健康イベントが発生するオッズが、対照群と比較して2.4倍(95%信頼区間 1.3~4.5)上昇したことが明らかにされた。

Dick らによる後ろ向きコホート研究では、2020年12月から2021年7月までの間にイスラエルの大規模な三次医療機関で出産した女性5,618人を対象として、妊娠第2トライメスターにPfizer BNT162b2またはModerna mRNA-1273のいずれかのワクチンの接種を受けた女性は、接種を受けなかった女性と比較して早産の可能性が1.3倍高かった(8.1%対6.2%; $p<0.001$ )。この関連性は潜在的な交絡因子で調整した後も認められ、オッズは1.49倍(95%CI 1.11~2.01)高かった[336]。

Dick らのその後の研究[337]では、2021年7月から10月にかけて、Pfizer BNT162b2またはModerna mRNA-1273のいずれかのCOVID-19ワクチンの接種を完了し、追加接種(3回接種)を受けた妊婦は、接種を受けなかった妊婦と比較して、分娩後出血を経験する可能性が2.96倍高かった(9.5%vs 3.21%; $p<0.001$ )。さらに、3回接種を受けた妊婦が妊娠糖尿病と診断される頻度は、接種を受けなかった妊婦の1.47倍であった(12.2%対8.3%; $p=0.02$ )。

**7.7.5 雄受胎能試験。**37人の精子ドナーを対象としたGat らの小規模研究では、Pfizer BNT162b2 ワクチンの接種後75~125日の期間に、精子濃度が15.4%(95%CI-25.5~

3.9%, $p=0.01$ ),生存精子総数が 22.1%(95%CI-35~-6.6%, $p=0.007$ )減少したことが明らかにされた[338]。精子濃度および総運動精子数はいずれも 145 日後に測定したときに減少したままであり、ベースライン値と比較してそれぞれ 15.9%(95%CI-30.3~1.7%)および 19.4%(95%CI-35.4~0.6%)減少した。しかし、測定値のばらつきが大きく、サンプルサイズが小さかったため、これらの結果は統計学的に有意ではなかった。この結果は、精液パラメータの回復は明らかであったとする著者らの主張を支持するものではない。

**7.7.6 要約。**これらの未試験製品の発売後に実施された一連のサーベイランス、調査および後ろ向きコホート解析により、月経不順、有害な妊娠転帰、胎児の異常および男性の生殖障害の傾向が明らかにされた。これらの報告は、短期および長期の生殖発生への影響を表面的にしか示していないが、ピアレビューされた文献ではまだ測定も記録もされていない。

## 7.8 結論

金銭的な利益相反がなく、ワクチン接種群と非接種群の健康アウトカムを直接比較した大規模な疫学研究はほとんどないが、入手可能なエビデンスからは、mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種後の疾患、障害、および死亡に関して懸念すべき状況がまとめられ始めている。これらは基本的には短期効果に過ぎず、注射後数日から 6 週間以内に観察される。これらの有毒な生物剤の損傷が慢性の心臓、血栓、神経、免疫、生殖、その他の器官の機能不全として発現するには、数カ月、数年、数十年かかることがある。mRNA ベースの COVID-19 ワクチンについては、すでに数十の査読論文で重大な害が実証されているが、CDC は依然としてこれらの注射は安全であると主張している[339]。2022 年 12 月の時点で、CDC は COVID-19 ワクチンを「生後 6 カ月以上の全ての人に接種するとともに、適格であれば 5 歳以上の全ての人に追加接種を行う」ことを推奨している(同書)。政府の保健当局がそれを認めるかどうかにかかわらず、疫学的研究は、これらの mRNA 注射が男性、女性、小児の健康に及ぼす破壊的な影響を解明するのに役立つであろう。

## 8. AIDS&HIV: 医学の倒錯と破壊の青写真

David Rasnick, Ph.D. 博士

予測可能な悲惨な結果に対して判断を急ぐことがあったとすれば、それは HIV/AIDS 仮説とその結果であった。科学的根拠の公表に先立って記者会見で発表された HIV/AIDS 仮説は、米国の研究者による「フランス型」ウイルスの窃盗に関する初期の法的議論、HIV と AIDS の因果関係の明確な証拠を集めるための世界的な科学的努力が依然として不十分であること、10 年以上の歳月と数十億ドルの資金を費やしても予防や治療に何らかの進歩をもたらすことができないこと、そして AZT のような薬剤の有効性について何らかの便益をもたらすための議論が高まる中で、複雑かつ混乱したものとなったが、HIV/AIDS 仮説は依然として単純であり、HIV と AIDS の間には不規則な相関関係があるが因果関係の証拠はないという理論である。私が「常軌を逸している」と言っているのは、AIDS に罹患していない HIV 陽性の症例と HIV に罹患していない AIDS 症例が数多く存在するためであり、また AIDS の定義が循環的であるため(no HIV=no AIDS)、そもそものような相関関係も無意味であるためである(HIV に感染していない AIDS 患者は、CDC によって AIDS 患者として正式にリストされているわけではない)。

カリフォルニア大学パークレー校の Dick Strohmman 教授による序文から Infectious AIDS という本まで:誤解されていないか? Peter Duesberg 教授[340]

1980 年代から 1990 年代にかけての AIDS 騒動は、COVID-19 の歴史にとって重要であるが、その理由は、今日の世界を支配している政府と institutional pharmaceutical の世界的なインフラが整備されたのがこの時期だからである。AIDS は私が腐食性の独善的な科学と最初に接触した分野であった。私は 1980 年代に、AIDS に関する自由で開かれた科学研究が突如として終わりを迎えたことを目の当たりにしましたが、その時点では、広範で創造的な思考が不可欠であったはずである。AIDS の感染性について疑問を呈したことで友人や同僚を失った。

レーガン大統領の最初の任期は、AIDS 発症から最初の 4 年間と重なった。ブッシュ政権は 1984 年 4 月 23 日まで AIDS に関して沈黙していたが、この日、民主党が AIDS を選挙の争点にするのを阻止するために記者会見が招集された。米国保健福祉省(HHS)のマーガレット・ヘッケラー長官は、米国国立癌研究所(National Cancer Institute)のロバート・ギャロ博士がレトロウイルス(後に HIV と呼ばれる)を発見し、これが AIDS の原因である可能性が高いことを発表した。(その翌日、「probable」という言葉が削除された。)レーガン政権は 2 年以内にワクチン接種を行うと約束した。6 回の投与が行われているが、まだ待機中である。

AIDS の原因がウイルスであることを Gallo が発見したことは、世界中の関心のある科学者にとって全くの驚きであった。この件に関しては、この記者会見の前に科学雑誌や医学雑誌で一切言及されておらず、学会でもこのアイデアについて議論されたことはなかった。米国立アレルギー感染症研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases: NIAID)の新たに所長に任命された Anthony Fauci は、AIDS 騒動を利用して「報道発表による科学的解明(science by press release)」を完成させた。Fauci による科学的精査と議論の横取りは、すぐに不正な AIDS シナリオの確立につながり、それは今日に至るまで定説となっている。

- AIDS は伝染性である
- AIDS は性行為により伝播する
- AIDS は HIV によって引き起こされる
- アフリカ起源の AIDS
- AIDS は必ず死に至る

しかし、これらの主張はいずれも真実ではない[340,341]。

科学的理論は常にいつでも変化するものであり、「何かより良いもの」がその代わりとなる可能性がある。「より良い何か」を探し続け、それが現れたときにそれを認識することが科学者の仕事である。優れた理論、すなわち現実をよりよく理解することを提唱する個人またはグループは、通常、他の科学者による誠実な挑戦を歓迎する。真に優れた理論に疑問を投げかけることは、それをより良いものにするだけであり、その過程で競合する理論の欠陥を明らかにする。少なくとも、科学の進歩はこのように機能するはずであるが、残念なことに、組織科学はこの理想を大きく破壊してしまった。

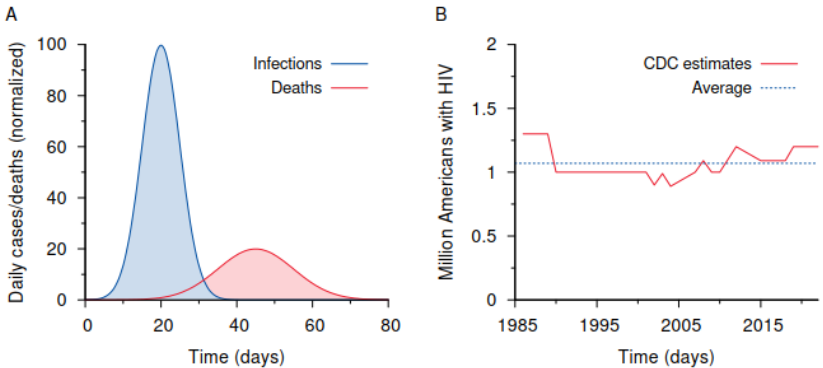


図 8.1 フェールの急性伝染病の法則と米国人口における HIV 感染の長期的傾向 A:非免疫集団内で新たな細菌が伝播するにつれて感染は増加するが、まだ感染していない感受性個体の数が減少するにつれて、感染者数はすぐに減少する。死亡は同様の時間経過をたどるが、死亡者数は少なく、疾患の自然経過に応じた一定の遅れがある。B:米国疾病予防管理センター(CDC)の推定による米国人口における HIV 感染の経時変化[342]。

アイゼンハワー大統領が 1961 年に警告したように、政府、大企業、医学界の結びつきが今や世界を支配している。この超国家的ネットワークは、疑問を呈したり、修正したり、撤回したりすることのできないドグマを課すことによって少数派の意見や声を封じることで、現状を保護している。私は、科学的、特に医学的な教義に異議を唱える者を罰し、迫害し、苦しめ、黙らせる制度的専制主義を目撃してきた。情報の管理とその組織化された伝達は非常に広範かつ広範に行われているため、実際に何が起きているのか、何が真実で何がそうでないのかを知ることは不可能である。



## 8.1 AIDS は新しい伝染病のように機能しない

AIDS は伝染性疾患のように振る舞うことはない[340,341]。伝染性疾患は概して性別や人種を区別しない。なぜか、AIDS はそうである。さらに、新しい伝染病は非常に急速に人口全体に広がり、ピークに達した後、数週間から数カ月にかけてベル型の曲線を描きながら急速に減少していく(図 8.1A 参照)。これは「Farr's Law of Contagious Disease」として知られている[340,p.266]。

HIV 感染が臨床的な AIDS を引き起こすには数年、場合によっては 10 年以上かかると言われていた[340,p.156,p.297]。米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)は、米国では毎年約 50,000 人が新たに HIV に感染していると主張している[343,344]。しかし、1986 年から 2022 年までの 37 年間に、およそ 100 万人の米国人が「HIV とともに生きる」状態にあった(図 8.1B 参照)。これは、毎年同数の HIV 陽性米国人が死亡した場合にのみ起こりうることである。

## 8.2 AIDS および薬物乱用

当初 AIDS を定義するものと考えられていた 2 つの臨床状態は免疫抑制とカポジ肉腫であった。1984 年以前の少なくとも 2 年間、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)は、ゲイ男性におけるこれら 2 つの疾患の発生率がゲイの生活習慣、特にレクリエーションドラッグ、特にポップアの大量使用と強く関連していることを認識していた[345,346]。「早道」の男性同性愛者は肛門性交を容易にするために風呂での娯楽や筋弛緩薬としてポップアを吸入していた。ポップア-化学的には亜硝酸アルキルとして知られている-は化学的に非常に反応性が高く、強い発癌物質である。筆者も有機化学の研究者であるため、化学薬品のドラフトの外で瓶を開けることはしない。

ゲイの AIDS 活動家で作家兼ジャーナリストの John Lauritsen が 2022 年 3 月 5 日に死亡した。1980 年代初頭には、ゲイ社会に対してレクリエーションドラッグの危険性に関する警告を広め始めた。1985 年 2 月 14 日、Lauritsen は Philadelphia Gay News に AIDS に関する最初の記事「CDC's Tables Obscure AIDS-Drugs Connection」を発表し、CDC がポップアとカポジ肉腫との関連性を隠していることを明らかにした。1993 年、Lauritsen は自身の著書 The AIDS war:propaganda,profitering and genocide from the medical-industrial complex[347]を出版したが、これは 1985 年に遡る AIDS に関する主な著作をまとめたもので、上記の記事も含まれている。

AIDS に感染したゲイの男性について発表された研究によると、彼らの多くには性的指向以外にも何らかの共通点があったことが示されている。彼らは必ずしも静注薬物の乱用者ではなかったが、それでもなお、クアールド(バルビツール酸系鎮静薬)、コカイン、亜硝酸塩の吸入剤(ポップア)、エチルクロライド、アンフェタミン、ブチン、バルビツール酸、アッパー、ダウナーなどを含む多くの様々な不健康な化学物質を日常的に大量に使用していた。Lauritsen は、同性愛者のコミュニティに対してこれらの薬物の危険性を警告するために最善を尽くしたが、間もなく自身のメッセージに対する敵意が蔓延していたことが判明した。そのため、Lauritsen は同性愛者向けの報道機関のみに記事を掲載することができ、しかもその一部にしか掲載できなかった。

### 8.3 HIV/AIDS 仮説に対する Duesberg の科学的批判

1987年、Lauritsen は HIV/AIDS 仮説に対する懐疑論に対して科学的支持を得た。University of California Berkeley のウイルス学者で米国科学アカデミー(National Academy of Sciences)のメンバーでもある Peter Duesberg 教授は、権威ある学術誌 Cancer Research の編集者である Peter Magee の依頼により論文を発表し、HIV は AIDS を引き起こすには不十分であると結論づけた。Lauritsen は 1987年7月6日号の New York Native 誌で Duesberg 氏にインタビューを行った。Duesberg は、HIV のようなウイルスは一般的に細胞を殺さず、たとえ HIV が細胞を殺したとしても、感染する細胞はごくわずかであるため、その死が人の健康に深刻な影響を及ぼすことはないと説明した。

Lauritsen の著書 The AIDS War の 1994 年のレビューにおいて、Mike Chappelle は次のように述べている[348]。

*HIV が AIDS を引き起こすことはないという Duesberg のような一流の科学者の結論(およびますます多くの他の科学者によるこのテーマのバリエーション)は、すでに大々的に報道されていたと予想する人もいるかもしれない。しかし、少数の例外(特に London Sunday Times 紙)を除いて、実際にはそうではない。しかし、HIV と AIDS の関連性が解明されたことで、Lauritsen は最終的に AIDS は存在しないという驚くべき結論に達した。*

AIDS 発症から最初の 10 年間では、米国における 10 例中 9 例が男性であり、主に男性同性愛者と異性愛者の静注薬物使用者であった。1993 年に米国疾病予防管理センター(CDC)が AIDS を定義する疾患のリストに子宮頸癌を加えた後も、米国の女性は依然として AIDS を発症することを断固として拒否していた。例えば、昨年の 1997 年に CDC が報告した AIDS 指標疾患に関する統計によると、子宮頸癌は全 AIDS 症例のわずか 1%であった[349]。

