

‘Spikeopathy’: COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA

「Spikeopathy」: COVID-19 のスパイクタンパクには病原性があり、ウイルスとワクチンの両方の mRNA に由来

by  Peter I. Parry ^{1,2,*} ,  Astrid Lefringhausen ³ ,  Conny Turni ⁴ ,
 Christopher J. Neil ⁵ ,  Robyn Cosford ³ ,  Nicholas J. Hudson ⁶  and
 Julian Gillespie ³ 

Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J. ‘Spikeopathy’: COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines*. 2023; 11(8):2287.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

¹ Children’s Health Research Clinical Unit, Faculty of Medicine, The University of Queensland, South Brisbane, QLD 4101, Australia

² Department of Psychiatry, College of Medicine and Public Health, Flinders University, Bedford Park, SA 5042, Australia

³ Children’s Health Defence (Australia Chapter), Huskisson, NSW 2540, Australia

⁴ Microbiology Research, QAAFI (Queensland Alliance for Agriculture and Food Innovation), The University of Queensland, St. Lucia, QLD 4072, Australia

⁵ Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia

⁶ School of Agriculture and Food Science, The University of Queensland, Brisbane, QLD 4072, Australia

* Author to whom correspondence should be addressed.

Biomedicines 2023, 11(8), 2287; <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>

Submission received: 17 June 2023 / Revised: 17 July 2023 / Accepted: 24 July 2023 / Published: 17 August 2023

(This article belongs to the Special Issue Emerging Issues in COVID-19 and Neutralizing Antibodies)

抄録

COVID-19 のパンデミックは、多くの疾病と死亡を引き起こし、社会に深刻な混乱をもたらした。「安全で効果的な」ワクチンの生産は、公衆衛生上の重要な目標であった。残念なことに、有害事象の発生率がかつてないほど高かったため、有益性が見落とされてきた。この 2 部構成の narrative review では、新規製品である COVID-19 mRNA ワクチンおよび adenovectorDNA のワクチンに広範な害があることを示すエビデンスを提示するとともに、

病原性のエビデンスがある外来抗原を産生するヒト細胞に依存したワクチンにおいて、この新技術から生じる害を徹底的に概観するという斬新な試みを行った。この最初の論文では、これらの新しい技術に付随する「安全で効果的な」説明に反する査読済みデータについて検討する。「spikeopathy」と呼ばれるスパイクタンパク質の病原性は、SARS-CoV-2 ウイルスに由来するものであれ、「合成ウイルス」に類似したワクチンの遺伝子コードによって産生されるものであれ、分子生物学的および病態生理学的に解明が進んでいる。脂肪ナノ粒子やウイルスベクターの担体を注射した部位から離れた体の組織に薬物動態学的に遺伝子導入することは、「spikeopathy」が多くの器官に影響を及ぼすことを意味する。mRNA の輸送に用いられるナノ粒子の炎症特性;合成 mRNA の機能を延長させるために用いられる N 1-メチルプソイドウリジン;mRNA および DNA コードならびに翻訳されたスパイクタンパク質の広範な生体内分布;ならびにヒトによる外来タンパク質の産生を介した自己免疫が、有害作用の一因となっている。本稿では、spikeopathy の自己免疫、心脈管系、神経系、潜在的な腫瘍学的影響、および剖検所見について概説する。多くの遺伝子ベースの治療技術が計画されているため、再評価が必要であり、時宜を得たものである。

Keywords: spike protein; pathology; transfection; biodistribution; lipid-nanoparticles; autopsy; inflammation; pharmacovigilance; COVID-19; mRNA vaccines

1. はじめに

このナラティブ・レビューでは、パンデミックを終わらせることを強く期待して「ワープスピード」で開発された新製品の COVID-19 ワクチンに付随する「安全で効果的」というメッセージに対抗するナラティブを示す確かなエビデンスを検討する。この証拠は蓄積され、当初の楽観論を弱めた。ワクチン関連の診断と治療法の必要性を認識することの意味は、すべての医療従事者と多くの研究科学者にとって考慮すべき重要な問題である。

主な問題領域は、(1)スパイクタンパクがウイルスだけでなく、COVID-19 の新規 mRNA や adenovectorDNA のワクチンに含まれる遺伝子コードによって産生された場合にも毒性を示すこと[1, 2]、したがって「spikeopathy」という新しい用語が用いられていること、(2)mRNA を輸送するために使用される特定の脂質ナノ粒子の炎症特性[3]、(3)合成 mRNA に含まれ、長時間作用を引き起こす N 1-メチルプソイドウリジン[4]、(4)脂質ナノ粒子とウイルスベクターの担体マトリックスを介してコードされる mRNA[5]と DNA[6, 7]の広範な生体内分布、(5)ヒト細胞が自己免疫を引き起こす可能性のある外来タンパクをリボソーム内で産生する問題[8, 9]であると考えられている。

2019 年後半に発生した SARS-CoV-2 と、それに関連して 2020 年 3 月までに WHO が世界的なパンデミックと宣言した COVID-19 は、高齢者とリスクのある人々に多くの疾病と多くの死亡を引き起こし、社会に深刻な混乱をもたらした。2019 年 12 月から 2021 年 8 月にかけて公表された文献の包括的レビューにより、COVID-19 による死亡リスクが最も高かった

のは心血管疾患、脳血管疾患、および慢性腎疾患であったことが明らかにされた[10]。COVID-19 パンデミックを阻止するための安全で効果的なワクチンの製造は、公衆衛生上の最も重要な介入の1つであった。多くの COVID-19 ワクチンが世界中で開発されている。欧米以外の国では、ほとんどのワクチンで従来のタンパク質ベースまたは不活化ウイルス技術が用いられている。mRNA ワクチンと adenovectorDNA ワクチンは大手製薬会社によって製造されており、ほとんどの西側諸国の規制当局によって支持されている。これらのワクチンは何百万人もの命を救ったと広く主張されている。この話には心からの期待が寄せられている。しかし、この考え方は主に、初期の Infection Mortality Rate(IFR)モデルによる推定値と、Pfizer 社、Moderna 社、AstraZeneca 社および Janssen 社による有効性に関する主張に基づいており、これらの主張は新しいデータによって損なわれている。

遺伝子ベースのワクチンの使用については議論があり、本稿ではその理由を検討する。「安全で効果的な」ワクチンに対する広範な需要を満たすために、遺伝子ベースの技術は迅速な生産を可能にする。ホープはおそらく、メディアの報道だけでなく、発表された文献の多くにも影響を与えている。中心的な問題は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクがウイルスの一部として、または mRNA や adenovectorDNA ワクチンの遺伝コードによって産生されて病原性を発揮することを示すエビデンスが増加していることである。

この narrative review の目的は、抗原の病原性、抗原をコードする遺伝子の生体内分布、特に mRNA ワクチンによる変化した長期間持続する性質、ならびにそのような生体内分布および外来抗原の細胞産生から予想される有害事象を示した文献およびデータについて、包括的な説明を提示することである。このレビューでは、実験的な遺伝子治療技術が時期尚早に大衆へのワクチン接種に転用され、次のパンデミックまでに精査と改革が必要な倫理上および規制上の問題に発展した事例が提示されている。

個々のインフォームド・コンセントの決定および公衆衛生政策の中心となるのは、疾患のリスクと介入のリスクおよび潜在的便益とを比較検討することである。遺伝子ベースの新規 COVID-19 ワクチンのリスクを考慮すると、SARS-CoV-2 感染の重症度を考慮すると、その価値はあったのであろうか。我々はまず COVID-19 のリスクに対処する。

2. COVID-19 のモデリングと現実世界のデータ

2020 年の SARS-CoV-2 の最初の武漢株と初期変異株は、その後の変異株よりも病原性が高かったことは明らかである。このことは、感染性は高いが病原性の低いウイルス株への典型的な適応的進化と一致しており、これは人類にとって幸運な自然現象である。COVID-19 ワクチンが何百万人もの命を救ったという主張は、2020 年 2 月に Verity らが The Lancet 誌で公表した中国の致死率(CFR)に基づくモデルに基づくものである[11]。著者らは、60 歳以上の感染者の CFR を 6.4%(5.7-7.2)、80 歳以上の感染者の CFR を最大 13.4%(11.2-15.9)と推定しており、中国全体の感染致死率は 0.66%(39-1.33)となっている(抄録)。幸いなこ

とに、ウイルスは変異し、その後の3年間にパンデミックが拡大するにつれて、これらのモデルによる予測は実現しなかった。

COVID-19 ワクチンは COVID-19 の命を救ってきたが、その数は不明である。COVID-19 の遺伝子ベースのワクチンによって数百万人の命が救われたという主張は、一部には COVID-19 ワクチンが感染および伝播を予防するという仮定に基づいていたが、呼吸器系ウイルスに対する全身免疫は感染からの粘膜免疫ほど効果的ではなく、また、絶えず進化する変異株はおそらく部分的にはワクチンに誘導された抗体の適応的回避によって引き起こされるという理由から、そうではなかった。Pfizer 社は、第3相臨床試験[12]でウイルス伝播の検査を行わなかったことを認めた[13]。

しかしながら、COVID-19 のモデル作成者は有効性があるとの推測を支持しており、保健当局、医学誌、メディアもこの推測を繰り返している。このことは Watson ら(2022)が The Lancet Infectious Diseases 誌に発表した「Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study」[14]で示されている。著者らは、現在では根拠がないと認識されている感染症および伝播の予防を含むワクチン接種の便益に関連して、約1440万人の命が救われたと推定している。Watson らによるこの仮定的な推定値は受け入れられた事実として存続しているが、実際の感染致死率(IFR)のデータは非高齢者におけるワクチン接種の必要性に反対している。

簡単に説明すると、Roussel らは2020年初めに、SARS-CoV-2の致死率を過去のコロナウイルスおよびインフルエンザ様疾患と比較した統計的に有意な解析結果を提示した。OECD 諸国における SARS-CoV-2 による死亡率(1.3%)は、フランスのマルセイユの公立病院で同定された一般的なコロナウイルスによる死亡率(0.8%, $p=0.11$)と有意な差は認められなかった[15]。中国の最初のデータから数カ月後に得られたこれらのデータに基づいてモデル化を行って行けば、ワクチンが利用可能になる前の2020年を含めた最終的な死亡率の統計と一致するように、異なる予測がなされていたであろう。

Ioannidis らは2022年に「Forecasting for COVID-19 has failed」と題した論文で、2020年前半に登場した低いIFRsを無視したモデルを批判した[16]。Ioannidis らは次のように述べている。

「流行予測の失敗は古くからある問題である。実際、その疑わしい実績を考えると、流行予測が意思決定者の間で大きな信頼を維持していることは驚くべきことである。豚インフルエンザのモデル化では、英国で3100-65~000人の死亡が予測された

(<https://www.theguardian.com/uk/2009/jul/16/swine-インフルエンザ-症例-増加-英国>)。(2020年6月2日アクセス)最終的には457人が死亡した(英国政府、2009)。

[16](p. 425)

次に Ioannidis らは、死亡、入院、およびICU入院に関する米国のCOVID-19予測モデルの多くを検討し、目標を達成できなかった限界が極めて大きいことを強調した。Ioannidis らは次のように続けた。

「これらの明らかな失敗にもかかわらず、[COVID-19]の流行予測は引き続き成功した。おそらく、非常に誤った予測には一般的に深刻な結果が欠けていたためであろう。新たなアウトブレイクの疫学的特徴に関する確かなエビデンスが得られた時点で、信じがたい誇張された予測は放棄すべきである(Ioannidis, 2020d)。そうでなければ、ウイルス自体よりも大きな害を引き起こす可能性がある」と指摘している。

[16](p. 428)

