

## mRNA ワクチン接種後に見られる自己免疫疾患の増加—新規発症機序の可能性

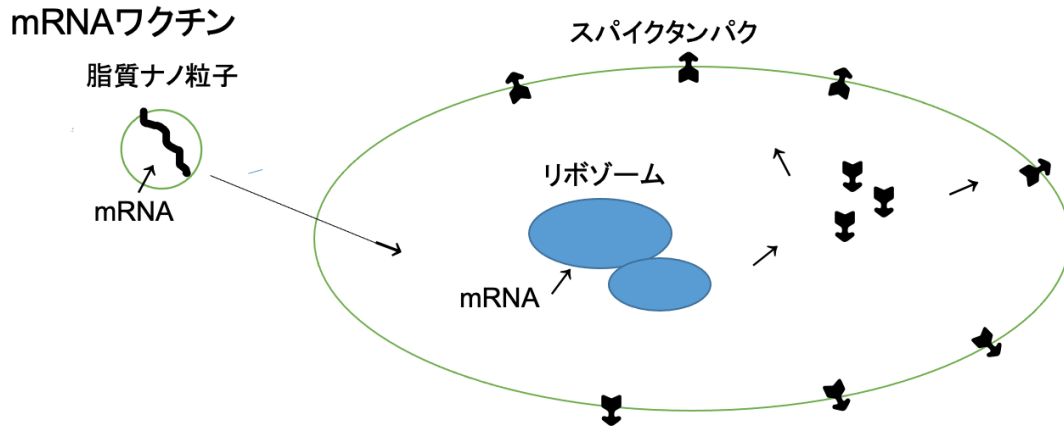
名古屋大学名誉教授 小島勢二

ファイザーやモデルナ製のコロナワクチンは、人類初の mRNA ワクチンということでその安全性が懸念されるが、mRNA は短期間で分解されるので安全性についての問題はないと説明されている。最近、この説明に疑問を投げかける研究結果が報告されている。

デンマークからは、ワクチン由来の mRNA が、接種後最長 28 日間血液中に存在することが報告された。次世代シーケンサーを用いて RNA シーケンスを行うと mRNA の配列情報を網羅的に読み取ることができる。ヒトの RNA ばかりでなく、ウイルスやワクチン由来の遺伝子配列情報をも読み取ることが可能である。検討した 108 人のうち、10 人の血中からワクチン由来の全長あるいは部分的な遺伝子配列が検出された。この結果、ワクチンが接種されると、10 人に 1 人はワクチンが分解されずに一定期間血中に残ることが判明した。

この結果は、ワクチン由来の mRNA が注射された筋肉のみでなく全身の臓器に運搬されることを意味する。実際、ファイザー社の資料には、マウスの筋肉に注射すると、注射された筋肉部位の他に、肝臓、脾臓、副腎、卵巣からもワクチン由来の mRNA が検出されたことが記載されている。各臓器の細胞に取り込まれた mRNA はリボソームでスパイクタンパクを産生し、産生されたスパイクタンパクは細胞の表面に運ばれて、抗体や T 細胞に認識される。(図 1)

図 1、mRNA ワクチンの仕組み

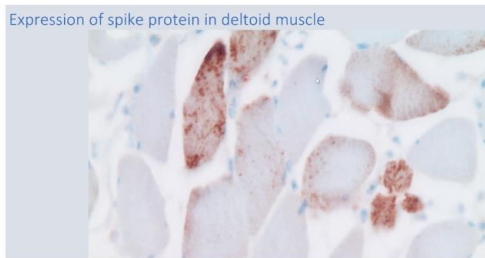


小島作図

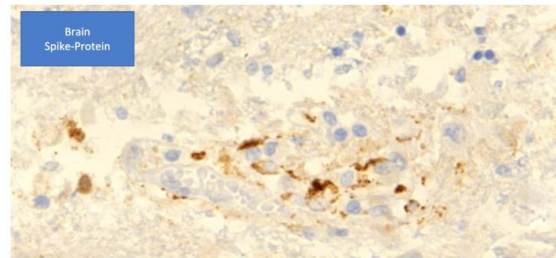
細胞表面に分布するスパイクタンパクは、免疫染色によってその存在を病理組織学的に示すことができる。図2はワクチン接種後に死亡した患者の病理組織像であるが、茶色の部分が抗スパイクタンパクの存在部位である。筋肉、脳、心筋、冠動脈細胞の一部がスパイクタンパクを産生している。