AIDS は明らかに感染性がない。信じられないような話に聞こえるかもしれないが、AIDS や HIV が性行為によって感染するかどうかを判断するためにデザインされ、実施された科学研究は 1 つもない。証拠がない状況では、AIDS と HIV の性的伝播は明白な「真実」となっている。

### 8.4 HIV が性行為によって伝播されない

HIV が属するウイルスの仲間であるレトロウイルスに関する文献は、100 年以上前にさかのぼる[340,341]。地球上の全ての人と動物は、ゲノム中に 50~100 個、場合によっては 1000 個の休眠レトロウイルスを保有している[350]。ヒトゲノムの最大 8%がレトロウイルスで構成されていると推定されている[351]。3,000 種類以上のレトロウイルスがカタログ化されているが、ヒトに疾患を引き起こすことが証明されたものは今のところ 1 つもない。

少なくとも 70 年前から、レトロウイルスは感染した細胞を殺さず、性的に伝播することもないことが知られていた[340]。レトロウイルスは性感染性が非常に低いため、様々な系統の齧歯類をその独特のレトロウイルスのスペクトルと混合することができ、異なる系統の齧歯類からセックスパートナーへの伝播は決して起こらない。これはヒト、類人猿、サル、ネコにも当てはまる。

実験動物で使用されている実験用 HIV が、ウイルスに感染していないセックスパートナーに性行為で感染することは一度も示されていない。Nancy Padian らは、HIV の異性間伝播の効率を測定することを目的とした世界最高水準のヒト対照研究を実施した[352]。この 10 年間にわたる

研究の最も印象的な結果は、HIV 陰性のセックスパートナーで、HIV 陽性のパートナーとの長年にわたる無防備な性交によって HIV 陽性になった者はいなかったということである。繰り返しになるが、10年間の研究期間中に HIV 陰性のセックスパートナーのうち陽性となった者は一人もいなかった。したがって、観測された伝達効率はゼロであった。

しかし Padian らは、HIV の性行為感染ゼロの報告を回避するために、研究に参加した HIV 陽性のセックスパートナーは研究に参加する前に性交によって陽性になっていなければならないと仮定した。この仮定に基づき、HIV 陰性の女性が自身も HIV 陽性になるには、HIV 陽性の男性と 1000 回の性交を行う必要があると推定された。さらに驚いたことに、HIV 陰性の異性愛の男性が HIV 陽性になるには 8,000 人の性的接触者が必要であると推定された。他にも実質的に同一の数字が報告されている[350,353,354]。

これらの数字を考慮すると、「100 万人の米国人が HIV とともに生きている」という CDC の推定は、HIV の性感染を仮定した場合に大きな問題となる。AIDS 騒動当時の米国には約 2 億 8000 万人の男女がいたため、HIV 陰性の女性が HIV 陽性になるには平均で 140,000 回のランダムな性交が必要であり、男性はその 8 倍の回数が必要であった。

このような途方もない数の性的接触は、売春婦にとってさえ手の届かないものである。このような背景の下で、CDC が売春婦との性行為を AIDS のリスクカテゴリーとして挙げていないことは、ある程度理にかなっている。Root-Bernstein[355]によれば、「米国と欧州の異性愛者で、売春婦と性的関係をもったことがあり、他に危険因子(薬物乱用など)が認められず、その後 HIV 抗体が出現した人の数は、片手の指で数えられるほどである」とのことであるが、薬物乱用のない米国の売春婦が AIDS に感染するリスクは、他の女性と同程度である[356]。同じことが、Germany, Zurich, Vienna, London, Paris, Pardenone (Italy), Athens の売春婦にも当てはまる[357-361]。

## 8.5 HIV が AIDS を引き起こすという証拠を求めたキャリー・マリスの調査

1988 年、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を発明したことで 1993 年のノーベル化学賞を受賞したキャリー・マリスは、「HIV は AIDS の原因である可能性が高い」という自分の発言を裏付けるための参考文献を必要とした。彼は単に、HIV が実際に「AIDS の原因である可能性が高い」ことを実証した人物の名前を引用しただけであった。彼はすぐに、ノーベル賞の候補になりそうな人物に名前がないことを知り、狼狽した。1994 年、Mullis は HIV の発見者であるリュック・モンタニエに質問する機会を得た。しかし Montagnier でさえ知らなかった。2000 年に Montagnier 自身が、AIDS ドグマの中心的特徴である HIV が AIDS を引き起こすという説を否定するに至った[362]。<sup>17</sup>

Mullis は、Anthony Fauci による AIDS に対する不適切な対応や、ウイルスの検出や感染症の診断に PCR 検査を利用することを提唱する人々を厳しく批判するようになった。London Sunday Times 紙のインタビューで、Mullis は次のように語っている[363]。

<sup>17</sup>Montagnier が 2008 年のノーベル賞を受賞したのは、HIV が AIDS の原因であることを証明したからではなく、HIV を発見したからであることに注目してほしい。

HIV が AIDS の原因である可能性が高いことを示す参考文献をくれそうなウイルス学者を一人も見つけれない。これと同じくらい重要な問題に関しては、どこかに一連の科学的文書があるべきであり、それはアクセス可能な人々によって書かれた研究論文であり、このことを実証している。しかし、それらは利用できない。ウイルス学者にその情報を求めても答えは得られず、怒りを買うことになる。

Mullis は 2019 年 8 月 7 日、PCR 検査が世界的な COVID-19 の不正行為につながる直前に死亡した。

2020 年 4 月、Montagnier は、スパイクタンパク質をコードする遺伝子に HIV の遺伝子配列が挿入されていたことから、SARS-CoV-2 は実験室で作成されたものであると結論づけた[364]。Montagnier は 2022 年 2 月 8 日に死亡したが、その 8 カ月前には COVID-19 に対する「ワクチン接種」の世界的な推進を批判していた[365]。

## 8.6 反体制派へのはりつけ

HIV が原因であるという Duesberg の主張は、科学文献の中では全く議論の余地がなく、少なくとも説得力のある反論の余地のない主張であることを科学者たちは暗黙のうちに認めていた。Duesberg は AIDS のドグマに対する最も信頼できる粘り強い批判者として、Anthony Fauci のヒットリストの筆頭に挙げられていた。米国保健福祉省(Department of Health and Human Services:HHS)は、一般の人々が Duesberg の考えを知らないように「封じ込める」ことを決定した。Duesberg による Cancer Research 誌の論文が発表されてから 2 カ月後の 1987 年 4 月 28 日、HHS 長官室(Office of the Secretary of HHS)の Chuck Kline は「Media Alert」[366] を発表した。

NCI[米国国立癌研究所]から研究助成金を受けた California/Berkeley の Dr.Peter Berkeley は、Dr.Gallo と Dr.Montagnier が同定した HTLV-III/HIV ウイルスは AIDS の原因ではなく、ウイルスでもない「まだ同定されていない病原体」によって AIDS が引き起こされていると結論づけた論文を科学雑誌に発表した。この論文では、Dr.Gallo と Dr.Montagnier が同定した HTLV-III/HIV ウイルスは AIDS の原因ではなく、ウイルスでもない「まだ Duesberg

不可解なことに、この論文は 3 月 1 日付の Cancer Research 誌の追加記事[原文ママ]で公表されたもので、ロバート・ギャロ医師らの功績とされているが、4 月 27 日(月)に New York City のゲイ雑誌がこの事実を公表するまで、この事実を認識していた者は誰もいなかったようである。

Duesberg 氏は NCI の助成金を受けて 17 年間にわたリレトロウイルスと癌遺伝子の研究を行っており、高く評価されている。彼は DOE から「傑出した研究者」賞を授与されている。この論文は通常の公表前のプロセスを経たようであり、NIH に報告すべきであった。

そうでなければ、2 カ月近く前に出版されて大きな話題になるはずだった。

現在は脚本家でゲイの活動家で国務省の評論家でもあるラリー・クレイマーがメディアの注目を集めようとしているが、実際にはまだ軌道に乗っていない。例えば、彼がそのことについてトム・ブロコウに話したことを私は知っている。これまでに Newsday から CDC への電話が 1 件あったが、報道機関への電話は 1 件もなかった。

これは明らかに多くの議論を引き起こす可能性がある(これがウイルスでない場合、血液供給が安全であることをどのようにして知ることができるか?どのようにして伝染について知ることができるのか?どうして皆さんはそんなに愚かなのでしょうか。また、なぜ私たちは再びあなたの言うことを信じるべきなのでしょう。)対応する準備をしておく必要がある。筆者はすでに NIH に対して、この問題の調査を開始するよう要請している。チャック・クライン

cc:<日付>

秘書役

次官

参謀長

保健担当次官補

公衆衛生局長官

ホワイトハウス(White House)

第 2 次世界大戦以降、特にここ数十年の間に、米国のほぼすべての主要な科学分野で、議論の息の根を止め、反対者を迫害する風潮が定着してきた。いわゆる生物医学では特に毒性が強い。

30 年以上にわたり、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health:NIH)、米国国立癌研究所(National Cancer Institute:NCI)および米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control:CDC)は、Duesberg 教授が撤回することも少なくとも沈黙を守ることも断固として拒否したことに對して、あらゆる手段を講じて同教授を沈黙させ、処罰してきた。HIV が疑問視されるようになる以前、Duesberg は高い地位にある癌研究者として NIH から継続的に資金提供を受けており、切望されていた「傑出した研究者(Outstanding Investigator)」という助成金まで授与されていた。

Duesberg は 1987 年に Cancer Research 誌に掲載された AIDS のドグマに疑問を投げかける論文[367]の発表後、驚くほどの迅速さで、政府からの資金提供をすべて受けられなくなった。1990 年代初期以来、新たに大学院生を迎えることはなかった。一流の科学雑誌の中には、彼の研究を掲載しなくなったものもある。終身在職権があるため、Duesberg 氏を解雇することはできない。こうした理由から、カリフォルニア大学バークレー校は Duesberg が自発的に退学することを期待して、常に社会から取り残され、屈辱を受け、処罰されてきた。

## 8.7 アフリカにおける AIDS

CDC とそれに続く世界保健機関(World Health Organization:WHO)が、2 つの非常に異なる AIDS の流行を定義したことを、ほとんどの人は知らない。アメリカ人、ヨーロッパ人、その他の豊かな国に対しては 1 つの定義があり、アフリカ人、アジア人、ラテンアメリカ人などに対しては非常に異なる定義がある。このような奇妙な状況が生じる理由は、AIDS は地域によって全く異なるということである。1985 年に中央アフリカ共和国の首都バンギで開催された会議では、アフリカにおける AIDS とは発熱、下痢、持続する咳嗽、体重減少などの症状で構成される袋状の疾患であると定義された[368]。このリストには、1990 年代中頃に結核が追加された。貧困と栄養不良というこれらの長い間認識されてきた疾患は、今日に至るまでアフリカにおける AIDS 診断の基盤とな



っている。驚くべきことに、HIV は定義に含まれていなかったのである。Bangui の定義に従えば、アフリカの AIDS は何百年も前から存在していたと言える。

ジョージ・オーウェルの象徴的な年である 1984 年、ニューズウィークの表紙は次のように問いかけた。

「Can Black Africa Be Saved?(アフリカの黒人は救えるか)」レーガン政権が AIDS はアフリカで始まりウイルスによって引き起こされたと世界に向けて発表してから、わずか数カ月後のことであつた。その 2 年後には、同じ学術誌に「Africa in the Plague Years」という記事が掲載された。著者らは次のように報告している:「ウガンダ南西部のラカイ地域ほどこの疾患が蔓延している地域はない。この地域では人口の 30%が[HIV に対して]血清反応陽性[未確定]であると推定されている[369]。」

1995 年、世界保健機関(World Health Organization:WHO)は、「1991 年半ばまでに、推定 150 万人のウガンダ人(一般人口の約 9%、性的に活動的な人口の 20%に相当)が HIV に感染した」と宣言して火に油を注いだ[370]。その後数年にわたって同様の報告が繰り返され、人口の 30%もの人が若くして死を迎える運命にあり、家族や社会全体に悲惨な結果をもたらすと宣言された。この予測は、全世界的な流行の発端となったと思われる国の事実上不可避の崩壊を宣言するものであつた。

今日では、ウガンダの AIDS についてはほとんど読まれていない。なぜなら、これらの予言はすべて誤りであることが証明されているからである。ウガンダ統計局(Uganda Bureau of Statistics)は 2002 年の国勢調査[371]において、以下のように報告している:

ウガンダの人口は 1991 年から 2002 年の間に年平均 3.3%の割合で増加した。人口増加率の高さは主に、過去 40 年間にわたって観察されてきた持続的な高い出生率(女性 1 人当たり約 7 人の子供)によるものである。乳児死亡率は 1991 年の国勢調査時の 1000 人当たり 422 人から 2002 年には出生 1000 人当たり 83 人へと減少傾向にある。

国勢調査の報告によると、ウガンダの人口増加率は 1980 年から 1991 年の間に 2.5%にも達していたが、その後の 10 年間で実際にはさらに増加した。ウガンダの人口増加率は現在世界で最も高い水準にある。それでも大衆メディアは、サハラ以南アフリカ全体が 30 年以上にわたる AIDS によって甚大な荒廃と人口減少に苦しんできたことを伝え続けた。こうした主張にもかかわらず、統計を見る限り、中世ヨーロッパのペストに匹敵する規模のアフリカの AIDS 大惨事の証拠を見つけることは極めて困難である。

2001 年までに、アフリカでは累計で 1,093,522 例の AIDS 症例が発生したと報告されている[372]。しかし、1980 年から 2000 年までのこの期間に、サハラ以南アフリカの人口は 3 億 7800 万人から 6 億 5200 万人に増加し、これは年 3.6%の成長率に相当する。もちろん、このような背景の下では、次の 2 つの理由から、AIDS によって 100 万人以上の命が失われる可能性を統計学的に検証することは困難である。

1. この減少は、2 億 7400 万人という圧倒的な同時増加(1999 年の米国の全人口に相当)に比べれば小さい。
2. Bangui の基準でアフリカの AIDS と定義されている疾患は、従来のアフリカ人の罹病率や死亡率と区別がつかない[370]。



2019年5月の時点で、サハラ以南アフリカの人口は10億8000万人に増加している。1980年と比較すると、これは7億人の増加であり、米国の人口の2倍に相当する。サハラ以南アフリカの人口は、アフリカでAIDSの流行が始まったとされる時期から2.8倍に急増した。

サハラ以南アフリカの爆発的な人口増加と、アフリカのAIDSとその名前の由来であるアメリカ/ヨーロッパのAIDSとの間にある多くの疫学的および臨床的な相違は、アフリカにおけるAIDSの流行の存在に疑問を投げかけている。実際、入手可能なすべてのデータは、単に「AIDS」という新しい名前が付けられた貧困関連感染症のアフリカにおける長年の流行と一致している。