社会のナラティブは、一度定着すると、変化させることが困難になる。

COVID-19の遺伝子ベースのワクチンによって救われた命や失われた命を正確に推定するには、接種者と非接種者を比較する長期研究が必要であったと考えられる。Pfizer社、Moderna社、AstraZeneca社およびJanssen社は、最終的にほぼ全てのプラセボ被験者にワクチン接種を行ったため、対照群を失った。これはCovid-19に対する恐れを考慮した倫理原則に基づくものであったが[17]、WHOのAd Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Evaluation(2020)[18]は、短期間のプラセボ対照試験のみでは科学的な完全性が失われることを指摘している。

この不足分を補うため、英国を拠点とする民間組織であるControl Group Cooperative[19]は、COVID-19ワクチンの接種開始以降にデータを収集しており、世界で唯一の対照群となっている。このワクチン接種を受けていないコホートのうち18,497人が調査に参加し、2021年9月から2022年2月までの間にCOVID-19の検査結果と症状の重症度が陽性であったことが報告された。4分の1(4636人、25.1%)が症候性のCOVID-19を経験したと報告した。報告された症状は「軽度」が14.4%、「中等度」が8.7%、「重度」が2%であった。さらに560人が無症候性疾患を報告しており、COVID-19感染者5196人のうち、通院(入院患者または外来患者として)していると報告したのは74人(1.4%)のみで、21人(0.4%)が1週間以上入院していた。自己報告による調査であったため、報告されなかった可能性のある死亡例などが限界とされたが、それでもこのコホートの結果は予想より良好であった。71%の患者がビタミンC、D、ケルセチン、亜鉛、および入手可能であれば適応外のイベルメクチンまたはヒドロキシクロロキンを組み合わせて摂取していたという点で、このグループはおそらくまれであった[20]。

これに関連して、オーストラリア州政府(NSW)が2022年11月から12月にかけて公表した健康データ[21](図1および図2)では、ワクチン接種を受けていない人は入院データにほとんど含まれていない一方で、ワクチン接種を受けた人の大半は入院データに多く含まれていることが示されている。NSWにおけるワクチン未接種者の割合は3.2%と低かったが、重症COVID-19に対するワクチン未接種者の割合は2022年後半の2.9%から低下している。高齢者と脆弱層でCOVID-19ワクチンの追加接種が増加したことを考慮しても、少なくともオミクロン株の出現後には、入院、ICU入室、死亡に対する有意な有効性は示唆されない。

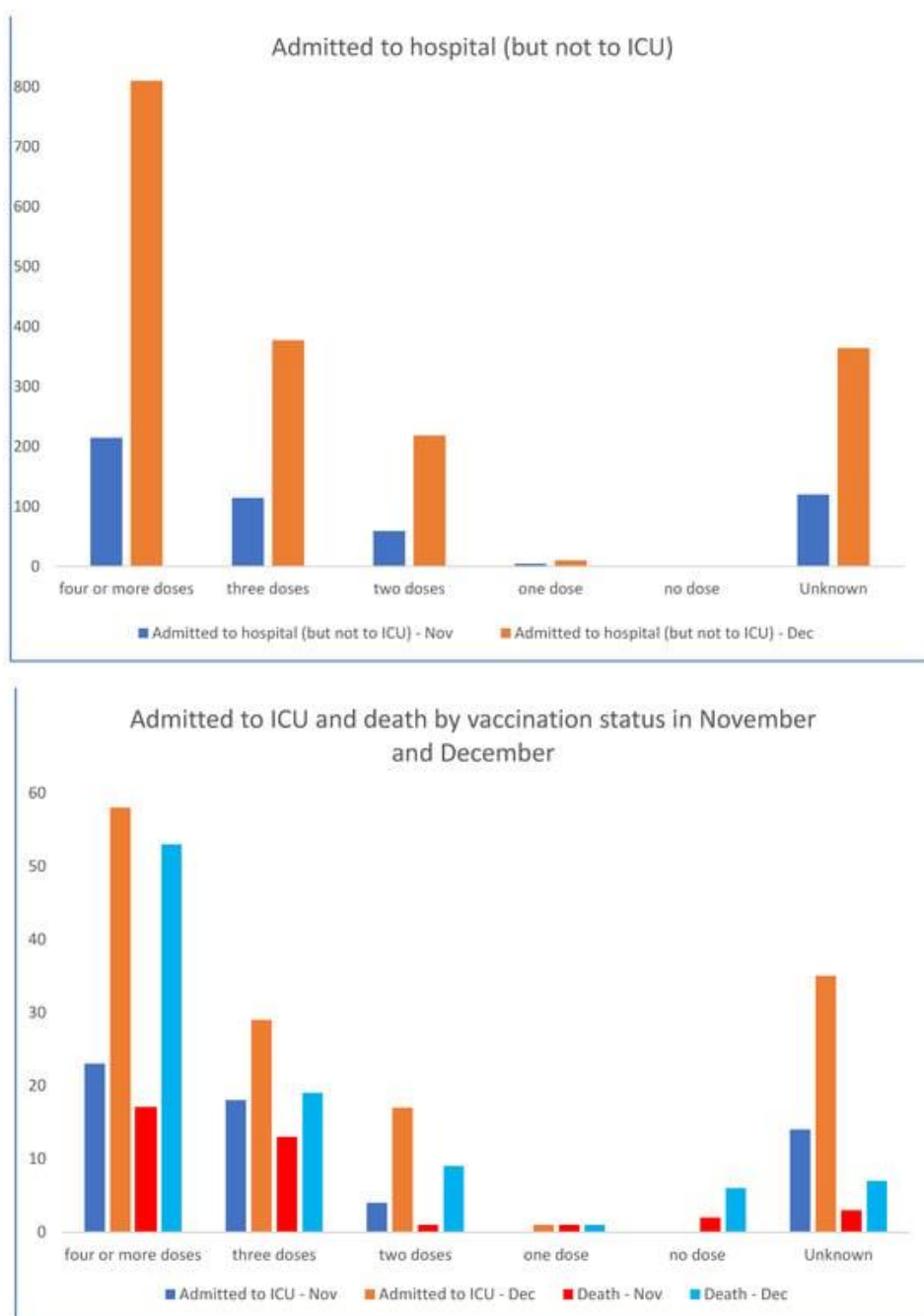


図 1. 2022 年の 6 週間における NSW オーストラリアの入院件数、ICU 入室件数および死亡数（ワクチン接種状況別）。NSW Health 社棒グラフは、図 2[21]に掲載された政府の公式報告書から引用した数値に基づいている。

NSW COVID-19 WEEKLY DATA OVERVIEW		www.health.nsw.gov.au/coronavirus		
Epidemiological weeks 51 and 52, ending 31 December 2022				
Table 1. People with a COVID-19 diagnosis in the previous 14 days who were admitted to hospital, admitted to ICU or reported as having died in the two weeks ending 31 December 2022				
	Admitted to hospital (but not to ICU)	Admitted to ICU	Deaths	
Gender				
Female	842	63	42	
Indeterminate	1	0	0	
Male	936	77	53	
Age group (years)				
0-9	85	3	0	
10-19	24	3	0	
20-29	67	8	1	
30-39	79	7	0	
40-49	64	6	0	
50-59	105	17	3	
60-69	199	27	8	
70-79	436	42	19	
80-89	507	24	31	
90+	213	3	33	
Vaccination status*				
Four or more doses	810	58	53	
Three doses	377	29	19	
Two doses	218	17	9	
One dose	10	1	1	
No dose	0	0	6	
Unknown	364	35	7	
Total	1779	140	95	
Excludes cases in correctional settings				
*Vaccination status is determined by matching to Australian Immunisation Register (AIR) data. Name and date of birth need to be an exact match to that recorded in AIR for vaccination status to be determined. People with unknown vaccination status were those unable to be found in AIR. This may occur when names in AIR are different, for example shortened name or different spelling, to those used for the COVID-19 notification.				

図 2. NSW Australia COVID-19 による入院、ICU 入室、死亡(過去 2 週間、2022 年)NSW Health 社出典: NSW Covid weekly data overview last 2 weeks 2022. 地域協議会による同じデータの分析は、スペースの関係で省略されていることに注意すること。Creative Commons Attribution 4.0 ライセンスの下で使用されている。©ニューサウスウェールズ州最新の情報については、www.nsw.gov.au を参照のこと。[21]。

NSW 政府のデータによると、2022 年の 51 週目と 52 週目では、ワクチン接種を受けていない人の入院は 0 件、死亡は 6 件であったが、ワクチン接種を受けたことが判明している人の入院は 1415 件、死亡は 82 件であった。NSW Health はもはやワクチン接種状況を公表していない。これらのデータは、ワクチン接種が「数百万人の命を救った」という前提を支持するものではなく、接種回数の増加と COVID-19 の重症化との間に相関関係があることを示しており、調査が必要である。COVID-19 の遺伝子ベースのワクチンの導入と同時に全死亡率が上昇しており、このことからさらなる研究が必要である。

数学的モデルでは、将来を予測する非常に不確実な数値が得られる。こうした予測は政治的に利用される可能性がある。予測が政治的な原因の補助とならないようにするために、モデル作成者、意思決定者、市民は、我々全員に説明責任を負わせる現実世界の事実を確立する必要がある。

COVID-19 ワクチンの有効性が当初期待され、その後に主張されたものよりも低ければ、個々のインフォームドコンセントおよび公衆衛生政策に関するリスク/ベネフィットに関する意思決定は変化する。そうなれば、新たな遺伝子ベースのワクチン技術によって引き起こされる害の程度が、あらゆる便益を上回る可能性がある。

3. TGA とオーストラリア上院議員 Rennick との書簡

豪州では、Therapeutic Goods Administration(TGA)が 2021 年初めに Pfizer 社 (Comirnaty, BNT162b2)、Moderna 社(SPIKEVAX, mRNA-1273)、AstraZeneca 社 (Vaxzevria, ChAdOx1 nCoV-19)および Janssen 社(COVID-19 Vaccine, Ad26. COV2. S)の COVID-19 ワクチンを暫定的に承認し[22]、2022 年 1 月には Novavax 社(Nuvaxovid, NVX-CoV2373)のタンパクベースの lipid-nanoparticle embedded vaccine が追加された[23]。

2022 年 12 月 16 日、TGA の助言を受けたオーストラリア保健省は、2022 年 11 月 21 日の質問 235 に対して、Gerard Rennick 上院議員(自由党、Qld)が Notice SQ22-000609 の Senate Community Affairs Committee Question で回答した。COVID-19 ワクチンによる損傷についてオーストラリア人から多数の報告を受けている Rennick 上院議員は、遺伝子ベースの COVID-19 mRNA ワクチンによる高いトランスフェクション率と発現率が広く生物分布していることを示した TGA 自身の報告[5]について、ワクチンの方がウイルスより病原性が強く、ヒト細胞へのスパイクタンパク質の負荷が大きいことを示唆している証拠ではないかと質問していた[24]。

TGA は次のように回答した。

「ここでは生化学と免疫学に関して多少の混乱がある。高い翻訳率および発現率は病原性と関連しておらず、むしろ抗原(スパイクタンパク質)の発現が良好であることを示している。発現したスパイクタンパク質は病原体ではなく、感染性もない。スパイクタンパク質はコロナウイルスの 1 つの成分にすぎない。SARS-CoV-2 ウイルスに対する液性免疫および細胞性免疫反応を誘導する抗原として機能する。」

[24]

本稿の著者であるオーストラリア人として、我々は、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンによって産生されるスパイクタンパク質は免疫応答を誘導する抗原として作用し、微生物全体の病原体ではないという TGA の見解に同意する。しかし、TGA の回答は問題の要点を見落としている。ここでは、スパイクタンパク質自体が独立して生理活性と病原性を示すという証拠を要約する。スパイクタンパク質は、COVID-19 ウイルス性疾患の基礎にある病態