図2、抗スパイクタンパク抗体による免疫染色

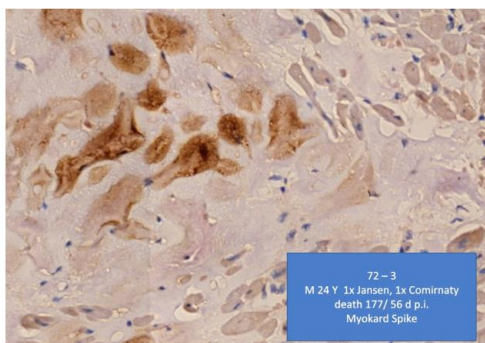
## 筋肉



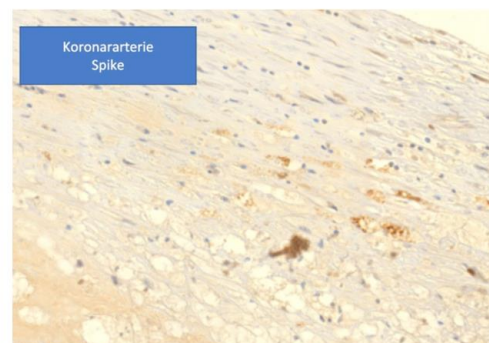
## 脳



## 心臓



## 冠動脈



Arne Burkhart 博士撮影

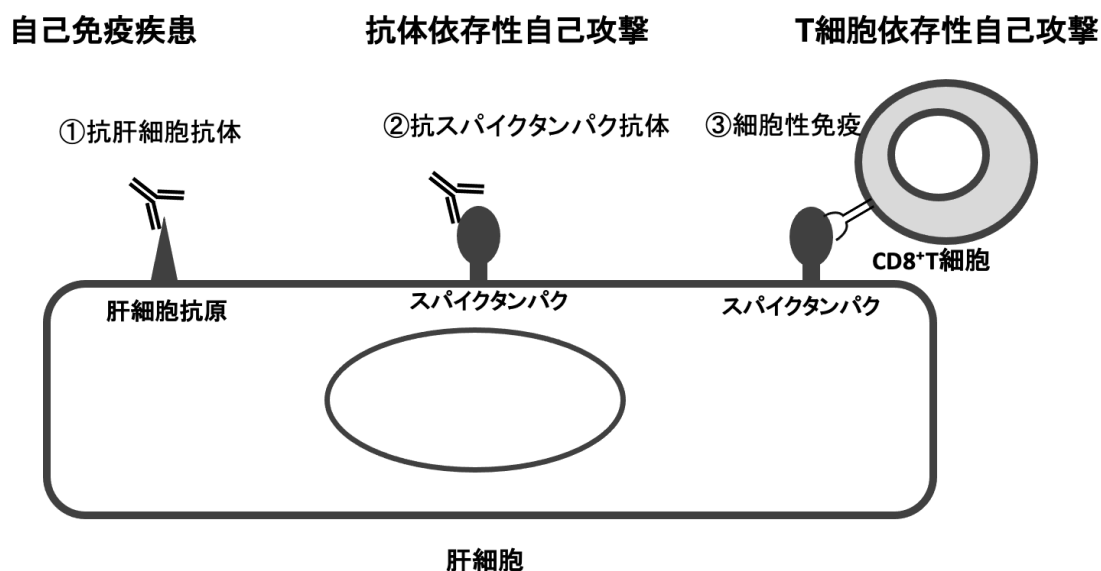
ヒトの免疫系は、元来、細菌やウイルスなどの異物から自分の体を守る働きがあるが、時に免疫系が正常に働かずに自分の組織を異物と見做して攻撃することで自己免疫疾患を発症する。種々の自己免疫疾患があるが、膠原病のように全身臓器の症状が見られるものと、慢性甲状腺炎のように特定の臓器の身の症状が見られる病気とがある。すでに、コロナワクチン接種後に多数の自己免疫疾患が報告されている。

コロナワクチン接種後に見られる自己免疫疾患の発症メカニズムとしてスパイクタンパクに対する抗体がヒト組織抗原と交差反応することが考えられている。すでに、コロナワクチンの接種が開始される以前に発表された論文に、抗スパイクタンパク抗体は、検討した55種類のヒト組織抗原のうち25抗原と交差反応することが示されている。この結果から、ワクチンの接種で産生された抗スパイクタンパク抗体が、交差反応を示すヒト臓器を攻撃して自己免疫疾患を引き起こす可能性が危惧されていた。

コロナワクチンに限らずワクチン接種後に発症する自己免疫疾患は、ヒト組織抗原と交差反応する抗体によって発症すると考えられてきた。ところが、mRNA ワクチンでは、肝臓、脾臓、脳、心臓などの様々な臓器を構成する細胞の表面にスパイクタンパクが運ばれ