## 8.8 タボ・ムベキによるAIDSに関する真実を知ろうとした不運な試み

南アフリカのタボ・ムベキ大統領は、この歴史を認識し、自国の「科学者は本を読まない」という憂慮すべき事実に直面したことから、1999年に次のような問いかけを迫られた。AIDSが最初に観察されたときと同じリスク集団に限定されているのはなぜか？これらの疑問やその他の疑問に対する答えを得るために、彼は2000年にPresidential AIDS Advisory Panelを設立した。

AIDSについて十分な理解を得るために、国際的な専門家委員会を南アフリカに招き、この問題に関する問題を議論するための基盤を提供することが決定された。これらの議論の結果は、AIDSに対処する上で従うべき最も適切な行動方針について政府に情報を提供し、助言するために利用される。この決定は2000年4月に南アフリカ政府の内閣によって承認された。AIDSとHIVの分野では、基礎科学者、医師、歴史家、経済学者から公衆衛生専門家、政策立案者に至るまで幅広い分野の著名な専門家を特定するために、世界的な調査が行われた。さらに、一般人だけでなくAIDSとともに生きる人々もパネルに参加するよう招待されることが決定された。

南アフリカが最近経験したアパルトヘイトの歴史と折り合いをつけることで、ムベキは反対派の声を取り入れる必要性を学んだ。ムベキのAIDS諮問委員会の3分の1は、世界中から集まった科学者と医師で構成され、AIDSの定説に疑問を呈していた。この2回の諮問委員会の会議では、詳細な報告書が作成された[373]。

しかし、この諮問委員会に反体制派の科学者が参加したことは、AIDS正統派の一部の代表者や米国政府には受け入れられなかった。国境なき医師団(Médecins sans Frontières)の代表は、「One Bullet, One Dissident」と書かれた看板を掲げて南アフリカの都市ダーバンを行進し、Mbekiが質問したAIDSに関する質問に対する回答を求めたAIDS Advisory Panelの科学者たちに抗議した(図 8.2)。また、反体制派を投獄するか、彼らが発言できないように米国憲法を改正すべきだと主張する者もいた。

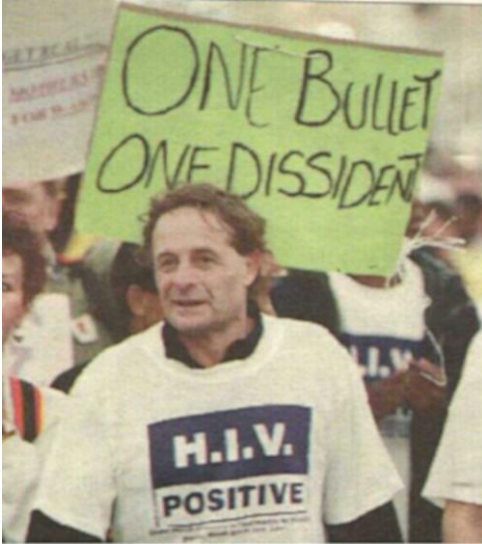


図 8.2 2000 年 7 月 14 日から 20 日にかけて、南アフリカのダーバンで、怒った HIV 陽性者が行進し、AIDS が HIV によって引き起こされたのではないかとあえて質問する科学者たちに抗議した。Mail&Guardian, vol 16, no 28, page 8.

こうした抗議行動や反体制派を黙らせようとする努力が続いている一方で、ムベキの AIDS 諮問委員会のオブザーバーは次のように指摘している[373,p.45]。

当委員会の議論は、南アフリカにおける AIDS 問題の規模や HIV 陽性率に関してさえ、正確で信頼できるデータや統計がないことに常に悩まされてきた。このようなデータや統計の提供を繰り返し要請したが、南アフリカのバネリストや保健省の職員からはそのようなデータの提供は得られなかった。

主流のエイズ研究者たちは、南アフリカの統計がアフリカで最も優れているという点では意見が一致しているが、この専門家たちは、1994 年から 2001 年にかけて南アフリカの人口が毎年約 2%の割合で増加していたことを指摘していない。同じ期間に全死因死亡率が上昇したが、政府の統計によると、HIV が原因とされた死亡は全体のごく一部であった[374]。

2000 年 5 月には、南アフリカの首都プレトリアでオープンフォーラムが開催された。その目標は、アフリカにおける AIDS の中心的な問題について議論し、政府が追求すべき AIDS 政策を決定する上で有用となる最善のエビデンスを提示できるように、政府の具体的な疑問に対処することであった。政府は国際的に認められた AIDS 専門家を招いていたが、彼らはパネルの 3 分の 2 を占めていたが、参加者の残り 3 分の 1 を占める国際的な批判者たちの「Who's Who」も招いていた。

当初から、AIDS 組織はムベキ大統領の AIDS 諮問委員会(AIDS Advisory Panel)を徹底的に弾圧した。AIDS は伝染性があり、HIV によって引き起こされるという考え方は米国保健福祉省(Department of Health and Human Services)が提唱したものであったため、Clinton 政権は Mbeki による AIDS のドグマの精査を信用せず、AIDS の原因に関する公開討論を阻止せざるを得なかった。しかし、ムベキの要請を単に拒否することは、米国とそれに続く他の政府にとって政治

的に支持できないことであった。結局のところ、当時の世界の指導者たちは、アパルトヘイトの弾圧から最近生まれた南アフリカの新しい民主主義を支援することに尽力していた。南アフリカ政府は困惑させないために、米国政府は以下の措置を講じた。

州政府はしぶしぶ AIDS 当局を派遣した。エイズ問題の第一人者である Anthony Fauci 氏の欠席が目立った。

和解できないムベキの努力を和解させようとする試みは、失敗に終わった。主流のパネリストたちは、どの議論にも誠実に参加しないことで互いに合意していたか、事前に指示を受けていたことは、最初から明らかであった。招待されたパネリストが出席した直後の最初の会議で、あからさまな挑発行為が起こった。土壇場になって、FBI 捜査官のような身なりでダークスーツを着て厳しい表情をした 3 人のアフリカ系アメリカ人の「医師」がパネルに加えられた。自分が全員黒人であることは誰にも許されなかった。招待されたパネリストとは対照的に、新たに参加した者を特定する名札はなかった。何人かのアフリカの代表者は、見知らぬ人たちが突然現れたことに腹を立てた。会議が始まる前に、会議の雰囲気揺れようとしていた。

Clinton 大統領が Mbeki に匿名のパネリストの参加を要請したという噂がすぐに広まった。ムロンゴ教授はパネリストと司会者にこの噂は本当かと尋ねたが、回答は得られなかった。結局、ムベキ氏のオフィスから女性が現れ、クリントン氏は実際にこれらの人々に参加するよう要請したと語った。クリントンの目と耳のように威嚇的な存在であり続けることを除けば、見知らぬ人たちが会議に何か貢献したという記憶は全くない。

会議がようやく始まったとき、主要なパネリストたちは参加をきっぱりと拒否し、会議を頓挫させるためにできる限りのことをした。Duesberg 氏が最初のプレゼンテーションをしようとしたとき、誰かが大声で反対した。あまり中立的ではないモデレーターであるカナダの法学教授 Stephen Owen は、データを提示しないという主流の要求を黙認し、科学的な交流という見せかけさえも破壊してしまった。このことは当委員会の議事録の公式報告書[373,p.108]に記載されている。

*基本的な性質を持つ科学的問題をめぐる意見の相違の多くを解決するために必要となる詳細な科学的議論を、当委員会の審議の性質と形式では行うことができなかった。*

ヨハネスブルグで開催されたパネルの第 2 回会合では、第 1 回会合よりも明らかにプロフェッショナルな姿が示された。南アフリカの高官は、1 回目の会議で主流派が態度を硬化させたこと、特に 2 回目の会議の議題を作成するために計画されたインターネットでの議論をボイコットしたことに対する政府の怒りと不満を表明した。政府は、主流派がインターネット上で独自の議論を始めていたことを発見し、ムベキの委員会の他のメンバーにも参加しないよう要請した。主流派は AIDS の定説を武器に、密かに国際的な電子メールキャンペーンに参加し、その結果、ムベキの AIDS 諮問委員会の信用を傷つけ中立化することを目的としたダーバン宣言が作成された。

ダーバン宣言は、6 月の第 2 回パネル会合の直前に公表された。数日後に Nature 誌に掲載された[375]。これら 18 段落の文章の目的は、AIDS のドグマに対する批判をきっぱりとやめさせることであった。AIDS 委員会の正統的なメンバーの多くが署名していた。これに激怒した南アフリカ政府は、データ提示の禁止を解除するとともに、正統なパネリストたちに恥をかかせ、今回は本当の意味での科学的議論を行わせようとした。しかし、それは少なすぎ、遅すぎた。

南アフリカ放送協会(SABC)は、AIDS 委員会を生中継する許可を政府から得ていた。しかし、主流のメンバーは、参加が許可されても参加を拒否した。そこで政府は態度を軟化させ、SABC は排

除された。にもかかわらず、当委員会の議事録はすべて政府によって録画された。当委員会は、ビデオと記録はいずれ公開されるとの情報を得た。もちろん、このようなことは起きていない。南アフリカと世界の人々には、これらのビデオを見る権利がある。主流派の妨害と行動を録画したビデオを公開することは、少なくともニクソン・ウォーターゲート事件のテープと同様に、米国に対して爆発的、恥ずべき、損害を与える行為となる。

AIDS ドグマの擁護者は例外なく、言葉による虐待という歴史的に効果的な慣習に訴えている。中でも反体制派は、平地主義者、否定主義者、殺人者、精神病者、非倫理的であり、指からアフリカ人の血が滴り落ちる不道徳者であると非難される。もしこれらのいずれかが真実であれば、ムベキ大統領の AIDS 諮問委員会は、AIDS が実際に伝染性であり、性的に伝播され、HIV と呼ばれるウイルスによって引き起こされているという説得力のある証拠を南アフリカ政府と世界の人々に示す絶好の機会を正統派に提供すべきであった。ムベキが特に要求していたように、毒性のある抗 HIV 薬が実際には害よりも利益をもたらすという証拠を南アフリカ政府に提示することもできたはずである。それが悪いことだとは考えにくいですね？

## 8.9 AIDS の正統性に異議を唱えるいくつかの証拠

主流の視点から見るとさらに重要なことに、南アフリカで開催された会議は、AIDS は感染性があるわけではなく、性的に伝播するわけでもなく、HIV によって引き起こされるわけでもないという反体制派の立場を正統派が公然と抹殺するための完璧な場となるはずであった。そこで彼らは「ダーバン宣言」を作成した。出席していた反体制派を除けば、AIDS 委員会を利用して反体制派に対して確固とした科学的証拠をもって公に対決させ、打倒することを怠った正統派を説教した者を誰一人として思い出すことはできない。以下に、当委員会の主要メンバーが公の場で検討することを望まなかったエビデンスの例をいくつか示す。

HIV が実際に性行為によって伝播されたのであれば、その有病率は他の性感染症の有病率と同程度であるはずである。しかし、図 8.3 に示すように、南アフリカの各州の妊婦では、梅毒の性感染症と HIV 陽性率との間に負の相関が認められる[369,376,377]。ウガンダとタイでも同様の結果が報告されている。梅毒と HIV 陽性率の間には、時間の経過とともに負の相関も認められる[376]。ここでもウガンダとタイで同様の結果が報告されている。

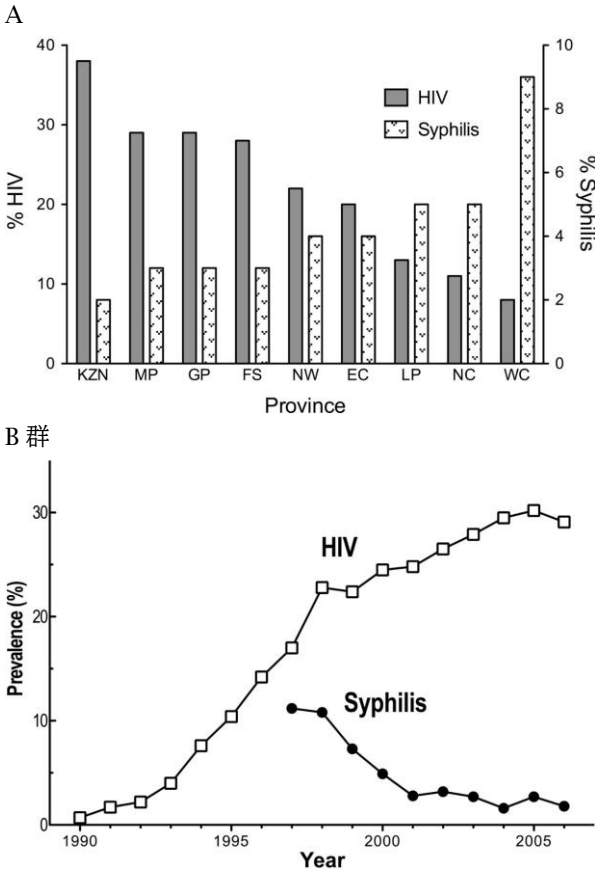


図 8.3 南部における HIV と梅毒の有病率の負の相関

アフリカ[376]。A:2000 年の妊婦健診受診者における HIV と梅毒の州別有病率州:クワズール・ナタール州(KZN)、ムブランガ州(MP)、ハウテン州(GP)、自由州(FS)、北西州(NW)、東ケープ州(EC)、リンボポ州(LP)、北ケープ州(NC)、西ケープ州(WC)。B:南アフリカの産科診療所受診者における HIV および梅毒の全国的な有病率の傾向 4.1997 年以前の梅毒のデータは入手できなかった。

このような経緯に加えて、アフリカでは AIDS が感染性、性感染症、および人口減少をもたらすという科学的証拠が全くないにもかかわらず、CDC,Fauci's NIAID,WHO などは、HIV が AIDS の原因であると主張続けている[374]。

COVID-19 の詐欺は、大規模な AIDS 詐欺である。身長に関係なく、あらゆる批判者は完全に沈黙させられる。COVID-19 に関する政府の定説に疑問を投げかけることをめぐって、家族と友人の間で意見が分かれている。多くの理由により、また生活、職業、キャリアの幅広い領域にわたって、何百万人もの人々が職を失っている。私たちは世界的な全体主義的乗っ取りの真っ只中にあり、今後数カ月で事態はさらに悪化するでしょう。