生理と、COVID-19 ワクチンによる重篤な有害事象(遺伝子治療の機序を介してヒト細胞にスパイクタンパク質の大量産生を誘導する)の両方に直接関連している。

実際、2003年に最初に発生した SARS コロナウイルス 1(SARS CoV-1)の流行では、スパイクタンパク質が肺損傷の原因であることが同定され、それにちなんで「重症急性呼吸器症候群(SARS)」という造語が用いられた。これはアンジオテンシン変換酵素 2(ACE-2)受容体への作用を介して行われると考えられていた。Nature Medicine 誌で公表されたように、SARS-CoV-1(2003 ウイルス)のスパイクタンパク質による ACE-2 受容体のダウンレギュレーションは、マウスにおいて肺水腫と急性肺不全を引き起こした[25]。

4. narrative review の方法

ここでは、SARS-CoV-2 感染における病原性決定因子としての役割とは無関係に、スパイクタンパク質の毒性と病原性の証拠を提供する文献の記述的レビューを提示する。これは、SARS-CoV-2 ウイルスに由来するものであれ、mRNA(Pfizer 社と Moderna 社)によって直接ヒト細胞内の遺伝子コードから産生されたものであれ、adenovectorDNA の COVID-19 ワクチン(AstraZeneca 社と Janssen 社)に由来する mRNA によって産生されたものであれ、いずれも該当する。

また、Moderna 社と Pfizer 社の mRNA および Novavax 社のタンパク質ベースの COVID-19 ワクチンの脂質ナノ粒子マトリックスについて懸念される毒性および生体内分布プロファイルに関する文献エビデンス、mRNA の持続期間の延長およびスパイクタンパク質の産生を説明すると考えられる合成 mRNA の修飾された性質、有害事象報告における「不良バッチ」のばらつきという現象、ならびに COVID-19 ワクチン接種(特に小児および若年成人のコホート)に関して年齢で層別化したリスク/ベネフィットに関する考慮事項についても検討する。

これらの薬物動態および薬力学の側面は、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンの病原性と関連している。上記の TGA の回答との関連で、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンの薬物動態学的な生体内分布の側面は、スパイクタンパク質の病原性作用を全身に分布させるという点で、侵襲期または血液媒介期における「感染」因子に類似している。

このレビューでは、TGA をはじめとする規制当局および保健当局が mRNA および adenovectorDNA が産生したスパイクタンパク質の有害性を再評価する際に役立つように、Freedom of Information(FOI)の指示に基づき、学術文献、医薬品安全性監視、および Pfizer の臨床試験に関する文書から得られたエビデンスを提示する。「Spikeopathy」と呼ばれる新しい時代の病理が出現している。また、将来の新しい mRNA または DNA ベースの技術によって引き起こされる外来抗原産生に起因する新たな自己免疫現象の可能性を評価することも極めて重要である。

「spikeopathy」によって引き起こされた害の証拠は、他の形態の病態生理学的損傷と同様に、臓器系によってレビューされるが、一方で医薬品安全性監視データのレビューは、さらなる論文の主題となる。

以下の要点は提示された情報を要約したものである。

要点

- 安全性が高く効果的なワクチンは、感染症の流行/パンデミックに対処する上で中心的な役割を果たす。
- SARS-CoV-2 のスパイクタンパクには病原性があり、原因がウイルスであっても、mRNA や adenovectorDNA ワクチンの遺伝子コードから作り出されたものであっても、病原性は同じである。
- 生体内分布に関するげっ歯類の研究データから、脂質ナノ粒子が mRNA を全ての臓器に運び、血液脳関門および血液-胎盤関門を通過させることが示されている。これらの組織の一部はウイルス感染を受けにくい可能性が高い;したがって、バイオハザードは特にワクチン接種によるものである。
- 脂質ナノ粒子は炎症特性を有する。
- 安定性を高めるために mRNA を N1-メチルプソイドウリジンで修飾すると、スパイクタンパク質が数カ月間産生されるようになる。mRNA スパイクタンパク質がどの臓器でどれだけの細胞から産生されるかは不明であるため、1 バイアルのワクチン当たりに投与される正確な有効量は不明である。
- 細胞内での mRNA の長期的な運命は現在のところ不明である。
- mRNA ワクチンと adenovectorDNA ワクチンは「合成ウイルス」として作用する。
- 若くて健康な人や、脆弱な併存症を有する多くの高齢者においても、コード化された COVID-19 ワクチンは、ウイルス自体による感染よりもはるかに多様な組織に感染する可能性が高い。
- mRNA から DNA コピーへの逆転写が可能であることを示唆する証拠がある。このことはさらに、生殖細胞系細胞が DNA コピーを宿主ゲノムに組み込んだ場合に世代間伝播が起こる可能性を示唆している。
- スパイクタンパク質などの外来タンパク質が細胞表面で産生されると、自己免疫応答および組織損傷が誘発される可能性がある。このことは、将来の mRNA ベースの薬剤またはワクチンに対して極めて否定的な影響を及ぼす。
- スパイクタンパクは、炎症反応、血栓形成、ならびに内皮炎に関連する組織損傷およびプリオンに関連する調節異常を引き起こすいくつかの機序を介して病態生理学的作用(「spikeopathy」)を発揮する。

- ワクチンにコードされたスパイクタンパク質と ACE-2, P53 および BRCA1 との相互作用から、腫瘍発生の可能性に対して広範な生物学的干渉が生じる可能性が示唆される。
- FOI を介して入手された FDA-Pfizer 社の報告である公式の医薬品安全性監視データベースからの有害事象データでは、発生率が高く、複数の器官系(主に神経系、心血管系、生殖器系)に影響が及んでいることが示されている。
- Pfizer 社と Moderna 社の mRNA COVID-19 ワクチンの臨床試験データを独自に解釈した結果が査読を経て公表され、特に非高齢者において好ましくないリスク/ベネフィットが示された。小児に対するリスクは明らかに有益性を上回る。
- COVID-19 ワクチンの追加接種を繰り返すことで耐性が誘導されると考えられており、COVID-19 の再感染と「ロング・コビット」の一因となる可能性がある。
- SARS-CoV-2 のパンデミックにより、公衆衛生および医薬品の規制当局に不備があることが明らかになった。
- 現在では警戒を要する感染症の世界的流行への対応が急がれていると思われるが、そのためには根本原因分析が必要である。
- 多くの臓器系における「spikeopathy」関連の病態に対する治療法については、COVID-19 ワクチンによる長期の損傷を受けた何百万人もの患者を対象とした緊急の研究と提供が必要である。

5. SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の構造

クライオ電子顕微鏡により、パンデミック初期のスパイクタンパク質の構造が明らかにされた[26]。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質はウイルスの細胞壁から外側に向かって突出しており、図 3 の模式図では赤色で示されている(出典:Cuffari [27])。

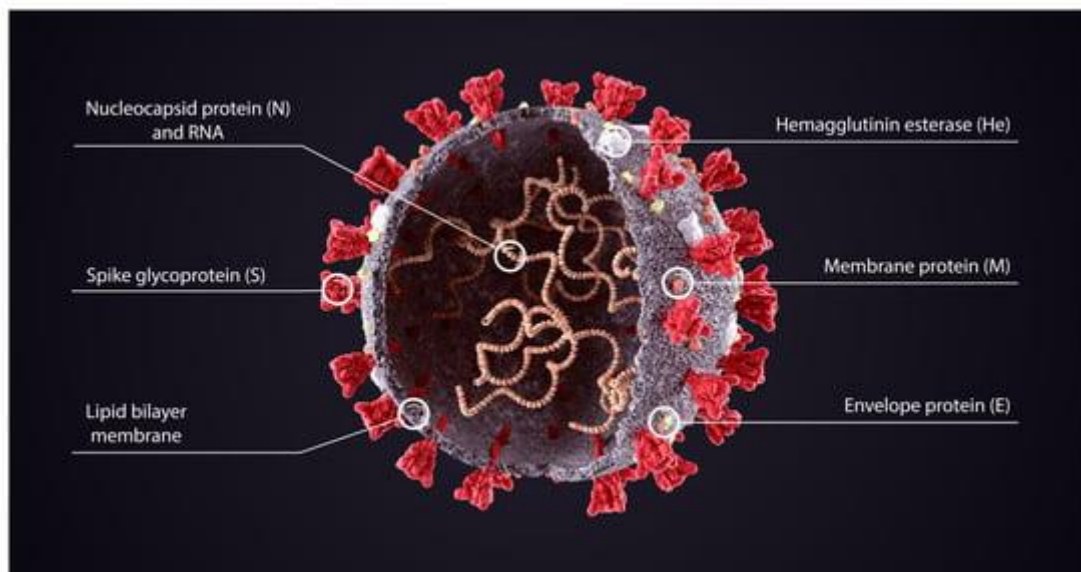


図 3. SARS-CoV-2 ウイルスの様々なタンパク質の模式図 News-Medical.net より転載(2023 年 4 月 26 日アクセス)Cuffari (2021):スパイクタンパク質とは何か?(Shuttercock の許可・許可を得て)[27]。

SARS-CoV-2 感染において、スパイクタンパク質は細胞侵入の病原性決定因子であり、2 つのサブユニットで構成されている:N 末端ドメイン(NTD)と 3 つの受容体結合ドメイン(RBD)の三量体で構成されるウイルスから外側に向けたスパイク糖タンパク質の遠位端にある S1 と、スパイクタンパク質の茎を形成してウイルスのエンベロープまたは膜の近位に埋め込まれる C 末端領域を主成分とする S2 である。

このウイルスはスパイクタンパク質を利用して細胞表面の ACE-2 受容体に結合し、細胞内に侵入する。そのためには、S1 サブユニット上の受容体結合ドメイン(RBD)が「下」から「上」へとヒンジ様に伸長し、ACE 2 受容体と相互作用する必要がある。

図 4 は Wrapp ら[26]が作成したもので、3 つの「三量体」RBD のうち 1 つを「上」の位置にある緑色で示しているが、他の 2 つの RBD は「下」の位置にあり、ACE-2 に接続することはできない。左側の図はスパイクタンパク質の側面を示したもので、右側の図は S1 サブユニット(三量体スパイクタンパク質の最上部)を上から見たものである。

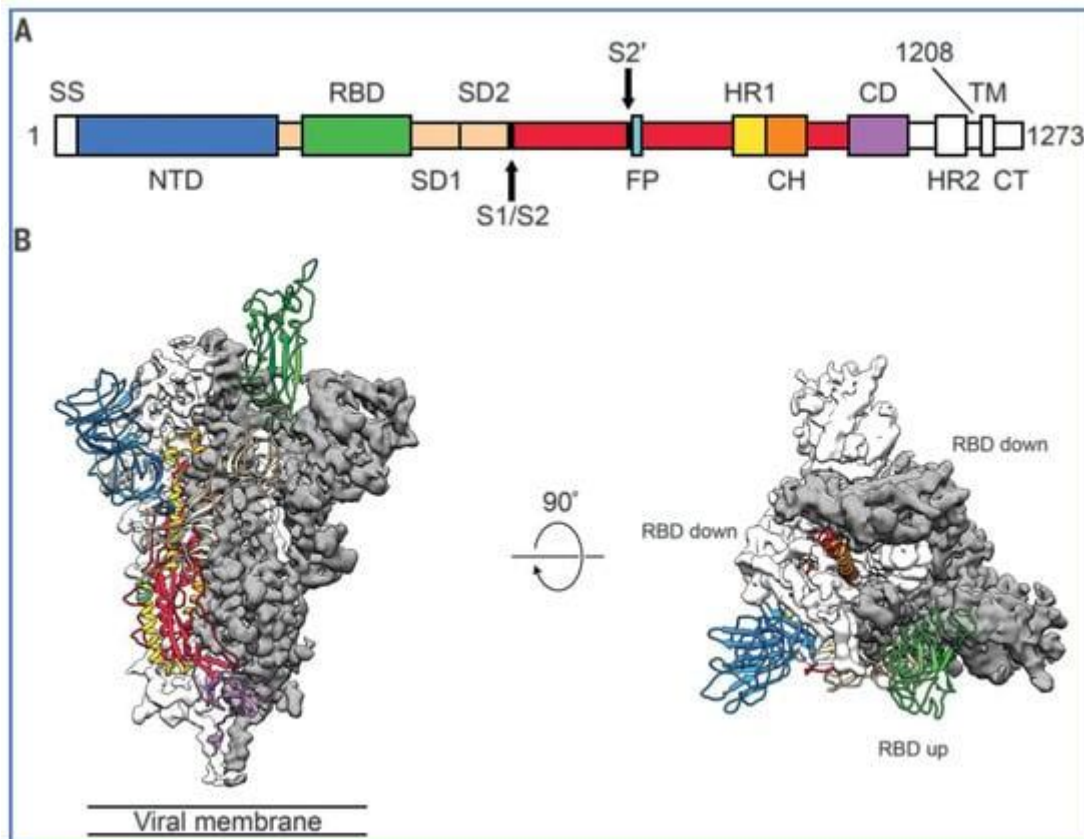


図 4. 融合前の高次構造における 2019-nCoV S の構造(A)ドメイン別に色分けした 2019-nCoV S の一次構造の模式図。エクストドメイン遺伝子発現構成体から除外されたドメインや最終的