る。コロナワクチンが投与されると、免疫を担当する B 細胞からはスパイクタンパクを認識する抗体が産生される。同時に、表面にスパイクタンパクが存在する細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞も誘導される。このような抗体依存性あるいは T 細胞依存性自己攻撃によって自己免疫疾患が発症する危険性がある。(図 3)

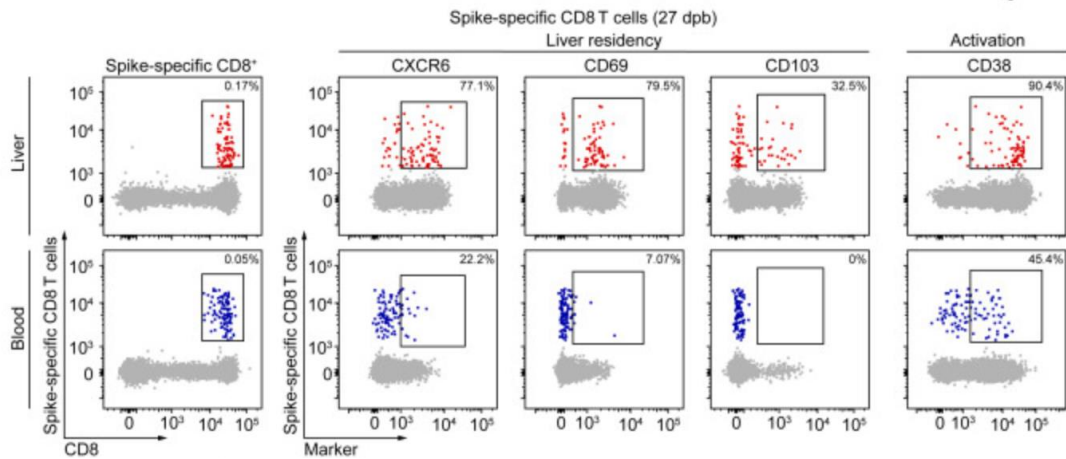
図 3、mRNA ワクチン関連自己免疫疾患の発症機序



小島作図

実際、スパイクタンパクを認識する T 細胞によって自己免疫性肝炎が発症したことが報告されている。(図 4) 蛍光標識した MHC テトラマーを用いたフローサイトメトリーによって、スパイクタンパク特異的細胞傷害性 T 細胞を検出することが可能である。この研究の対象となった患者では 1 回目のコロナワクチン接種後に肝炎を発症したが、改善が見られたので、2 回目のワクチンを接種したところ再度肝機能が悪化した。ワクチンの接種が肝炎の発症に関与していることは臨床経過から明らかである。テトラマーを用いて、この患者の末梢血と肝臓組織中のスパイクタンパク特異的細胞傷害性 T 細胞が検出されたことから、スパイクタンパクを認識する自己の T 細胞による攻撃で肝炎が発症したと考えられた。

図 4、末梢血、肝臓組織からのスパイクタンパク特異的細胞傷害性 T 細胞の検出



J Hepatol.2022 Sep;77(3):653-659

コロナワクチンの接種後には、主に、筋肉、肝臓、リンパ節、副腎、卵巣に mRNA が蓄積する。図2にあるように抗スパイクタンパク抗体に染まる細胞は心筋にも存在する。3月10日に公表されたコロナワクチン接種後の副反応リストによれば、これらの臓器に原因不明の炎症や機能不全が多数起きていることが報告されている。(表1) テトラマーを用いて、これらの副反応にスパイクタンパクを標的にした細胞傷害性 T 細胞が関与しているかを検討することは重要と思われる。

表1、mRNA ワクチン接種後に見られた副反応の報告数

疾患名	報告数
<b>肝臓</b>	
自己免疫性肝炎	31
肝不全	14
急性肝炎	4
激症肝炎	4
<b>リンパ節</b>	
リンパ節症	157
リンパ節炎	21
<b>副腎</b>	
副腎機能不全	30
<b>横紋筋</b>	
横紋筋融解症	68
<b>心臓</b>	
心筋炎	514

mRNA ワクチン技術は、コロナウイルスのみならず、今後、インフルエンザを初め他の病原体に対するワクチン更にはがん領域への適用も考えられている。上記のメカニズムによる自己免疫疾患の発症は、コロナワクチンに限らず、mRNA 技術を用いたすべてのワクチンに起こりうることである。その意味でも、コロナワクチン接種後の副反応に対するテトラマーによるスパイクタンパク特異的細胞傷害性 T 細胞の検討は是非始めるべきであろう。