\*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。

## 9.まとめ及び結論

本書の主な目的は、以下の問題の解決に役立てることであった。

COVID-19 mRNA ワクチンの経験から、将来の mRNA ワクチンの安全についてどのようなことが分かるか？

ここでは、エビデンスを調査した後に学んだことを踏まえて、この疑問に答えよう。

### 9.1 mRNA ワクチンの毒性の重要な機序

COVID-19 に対する mRNA ワクチンで観察された毒性を説明できる可能性のある病原的機序として、少なくとも以下の3つが考えられる：

1. 脂質ナノ粒子の化学的毒性
2. ワクチンによって発現が誘導されるスパイクタンパク質の直接的な毒性
3. スパイクタンパク質に対する免疫応答の破壊的影響。

このうち、以下の理由から、3番目の方法が最も重要であると考えられる。

1. それは第3章で提示した理論的考察から導かれる。
2. 第4章で述べたように、スパイクタンパク質の発現部位付近にみられる強い炎症と免疫細胞、特にリンパ球の浸潤という病理組織学的所見を説明できる。

この機序を支持する第3の考慮事項は、ワクチンの反復注射後に有害事象の発生率と重症度が上昇することであり、これについては第7章で述べている。これに対して、陽イオン脂質の化学的毒性は特異的な免疫系とは無関係であり、したがって注射のたびに同程度の強度になると予想される。

さらに、AstraZeneca 社と Johnson&Johnson 社が製造しているアデノウイルスベースのワクチンは、カチオン性脂質を全く含有していないにもかかわらず、mRNA ワクチンと有害事象のプロファイルがかなり類似している。スパイクタンパク質の直接的毒性は特異抗体によって阻害されるはずである；したがって、その強度は反復注射後に増加するのではなく、減少するはずである。

以上のことから、全体として、mRNA ワクチンにコードされた抗原抗体を発現する細胞に対する免疫を介した攻撃が、主要な病原機序であると結論される。しかし、これは他の2つの有害な機序を軽視すべきであることを意味するものではない。スパイクタンパク質の直接的な影響は、最初の注射後の早期有害事象に十分に寄与する可能性があり、特にウイルスに対する既存の免疫がない患者ではその可能性が高い。以下の理由から、陽イオン性脂質の毒性も無視できない。

1. COVID-19 ワクチンの承認プロセスが機能していなかった時期には、これらの物質に関する安全性試験はほとんど実施されなかったが、実施された基本的な試験では毒性が明確に示唆された(6.1 節参照)。
2. 陽イオン性脂質による活性酸素種(ROS)の誘導(5.3.3 節参照)は DNA 損傷を引き起こす。この損傷は脂質自体が除去された後も残存し、毒性が蓄積することを意味する。
3. 陽イオン性脂質はすべての mRNA ワクチンに必要な成分であるため(5.1.4 節参照)、それらの毒性は、1つの mRNA ワクチンのすべての接種にわたって蓄積するのではなく、すべての mRNA ワクチンのすべての接種にわたって蓄積することになる。



## 9.2 害の免疫学的機序が完全に一般的であること

すでに第 2 章と第 3 章で見てきたように、免疫応答を引き起こすのに必要なのは、何らかの非特異的な炎症性刺激とともに外来抗原が存在することだけである。したがって、毒性の有無にかかわらず、抗原性タンパク質自体の生物学的活性は、この文脈では重要ではない。将来のあらゆる mRNA ワクチンは、標的とする特定の微生物に関連した独自の特異的抗原抗体を産生するよう我々の細胞を誘導する。したがって、このようなワクチンはいずれも、COVID-19 に対するワクチンでみられたのと同程度の免疫学的損傷を引き起こすと予想しなければならない。

## 9.3 GMP への回帰は mRNA ワクチンの毒性を消失させるか？

COVID-19 の mRNA ワクチンに関しては、かなり驚くべき知見として、ワクチンがどれだけ汚染されているかが挙げられる。汚染菌としては、プラスミド DNA や金属粒子などがよく知られている(5.4.1 項参照)。さらに、異なるロット間で報告された有害事象の件数に極めて大きな差が認められたこと(5.4.2 項参照)は、製造基準に著しい一貫性がないことを明確に示している。もし、これらの不純物が除去され、一貫した基準が遵守されれば、mRNA ワクチンの毒性の脅威はなくなるであろうか。

考慮すべき点が 2 つある。第一に、観察された主要な害の機序は、ワクチンが意図したとおりに作用することに起因するということである。すなわち、ワクチンは体内の細胞に抗原の発現を誘導し、抗原に対する免疫応答がそれらの細胞を死滅させる。したがって、死傷者の数を減少させるのではなく、より優れた一貫した製品品質が向上することを期待する必要がある。

第二に考慮すべきことは DNA 汚染である。6.3 節で指摘したように、ワクチンに含まれるプラスミド DNA がもたらすリスクには 2 つの側面がある。第一に、ゲノムに損傷を与え、癌や白血病を引き起こす可能性があること、第二に、抗原の発現が遷延し、それに対する免疫応答の持続期間が延長して重症度が増すことである。したがって、ワクチンからの DNA の効果的な除去が保証されれば、ワクチンの毒性は実際に軽減されるはずである。しかしながら、ワクチン注射後最初の数日間、抗原の発現は主に mRNA 自体によって駆動される可能性が高い。例えば心筋炎、脳卒中、心臓発作(第 7 章参照)のように、重度の有害事象の多くは注射後数日以内に発現する傾向がある。したがって、DNA 汚染を回避したからといって、mRNA ワクチンの毒性が終息したり、従来のワクチンで「許容可能」とみなされるレベルまで減少したりする可能性は低い。

## 9.4 mRNA ワクチンが本質的に危険であるなら、なぜ我々に対して推奨され、強制されるのか？

この時点では、遠回しに言う必要はない。当局の行為を「正直な間違い」と解釈することはもはや不可能である。遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンの背後にある不吉なアジェンダを明確に示す事例があまりにも多く発生している。必要性のない性急な承認、あからさまな脅しと強制、誠実な科学に対する組織的な検閲、多数の死亡または重傷を負ったワクチン被害者に関する真実の隠蔽などは、どれもあまりにも長く続いているため、意図と目的に関して疑念を抱くことはできない。米国の政府と国内および国際的な行政機関は、私たち全員に宣戦布告なしの戦争を仕掛けてい

る。第 8 章で David Rasnick が指摘しているように、この戦争は数十年にわたって続いてきたものであり、今後も継続してエスカレートしていくと予想しなければならない。

### 9.5 我々に何ができるか？

何よりもまず第一に、我々は実際に政府の照準の中にいることを受け入れなければならない。したがって私たちは、彼らの不実で悪意のある指導に頼るのではなく、自分自身と愛する人たちのために注意を払う必要がある。つまり、確立された科学や医学の場の内外を問わず、どこであっても自分で研究を行い、正直な健康アドバイスを求めなければならない。本書を通じて、皆さんがこの旅に一步踏み出すことができたことを願っている。

## あとがき

Catherine Austin Fitts, President, The Solari Report

私は今日、あなたがたに対して天と地とを、証人に立てる。私は、いのちと死、祝福とのろいを、あなたの前に置く。あなたはいのちを選びなさい。

### 申命記 30 章 19 節

Doctors for COVID Ethics による「mRNA ワクチンの毒性(mRNA Vaccine Toxicity)」を読んで学んだことについては、考慮すべき点がいくつかある。

mRNA 技術が人を殺したり傷つけたりすることが確かであり、そのことが COVID-19 ワクチンの製造・販売に携わった人々に知られていたという事実は、貴重な情報である。このような知識をもっていれば、自分自身と愛する人を守る力が得られる。そうすることは、これらの危険を理解して伝えてきた医師、科学者、研究者のネットワークにとって最も重要である。

過去 3 年間にわたって mRNA テクノロジーの致死性を明らかにすることに貢献してきた医師や科学者の多くは、研究を開始した時点で何がみつかるのかをほとんど、あるいは全く予想していなかった。彼らは重要な地位に就いていたか、同じ地位から引退した人々であった。彼らは、確立された組織、すなわち科学的組織、医療組織、科学と医学を支援する学術機関、政府とその規制当局に信頼を置いていた。また彼らは多忙な生活を送っており、腐敗が増大する危険性を理解していながらも、欧米を含む世界中でこうした手段によって大規模な残虐行為が行われる可能性があることに気づいていなかった。しかし、事実を発見した時点で、彼らは向き合うべきことに向き合い、耐え抜いた。

現在では地位や肩書を失った者もいる。彼らは収入と福利厚生を失っている。彼らは無数の時間を無償で働いてきた。彼らはメディアの中傷やデマの標的にされている。根拠のない調査、訴訟、および起訴の対象となっているものもある。医師免許を失った人もいる。家や家族、友人を失った人もいる。中には毒を盛られたり、暗殺されたりした人もいると思われる。そして、彼らの警告に耳を貸さなかった友人や家族が病気になる死亡したときには、誰もが深い悲しみと挫折を経験している。

彼らの犠牲の積み重ねは、あなたへの無償の贈り物であり、あなたが自分自身と愛する人たちを守ることを選択し、他の人たちにも同じことをするよう促すためのものである。私たち一人一人がこの貴重な贈り物を他の人々に渡すことで、私たちは一人一人、一つ一つの家族、そして一つのコミュニティの良好な健康と生活を維持できる可能性を高めることができる。

これは彼らが彼らの成果として期待していたことであり、彼らの科学と医学への貢献の結果として、あなたとあなたの愛する人が生き、あなたの子供たちが健康で生殖能力のある成長を遂げ、将来同じ世代を生み出すことを意味する。

これまでに学んだことは貴重な情報となるかもしれないが、それは便利なことではない。mRNA テクノロジーが人を傷つけ殺すという事実に深い意味がある。誰がこの技術を応用しているかを考えると、mRNA 技術についてだけでなく、日常生活や財政の多くの側面に影響を及ぼすはるかに広範な問題についても、誰を信頼できるかという我々の理解が根本的に変化する。

信頼できる機関のリストから外れるのは、軍隊や健康を規制する機関を含む政府である。医薬品産業はこのリストから外れている。高額な報酬を得て mRNA ワクチンの接種を推進していた多

\*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。

くの医師や病院はリストから外れており、それ以前から有害でしばしば致命的となる COVID-19 の治療を行っていた医師や病院もリストから外れている。あらゆる人々の心を戦争に巻き込み、恐怖をあおって彼らとその子供たちを mRNA の「キルボックス」に押し込めようとしたメディアも、リストから外れている。

また、mRNA テクノロジーが人を殺傷するというのを知っても驚かなかった勇氣ある人々も多くいた。その中には本書の序文の著者であるメアリー・ホランドも含まれていた。メアリーは「Turtles All the Way Down」の共同編集者である。この本は、ワクチン産業を後押しするために用いられた嘘の連鎖についての手ごわいレビューである(初版は 2019 年にヘブライ語で公表された)。Children's Health Defense のメアリーとロバート・ケネディ、Jr.らは長年にわたり、危険な医薬品の猛攻撃、食物システムの荒廃、EMF 放射の増加、その他の形態の環境毒物・毒物から小児を守るために活動してきた。もう一人の勇氣ある人物が David Rasmick 博士である。彼はこの本の中で、mRNA ワクチンを開発し、資金を提供し、供給する規制基盤の多くの側面を操作し、資金を調達するために用いられる HIV/AIDS 関連の嘘に関する章を執筆した。

私もまた、mRNA テクノロジーの意図的な破壊的效果に驚かなかった。米国政府から何兆ドルもの資金が失われ始めた後、私は 2000 年に、米国の退職と社会的セーフティーネットは単純な数式に依存していると米国人に警告することを始めた。数兆ドルの窃盗を許容し続ければ、他の方法で財務帳簿の帳尻を合わせることになる。具体的には、経済的および医療的給付の削減または拡大、退職年齢の延期、意図的な期待余命の短縮、これらの組合せなどが挙げられる。実際、過去 20 年間にわたって講じられてきた様々な政策(Great Poisoning)によって平均余命は着実に短縮してきた。現在、米国の小児の少なくとも 54%が 1 つまたは複数の慢性疾患を有している。私が 2007 年から 2018 年にかけて投資顧問を務めた際には、子供がワクチンによる被害を受けた顧客がいたが、そのような被害が個人的にも経済的にも甚大な影響を及ぼすことを目の当たりにした。

また、明晰な目を持つ科学者のグループには、経済学者の Mark Skidmore 博士も含まれていた。2017 年以来、Dr.Skidmore は米国政府から失われた膨大な数のデータの記録に貢献してきた。さらに、2022 年と 2023 年に公表された COVID-19 と COVID-19 ワクチンの影響に関する調査結果は、COVID-19 ワクチンとそれに関連する義務付けおよび強制措置によってもたらされる極めて高い水準の疾病、障害、死亡を実証する上で有用であった。

mRNA テクノロジーから自身と家族を守るという課題に直面するにつれて、我々を失望させただけでなく、我々の人権と財産権の根本的な変化を含むクーデターを画策している既存勢力から、どのようにして自身と家族を守るのかという多くの疑問にも直面するであろう。

ワシントンにいる私の牧師はいつも「私たちが立ち向かうことができれば、神はそれを正すことができる」と言っていた。「mRNA ワクチンの毒性」を締めくくるにあたり、皆さんが mRNA テクノロジーのリスクとその広範な影響に直面し、その知識を活用してできるだけ多くの人々を守ってくれることを祈る。もしあなたが現在この「殺人機構」で働いているか、この機構に資金を提供しているのであれば、私たちは、あなたが死と貧困をもたらすものから、生命を与え富を築くものへと、時間と支援をシフトされることを祈る。

いのちを選択し、愛する人たちがいのちを選択する手助けをする。私たちの未来はそれにかかっている。

## References

- [1] Moderna Inc.: Moderna 2023 proxy statement. 2023. url: <https://archive.org/details/moderna-proxy-statement-2023>.
- [2] T. Binder: *The Prevailing Corona Nonsense Narrative, Debunked in 10 or 26 Minutes*. 2021. url: <https://doctors4covidethics.org/theprevailing-corona-nonsense-narrative-debunked-in-10-or26-minutes/>.
- [3] L. Yan et al.: Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. *Preprint* (2020). doi: [10.5281/zenodo.4028830](https://doi.org/10.5281/zenodo.4028830).
- [4] L. Yan et al.: SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud. *Preprint* (2020). doi: [10.5281/zenodo.4073131](https://doi.org/10.5281/zenodo.4073131).
- [5] K. Schwab and T. Malleret: *COVID-19: The Great Reset*. Forum Publishing, 2020.
- [6] D. G. Rancourt et al.: *Evaluation of the virulence of SARS-CoV-2 in France, from all-cause mortality 1946-2020*. 2020. url: <https://denisrancourt.ca/entries.php?id=10>.
- [7] R. B. Brown: Public health lessons learned from biases in coronavirus mortality overestimation. *Disaster Med. Public Health Prep.* (2020), 1–24. pmid: [32782048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782048/).
- [8] J. P. A. Ioannidis: Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull. World Health Organ.* (2020), BLT.20.265892. url: [https://www.who.int/bulletin/online\\_first/BLT.20.265892.pdf](https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.20.265892.pdf).
- [9] J. P. A. Ioannidis: Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur. J. Clin. Invest.* 5 (2021), e133554. pmid: [33768536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768536/).
- [10] P. A. McCullough et al.: Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Reviews in cardiovascular medicine* 21 (2020), 517–530. pmid: [33387997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387997/).
- [11] P. E. Marik et al.: A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 35 (2021), 20587384211048026. pmid: [34569339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569339/).
- [12] Anonymous: *WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID19 within clinical trials*. 2021. url: <https://www.who.int/newsroom/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectinonly-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>.