なマップで視覚化できなかったドメインは白色で表示される。SS:シグナル配列、S2', S2' プロテアーゼ切断部位、FP:融合ペプチド、HR1:heptd repeat 1、CH:中央ヘリックス、CD:コネクタドメイン、HR2:heptd repeat 2、TM:膜貫通ドメイン、CT:細胞質尾部。矢印はプロテアーゼ切断部位を示す。(B)2019-nCoV Sタンパク質の融合前の構造を示す側面と上面の写真。上向きの立体配座で1つのRBDがある。2つのRBD ダウンプロトマーは低温EM密度として白または灰色で示され、RBD アッププロトマーは(A)の模式図に対応する色のリボンで示されている。Copyright(2022)の[26]Figure 1から許可を得て転載。

5.1. ワクチンで産生されたスパイクタンパク質には防御的な閉鎖型 RBD があるか？

SARS-CoV-2 のウイルス粒子は、スパイクタンパク質を3量体の形で、主に融合前の形で運搬する。各ウイルス上の融合前のスパイクタンパク質三量体は様々な構造をとっており、3つのRBDすべてがスパイクの先端に位置するように閉じているか、1つ以上のRBDがスパイクの先端から突出するように開いているかのどちらかである。受容体結合部位(RBS)は、RBDが下方にあるときにはほとんど接近できない。スパイクタンパク質にはフリン切断部位があり、そこでS1サブユニットとS2サブユニットに分断されて感染性を促進する。セリンプロテアーゼはスパイクタンパク質をS1およびS2サブユニットに分解するのに必要であり、これによりACE-2受容体を介した感染性が大幅に増加する。

受容体と相互作用した後、スパイクタンパク質は構造変化を起こしてS2サブユニットが露出し、融合ペプチドが標的細胞の膜に挿入され、S2が再生される。この再生により融合ペプチドとスパイクタンパク質の膜貫通ドメインが引き合わされ、標的細胞とウイルス膜が引き合わされて融合が起こる。例えば、栓抜きがコルク栓をボトルの首から引き上げる場所を想像してみてください。コルク栓は細胞膜につながっており、細胞膜も一緒に引き上げられる[28]。

オーストラリアで市販されているワクチンは、スパイクタンパク質に操作的変異を導入することで、融合前の状態を安定させ、融合後の状態への移行を抑制することで、切断を制限するように設計されたものである。変異には、2つの残基が2つのプロリンに置換されたもの(例、Pfizer/BioNTech, Moderna, Novavax, Janssen)や、プロテアーゼ耐性に関するフリン切断部位の変異(Janssen)などがある。

mRNA や adenovectorDNA で作られたスパイクタンパク質が害をもたらすことを示唆するデータが蓄積されていることを考えると、これらの理論的な予防措置は失敗したようである。

このシステムの失敗にはいくつかの理由が考えられる。完全長のスパイクタンパク質ではなく mRNA のみが脂質ナノ粒子とともに注入されるため、最適な合成が行われなかったり、製造後に分解されたりすることで、mRNA 断片が完全長でない可能性がある。スパイク

タンパク質は、ペプチド部分と機能的な S1 または S2 サブユニットへの切断を可能にする高次構造をもつ短縮型スパイクタンパク質として部分的に発現される可能性がある。

完全なタンパク質コード発現であっても、一部の切断は細胞内で起こりうる。100%有効な生物系は存在せず、変異は S1 と S2 への分裂を完全に妨げるのではなく、単に減少させるだけと考えられている。エキソソーム、直接的な細胞融合およびナノチューブトンネルを介したスパイクタンパク質またはサブユニットの他の細胞への輸送は依然として可能である。細胞内での発現エラーにより、スパイクタンパク質が特定の機能を保持するようになる可能性がある。複製可能なプラスミドベクターによる汚染では、複製中またはゲノムへの挿入時に突然変異が起こるといった選択肢が残される。

スパイクタンパク質は、ACE-2 受容体への結合を介して毒性を示すだけでなく、癌抑制遺伝子 BRCA および P53 との相互作用ならびにミトコンドリア損傷、細胞タンパク質との直接接触を介した凝固障害を介して細胞内で細胞毒性作用を示し、蓄積を介して神経毒性を示し、プリオンタンパク質の病的な形態への拡散および再構成を伴う。スパイクタンパク質が細胞内に蓄積すると、毒性作用やアポトーシス作用が生じる可能性がある[29]。

5.2. RBD 内の毒素様ドメイン

病原性に関する別の機序が最近明らかにされている。このスパイクタンパク質は、S1 上の RBD に「毒素様」ドメインも含んでいることが示されており、このドメインは狂犬病ウイルス(RBG)や HIV の糖タンパク質、および神経毒素 NL-1 と配列相同性があり、これらはいずれもコリン作動系の $\alpha 7$ ニコチン酸アセチルコリン受容体($\alpha 7$ nAChR)に結合する[30]。神経毒素 NL-1 は、ヘビ毒の一種である神経毒素であり、 $\alpha 7$ nAChR の阻害薬として知られる典型的なブンガロトキシンに類似しており、高い結合親和性を有する。ヘビ毒の 3 本指神経毒(α -3FNTx)は、神経筋接合部(NMJ)のシナプス後ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に作用して骨格筋麻痺を引き起こしたり、その他の部位の特定の nAChR に作用して[31]、炎症の制御を障害する[32]。

このスパイク毒素様結合ドメインは RBD の一部であり、ACE 受容体の結合部位に隣接しており、コンピュータシミュレーション研究[32]と電気生理学的研究の両方で、ブンガロトキシンなどの神経毒と同様に、ナノモル単位で $\alpha 7$ nAChR に選択的に結合することが実証されている。活性ペプチドである SCoV2P は、アセチルコリン(ACh)誘導性の $\alpha 7$ nAChR 応答を、ナノモル単位のアロステリック機構により増強および阻害し、ニコチンはこれらの作用を増強する。低用量ではニコチン性受容体の機能を増強し、高用量ではその機能を阻害する[33]。

この結合モデルは、中枢神経系の重度の調節異常に関連する可能性がある COVID-19、ロング・コビットウイルス、およびワクチン接種による損傷の患者における急性炎症性疾患やその他の病態を論理的に説明する可能性がある。

6. 留意事項:薬力学、薬物動態及び病態生理学的観点から

薬物動態および薬力学のデータから、mRNA および adenovectorDNA の COVID-19 ワクチンの概念設計に懸念が生じており、現在広く報告されている病態を理解するための基礎が築かれている。スパイクタンパク質の生体内分布は制御されておらず、耐久性および持続的な生物学的利用能も同様である。

6.1. 遺伝子ベースのワクチンは新しい実験技術である

この前例のない数の有害事象は、Pfizer 社、Moderna 社、AstraZeneca 社、および Johnson and Johnson 社が採用した遺伝子ベースの技術によって産生されたスパイクタンパク質と関連しているようである。ウイルス vectorDNA 技術は、COVID-19 ワクチンであるスプートニク V 型とエピバクコロナ (EpIVaCoRona) にも採用されており、インドの iCOVACC や Convidecia にも導入されている。しかし、COVID-19 ワクチンの大半は欧米以外の国で製造されたものであり、従来のタンパク質ベースまたは不活化ウイルスの非遺伝子ワクチンである[34, 35]。

遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンは、FDA が「遺伝子治療製品」と定義した特別なクラスの治療薬に分類され[36]、レシピエント細胞が膜貫通型発現のための抗原を産生したり、細胞を離れて二次的に免疫応答を引き起こしたりする。したがって、mRNA ベースのワクチンと adenovectorDNA 遺伝子ベースのワクチンはどちらも、設計上、ウイルス様侵入と細胞転写のハイジャックを利用することによって、免疫原性の様式で非免疫細胞を事実上の抗原提示細胞にする。したがって、これらの新規ワクチンプラットフォームでは、異種スパイク抗原を発現する細胞に対して惹起される細胞変性自己免疫応答に続発する組織損傷のリスクがある。

SARS-CoV-2 のパンデミック以前は、このような技術の利用は実験的なものであり、ほとんどが転移癌治療のためのタンパク質製造に限定されていた。COVID-19 の世界的流行以前には、mRNA ワクチンの公的使用が承認されたことはなく[37]、ウイルス vectorDNA ワクチンはエボラ、デング熱、および日本脳炎に対してのみ限定的に使用されていた[38]。

情報の自由 (Freedom of Information: FOI) の要請に基づき入手された文書により、COVID-19 ワクチンの mRNA が米国国防総省 (Department of Defense) の後援の下、トランプ政権の「Operation Warp Speed」プログラムを通じて開発されたことが明らかになった。遺伝子技術を利用したワクチンは、国家安全保障上の脅威に対する緊急の「対抗措置」であり、パンデミックが最初に発生したのはおそらく 2020 年のことと思われた。そのため、FDA の通常の、長く時間のかかる安全性試験や毒性試験のプロトコルの多くが省略され、緊急使用許可 (Emergency Use Authorization) の指定を受けることになった[39, 40, 41]。

6.2. 脂質ナノ粒子の広範な分布

Turni と Lefringhausen[42]は、”COVID-19 vaccines An Australian Review”の中で、合成 mRNA の担体である脂質ナノ粒子は、それ自体が炎症を引き起こす可能性があり、膜を通過して体内に広く分布すると指摘している。それは血液脳関門と血液-胎盤関門の両方を通過する。著者らは、Moderna 社のワクチンに関する EMA の報告「mRNA は、筋肉内投与後に血漿中の約 2%の濃度で脳内で検出される可能性がある」(p. 491)ことを引用している。また、脂質ナノ粒子が血液脳関門を容易に通過する機序とその理由を説明した研究[43, 44, 45]も引用している。

カナダのウイルス学者兼ワクチン学者である Byram Bridle 教授は、2021 年に FOI の要請に基づき、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)から Pfizer のげっ歯類を用いた試験の体内分布データを手に入れた[46]。米国の独立した監視団体である Judicial Watch は、FDA と CDC が遵守を拒否したことを受けて、FOI 訴訟を通じて米国保健福祉省(Department of Health and Human Services)に同じ Pfizer の研究報告を手に入れた[47]。オーストラリア TGA に対する FOI の最近の要請(FOI 返答 2389-6)によると、TGA の「非臨床評価報告書:BNT162b2 COVID-19 ワクチン」の 45 ページに、同じ試験が TGA の暫定認可前の 2021 年 1 月の評価の一部であったことが明らかにされている[5](p. 45)。

Pfizer 社の生体内分布試験では、Wistar Han ラット 63 匹のうち 42 匹(雄 21 匹、雌 21 匹)に、1 匹当たりヒトの mRNA に相当する 50 μ g を注射し、さらに雄ラット 21 匹に Moderna 社の COVID-19 ワクチンの用量に相当する 100 μ g の mRNA を注射した。ルシフェラーゼをコードする mRNA を放射性標識コレステロールを含む液体ナノ粒子に封入し、殿筋に注入して 48 時間モニタリングした。図 5 に示すように、生体内分布データから、生体組織および生体膜を容易に通過するよう設計された脂質ナノ粒子が全ての臓器に移行することが示された。48 時間後までに 75%が注射部位から別の場所に移動していた[5, 47]。

Table 4-2. Mean concentration of radioactivity (sexes combined) in tissue and blood following a single IM dose of 50 µg mRNA/rat

Sample	Total Lipid Concentration (µg lipid equiv/g (or mL))						
	0.25 min	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
Adipose tissue	0.057	0.100	0.126	0.128	0.093	0.084	0.181
Adrenal glands	0.27	1.48	2.72	2.89	6.80	13.77	18.21
Bladder	0.041	0.130	0.146	0.167	0.148	0.247	0.365
Bone (femur)	0.091	0.195	0.266	0.276	0.340	0.342	0.687
Bone marrow (femur)	0.48	0.96	1.24	1.24	1.84	2.49	3.77
Brain	0.045	0.100	0.138	0.115	0.073	0.069	0.068
Eyes	0.010	0.035	0.052	0.067	0.059	0.091	0.112
Heart	0.28	1.03	1.40	0.99	0.79	0.45	0.55
Injection site	128.3	393.8	311.2	338.0	212.8	194.9	164.9
Kidneys	0.39	1.16	2.05	0.92	0.59	0.43	0.42
Large intestine	0.013	0.048	0.09	0.29	0.65	1.10	1.34
Liver	0.74	4.62	10.97	16.55	26.54	19.24	24.29
Lung	0.49	1.21	1.83	1.50	1.15	1.04	1.09
Lymph node (mandibular)	0.064	0.189	0.290	0.408	0.534	0.554	0.727
Lymph node (mesenteric)	0.050	0.146	0.530	0.489	0.689	0.985	1.366
Muscle	0.021	0.061	0.084	0.103	0.096	0.095	0.192
Ovaries (females)	0.104	1.34	1.64	2.34	3.09	5.24	12.26
Pancreas	0.081	0.207	0.414	0.380	0.294	0.358	0.599
Pituitary gland	0.339	0.645	0.868	0.854	0.405	0.478	0.694
Prostate (males)	0.061	0.091	0.128	0.157	0.150	0.183	0.170
Salivary glands	0.084	0.193	0.255	0.220	0.135	0.170	0.264
Skin	0.013	0.208	0.159	0.145	0.119	0.157	0.253
Small intestine	0.030	0.221	0.476	0.879	1.279	1.302	1.472
Spinal cord	0.043	0.097	0.169	0.250	0.106	0.085	0.112
Spleen	0.33	2.47	7.73	10.30	22.09	20.08	23.35
Stomach	0.017	0.065	0.115	0.144	0.268	0.152	0.215
Testes (males)	0.031	0.042	0.079	0.129	0.146	0.304	0.320
Thymus	0.088	0.243	0.340	0.335	0.196	0.207	0.331
Thyroid	0.155	0.536	0.842	0.851	0.544	0.578	1.000
Uterus (females)	0.043	0.203	0.305	0.140	0.287	0.289	0.456
Whole blood	1.97	4.37	5.40	3.05	1.31	0.91	0.42
Plasma	3.96	8.13	8.90	6.50	2.36	1.78	0.81
Blood:plasma ratio	0.815	0.515	0.550	0.510	0.555	0.530	0.540

図5. Biodistribution of lipid-nanoparticle in rat, Pfizer study November 2020. TGA FOI 返答 2389-6[5](p. 45)より。

最も高濃度であったのは脾臓と肝臓であり、これらの臓器では高い細胞回転が細胞傷害性損傷の適時な修復を助けているが、脂質ナノ粒子と mRNA は、一見したところあらゆる臓器、特に卵巣と副腎だけでなく、脳、眼、心臓、精巣、子宮、下垂体、脊髄、胸腺、骨髄にも認められ、特に卵巣と副腎で顕著であった。

Pfizer 社のラットを用いた体内分布試験の結果が確認されている。中国の研究者らは、ホタルのルシフェラーゼ遺伝子をコードする脂質ナノ粒子 mRNA 複合体(mRNA-LNP)をマウスに注射したところ、注射部位からの体内分布は「肝臓に多く分布し、全身に急速に分布した」ほか、「LNP 曝露量とタンパク質発現量の非線形関係は組織や臓器によって異なる」[48](p. 114)。より小さな mRNA-LNP 複合体をさらに導入し、比較的少量の mRNA を肝臓およびリンパ節に注入すると、コードされた生物発光タンパク質の産生率が注射部位の筋肉よりも高くなった。著者らは以下のように述べている。

「導入遺伝子発現の持続期間および動態は、投与システムの薬物動態および生体内分布の影響を受ける。mRNA-LNP の薬物動態-薬力学的関係は非常に複雑であり、組織における LNP 曝露(薬物動態)のみに基づいて遺伝子発現および有効性(薬力学)を予測することは困難である。」

[46](pp. 112-113)

実際には脂質ナノ粒子は全身に分布しており、おそらくはその mRNA ペイロードも全身に分布していると考えられ、遺伝子発現は予測不能な変動を示す[5, 46, 48]。

6.3. 長く持続するプソイドウリジン mRNA

天然のメッセンジャーRNAは非常に不安定であるため、Moderna社とPfizer社のCOVID-19 ワクチンに含まれるスパイクタンパク質をコードする合成 mRNA は、ウリジンを N 1-メチルプソイドウリジンに置き換えることによって安定化されている[37]。現在では、この介入によって合成 mRNA が長期間にわたって過度に安定になることが知られている[49]。Fertigら[50]は、脂質ナノ粒子とそれに含まれる mRNA がワクチン接種の15日後にも血漿中を循環していることを明らかにした。最近の研究では、ワクチン接種から28日後に血漿中に mRNA が検出された[51]。また、Brigham and Women's Hospital が13名の看護師に Moderna社の COVID-19 mRNA ワクチンを約42-72時間接種した研究では、S1サブユニットが完全なスパイクタンパクとともにピコモル単位で再循環していることが判明した[52]。

Röltgenら[53]は、60日間の研究期間中、三角筋の注射部位と同側の腋窩リンパ節の細胞質内および胚細胞核内の mRNA および遊離スパイクタンパク質の両方に変化がみられないことを明らかにした。スパイクタンパク質はワクチン接種後2日まで96%のワクチン接種者の血液中に残存し、1回目の接種から1週間後にも63%のワクチン接種者に依然として存在していた。2回目の投与の後、スパイクタンパク質の検出は「おそらく抗スパイク抗体のために妨げられる」(p.1037)。しかし、先に示したように、修飾された RNA 分子は極めて安定であり、それらが細胞内に存続し、細胞が免疫系に攻撃されたり殺されたりしない限り、細胞内リボソームスパイクタンパク質の産生は持続する。ワクチンにより誘導されたスパイクタンパク質の安定性を確認した研究はないが、ワクチン接種後に心筋炎を発症した若年患者の血漿中に、ワクチン接種から19日後まで遊離スパイクタンパク質が検出されている[54]。

Röltgenら[53]の知見の意味については、Jikomes[55]が危険を示唆するものとして詳細に考察している一方、Yong[56]は mRNA とスパイクタンパク質が長期間存在しても危険ではないと主張している。しかし Yong は、この持続は予想外であったことを認めている。COVID-19 ワクチンの導入初期に、保健当局は臨床医と一般市民に対して、mRNA スパイクタンパク質の持続的な産生は短時間であり、三角筋に限局すると保証していた。これは明らかに事実ではなく、複数の組織型内でのスパイクタンパク質の持続的な翻訳の生物学的意味については、研究が必要である。

これらの試験で得られた知見は、日本保健省が実施した Pfizer 社製ラットを用いた体内分布試験[46]で得られた mRNA-LNP の 14 日間の半減期と一致しており、表 1 に要約した。

表 1. ベクターベースのワクチン成分および/またはスパイクタンパク質誘導体の持続性を実証する研究。

Table 1. Studies demonstrating persistence of vector-based vaccine constituents and/or derivative spike protein.

Author	Constituents/Tissue Type/Assay Technique	Duration Measured
Animal		
Pfizer (Japanese MoH) 2020 [46]	Radiolabelled LNP in plasma and tissues	140 h–14 days
Human		
Ogata et al. (2021) [52]	Spike protein and S1 subunit (assay)	3 days
Bansal et al. (2021) [57]	Spike Protein	4 months
Fertig et al. (2022) [50]	LNPs and mRNA	15 days
Röltgen et al. (2022) [53]	mRNA and Spike Protein in ipsilateral lymph nodes; 2–7 days post dose in blood	60 days
Yamamoto et al. (2022) [58]	Spike Protein in skin	3 months
Yonker et al. (2023) [54]	Spike Protein in blood	1–19 days in cases of myocarditis
Castruita et al. (2023) [51]	mRNA in plasma	28 days

mRNA ワクチンから mRNA を取り込む細胞は、mRNA の一部をイオン性陽イオン性脂質とともに小さな脂質粒子にパッケージし、エクソソームとして放出する[59]。他の研究では、スパイクタンパク質が Pfizer 社の COVID-19 ワクチン接種後少なくとも 4 カ月間、循環血中のエクソソーム内に残存することが明らかにされている[57]。このことは、スパイクタンパク質の持久力が mRNA の持久力と同様に *in vivo* でも長く持続することを示している。帯状疱疹としての水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化は、COVID-19 mRNA ワクチン接種後に最もよくみられる皮膚の有害事象であり、ワクチン接種の 3 カ月後に皮膚病変からスパイクタンパク質が検出された症例も報告されている[58]。著者らは以下のように仮定した。「mRNA COVID-19 ワクチン接種は、免疫系を混乱させることによって持続的な VZV 再活性化を誘導する可能性があるが、発現したスパイクタンパク質が病原性の役割を果たしたかどうかは依然として不明である。」

[58](要約)

著者らは、脂質ナノ粒子、mRNA 中の N 1-メチルプソイドウリジン、スパイクタンパク質(特に S1 サブユニット)、抗体依存性増強、および圧倒的な抗原刺激を介して、COVID-19 ワクチンが免疫系を混乱させる可能性があるとの仮説を提唱している[58]。著者らが大規模で増加しつつある文献をレビューした結果、これらの懸念には根拠があり、スパイクタンパク質には病原性の役割があることが明らかになった。

6.4. ナノ粒子の毒性

Wang らは 2018 年に、肺または皮膚から取り込まれた少量のナノ粒子であっても、細胞毒性を示す可能性があることを示した[60]。ナノ粒子は、経口摂取された場合、主に腸間膜リンパ節、肝臓、および脾臓を標的とするが、薬物担体として注射された場合は、あらゆる障壁を通過して脳、卵巣、および精巣に移行することが可能であり、主に全身への分布を助けるマクロファージによる食作用を受けてから移行する。生殖毒性は本レビューの範囲を超えている。

ナノ粒子の生殖系への毒性に関与する分子機序は完全には解明されていないが、可能性のある機序としては、酸化ストレス、アポトーシス、炎症、活性酸素種(reactive oxygen species:ROS)の誘導を介した遺伝毒性などがあり、分子レベルおよび遺伝子レベルで傷害を引き起こして細胞傷害や DNA 損傷をもたらすことが考えられる。

mRNA-LNP 複合体で特に懸念されるのは、適切な機能を有する 2 つの添加剤である ALC-0315 と ALC-0159 であるが、これらはこれまで医薬品に使用されたことがなく、ヨーロッパ薬局方にも欧州 C&L インベントリにも登録されていなかった[61]。2021 年 12 月に欧州議会で行われた質問では、「これらのナノ粒子の製造業者である Echelon 社は、ナノ粒子は「研究のみを目的としたものであり、ヒトへの使用を目的としたものではない」と明記している」と指摘された。欧州委員会を代表して以下のように回答した[62]。「コミナティの添加剤は、EMA の関連する科学的ガイドラインおよび基準に適合しており、適切であることが実証されている。」このように安心させることができたにもかかわらず、接種前に調製液や用手希釈に電解質が含まれていたことから、得られた懸濁液の安定性や懸濁液中に含まれるナノマテリアルの分散度指数について深刻な問題が提起されており、これらの要因がワクチン接種後に発生する多数の有害作用の根本原因であると考えられている。