- [13] N. Hanna et al.: Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk. *JAMA pediatrics* (2022). pmid: [36156636](#).
- [14] U.S. National Library of Medicine: *ClinicalTrials.gov*. 2022. url: [ClinicalTrials.gov](#).
- [15] D. M. Knipe and P. M. Howley: *Fields Virology*. Wolters Kluwer, 2013.
- [16] P. J. Delves et al.: *Roitt's Essential Immunology*. Wiley Blackwell, 2017.
- [17] P. Marik: *An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols (A Guide to the Management of COVID-19)*. 2021. url: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93A-Guide-to-the-Management-ofCOVID-19.pdf>.
- [18] S. Bhakdi and J. Tranum-Jensen: Molecular nature of the complement lesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 75 (1978), 5655-5659. pmid: [281714](#).
- [19] J. Tranum-Jensen et al.: Complement lysis: the ultrastructure and orientation of the C5b-9 complex on target sheep erythrocyte membranes. *Scandinavian journal of immunology* 7 (1978), 45-6. pmid: [635472](#).
- [20] K. Karikó et al.: Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23 (2005), 165-75. pmid: [16111635](#).
- [21] T. G. Kimman et al.: Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies. *Journal of clinical microbiology* 25 (1987), 1097-106. pmid: [2954996](#).
- [22] S. Crotty et al.: Cutting edge: long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *J. Immunol.* 171 (2003), 4969-73. pmid: [14607890](#).
- [23] L. Yang et al.: Waning immunity and re-emergence of measles and mumps in the vaccine era. *Curr. Opin. Virol.* 40 (2020), 48-54. pmid: [32634672](#).
- [24] S. Vygen et al.: Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill.* 21 (2016), 30156. pmid: [26987576](#).
- [25] J. Qu et al.: Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin.Infect. Dis.* 71 (2020), 2255-2258. pmid: [32337590](#).
- [26] S. S. Nielsen et al.: SARS-CoV-2 elicits robust adaptive immune responses regardless of disease severity. *EBioMedicine* 68 (2021), 103410. pmid: [34098342](#).
- [27] M. Dugas et al.: Less severe course of COVID-19 is associated with elevated levels of antibodies against seasonal human coronaviruses OC43 and HKU1 (HCoV OC43, HCoV HKU1). *Int. J. Infect. Dis.* 105 (2021), 304-306. pmid: [33636357](#).



- [28] J. Mateus et al.: Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 370 (2020), 89–94. pmid: [32753554](#).
- [29] A. Grifoni et al.: Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 181 (2020), 1489–1501.e15. pmid: [32473127](#).
- [30] C.-T. Tseng et al.: Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 7 (2012), e35421. pmid: [22536382](#).
- [31] C. Y. Yong et al.: Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front. Microbiol.* 10 (2019), 1781. pmid: [31428074](#).
- [32] M. Cloutier et al.: ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection— comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. *Cytokine* 136 (2020), 155256. pmid: [32866898](#).
- [33] W. S. Lee et al.: Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat. Microbiol.* 5 (2020), 1185–1191. pmid: [32908214](#).
- [34] J. A. Tetro: Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes and infection* 22 (2020), 72–73. pmid: [32092539](#).
- [35] H. Ulrich et al.: Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and AntibodyDependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A* 97 (2020), 662–667. pmid: [32506725](#).
- [36] A. B. Schuren et al.: Recent advances in viral evasion of the MHC Class I processing pathway. *Curr. Opin. Immunol.* 40 (2016), 43–50. pmid: [27065088](#).
- [37] Y. Kurono: The mucosal immune system of the upper respiratory tract and recent progress in mucosal vaccines. *Auris nasus larynx* (2021). doi: [10.1016/j.anl.2021.07.003](#).
- [38] J. R. McGhee et al.: The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* 10 (1992), 75–88. pmid: [1539467](#).
- [39] M. H. Kim et al.: Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS One* 14 (2019), e0220196. pmid: [31329652](#).
- [40] L. Meyer-Arndt et al.: Cutting Edge: Serum but Not Mucosal Antibody Responses Are Associated with Pre-Existing SARS-CoV-2 Spike CrossReactive CD4<sup>+</sup> T Cells following BNT162b2 Vaccination in the Elderly. *J. Immunol.* 208 (2022), 1001–1005. pmid: [35121642](#).
- [41] E. Martinuzzi et al.: A Single Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine Induces Airway Immunity in SARS-CoV-2 Naive and recovered COVID-19 subjects. *Clin. Infect. Dis.* (2022). pmid: [35579991](#).

- [42] N. V. V. Chau et al.: *Transmission of SARS-CoV-2 Delta Variant Among Vaccinated Healthcare Workers, Vietnam*. 2021. doi: [10.2139/ssrn.3897733](https://doi.org/10.2139/ssrn.3897733).
- [43] A. Singanayagam et al.: Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect. Dis.* (2021). doi: [10.1016/s1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00648-4).
- [44] H. Wang et al.: Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CoV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* 182 (2020), 713–721.e9. pmid: [32778225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778225/).
- [45] E. Twentyman et al.: Interim Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Novavax COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥18 years—United States, July 2022. *MMWR* 71 (2022), 988–992. doi: [10.15585/mmwr.mm7131a2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7131a2).
- [46] D.-H. Kang et al.: Fulminant Giant Cell Myocarditis following Heterologous Vaccination of ChAdOx1 nCoV-19 and Pfizer-BioNTech COVID-19. *Medicina* 58 (2022). pmid: [35334625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35334625/).
- [47] S. Kazama et al.: Biopsy-Proven Fulminant Myocarditis Requiring Mechanical Circulatory Support Following COVID-19 mRNA Vaccination. *CJC Open* 4 (2022), 501–505. pmid: [35187464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187464/).
- [48] H. Jafari et al.: Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science* 345 (2014), 922–5. pmid: [25146288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146288/).
- [49] P. Guermonprez and S. Amigorena: Pathways for antigen cross presentation. *Springer Semin. Immunopathol.* 26 (2005), 257–71. pmid: [15592842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592842/).
- [50] D. Sengupta et al.: Proteasomal degradation within endocytic organelles mediates antigen cross-presentation. *EMBO J.* 38 (2019), e99266. pmid: [31271236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271236/).
- [51] L. Qin et al.: Evolution of and evolutionary relationships between extant vaccinia virus strains. *J. Virol.* 89 (2015), 1809–24. pmid: [25410873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410873/).
- [52] M. J. Babic: Eczema vaccinatum: a reaction to the smallpox vaccine. A report of a rare but potentially lethal consequence. *Am. J. Nurs.* 107 (2007), 30–1. pmid: [17667384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17667384/).
- [53] S. L. Nuismer et al.: Eradicating infectious disease using weakly transmissible vaccines. *Proc. Biol. Sci.* 283 (2016). pmid: [27798311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798311/).
- [54] A. J. Basinski et al.: Evaluating the promise of recombinant transmissible vaccines. *Vaccine* 36 (2018), 675–682. pmid: [29279283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29279283/).
- [55] C. C. Burns et al.: Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses during a Large Outbreak in Northern Nigeria. *J. Virol.* 87 (2013), 4907–4922. pmid: [23408630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408630/).

- [56] O. Andries et al.: N<sup>1</sup>-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. *J. Control. Release* 217 (2015), 337–344. pmid: [26342664](#).
- [57] N. Pardi et al.: Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J. Exp. Med.* 215 (2018), 1571–1588. pmid: [29739835](#).
- [58] Anonymous: EMA Assessment report: COVID-19 Vaccine Moderna. 2021. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/spikevax-previous-ly-covid-19-vaccine-modernaepar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/spikevax-previous-ly-covid-19-vaccine-modernaepar-public-assessment-report_en.pdf).
- [59] Anonymous: FDA briefing document: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020. url: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
- [60] Anonymous: EMA Assessment report: Comirnaty. 2021. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [61] P. D. Thacker: Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. *BMJ* (2021), n2635. doi: [10.1136/bmj.n2635](https://doi.org/10.1136/bmj.n2635).
- [62] M. Palmer et al.: *On the use of the Pfizer and the Moderna COVID19 mRNA vaccines in children and adolescents*. 2022. url: <https://doctors4covidethics.org/on-the-use-of-the-pfizerand-the-moderna-covid-19-mrna-vaccines-in-children-andadolescents/>.
- [63] A. F. Ogata et al.: Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 74 (2022), 715–718. pmid: [34015087](#).
- [64] S. Bansal et al.: Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J. Immunol.* 207 (2021), 2405–2410. pmid: [34654691](#).
- [65] M. Palmer and S. Bhakdi: *Long-term persistence of the SARS-CoV2 spike protein: evidence and implications*. 2021. url: <https://doctors4covidethics.org/long-term-persistence-of-the-sars-cov-2-spike-protein-evidence-and-implications-2/>.
- [66] K. Röltgen et al.: Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* (2022). pmid: [35148837](#).

- [67] E. Magen et al.: Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines* 10 (2022). pmid: [35891299](#).
- [68] M. A. Bruusgaard-Mouritsen et al.: Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin. Exp. Allerg.* (2021). pmid: [33394522](#).
- [69] L. Klimek et al.: Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* (2021). pmid: [33657648](#).
- [70] A. Troelnikov et al.: Basophil reactivity to BNT162b2 is mediated by PEGylated lipid nanoparticles in PEG allergic patients. *J. Allerg. Clin. Immunol.* (2021). pmid: [33991580](#).
- [71] M. Li et al.: Myocarditis or Pericarditis Following the COVID-19 Vaccination in Adolescents: A Systematic Review. *Vaccines* 10 (2022). pmid: [36016204](#).
- [72] B. Shilhavy: *43,898 Dead, 4,190,493 Injured Following COVID Vaccines in European Database of Adverse Reactions*. 2022. url: <https://healthimpactnews.com/2022/43898-dead-4190493-injured-following-covid-19-vaccines-in-european-database-of-adverse-reactions/>.
- [73] Y. Wang et al.: Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 1 (2004), 304-7. pmid: [16225774](#).
- [74] M. F. Cusick et al.: Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42 (2012), 102-11. pmid: [22095454](#).
- [75] K. T. Coppieters et al.: Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS* 120 (2012), 941-9. pmid: [23051179](#).
- [76] G. Halpert and Y. Shoenfeld: SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun. Rev.* 19 (2020), 102695. pmid: [33130000](#).
- [77] Y. Chen et al.: New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 165 (2022), 386-401. pmid: [34957554](#).
- [78] J. Lyons-Weiler: Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *Journal of translational autoimmunity* 3 (2020), 100051. pmid: [32292901](#).
- [79] D. Kanduc and Y. Shoenfeld: Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol. Res.* 68 (2020), 310-313. pmid: [32946016](#).
- [80] L. E. Muñoz et al.: Autoimmunity and chronic inflammation—two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. *Autoimmun. Rev.* 10 (2010), 38-42. pmid: [20817127](#).

- [81] C. A. Cañas et al.: Patients with relapsing polychondritis and previous cartilage trauma present more autoimmunity phenomena. *Rheumatol. Int.* 32 (2012), 541–3. pmid: [21267573](#).
- [82] F. Tanriverdi et al.: Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur. J. Endocrinol.* 162 (2010), 861–7. pmid: [20176736](#).
- [83] R. W. Frenck et al.: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N. Engl. J. Med.* (2021). pmid: [34043894](#).
- [84] K. Ali et al.: Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N. Engl. J. Med.* (2021). pmid: [34379915](#).
- [85] S. Ndeupen et al.: The mRNA-LNP platform’s lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* 24 (2021), 103479. pmid: [34841223](#).
- [86] F. Bril et al.: Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J. Hepatol.* 75 (2021), 222–224. pmid: [33862041](#).
- [87] P. Caron: Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine* (2022). pmid: [35763241](#).
- [88] M. E. Mingot-Castellano et al.: COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines* 10 (2022). pmid: [35746569](#).
- [89] A. Pujol et al.: Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves’ disease to silent thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.* 45 (2022), 875–882. pmid: [34792795](#).
- [90] A. Català et al.: Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br. J. Dermatol.* (2021). pmid: [34254291](#).
- [91] K. Ajmera et al.: Gastrointestinal Complications of COVID-19 Vaccines. *Cureus* 14 (2022), e24070. pmid: [35573556](#).
- [92] Y.-T. Hung et al.: Haemorrhagic bullous pyoderma gangrenosum following COVID-19 vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2022). pmid: [35398933](#).
- [93] J. Mitchell and Q.-Y. Yue: Appendicitis as a possible safety signal for the COVID-19 vaccines. *Vaccine X* 9 (2021), 100122. pmid: [34746743](#).
- [94] U. Krüger: *COVID vaccination and turbo cancer: pathological evidence*. 2022. url: <https://doctors4covidethics.org/covidvaccination-and-turbo-cancer-pathological-evidence/>.

- [95] Z. Qin et al.: Pre-exposure to mRNA-LNP inhibits adaptive immune responses and alters innate immune fitness in an inheritable fashion. *PLoS Pathog.* 18 (2022), e1010830. pmid: [36054264](#).
- [96] A. V. Letarov et al.: Free SARS-CoV-2 Spike Protein S1 Particles May Play a Role in the Pathogenesis of COVID-19 Infection. *Biochemistry Mosc* 86 (2021), 257–261. pmid: [33838638](#).
- [97] S. Belham: *Histology World*. 2022. url: <http://www.histology-world.com/>.
- [98] T. Iino et al.: Polyarteritis nodosa with aortic dissection: necrotizing vasculitis of the vasa vasorum. *J. Rheumatol.* 19 (1992), 1632–6. pmid: [1361205](#).
- [99] B. M. Voorzaat et al.: Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Presenting with MPO-ANCA Associated Vasculitis and Aortic Dissection. *Case Rep. Med.* 2017 (2017), 8140641. pmid: [28367219](#).
- [100] A. Ramandi et al.: Aortic dissection and Covid-19; a comprehensive systematic review. *Current problems in cardiology* (2022), 101129. pmid: [35139402](#).
- [101] M. A. Tuncer et al.: Causality Association Between COVID-19 Infection and Aortic Dissection. *Anatol. J. Cardiol.* 26 (2022), 338–339. pmid: [35435848](#).
- [102] M. Takahashi et al.: An autopsy case report of aortic dissection complicated with histiolympocytic pericarditis and aortic inflammation after mRNA COVID-19 vaccination. *Leg. Med. Tokyo* 59 (2022), 102154. pmid: [36191411](#).
- [103] K. Chida et al.: Rupture of Vertebral Artery Dissecting Aneurysm after mRNA Anti-COVID-19 Vaccination: A Report of Two Cases. *NMC Case Rep. J.* 9 (2022), 95–100. pmid: [35646499](#).
- [104] K. M. Chue et al.: Spontaneous rare visceral pseudoaneurysm presenting with rupture after COVID-19 vaccination. *ANZ J. Surg.* 92 (2022), 915– 917. pmid: [34480824](#).
- [105] B. H. Kim and M. C. Yoo: Intracranial Hemorrhage Due to Potential Rupture of an Arteriovenous Malformation after BNT162b2 COVID-19 mRNA Vaccination in a Young Korean Woman: Case Report. *Vaccines* 10 (2022). pmid: [35334996](#).
- [106] S. Oshida et al.: Intracranial aneurysm rupture within three days after receiving mRNA anti-COVID-19 vaccination: Three case reports. *Surg. Neurol. Int.* 13 (2022), 117. pmid: [35509565](#).
- [107] R. Takeyama et al.: Intracerebral hemorrhage due to vasculitis following COVID-19 vaccination: a case report. *Acta Neurochir. Wien* 164 (2022), 543–547. pmid: [34783899](#).
- [108] L. Roncati et al.: A Three-Case Series of Thrombotic Deaths in Patients over 50 with Comorbidities Temporally after modRNA COVID-19 Vaccination. *Pathogens* 11 (2022). pmid: [35456110](#).