溶液中のナノ粒子はコロイド系を形成するが、その安定性のために静電的反発により粒子の凝集が妨げられる。コロイド安定性を計算するために用いられるパラメーターはゼータ電位であり、これは電荷の二重層によって発生する電位を示す。電位が低いときには、引力が斥力に勝って、より多くの凝集体が形成される。コロイド二相性システムの安定性は、比率、処理方法、正しい温度、および電解質の存在に左右される不安定なバランスである[63]。塩化ナトリウム溶液で希釈した後の最終的な比率は、コミナティでは電解質が 2.61 mg であるのに対し、ALC-0315+ALC-0159 ではわずか 0.48 mg である。これは、予測可能な凝集、凝集、そして最終的には凝集を伴って、ゼータ電位の劇的な低下をもたらすだけである。

全身の毛細血管におけるナノ粒子の凝集によって引き起こされる損傷を仮定することができる。

コロイド懸濁液がリンパ液や血液中に分散するのに十分な安定性を維持した場合、ナノ粒子は毒性物質とともに全身に分布し、血液脳関門、血液-胎盤関門、その他の生物学的障壁を通過し、どこに蓄積しても細胞死や炎症を引き起こす可能性が高い。さらに、毒性のあるナノ粒子を体内から排除することは容易ではない。5.5 nm以下の粒子は、糸球体濾過後に尿路を介して腎臓に排泄される。理論的には、より大きな粒子は肝胆道系を通過する過程で分解される可能性もあるが、例えば、常在マクロファージであるクッパー細胞に結合する傾向があるため、その処理速度はかなり遅くなる[64]。mRNA-LNP 複合体の大きさは約 100 nm であり、腎臓からの排出を可能にする大きさをはるかに超えている。このことは、これらの薬物の肝臓への蓄積と観察された肝毒性の説明となるであろう。

6.5. 脂質ナノ粒子は炎症を促進する

COVID-19 ワクチンに使用される脂質ナノ粒子は、有意な炎症性サイトカインの分泌と細胞死を伴うマクロファージ炎症性タンパク質を誘導することが明らかにされている[43]。Ndeupenら[43]は、このナノ粒子の炎症促進作用により、COVID-19 mRNA ワクチンのアジュバント免疫原性が高まり、有害事象が増加する可能性があるとして指摘している。著者らは、脂質ナノ粒子の広範な生体内分布を考慮しなかったため、COVID-19 ワクチンが臓器や器官系を越えて広範かつ重篤な有害作用を引き起こす可能性を考慮しなかった。

COVID-19 の mRNA ワクチンによる有害事象に関する文献をレビューした Trougakis ら[65]は、スパイクタンパク質に起因する病態のリスクを指摘し、これを「スパイク仮説」と命名した。一方で Trougakis らは、動物モデルを用いた研究で得られたナノ粒子の炎症促進作用に関するエビデンスについてもレビューを行った。具体的には、「Toll 様受容体の活性化、過剰な好中球浸潤、多様な炎症経路の活性化、ならびに様々な炎症性サイトカインおよびケモカインの産生」などが挙げられる[65](p. 544)。

したがって、たとえ発現させる抗原を変更したとしても、有害事象は発生する可能性が高い。Halma ら[66]は、脂質ナノ粒子の mRNA および成分に加えられた変更、特にポリエチレングリコール(PEG)の添加について指摘している。この変更により、脂質ナノ粒子は分解に対する抵抗性が高まるとともに、生体内分布と生物蓄積を促進する脂質ナノ粒子によって免疫系からの回避が促進された。生物濃縮は細い血管やリンパ管の閉塞につながる可能性がある。生体内分布とは、COVID-19 の mRNA ワクチンでみられたように、脳、胎盤、精巣を含む全ての臓器で細胞の死滅と炎症反応が起こりうることを意味する[5, 44, 45, 46]。

PEG は一部の人でアナフィラキシー反応を引き起こすことが知られており、ワクチンの患者向け情報リーフレットに既知の有害事象として記載されている。脂質ナノ粒子で被包された mRNA が高度に炎症性であることに加えて、スパイクタンパク質に対する抗体はス

パイクタンパク質を産生する細胞および組織に損傷を与える。自己免疫反応では、どの抗原が産生されても、細胞に損傷が生じる[67]。

内因性蛋白を産生する細胞に対する自己免疫障害に関与する機序としては、内因性蛋白に対する交差反応の発現[68]、免疫を介した毒性[69]、IgG4 への切り替えによる免疫寛容[70]などがある。IgG4 免疫応答への切り替えは、がん感受性[71]、妊娠[72]、および慢性炎症性疾患である IgG4 関連疾患に影響を及ぼす[73]。

もう 1 つのリスクは、ヒトと獣医学の両方の分野におけるコロナウイルスに対する以前のワクチンで問題となっていた、抗体依存性増強のリスクである[66]。

6. 6. Novavax 社の COVID-19 ワクチンの毒性と新規脂質ナノ粒子技術

脂質ナノ粒子の生体内分布が有害事象に重要な寄与をしていることは、タンパクベースの Novavax 社の COVID-19 ワクチン Nuvaxovid からの有害事象報告によってさらに示唆されている。新規技術である脂質-ナノ粒子マトリックスを採用しており、完全なフリン切断部位と受容体結合ドメイン部位を有する非修飾スパイクタンパク質の生体内分布を増加させる可能性がある。体内分布試験に関する質問に対して、Novavax 社は 2021 年半ばに「Novavax 社の COVID-19 ワクチンについて薬物動態/薬力学試験は実施されていない」と回答した(私信 Novavax-Parry, 30 July 2021)。

Novavax 社の COVID-19 ワクチンについては、いくつかの国で心筋炎の有害事象が報告されており、その中にはニュージーランドも含まれており、同国の規制当局は心筋炎に関する「Alert Communication」を発表した[74]。このことから、Novavax 社の COVID-19 ワクチンに含まれる病原性を示す量のスパイクタンパク質が、ときに心臓に到達する可能性があることが示唆される。全体として、Novavax 社の COVID-19 ワクチンから報告された有害事象は、遺伝子ベースのワクチンから報告されたものよりも少なく、このことはスパイクタンパク質の用量反応効果と一致すると考えられる。しかし、脂質-ナノ粒子マトリックス自体が心筋炎の一部の報告の原因である可能性がある。

6. 7. AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンの体内分布データ

2022 年 10 月、FOI の要請(MHRA IR07151D)により、英国 MHRA に提出されていた AstraZeneca 社の文書が入手された。2020 年 12 月 21 日付の AstraZeneca 社の「Nonclinical Overview」によれば、同社の adenovirusDNA で製造された COVID-19 ワクチンの生体内分布試験を最初から実施しなかった理由は、ウイルスベクターワクチンに関する過去の研究で、三角筋および腋窩リンパ節から遠位臓器への伝播が最小限であったことが示されたためであった[75]:

「筋肉内投与したときの AZD1222 の体内分布は、AdCh63 と同様であると予想され、注射部位及び所属リンパ節に局限する」。

[75](p. 13)

しかし、その後に公表された 2021 年 4 月 26 日付の AstraZeneca 社の「Nonclinical Overview」では、同社の COVID-19 ワクチンについてマウスを用いた新たな生体内分布試験が実施され、遠位臓器への生体内分布が明らかにされた[6]:

「AZD1222 バクターDNA の最高濃度(103~107 コピー/ μg DNA)が投与 2 日目に筋肉内投与部位及び坐骨神経(投与部位のごく近傍)で認められた。2 日目には、骨髄、肝臓、脾臓及び肺で低レベルの AZD1222 バクターDNA(<LL0Q~104 コピー/ μg DNA)が認められた。2 日目から 29 日目にかけて、AZD1222 のレベル及び検出可能なレベルの AZD1222 バクターDNA を有する組織の数が減少し、消失が示唆された。

[6](p. 14)

この文書では、ウイルスバクター自体はアデノウイルスとして複製されるわけではないことが強調されていたが、このことは身体器官における毒性外来抗原の蛋白産生という点を見落としている。このことから、vectorDNA で製造されたウイルス COVID-19 ワクチンの生物分布量は、脂質ナノ粒子を担体とする改変 mRNA ベースの COVID-19 ワクチンよりも少ないことが示唆されるが、adenovectorDNA 由来のワクチンにはスパイクタンパク質を大量に産生する能力が残っている。AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンに関連した脳血栓症を発症したワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)の 3 症例を対象とした一連の剖検では、血栓症と脳静脈壁にスパイクタンパク質が認められた[7]。著者らは抄録の中で次のように述べている。

「SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質が血栓内および隣接する血管壁で検出された。データからは、ワクチンによって誘発される抗スパイク免疫に関連する好中球および補体の活性化が、おそらくこの疾患プロセスに関与していることが示唆されている。」

6. 8. 従来の COVID-19 ワクチンは有害事象報告の増加に寄与しない

従来のワクチン技術 COVID-19 ワクチンは主に欧米以外の国で使用可能である[35]。具体的には、インドの Bharat Biotech 社[76]が製造する Covaxin や、中国の Sinovac 社[77]が製造する CoronaVac などの不活化ウイルスワクチン技術などがある。

また、オーストラリアとイランを拠点とする企業が共同で開発した Spikogen 社のような従来型の組換えタンパクベースの COVID-19 ワクチンもある[78, 79, 80]。Spikogen では、スパイク蛋白抗原は、細胞の付着と侵入を減少させ、したがって潜在的な毒性を減少させるために、フリリン切断部位と RBD を除去して修飾されている。16, 876 人の参加者を対象とした Spikogen での第 3 相臨床試験では、SARS-CoV-2 のデルタ変異株が猛威を振るったイランにおいて、有効性の主要評価項目である 60%以上の感染防御が達成された[81, 82]。Spikogen はこれまでに 800 万回分が投与されたが、イランの医薬品安全性監視局に報告された重篤な全身有害事象はなかった。

従来の COVID-19 ワクチンからは、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンの特徴である高い頻度での有害事象報告は得られていない。このことは、リスクが全身の生体内分布とスパ

イクタンパク質の長期的な産生にあることのさらなる証拠である。これはスパイクタンパク質の病原性を示しており、前述の証拠から、脂質-ナノ粒子担体マトリックスの病原性も示している。

6.9. 自己細胞によって提示される外来抗原の自己免疫リスク

前述のように、スパイクタンパク質には本質的に毒性があることを示す証拠がある。スパイクタンパク質は、それ自体は無害であったとしても、その異質さゆえに、自己免疫応答を介して病態生理学的損傷を引き起こす可能性がある。外来タンパク質の単純な結果。脂質-ナノ粒子マトリックスにより、ほとんどまたは全ての臓器の細胞に mRNA 遺伝子コードを広範に分布させることができる。その後、スパイクタンパク質が細胞表面に発現し、臓器および血流内で可溶性タンパク質として発現すると、T 細胞による細胞および組織の破壊ならびに B 細胞抗体が誘導される。後者は免疫複合体の沈着を引き起こすこともあり、III 型過敏症を介して組織をさらに損傷する。

したがって、スパイクタンパク質は「無毒」であっても、自己免疫反応を介して組織損傷を引き起こす可能性がある。これは三角筋などの筋肉では軽微な影響であるが、脳、卵巣、心臓などの重要な臓器で発生すると、重篤かつ致命的な有害事象を引き起こす。生体膜を通過するナノ粒子である脂質を介して mRNA 遺伝子治療を届ける方法は、中心的な問題であり、この技術がこれまで商品化されなかった重要な理由でもある。

したがって、Moderna 社をはじめとする大手製薬会社が他の多くの疾患に対して大規模な mRNA ワクチン製造を計画しているという事実は、十分かつ詳細な調査が行われていない状況では、非常に大きな問題となる。

6.10. ウイルスおよびワクチンのスパイクタンパク質の病態生理

新たなパンデミック/流行性ウイルスの自然経過は、時間とともに感染性が高まり、病原性が低下するというものである。これは SARS-CoV-2 についても同様であることが実証されており、最初の武漢株とそれに続く α 変異株およびその他の初期変異株は病原性が高く、 δ 変異株は容易に伝播したが病原性はやや低く、様々なオミクロン変異株は感染力は高かったが重症度では病原性がさらに低かった。特に、オミクロンの垂型は下気道ではなく上気道を標的とするため、ウイルスおよびスパイクタンパク質の全身への移行が減少する[83]。

一方、mRNA ワクチンと adenovectorDNA ワクチンでは、ヒト細胞で元の武漢株のスパイクタンパクがわずかに修飾されたものが産生される。一部の「2 価」追加投与では、オミクロン株ウイルスのスパイクタンパクの遺伝暗号が付加される[84, 85]。この遺伝コードの生体内分布が広範囲に及ぶと、自然界に存在するウイルスに比べてはるかに多くのスパイクタンパク質が全身的に産生される可能性がある。これは若く健康な人であれば誰にでも起こりやすい。高齢者および併存症のある患者では、肺の深部および全身に重篤な SARS-CoV-2 が感染するリスクが高くなるが、若年者および健常者では上気道粘膜からウイルスが排除

される傾向がある。したがって、若く健康な人では、コード化された COVID-19 ワクチンの方がウイルス自体による感染よりもはるかに多様な組織に感染することになる。

多くの研究により、スパイクタンパク質に毒性があることが実証されている。

「Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Cosentino と Marino (2022) は、「Playing Dice with the Spike?」と題して、スパイクタンパク質の毒性に関するエビデンスをレビューした[86]。彼らは、COVID-19 mRNA ワクチンは、辞書の定義である「体内で(酵素の作用などによって)薬理的に活性のある薬物に変換される薬理的に不活性な物質」に合致するため、「プロドラッグ」と表現するのが正しいと主張した。これは、リボソームにおける mRNA の作用を介してスパイクタンパク質の合成を引き起こす[86](p. 3)。

Cosentino と Marino (2022) は、mRNA の広範な生体内分布に関するエビデンスを再検討し、「感受性の高い組織における S タンパク質の不適切な発現とその後の組織損傷との間に関連性がある可能性を強く支持するエビデンスがある」と結論づけた[86](p. 2)。

著者らは、スパイクタンパク質が身体組織に及ぼす薬理的および病態生理学的作用に関する以下の文献をレビューした[86](p. 4-5)：

- ACE-2 受容体への結合は「血小板凝集、血栓症、炎症のほか、高血圧やその他の心血管疾患を誘発する可能性」がある。
- 心臓の周皮細胞と赤血球の機能を阻害する CD147 膜貫通糖蛋白の破壊は、心筋炎、溶血性貧血、血液過粘稠、そしておそらくは神経変性を引き起こす可能性がある。
- Toll 様受容体 2 および 4 (TLR2, TLR4) への結合。(1) NF- κ B 経路の活性化と TLR2 を介したマクロファージ免疫機能の低下、(2) TLR4 を介した肺損傷、心筋炎および多臓器損傷により、炎症性サイトカインカスケードの増加を介した理論上の病原性作用を伴うが、世界の研究コミュニティによる適切な研究はまだ行われていない。
- 高親和性エストロゲン受容体 α (ER α) への結合は、COVID-19 ワクチン接種後によくみられる月経不順の原因である可能性があり、乳癌への関与の可能性が懸念されている。
- スパイクタンパク質 S2 サブユニットは、タンパク質 p53 BP1 および BRCA1 と特異的に相互作用する。p53 BP1 は確立された癌抑制遺伝子であり、BRCA1 は乳癌と前立腺癌の両方で高頻度に変異している[87]。

Cosentino と Marino は、「これらの製品は従来のワクチンとして扱われていたため」、実際にはプロドラッグとして作用する遺伝子挿入であるにもかかわらず、これらの「潜在的な毒性の問題」は「販売承認に至った研究では考慮されなかった」と指摘している[86](p. 5)。

In vitro 研究では、スパイクタンパク質(S1 ユニット)の受容体結合ドメイン(RBD)が、樹状細胞からの炎症反応を誘発する最も活性の高い因子であることが明らかにされた[88]。

ヒト肺血管筋および内皮細胞を全長スパイク蛋白または RBD のみで処理した in vitro 研究では、RBD は比較的不活性であったが、全長スパイク蛋白は MEK (mitogen-activated protein kinase) 蛋白のリン酸化を介して肺細胞の拡大を誘導することが明らかに

された[89]。このことは in vivo でも確認されており、ヒト ACE-2 を細胞に発現させたトランスジェニックマウスに S1 unit/RBD を気管内投与したところ、スパイクタンパク質 S1 unit を投与したマウスの気管支洗浄液で炎症性サイトカインの劇的な増加が認められたが、これは対照マウス(気管内生理食塩水)では最小限であり、スパイクタンパク質全体を投与したマウスでは軽度で遅発性であり、S1(RBD)単位の切断が ACE-2 関連の病態を増加させることが示唆された[90]。

スパイクタンパク S1/RBD ユニットの有するヒト型 ACE-2 受容体を発現するように育種されたマウスに注射すると、COVID-19 に類似した急性肺病変が誘発されたことから、Australin-イランのワクチン Spikogen[78, 79]のように改変しない限り、スパイクタンパクが SARS-CoV-2 の呼吸器感染症の重症化に主に関与する細胞毒素であることが示唆された[86]。振り返ってみると、このことはワクチン開発の目的からすれば特に不適切な選択であったことを意味する。

McKernan ら[91]はプレプリントの中で、mRNA ワクチンの薬物動態を定量化し、SARS-CoV-2 よりも多くのスパイクタンパク質が産生されることと、COVID-19 の重篤なウイルス感染にかかりにくい人の大半で全身性にスパイクタンパク質が産生されることを示した。

「注射時の薬物動態は感染時とは異なる。1回の注射で Spike mRNA が 30-100 μ g(追加免疫では 90-300 μ g)であれば、1回の注射で 13,000,000,000,000~40,000,000,000,000 の mRNA 分子が数秒で注射されることになる。このボーラス注射の薬物動態は、数日間にわたって起こるウイルス複製の薬物動態とは異なる。もしこれらの mRNA のそれぞれが 10-100 のスパイクタンパク質を産生することができ、30兆の細胞があれば、自然感染よりもはるかに多くの量のスパイクタンパク質が全身的に存在し、ワクチン接種経路を介したスパイクタンパク質への曝露期間がはるかに長くなる可能性がある。」

[91](p.12)

ヒト組織での抗原産生は、投与量が個体間で変動する可能性が高いことを意味する。これは、個々の患者の遺伝的特性及び生理学的特性、コードに曝露される組織、製品のバッチ及びバイアルのばらつき、輸送、冷蔵及び投与方法などの理由による。毒性学的な原則である *dose is sola facit venenum*(用量が毒となる)に関しては、この側面自体が mRNA およびウイルスベクターDNA ワクチンの安全性に疑問を投げかけている。

COVID-19 ワクチンが一般に公開された頃、Salk Institute の研究チームは、SARS-CoV-2 が宿主細胞の ACE-2 受容体に結合したスパイクタンパク質に依存して細胞侵入することを発見した[92]。ACE-2 は心血管系を保護し、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は ACE-2 の濃度を低下させることによって肺損傷を促進する。Salk Institute の研究チームは、ACE-2 のダウンレギュレーション、内皮一酸化窒素合成酵素(eNOS)の阻害、ミトコンドリア機能の障害、および内皮機能の直接的な障害によって、スパイクタンパク質単独で血管内皮細胞を損傷できることを示した。

6. 11. ニコチン様コリン作動性抗炎症経路の破壊

高用量の毒素様スパイクタンパク質結合ドメイン(RBD)は、アセチルコリン(ACh)誘導性 $\alpha 7$ nAChR 応答を阻害する。これらの $\alpha 7$ nAChR を阻害することには大きな効果がある[33]。ニコチン様コリン作動系は「コリン作動性抗炎症経路(CAP)」と呼ばれているが、これはこれらの受容体の活性化が炎症を制御し、その阻害が制御不能な炎症をもたらすからである。CAP は多面的なネットワークを形成しており、神経細胞と非神経細胞に分布し、全身にわたって多様な機能を果たしている。神経系に加えて、 $\alpha 7$ nAChR はリンパ球、単球、マクロファージ、樹状細胞、脂肪細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、ならびに腸および肺の上皮細胞などの非神経細胞にも発現している。このように広く分布していることから、nAChR はコリン作動性抗炎症経路を介する機序とそれとは独立した機序の両方を介して、重症 COVID-19 の病態生理に関与している可能性がある[32]。

迷走神経を介した中枢神経系による炎症反応および免疫応答の調節は、免疫系と神経系との双方向の情報伝達に基づいている。孤束核に位置する求心性迷走神経線維は、炎症状態に関する感覚入力を中枢神経系に提供し、その結果、背側運動核から出る遠心性シグナルを伝達して炎症反応を制御する。このような反応は迅速かつ局所的であり、緩徐で、分布し、統合されず、濃度勾配に依存する拡散性の抗炎症ネットワークとは異なる[32]。

迷走神経からの ACh 放出を介して活性化される nAChR は、免疫系の T 細胞、B 細胞、マクロファージ、単球、好中球、および肥満細胞上に認められ、IL-6 などの炎症性サイトカインを減少させる一方で IL-4 などの抗炎症性サイトカインを促進するなど、炎症を軽減する作用がある[93]。SARS-CoV-2 による nAChR の調節異常も、交感神経系へのカウンターバランスを抑制する可能性があり、その結果、中枢交感神経系の活動が促進され、交感神経系に起因するサイトカインストームが発生する可能性がある[94]。次に、交感神経系の嵐は、活性酸素種(ROS)の生成および炎症性サイトカインの放出を増加させることによって、酸化ストレスおよび炎症亢進を誘発する。

nAChR は気道にも認められる。サブタイプ $\alpha 3\beta 4$ nAChR は線毛機能と粘膜線毛クリアランスを支持し、 $\alpha 7$ nAChR 刺激は抗炎症性である。したがって、スパイクタンパクと同様に、これらの受容体の両方を阻害することができれば、急性 COVID-19 とロング・コビットの両方でみられる病態に大きく寄与することになる[95]。

SARS-CoV-2 感染によって誘発されるストレスおよび nAChR 阻害を介したコリン作動性経路の抑制は、交感神経系(SNS)も活性化させる可能性があり、これにより神経ホルモンが刺激されて炎症性サイトカインが活性化され、交感神経系の嵐がさらに進行する。COVID-19 における交感神経の過剰興奮は、毛細血管からの肺漏出の増加、肺胞損傷、および急性呼吸窮迫症候群の発症と相関する。さらに、SARS-CoV-2 は、肺の機械受容器および化学受容器を介して延髄の呼吸中枢に逆行性に伝播する可能性があり、その結果、副交感神経系の延髄中枢における nAChR 阻害の結果として突然の呼吸不全を引き起こす[96]。

SARS-CoV-2 に感染すると、免疫系が動員される。ウイルスが複製されるにつれて、細胞およびウイルスの破片またはウイルス粒子が nAChR と相互作用し、コリン作動性の抗炎症経路を遮断する可能性がある。最初の免疫応答が初期の段階でウイルスの侵入に対抗するのに十分でない場合には、ウイルスの広範かつ長期にわたる複製が最終的にコリン作動性の抗炎症経路を破壊し、免疫応答を制御および調節する能力を深刻に損なうことになる。炎症性サイトカインの作用が制御されないと、サイトカインストームが発生し、急性肺損傷および急性呼吸窮迫症候群 (ARDS), 凝固障害ならびに多臓器不全を伴う。この仮説に基づくと、COVID-19 は最終的にはニコチン性コリン作動系の疾患になると考えられる [92]。