- [109] Y. N. Aye et al.: Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM* (2021). pmid: [34586408](#).
- [110] J. G. Sung et al.: Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. *Am. J. Cardiol.* 156 (2021), 129-131. pmid: [34364657](#).
- [111] Y. Kawamura et al.: A case of ST segment elevation myocardial infarction within 24 h of a third dose of COVID-19 mRNA vaccine. *Cardiovasc. Revasc. Med.* (2022). pmid: [35718694](#).
- [112] Anonymous: *OpenVAERS COVID Vaccine Data*. 2021. url: <https://www.openvaers.com/covid-data>.
- [113] Z. Kolahchi et al.: Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 439 (2022), 120327. pmid: [35752132](#).
- [114] A. Alhashim et al.: Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) After the First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine without Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (TTS) in a Healthy Woman. *Am. J. Case Rep.* 23 (2022), e934744. pmid: [35136010](#).
- [115] J. Finsterer and S. Nics: Venous sinus thrombosis after the second jab of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. *Brain Hemorrhages* 3 (2022), 36-38. pmid: [34901793](#).
- [116] M. I. A. Qureshi et al.: Venous sinus thrombosis after the first dose of Pfizer BioNTech vaccine. *BMJ Case Rep.* 15 (2022). pmid: [35606039](#).
- [117] L. Dias et al.: Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30 (2021), 105906. pmid: [34111775](#).
- [118] E. Y. Ahn et al.: Pulmonary embolism and inferior vena cava thrombosis in a young male patient after mRNA-1273 (Moderna) immunization: A case report. *Tuberc. Respir. Dis. Seoul* (2022). pmid: [35822319](#).
- [119] R. Scendoni et al.: Multiple sites of thrombosis without thrombocytopenia after a second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 36 (2022), 3946320221128534. pmid: [36123789](#).
- [120] T.-G. Lee et al.: Acute gastric and non-mesenteric colonic infarction following mRNA COVID-19 vaccination. *Asian J. Surg.* 45 (2022), 1469-1470. pmid: [35618584](#).
- [121] H. Suzuki et al.: The pathophysiology of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22 (2011), 1795-803. pmid: [21949093](#).
- [122] S. Nakatani et al.: New-onset kidney biopsy-proven IgA vasculitis after receiving mRNA-1273 COVID-19 vaccine: case report. *CEN Case Rep.* (2022). pmid: [35075622](#).

- [123] K. Sugita et al.: Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep.* (2022). pmid: [35275366](#).
- [124] B. J. DeOre et al.: SARS-CoV-2 Spike Protein Disrupts Blood-Brain Barrier Integrity via RhoA Activation. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 16 (2021), 722–728. pmid: [34687399](#).
- [125] S. Raghavan et al.: SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Degradation of Junctional Proteins That Maintain Endothelial Barrier Integrity. *Frontiers Cardiovasc. Med.* 8 (2021). pmid: [34179146](#).
- [126] H. Jiang and Y.-F. Mei: SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses* 13 (2021), 2056. pmid: [34696485](#).
- [127] R. N. Kostoff et al.: Why are we vaccinating children against COVID-19? *Toxicol. Rep.* 8 (2021), 1665–1684. pmid: [34540594](#).
- [128] J. Rose and P. A. McCullough: A Report on Myocarditis Adverse Events in the U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) in Association with COVID-19 Injectable Biological Products. *Current problems in cardiology* (2021), 101011. url: <https://tinyurl.com/RoseMcCullough-Myocarditis>.
- [129] H. Walach et al.: Experimental Assessment of Carbon Dioxide Content in Inhaled Air With or Without Face Masks in Healthy Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* (2021). pmid: [34190984](#).
- [130] M. Skidmore: The role of social circle COVID-19 illness and vaccination experiences in COVID-19 vaccination decisions: an online survey of the United States population. *BMC Infect. Dis.* 23 (2023), 51. pmid: [36694131](#).
- [131] A. F. Ogata et al.: Ultra-Sensitive Serial Profiling of SARS-CoV-2 Antigens and Antibodies in Plasma to Understand Disease Progression in COVID19 Patients with Severe Disease. *Clin. Chem.* 66 (2020), 1562–1572. pmid: [32897389](#).
- [132] H. Koiwaya et al.: Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose. *Eur. Heart J.* 43 (2022), 1995. pmid: [35178573](#).
- [133] C. Baumeier et al.: Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022), 6940. pmid: [35805941](#).
- [134] R. Ameratunga et al.: First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the PfizerBioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction. *J. Clin. Immunol.* (2022). pmid: [34978002](#).
- [135] A. K. Verma et al.: Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 1332–1334. pmid: [34407340](#).

- [136] S. Choi et al.: Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J. Korean Med. Sci.* 36 (2021), e286. pmid: [34664804](#).
- [137] J. R. Gill et al.: Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in Two Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (2022). pmid: [35157759](#).
- [138] M. Mörz: A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against Covid-19. *Vaccines* 10 (2022), 2022060308. doi: [10.3390/vaccines10101651](#).
- [139] C. So et al.: COVID-19 mRNA vaccine-related interstitial lung disease: Two case reports and literature review. *Respirol. Case Rep.* 10 (2022), e0938. pmid: [35355663](#).
- [140] T. Shimizu et al.: Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: A report of three cases. *Allergol. Int.* 71 (2022), 251-253. pmid: [34772608](#). [141] N. M. Hughes et al.: Radiation Recall Pneumonitis on FDG PET/CT Triggered by COVID-19 Vaccination. *Clin. Nucl. Med.* 47 (2022), e281- e283. pmid: [34739397](#).
- [142] K. Shinada et al.: Radiation recall pneumonitis after COVID-19 vaccination. *Thorac. Cancer* 13 (2022), 144-145. pmid: [34791816](#).
- [143] C. R. Steber et al.: Rapid Development of Clinically Symptomatic Radiation Recall Pneumonitis Immediately Following COVID-19 Vaccination. *Cureus* 13 (2021), e14303. pmid: [33968515](#).
- [144] K. McGovern et al.: Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. *Future Sci. OA* 5 (2019), FSO378. pmid: [31245041](#).
- [145] S. Jarius et al.: MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature. *J. Neurol.* (2022). pmid: [35737110](#).
- [146] G. M. Asioli et al.: Anti-LGI1 encephalitis following COVID-19 vaccination: a case series. *J. Neurol.* (2022). pmid: [35751687](#).
- [147] K. Poli et al.: Multiple Autoimmune Syndromes Including Acute Disseminated Encephalomyelitis, Myasthenia Gravis, and Thyroiditis Following Messenger Ribonucleic Acid-Based COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Front. Neurol.* 13 (2022), 913515. pmid: [35711270](#).
- [148] A. Vogrig et al.: Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 208 (2021), 106839. pmid: [34325334](#).
- [149] J. Werner et al.: New-onset refractory status epilepticus due to autoimmune encephalitis after vaccination against SARS-CoV-2: First case report. *Front. Neurol.* 13 (2022), 946644. pmid: [36051224](#).

- [150] J.-J. Gao et al.: Acute encephalitis after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *Hum. Vaccin. Immunother.* (2022), 2082206. pmid: [35700455](#).
- [151] K. H. Meyer zum Büschenfelde et al.: Hepatitis C virus (HCV) and autoimmune liver diseases. *Arch. Virol. Suppl.* 4 (1992), 201-4. pmid: [1333322](#).
- [152] F. B. Bianchi: Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 18 (1993), 273-5. pmid: [8228118](#).
- [153] A. Jurado et al.: Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens. *J. Hepatol.* 26 (1997), 983-91. pmid: [9186828](#).
- [154] Anonymous: FDA briefing document: Moderna mRNA-1273. 2020. url: <https://www.fda.gov/media/144452/download>.
- [155] L. Martin-Navarro et al.: In situ detection of vaccine mRNA in the cytoplasm of hepatocytes during COVID19 vaccine-related hepatitis. *J. Hepatol.* (2022). pmid: [36116717](#).
- [156] T. Boettler et al.: SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *J. Hepatol.* 77 (2022), 653-659. pmid: [35461912](#).
- [157] E. Vuille-Lessard et al.: Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J. Autoimmun.* 123 (2021), 102710. pmid: [34332438](#).
- [158] H. Shroff et al.: Liver injury following SARS-CoV-2 vaccination: A multicenter case series. *J. Hepatol.* 76 (2022), 211-214. pmid: [34339763](#).
- [159] J. M. Pinazo-Bandera et al.: Acute hepatitis with autoimmune features after COVID-19 vaccine: coincidence or vaccine-induced phenomenon? *Gastroenterol. Rep. Oxf* 10 (2022), goac014. pmid: [35498817](#).
- [160] A. Izagirre et al.: Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination. *J. Autoimmun.* 132 (2022), 102874. pmid: [35985054](#).
- [161] L. Camacho-Domínguez et al.: COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *Journal of translational autoimmunity* 5 (2022), 100140. pmid: [35013724](#).
- [162] F. Fimiano et al.: Autoimmune hepatitis or drug-induced autoimmune hepatitis following Covid-19 vaccination? *Liver Int.* 42 (2022), 1204-1205. pmid: [35230737](#).
- [163] C. Efe et al.: Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome. *Hepatology* (2022). pmid: [35567545](#).
- [164] A. Mahalingham et al.: First report of post-transplant autoimmune hepatitis recurrence following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Transpl. Immunol.* 72 (2022), 101600. pmid: [35390478](#).

- [165] G. S. Zin Tun et al.: Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J. Hepatol.* 76 (2022), 747–749. pmid: [34619252](#).
- [166] F. S. Tan et al.: Acute interstitial nephritis after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 15 (2022). pmid: [35589264](#).
- [167] F. S. Mira et al.: A Case of Acute Interstitial Nephritis After Two Doses of the BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 14 (2021), 421–426. pmid: [34887676](#).
- [168] R. Fenoglio et al.: New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am. J. Nephrol.* 53 (2022), 325–330. pmid: [35354140](#).
- [169] T. Schaubsluger et al.: De novo or recurrent glomerulonephritis and acute tubulointerstitial nephritis after COVID-19 vaccination: A report of six cases from a single center. *Clin. Nephrol.* 97 (2022), 289–297. pmid: [35142282](#).
- [170] A. Anderson et al.: Post-COVID-19 vaccination occurrence of splenic infarction due to arterial thrombosis. *BMJ Case Rep.* 14 (2021). pmid: [34876440](#).
- [171] G. Kroumpouzou et al.: Cutaneous Complications of mRNA and AZD1222 COVID-19 Vaccines: A Worldwide Review. *Microorganisms* 10 (2022). pmid: [35336199](#).
- [172] N. Nishimura et al.: IgA Vasculitis Following COVID-19 Vaccination. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* (2022). pmid: [35253880](#).
- [173] D. Revilla-Nebreda et al.: New-onset acral lesions on hands after administration of mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: clinical images and histopathological study of three cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 35 (2021), e747–e749. pmid: [34310777](#).
- [174] T. Grieco et al.: COVID-19 infection and BNT162b2 vaccine triggering sarcoid-like lesions in the same patient. Response to: Sarcoid-like reaction in a patient recovering from COVID-19 pneumonia. *JAAD case reports* 23 (2022), 162–163. pmid: [35079616](#).
- [175] S. Chopra et al.: Cutaneous skin manifestation following messenger RNA Moderna SARS-CoV-2 vaccine with dermal hypersensitivity reaction histopathology. *JAAD case reports* 16 (2021), 24–25. pmid: [34414254](#).
- [176] V. Larson et al.: Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J. Cutan. Pathol.* 49 (2021), 34–41. pmid: [34292611](#).
- [177] M. N. Alrashdi et al.: Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 41 (2022), 1577–1582. pmid: [35175446](#).

- [178] A. Kreuter et al.: Induction and exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following mRNA-based or adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Exp. Dermatol.* 47 (2022), 161–163. pmid: [34291477](#).
- [179] I. Sagy et al.: New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series and literature review. *Rheumatol. Int.* 42 (2022), 2261–2266. pmid: [36098769](#).
- [180] Y. J. Chee et al.: SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Graves' Disease: A Report of 12 Cases and Review of the Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 107 (2022), e2324–e2330. pmid: [35235663](#).
- [181] V. Francia et al.: The Biomolecular Corona of Lipid Nanoparticles for Gene Therapy. *Bioconjug. Chem.* 31 (2020), 2046–2059. pmid: [32786370](#).
- [182] C. H. Kao et al.: Visualization of the transport pathways of low density lipoproteins across the endothelial cells in the branched regions of rat arteries. *Atherosclerosis* 116 (1995), 27–41. pmid: [7488331](#).
- [183] I. Snelling-Havinga et al.: Immunoelectron microscopic visualization of the transcytosis of low density lipoproteins in perfused rat arteries. *Eur. J. Cell Biol.* 48 (1989), 27–36. pmid: [2743992](#).
- [184] E. Vasile et al.: Visualization of the binding, endocytosis, and transcytosis of low-density lipoprotein in the arterial endothelium in situ. *J. Cell Biol.* 96 (1983), 1677–89. pmid: [6853599](#).
- [185] K. Kucharz et al.: Post-capillary venules are the key locus for transcytosis-mediated brain delivery of therapeutic nanoparticles. *Nat. Commun.* 12 (2021), 4121. pmid: [34226541](#).
- [186] N. Hartl et al.: From adsorption to covalent bonding: Apolipoprotein E functionalization of polymeric nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier. *Adv. Ther. Wein* 4 (2021). pmid: [33542947](#).
- [187] B. Obermeier et al.: Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat. Med.* 19 (2013), 1584–96. pmid: [24309662](#).
- [188] N. R. Saunders et al.: The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Front. Neurosci.* 8 (2014), 404. pmid: [25565938](#).
- [189] M. Schlich et al.: Cytosolic delivery of nucleic acids: The case of ionizable lipid nanoparticles. *Bioeng. Transl. Med.* 6 (2021), e10213. pmid: [33786376](#).
- [190] B. M. Bruininks et al.: A molecular view on the escape of lipoplexed DNA from the endosome. *Elife* 9 (2020). pmid: [32297853](#).
- [191] Anonymous: SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 [Summary statement of the pharmacokinetic study] (Japanese). 2020. url: [https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_I100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf).



- [192] Anonymous: *SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Summary statement of the pharmacokinetic study [English translation]*. 2020. url: <https://archive.org/details/pfizer-confidentialtranslated>.
- [193] Anonymous: *Nonclinical Evaluation Report BNT162b2 [mRNA] COVID19 vaccine (COMIRNATY™)*. 2021. url: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>.
- [194] T. P. Buzhdygan et al.: The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 146 (2020), 105131. pmid: 33053430.
- [195] D. Petrovszki et al.: Penetration of the SARS-CoV-2 Spike Protein across the Blood-Brain Barrier, as Revealed by a Combination of a Human Cell Culture Model System and Optical Biosensing. *Biomedicines* 10 (2022). pmid: 35052867.
- [196] T. E. Fertig et al.: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. *Biomedicines* 10 (2022), 1538. pmid: 35884842.
- [197] J. A. S. Castruita et al.: SARS-CoV-2 spike RNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. *APMIS* 131 (2023), 128-132. pmid: 36647776.
- [198] P. Rzymiski and A. Fal: To aspirate or not to aspirate? Considerations for the COVID-19 vaccines. *Pharmacol. Rep.* (2022). pmid: 35320581.
- [199] B. Workman: Safe injection techniques. *Nurs. Stand.* 13 (1999), 47-53; quiz 54. pmid: 10497490.
- [200] M. R. Weir: Intravascular injuries from intramuscular penicillin. *Clin. Pediatr. Phila* 27 (1988), 85-90. pmid: 3276426.
- [201] T. Middleton et al.: Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. *Eur. J. Endocrinol.* 172 (2015), 511-7. pmid: 25637074.
- [202] C. Li et al.: Intravenous injection of COVID-19 mRNA vaccine can induce acute myopericarditis in mouse model. *Clin. Infect. Dis.* (2021). pmid: 34406358.
- [203] C. Lubich et al.: The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? *Pharm. Res.* 33 (2016), 2239-49. pmid: 27271335.
- [204] P. Sellaturay et al.: Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J. Allerg. Clin. Immunol.* 9 (2021), 670-675. pmid: 33011299.
- [205] G. T. Kozma et al.: Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nanobiopharmaceuticals. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 154-155 (2020), 163-175. pmid: 32745496.

- [206] T. L. Cheng et al.: Accelerated clearance of polyethylene glycol-modified proteins by anti-polyethylene glycol IgM. *Bioconjug. Chem.* 10 (1999), 520-8. pmid: [10346886](#).
- [207] C. Loney et al.: Cationic lipids activate intracellular signaling pathways. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012), 1749-58. pmid: [22634161](#).
- [208] D. Christensen et al.: Cationic liposomes as vaccine adjuvants. *Expert review of vaccines* 10 (2011), 513-21. pmid: [21506648](#).
- [209] M.-G. Alameh et al.: Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity* 54 (2021), 2877-2892.e7. pmid: [34852217](#).
- [210] J. Jarczак et al.: Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum. Immunol.* 74 (2013), 1069-1079. pmid: [23756165](#).
- [211] F. Milletti: Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. *Drug Discov. Today* 17 (2012), 850-60. pmid: [22465171](#).
- [212] S. Rajagopal et al.: Eight gram-negative bacteria are 10,000 times more sensitive to cationic detergents than to anionic detergents. *Can. J. Microbiol.* 49 (2003), 775-9. pmid: [15162202](#).
- [213] J. Yu et al.: Integrative proteomics and metabolomics analysis reveals the toxicity of cationic liposomes to human normal hepatocyte cell line L02. *Molecular omics* 14 (2018), 362-372. pmid: [30247494](#).
- [214] C. C. Winterbourn: Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat. Chem. Biol.* 4 (2008), 278-86. pmid: [18421291](#).
- [215] W. L. Nyhan: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol. Genet. Metab.* 86 (2005), 25-33. pmid: [16176880](#).
- [216] M. C. Filion and N. C. Phillips: Toxicity and immunomodulatory activity of liposomal vectors formulated with cationic lipids toward immune effector cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1329 (1997), 345-56. pmid: [9371426](#).
- [217] G. A. Hazelton and C. A. Lang: Glutathione contents of tissues in the aging mouse. *Biochem. J.* 188 (1980), 25-30. pmid: [7406884](#).
- [218] I. Urits et al.: A Review of Patisiran (ONPATRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol. Ther.* 9 (2020), 301-315. pmid: [32785879](#).
- [219] D. Adams et al.: Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 20 (2021), 49-59. pmid: [33212063](#).
- [220] H. Lin et al.: Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener. Dis. Manag.* 10 (2020), 289-300. pmid: [32519928](#).
- [221] J. F. Apgar et al.: Quantitative Systems Pharmacology Model of hUGT1A1modRNA Encoding for the UGT1A1 Enzyme to Treat Crigler-

- Najjar Syndrome Type 1. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 7 (2018), 404– 412. pmid: [29637732](#).
- [222] D. Garde: *Lavishly funded Moderna hits safety problems in bold bid to revolutionize medicine*. 2017. url: <https://www.statnews.com/2017/01/10/moderna-trouble-mrna/>.
- [223] W. Webb: *Moderna's "Hail Mary"*. 2021. url: <https://unlimitedhangout.com/modernas-hail-mary/>.
- [224] Anonymous: *Investigation of metallic contaminations found in vector and mRNA-based COVID-19-“vaccines”: Preliminary Results*. 2022. url: <https://doctors4covidethics.org/investigation-of-metallic-contaminations-found-in-vector-and-mrna-based-covid-19-vaccines-preliminary-results/>.
- [225] K. McKernan et al.: Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. 2023. doi: [0.31219/osf.io/b9t7m](https://doi.org/10.31219/osf.io/b9t7m).
- [226] M. Schmeling et al.: Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Eur. J. Clin. Invest.* (2023), e13998. pmid: [36997290](#).
- [227] A. Stewart et al.: Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 271 (1956), 447. pmid: [13358242](#).
- [228] A. Stewart and G. W. Kneale: Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. *Lancet* 1 (1970), 1185–8. pmid: [4192374](#).
- [229] E. B. Harvey et al.: Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N. Engl. J. Med.* 312 (1985), 541–5. pmid: [3969117](#).
- [230] R. Wakeford: Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat. Prot. Dosimetry* 132 (2008), 166–74. pmid: [18922822](#).
- [231] Y. Suzuki et al.: The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio). *Mutagenesis* 4 (1989), 420–4. pmid: [2516221](#).
- [232] J. A. Heddle et al.: The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 123 (1983), 61–118. pmid: [6888413](#).
- [233] S. Sommer et al.: Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020). pmid: [32102335](#).
- [234] C. T. Inglut et al.: Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. *Nanomaterials* 10 (2020). pmid: [31978968](#).
- [235] D. Baltimore: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 226 (1970), 1209–11. pmid: [4316300](#).

- [236] S. Spiegelman et al.: Characterization of the products of RNA-directed DNA polymerases in oncogenic RNA viruses. *Nature* 227 (1970), 563–7. pmid: [4317039](#).
- [237] Y. Sakaki et al.: The LINE-1 family of primates may encode a reverse transcriptase-like protein. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 51 Pt 1 (1986), 465–9. pmid: [2438081](#).
- [238] P. Klenerman et al.: A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature* 390 (1997), 298–301. pmid: [9384383](#).
- [239] M. B. Geuking et al.: Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science* 323 (2009), 393–6. pmid: [19150848](#).
- [240] C. Esnault et al.: Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. *Nat. Genet.* 24 (2000), 363–7. pmid: [10742098](#).
- [241] R. Cordaux and M. A. Batzer: The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature reviews. Genetics* 10 (2009), 691–703. pmid: [19763152](#).
- [242] W. Ding et al.: L1 elements, processed pseudogenes and retrogenes in mammalian genomes. *IUBMB Life* 58 (2006), 677–85. pmid: [17424906](#).
- [243] I. Ovchinnikov et al.: Genomic characterization of recent human LINE-1 insertions: evidence supporting random insertion. *Genome Res.* 11 (2001), 2050–8. pmid: [11731495](#).
- [244] C. R. Beck et al.: LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 12 (2011), 187–215. pmid: [21801021](#).
- [245] J. R. Kemp and M. S. Longworth: Crossing the LINE Toward Genomic Instability: LINE-1 Retrotransposition in Cancer. *Front. Chem.* 3 (2015), 68. pmid: [26734601](#).
- [246] S. Kubo et al.: L1 retrotransposition in nondividing and primary human somatic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (2006), 8036–41. pmid: [16698926](#).
- [247] I. Georgiou et al.: Retrotransposon RNA expression and evidence for retrotransposition events in human oocytes. *Hum. Mol. Genet.* 18 (2009), 1221–8. pmid: [19147684](#).
- [248] V. A. Belyi et al.: Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog.* 6 (2010), e1001030. pmid: [20686665](#).
- [249] M. Horie et al.: Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463 (2010), 84–7. pmid: [20054395](#).
- [250] M. Horie and K. Tomonaga: Non-retroviral fossils in vertebrate genomes. *Viruses* 3 (2011), 1836–48. pmid: [22069518](#).
- [251] A. Katzourakis and R. J. Gifford: Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 6 (2010), e1001191. pmid: [21124940](#).

- [252] S. Chiba et al.: Widespread endogenization of genome sequences of non-retroviral RNA viruses into plant genomes. *PLoS Pathog.* 7 (2011), e1002146. pmid: [21779172](#).
- [253] E. V. Koonin: Taming of the shrewd: novel eukaryotic genes from RNA viruses. *BMC Biol.* 8 (2010), 2. pmid: [20067611](#).
- [254] H. Liu et al.: Widespread horizontal gene transfer from double-stranded RNA viruses to eukaryotic nuclear genomes. *J. Virol.* 84 (2010), 11876–87. pmid: [20810725](#).
- [255] O. Dhellin et al.: Functional differences between the human LINE retrotransposon and retroviral reverse transcriptases for in vivo mRNA reverse transcription. *EMBO J.* 16 (1997), 6590–602. pmid: [9351839](#).
- [256] L. Zhang et al.: Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118 (2021). pmid: [33958444](#).
- [257] M. Aldén et al.: Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Curr. Issues Mol. Biol.* 44 (2022), 1115–1126. pmid: [35723296](#).
- [258] D. C. Hancks and H. H. Kazazian: Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 22 (2012), 191–203. pmid: [22406018](#).
- [259] M. Palmer and J. Gilthorpe: *COVID-19 mRNA vaccines contain excessive quantities of bacterial DNA: evidence and implications*. 2023. url: <https://doctors4covidethics.org/covid-19-mrna-vaccinescontain-excessive-quantities-of-bacterial-dna-evidenceand-implications/>.
- [260] P. J. Southern and P. Berg: Transformation of mammalian cells to antibiotic resistance with a bacterial gene under control of the SV40 early region promoter. *J. Mol. Appl. Genet.* 1 (1982), 327–41. pmid: [6286831](#).
- [261] H. Heller et al.: Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid, or bacteriophage lambda) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92 (1995), 5515–9. pmid: [7777540](#).
- [262] Z. Wang et al.: Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther.* 11 (2004), 711–21. pmid: [14724672](#).
- [263] N. Van de Water et al.: A 20.7 kb deletion within the factor VIII gene associated with LINE-1 element insertion. *Thromb. Haemost.* 79 (1998), 938–42. pmid: [9609225](#).

- [264] K. Müller et al.: Foreign DNA integration. Genome-wide perturbations of methylation and transcription in the recipient genomes. *J. Biol. Chem.* 276 (2001), 14271–8. pmid: [11278495](#).
- [265] F. J. T. Staal et al.: Sola dosis facit venenum. Leukemia in gene therapy trials: a question of vectors, inserts and dosage? *Leukemia* 22 (2008), 1849–1852. pmid: [18769449](#).
- [266] S. Hacein-Bey-Abina et al.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J. Clin. Invest.* 118 (2008), 3132–42. pmid: [18688285](#).
- [267] R. Sipehia and G. Martucci: High-efficiency transformation of human endothelial cells by Apo E-mediated transfection with plasmid DNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 214 (1995), 206–11. pmid: [7669041](#).
- [268] M. Takahashi et al.: Transformation of MC3T3-E1 cells following stress and transfection with pSV2neo plasmid. *Anticancer Res.* 22 (2002), 585–98. pmid: [12014626](#).
- [269] C. H. Miao et al.: Long-term and therapeutic-level hepatic gene expression of human factor IX after naked plasmid transfer in vivo. *Mol. Ther.* 3 (2001), 947–57. pmid: [11407909](#).
- [270] X. Ye et al.: Complete and sustained phenotypic correction of hemophilia B in mice following hepatic gene transfer of a high-expressing human factor IX plasmid. *J. Thromb. Haemost.* 1 (2003), 103–11. pmid: [12871546](#).
- [271] A. Ehrhardt et al.: Episomal persistence of recombinant adenoviral vector genomes during the cell cycle in vivo. *J. Virol.* 77 (2003), 7689–95. pmid: [12805471](#).
- [272] Y. Q. Li et al.: [The function of T7 promoter as cis-acting elements for polymerase II in eukaryotic cell]. *Yi Chuan Xue Bao* 27 (2000), 455–61. pmid: [10979193](#).
- [273] A. C. on Immunization Practices: *ACIP Evidence to Recommendations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine*. 2021. url: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-pfizerbiontech-etr.html>.
- [274] E. Mathieu et al.: A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat. Hum. Behav.* 5 (2021), 947–953. pmid: [33972767](#).
- [275] H. Cheng et al.: Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. *Vaccines* 9 (2021). pmid: [34206032](#).
- [276] H. Kouhpayeh and H. Ansari: Adverse events following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 109 (2022), 108906. pmid: [35671640](#).
- [277] J. Fraiman et al.: Serious Adverse Events of Special Interest Following mRNA Vaccination in Randomized Trials. *SSRN* (2022). url: <https://ssrn.com/abstract=4125239>.



- [278] Food and D. Administration: *Emergency Use Authorization for PfizerBioNTech COVID-19 Vaccine Review Memo*. 2020. url: <https://www.fda.gov/media/144416/download>.
- [279] H.-L. Wong et al.: Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. *Vaccine* 41 (2023), 532–539. pmid: 36496287.
- [280] N. V. Center: *Search the VAERS Database*. 2023. url: <https://medalerts.org/vaersdb/index.php>.
- [281] E. Romero et al.: Safety of mRNA Vaccines Administered During the First Twenty-Four Months of the International COVID-19 Vaccination Program. *IJVTPr* 3 (2023), 891–910. doi: 10.56098/ijvtpr.v3i1.70.
- [282] D. Montano: Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. *Frontiers in public health* 9 (2022), 756633. pmid: 35186864.
- [283] N. Barda et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 1078–1090. pmid: 34432976.
- [284] J. Montgomery et al.: Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 6 (2021), 1202–1206. pmid: 34185045.
- [285] K. Jablonowski and B. S. Hooker: Delayed Vigilance: A comment on myocarditis in association with the COVID-19 injections. *IJVTPr* 2 (2022). doi: 10.56098/ijvtpr.v2i2.61.
- [286] Food and D. Administration: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. 2021. url: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizerbiontech-covid-19-vaccine-emergency-use>.
- [287] C. for Disease Control: *CDC Director Statement on Pfizer's Use of COVID19 Vaccine in Adolescents Age 12 and Older*. 2021. url: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0512-advisory-committeesigning.html>.
- [288] C. for Disease Control: Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. 2021. url: <https://web.archive.org/web/20210623132215/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>.
- [289] M. E. Oster et al.: Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA* 327 (2022), 331–340. pmid: 35076665.

- [290] M. Li et al.: Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 Vaccination: Inequalities in Age and Vaccine Types. *J. Pers. Med.* 11 (2021). pmid: [34834458](#).
- [291] W. Straus et al.: Analysis of Myocarditis Among 252 Million mRNA-1273 Recipients Worldwide. *Clin. Infect. Dis.* 76 (2023), e544-e552. pmid: [35666513](#).
- [292] G. Witberg et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 2132-2139. pmid: [34614329](#).
- [293] A. Krug et al.: BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 52 (2022), e13759. pmid: [35156705](#).
- [294] G. T. Chua et al.: Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. *Clin. Infect. Dis.* 75 (2022), 673-681. pmid: [34849657](#).
- [295] M. S. Kim et al.: Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *J. Med. Virol.* 94 (2022), 1085-1095. pmid: [34709664](#).
- [296] C. L. F. Sun et al.: Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave. *Sci. Rep.* 12 (2022), 6978. pmid: [35484304](#).
- [297] Ø. Karlstad et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 7 (2022), 600-612. pmid: [35442390](#).
- [298] D. Mevorach et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 2140-2149. pmid: [34614328](#).
- [299] F. T. T. Lai et al.: Adverse events of special interest following the use of BNT162b2 in adolescents: a population-based retrospective cohort study. *Emerg. Microbes Infect.* 11 (2022), 885-893. pmid: [35254219](#).
- [300] F. T. T. Lai et al.: Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine : A Case-Control Study. *Ann. Intern. Med.* 175 (2022), 362-370. pmid: [35073155](#).
- [301] K. Goddard et al.: Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Vaccine* 40 (2022), 5153-5159. pmid: [35902278](#).
- [302] A. Simone et al.: Acute myocarditis following a third dose of COVID-19 mRNA vaccination in adults. *Int. J. Cardiol.* 365 (2022), 41-43. pmid: [35870635](#).
- [303] M. Massari et al.: Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in

- persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med.* 19 (2022), e1004056. pmid: [35900992](#).
- [304] M. Patone et al.: Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 146 (2022), 743–754. pmid: [35993236](#).
- [305] stuff: *Myocarditis*. 2022. url: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22129-myocarditis>.
- [306] O. Tuvali et al.: The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J. Clin. Med.* 11 (2022). pmid: [35456309](#).
- [307] T. M. Tu et al.: Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. *JAMA network open* 5 (2022), e222940. pmid: [35297971](#).
- [308] J. Hippisley-Cox et al.: Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: selfcontrolled case series study. *BMJ* 374 (2021), n1931. pmid: [34446426](#).
- [309] J. D. Berild et al.: Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and MRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries. *JAMA network open* 5 (2022), e2217375. pmid: [35699955](#).
- [310] S. Dutta et al.: Analysis of Neurological Adverse Events Reported in VigiBase From COVID-19 Vaccines. *Cureus* 14 (2022), e21376. pmid: [35198288](#).
- [311] R. Hosseini and N. Askari: A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. *Eur. J. Med. Res.* 28 (2023), 102. pmid: [36841774](#).
- [312] M. Patone et al.: Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 27 (2021), 2144–2153. pmid: [34697502](#).
- [313] K. Sato et al.: Facial nerve palsy following the administration of COVID19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int. J. Infect. Dis.* 111 (2021), 310–312. pmid: [34492394](#).
- [314] R. Shibli et al.: Association between vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and Bell's palsy: a population-based study. *The Lancet regional health. Europe* 11 (2021), 100236. pmid: [34751262](#).
- [315] Anonymous: *Prednisone*. 2023. url: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/prednisone>.
- [316] E. Y. F. Wan et al.: Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination With BNT162b2 Increased Risk of Bell's Palsy: A

- Nested Case-Control and Self-Controlled Case Series Study. *Clin. Infect. Dis.* 76 (2023), e291–e298. pmid: [35675702](#).
- [317] Y.-H. Lai et al.: Peripheral Nervous System Adverse Events after the Administration of mRNA Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large-Scale Studies. *Vaccines* 10 (2022). pmid: [36560584](#).
- [318] Y. Yanir et al.: Association Between the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine and the Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 148 (2022), 299–306. pmid: [35201275](#).
- [319] M. Hertel et al.: Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36 (2022), 1342–1348. pmid: [35470920](#).
- [320] E. Y. F. Wan et al.: Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A selfcontrolled case series and nested case-control study. *Lancet Reg. Health West. Pac.* 21 (2022), 100393. pmid: [35128500](#).
- [321] F. P. Polack et al.: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383 (2020), 2603–2615. doi: [10.1056/nejmoa2034577](#).
- [322] L. R. Baden et al.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 384 (2021), 403–416. pmid: [33378609](#).
- [323] To Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older. 2022. url: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594>.
- [324] M. Demasi: *Whatever happened to Pfizer's covid vaccine trial in pregnant women?* 2023. url: <https://maryannedemasi.substack.com/p/exclusive-whatever-happened-to-pfizers>.
- [325] P. Inc.: *Comirnaty package insert*. 2022. url: <https://www.fda.gov/media/154834/download>.
- [326] M. Inc.: *Spikevax package insert*. 2022. url: <https://www.fda.gov/media/155675/download>.
- [327] C. for Disease Control: *Covid-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding*. 2022. url: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.
- [328] U. Government: *Coronavirus vaccine—summary of Yellow Card reporting*. 2023. url: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine>

[adversereactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-cardreporting.](#)

- [329] J. A. Thorp et al.: COVID-19 Vaccines: The Impact on Pregnancy Outcomes and Menstrual Function. *J. Am. Phys. Surg.* 28 (0), 28–34.
- [330] VAERS interface at CDC WONDER: Data as of April 7, 2023, retrieved using search terms “Infertility” and “Spontaneous Abortion” for “COVID19 Vaccine” and “All Vaccine Products” in “All Territories.” 2023. url: <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>.
- [331] A. Mascolo et al.: Maternal, fetal and neonatal outcomes among pregnant women receiving COVID-19 vaccination: The preg-co-vax study. *Front. Immunol.* 13 (2022), 965171. pmid: [36263025](#).
- [332] K. M. N. Lee et al.: Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. *Sci. Adv.* 8 (2022). doi: [10.1126/sciadv.abm7201](https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7201).
- [333] T. Parotto et al.: COVID-19 and the surge in Decidual Cast Shedding. *The Gazette of Medical Sciences* 3 (2022), 107–117. doi: [10.46766/theGms.pubheal.22041401](https://doi.org/10.46766/theGms.pubheal.22041401).
- [334] M. DeSilva et al.: Evaluation of Acute Adverse Events after Covid-19 Vaccination during Pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 387 (2022), 187–189. pmid: [35731916](#).
- [335] M. Sadarangani et al.: Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 22 (2022), 1553–1564. pmid: [35964614](#).
- [336] A. Dick et al.: Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancyobstetric outcomes from a large cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 22 (2022), 166. pmid: [35227233](#).
- [337] A. Dick et al.: Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 4 (2022), 100637. pmid: [35398583](#).
- [338] I. Gat et al.: Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Andrology* (2022). pmid: [35713410](#).
- [339] C. for Disease Control: Ensuring COVID-19 Vaccine Safety in the US. 2022. url: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety.html>.
- [340] P. Duesberg: *Infectious AIDS: Have We Been Misled?* North Atlantic Books, 1995. url: <https://www.duesberg.com/books/pdbinfaids.html>.
- [341] P. Duesberg: *Inventing the AIDS Virus*. Regnery Publishing, 1996. url: [https://www.researchgate.net/publication/261948355\\_Inventing\\_the\\_AIDS\\_Virus](https://www.researchgate.net/publication/261948355_Inventing_the_AIDS_Virus).

- [342] D. Rasnick: Constant 1 million HIV+ in the USA 1986-2019. 2019. url: <http://www.davidrasnick.com/aids/constant-one-millionhiv.html>.
- [343] D. J. DeNoon: 50,000 New HIV Infections Each Year in U.S. 2011. url: <https://www.webmd.com/hiv-aids/news/20110803/50000-newhiv-infections-each-year-in-us>.
- [344] J. Prejean et al.: Estimated HIV incidence in the United States, 2006-2009. *PLoS One* 6 (2011), e17502. pmid: 21826193.
- [345] Anonymous: A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR* 31 (1982), 305-7. pmid: 6811844.
- [346] I. Young: The Poppers Story: the Rise and Fall and Rise of the 'Gay Drug'. 1995. url: <https://duesberg.com/articles/iypoppers.html>.
- [347] J. Lauritsen: *The AIDS war: propaganda, profiteering and genocide from the medical-industrial complex*. Asklepios, New York, 1993. url: <http://www.paganpressbooks.com/jp1/TAW-1.PDF>.
- [348] M. Chappelle: Book Review of "The AIDS War; Propaganda, profiteering, and genocide from the medical industrial complex" by John Lauritsen. *Bloomsbury Review* (1994). url: <https://www.paganpressbooks.com/TAWREV1.HTM>.
- [349] Anonymous: *HIV/AIDS Surveillance Report: U.S. HIV and AIDS cases reported through December 1997*. 1997. url: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hivsurveillance-report-1997-vol-9-2.pdf>.
- [350] D. Rasnick: *Is AIDS or even HIV Sexually Transmitted? Debate in the BMJ & JAIDS 2001-2004*. 2005. url: <https://archive.org/details/rasnick-2005>.
- [351] M. Guliyev et al.: Human endogenous retrovirus-H insertion screening. *Mol. Med. Rep.* 7 (2013), 1305-9. pmid: 23358623.
- [352] N. S. Padian et al.: Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. *Am. J. Epidemiol.* 146 (1997), 350-7. pmid: 9270414.
- [353] D. Gisselquist et al.: HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. *Int. J. STD AIDS* 13 (2002), 657-66. pmid: 12396534.
- [354] J. A. Jacquez et al.: Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1988 7 (1994), 1169-84. pmid: 7932084.
- [355] R. Root-Bernstein: *Rethinking AIDS: the tragic cost of premature consensus*. The Free Press/Macmillan, 1993. url: <http://www.duesberg.com/subject/rbbrethink.html>.



- [356] H. Miller et al.: *AIDS: The Second Decade*. National Academies Press (US), 1990. pmid: [25144007](#).
- [357] S. Barton et al.: HTLV-III antibody in prostitutes. *Lancet* 326 (1985), 1424. pmid: [2867414](#).
- [358] S. Day et al.: Prostitute women and public health. *BMJ* 297 (1988), 1585. pmid: [3147086](#).
- [359] K. C. Hyams et al.: HIV infection in a non-drug abusing prostitute population. *Scand J Infect Dis* 21 (1989), 353-4. pmid: [2756346](#).
- [360] W. Kopp and E. Dangel-Erlach: [HTLV-III monitoring in prostitutes in Vienna]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 98 (1986), 695-8. pmid: [3466478](#).
- [361] R. Lüthy et al.: Prevalence of HIV antibodies among prostitutes in Zürich, Switzerland. *Klin. Wochenschr.* 65 (1987), 287-8. pmid: [3495694](#).
- [362] E. Burkett: *Is HIV guilty?* 1990. url: <https://archive.org/details/burkett-1990>.
- [363] N. Hodgkinson: *AIDS: can we be positive?* 1992. url: <https://archive.org/details/hodgkinson-1992>.
- [364] P. Pradhan et al.: Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. *bioRxiv* (2020). doi: [10.1101/2020.01.30.927871](https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927871).
- [365] C. McGovern: *Nobel Prize winner: Mass COVID vaccination an 'unacceptable mistake'*. 2021. url: <https://www.lifesitenews.com/news/nobel-prize-winner-mass-covid-vaccination-anunacceptable-mistake-that-is-creating-the-variants/>.
- [366] C. Kline: *Department of Health & Human Services / Media Alert*. 1987. url: <http://www.duesberg.com/about/hhsalert.html>.
- [367] P. H. Duesberg: Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality. *Cancer Res.* 47 (1987), 1199-220. pmid: [3028606](#).
- [368] Anonymous: *WHO Workshop on AIDS in Central Africa; Bangui, Central African Republic 22 To 25 October 1985*. 1985. url: <https://archive.org/details/who-1985>.
- [369] D. Rasnick and C. Fiala: *But—what about Africa?* 2003. url: <https://www.altheal.org/statistics/africar&f.htm>.
- [370] D. Rasnick and C. Fiala: *But—what about Africa? Update (2006)*. 2006. url: <https://archive.org/details/rasnick-2006>.
- [371] Anonymous: *Uganda Population and Housing Census 2002*. 2002. url: <https://www.parliament.go.ug/cmis/browser?id=73df60ae3c3b-459c-a315-292c4f9d600b%3B1.0>.
- [372] Anonymous: *Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 2001. Part I. Wkly Epidemiol Rec* 76 (2001), 381-6. pmid: [11775288](#).
- [373] Anonymous: *Presidential AIDS Advisory Panel Report*. 2001. url: <https://archive.org/details/presidential-2001>.

- [374] P. H. Duesberg et al.: AIDS since 1984: no evidence for a new, viral epidemic—not even in Africa. *Ital. J. Anat. Embryol.* 116 (2011), 73–92. pmid: [22303636](#).
- [375] Anonymous: The Durban Declaration. *Nature* 406 (2000), 15–6. pmid: [10894520](#).
- [376] S. Mhlongo et al.: HIV a sexually transmitted disease? An analysis of the latest antenatal screening for HIV and syphilis from South Africa. *Int. J. STD AIDS* 14 (2003), 574–6. pmid: [12935393](#).
- [377] Anonymous: *Report / National HIV and Syphilis Prevalence Survey South Africa 2006*. 2006. url: <https://archive.org/details/southafrica-2006>.