この同じ機序により、ロング・コビットウイルスおよび COVID-19 ワクチンによる損傷で経験される症状の幅広さと重篤度の両方を説明することができる。前者ではスパイクタンパク質とウイルスが除去されず、免疫活性化が制御不能になり、続発症が生じる [97]。後者では、スパイクタンパク質が免疫系を圧倒して数カ月間産生されることでワクチンが損傷し、その後の注射のたびに負荷が増大する。このことはまた、 $\alpha 7$ nAChR アゴニストと正のアロステリック調節因子 (PAMS) を用いた介入の機序を提供する。

7. 「Spikeopathy」 - スパイクタンパク質の病原性の証拠

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に病原性があることが判明している。「spikeopathy」という用語が作られたのは、結核菌と同様に、その病理学的作用が多数の臓器に広がり、無数の既知の疾患や症候群を引き起こすと考えられるためである [98]。この用語はインターネット上の他の人によって「spikeopathy」と綴られており、私たちはその綴りを選択した。

図 6 は、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンが公表される前に FDA がこの可能性を認識していたことを示している。このスライドは、「Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) 22 October 2020, Meeting」 [99] で行われた PowerPoint プレゼンテーションの 16 番目のスライドである。特筆すべきは、VAERS やその他の世界的なワクチン被害データベースに報告されたものと比較して、これらのほとんどが神経、心血管、および自己免疫の「可能性のある有害事象」の予測精度が高いことである。

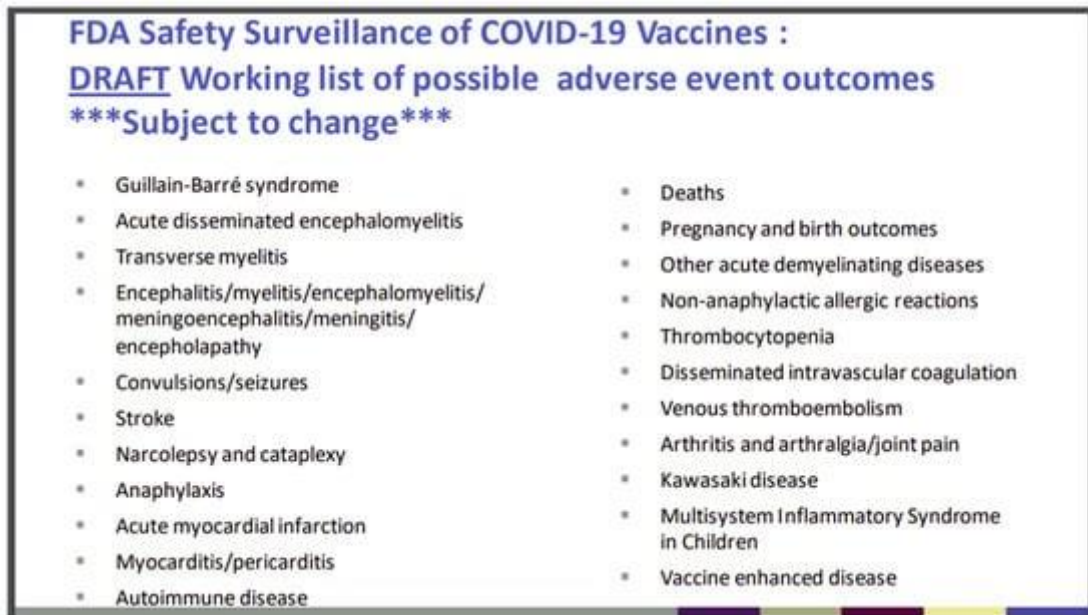


図 6. スライド 16 FDA の VRBPAC 会議(2022 年 10 月)[99]。

ウェブサイト www.react19.org では、2023 年 6 月の時点で、20 以上の器官系および症候群の見出しの下に、COVID-19 ワクチンの害に関する 3400 以上の公表論文および症例報告が掲載されている[100]。ここでは、COVID-19 の mRNA および adenovectorDNA で産生されるスパイクタンパク質の病原性との関連で、いくつかの主要な臓器系について概説する。

7.1. 心血管系の発生機序

COVID-19 ワクチンの心血管系への害に関する文献が蓄積されている。例えば、2023 年 6 月の時点で、[react19.org](http://www.react19.org) の「Cardiac」という見出しの下に、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、高血圧、大動脈解離、体位性頻脈症候群(POTS)、頻脈、および伝導障害を対象とした査読済み論文および症例報告 432 件が掲載されている[100]。

7.1.1. 心筋炎および心膜炎

心筋炎および心膜炎の報告は特に多い。Yonker ら[54]は、ワクチン接種後に心筋炎を発症した 16 人の青年および若年成人の血液から遊離スパイクタンパク質を検出したが、ワクチン接種後に年齢をマッチさせた心筋炎を発症していない 45 人の対照では検出されなかった。著者らは、心筋炎の若年被験者を対象として、COVID-19 mRNA ワクチン接種後の免疫プロファイルおよび遊離スパイクタンパク質の血漿中濃度を検討した。抗体に結合していない完全長遊離スパイクタンパク質濃度の有意な上昇が、対照と比較して心筋炎患者で認められた。抗体プロファイルと T 細胞応答は、心筋炎の被験者と慎重に年齢をマッチさせた対照群との間で類似していたが、mRNA ワクチン接種の合併症としての心筋炎に関してみられたばらつきの一部は、一部の被験者ではより多くの転写と血中への分泌が達成されると

いう事実によって説明できると考えられる。このことから、このような心筋炎症例における遊離スパイクタンパク質の病原性について深刻な懸念が生じている。

Avolio ら[101]は、ウイルスから分離された遊離型の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質が、いくつかの機序を介して微小血管疾患を引き起こす可能性があることを明らかにした。その機序には、CD147 受容体への結合を介して炎症性サイトカイン産生に関与する心臓周皮細胞の刺激が含まれる。スパイクタンパク質の病原性に関するさらなるエビデンスは、COVID-19 関連心筋症の基礎にスパイクタンパク質誘発性の心線維化と心筋収縮障害がある可能性を示したマウスを用いた研究から得られている[102]。

Baumeier ら[103]は、心内膜心筋生検(EMB)を行った 15 症例を対象とした一連の研究において、COVID-19 ワクチン関連心筋炎は、天然痘ワクチンなどの薬剤でみられる過敏性心筋炎とは対照的に、実際には自己免疫による可能性があると考えしており、この研究については本論文の後半で考察する。他の研究や症例報告と同様に、心臓内のスパイク発現に関連してリンパ球浸潤が認められた(ただし、著者らは脂質ナノ粒子の生体内分布の特徴については特に言及しなかった)。

Barmada ら[104]は、イェール大学で最近実施された研究において、Yonker ら[54]と Baumeier ら[103]の知見を踏まえて、スパイクによって誘発される分子擬態が自己免疫心筋発作のドライバーであるかどうかを検討した。著者らは、自己抗体の「迅速細胞外抗原プロファイリングスクリーニング」である REAP を用いることにより、血清検査でこの可能性を効果的に除外している。著者らはさらに、サブグループにおける血清中サイトカインプロファイルや他の炎症マーカーに関して「cytokinopathy」を仮定しているが、スパイクタンパクの血中濃度を報告したり、心筋組織を採取したりはしていない。

以上のことから、mRNA ワクチン接種後に顕著にみられる心筋の炎症に関しては、まだ多くの基礎研究が行われていないが、スパイクタンパク質が関与していると考えられる。分子擬態が原因ではないが、心筋に発現または沈着したスパイクタンパク質に対する免疫系の反応に加えて、スパイクタンパク質の直接的な毒性作用が関与している可能性がある。AstraZeneca 社および Johnson&Johnson 社の adenovectorDNA COVID-19 ワクチンと Novavax 社のタンパクベースの脂質ナノ粒子埋め込み型ワクチンが原因として報告されていることから、spikeopathy によって心筋炎が誘発されることが示唆される[105, 106]。

COVID-19 ワクチンによる心筋炎および心膜炎はどの程度の頻度で発生するのか? ベースラインとして、SARS-CoV-2 の世界的流行直前の 2020 年 1 月 7 日に公表された研究では、「ウイルス性心筋炎の発生率は 10 万人当たり 10~22 例である[107]。

地域における疫学的な発生率については、New England Journal of Medicine 誌に掲載されたレビュー[108]において、年間発生率は調査のレベルに依存することが指摘されている。

「COVID-19 パンデミック以前は、世界の心筋炎の推定発生率は年間 10 万人当たり 1~10 例であった(12)。20~40 歳の人と男性でリスクが最も高く、男性 10 万人当たり 6.1 例、女性

10 万人当たり 4.4 例であった。心臓 MRI の使用が増加したことにより、米国で報告される心筋炎の発生率は 10 万人当たり 9.5 例から 14.4 例へと徐々に上昇している。」

[108](p. 1488)

FDA や TGA などの保健当局やその他の規制当局は、COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎は非常にまれであると主張している。Kaiser Permanente 社の保険に加入し、Pfizer 社または Moderna 社の COVID-19 ワクチンの接種を少なくとも 1 回受けたカリフォルニア州の成人 239 万人を対象とした初期の研究では、ワクチン接種後に心筋炎を発症した症例は 15 例のみで、全例が平均年齢 25 歳の男性であった[109]。ただし、症例は Kaiser Permanente の予防接種委員会への医師の報告またはワクチン接種から 10 日以内に入院した症例に基づくものであった。軽症の症例は見逃されていた可能性があり、医師が常に委員会に症例を報告していたとは限らない。

2022 年 3 月 16 日までに米国の VAERS、英国の Yellow Card、および EU の EudraVigilance のデータベースに提出された医薬品安全性監視報告書のシステムティックレビューでは、18,204 件の心筋炎または心膜炎が報告され、その一部は致死性であった[110]。何億人ものワクチン接種者がいることを考慮すると、これはまれな事象であると著者らは指摘している。

FDA は、COVID-19 mRNA ワクチンによる心筋炎および心膜炎のリスクは実際に存在しており、特に若年男性では 2 回目の接種でリスクが高まることを認識していたが、それでもリスクはまれであると判断し、VAERS が算出した 10 万人当たり 6.5 人という数字と、青年期の男子では 10 万人当たり最大 20 人という数字を引用した[111]。FDA は、独自の FAERS (FDA Adverse Event Report System) や CDC の VAERS などの医薬品安全性監視データベースについて、過少報告の要因が大きいことを計算に入れなかった。

この FDA の医薬品安全性監視の推計に共通する要因は、他の機関と同様に、受動的な通知システムにおける過少報告という長年にわたる問題に言及しなかったことである。医薬品安全性監視データベースは、それ自体の FAERS や CDC の VAERS と同様に、報告不足の要因が大きいことが認められている。過少報告の要因がどの程度大きいかについては議論の余地がある。

心筋炎の過少報告という現象をさらに複雑にしているのは、この診断を下すのが困難であり、専門部署、心臓 MRI 施設および/または心内膜心筋生検(EMB)の利用可能性に左右されることが多いということである。診断が心筋梗塞に類似することがあるため、誤診される可能性がある。この点に関して、Baumeier ら[103]による論文(本論文の後半で考察する)では、組織学的に心筋炎が確認され、病歴に基づいてワクチン関連と分類され、他の原因病原体が除外された患者の 3 分の 1 では、心臓 MRI で心筋炎の所見が認められなかったことが指摘されている。さらに、心筋炎の多くの症例は無症状であり、急性期に見逃されることがある。しかしこれは、心筋のわずかな線維化や瘢痕化であっても不整脈原性の病巣を形成する可能性があり、後に重篤で致死的な不整脈を発症したり、最終的に心不全(いわゆる炎症

性心筋症)を引き起こしたりする可能性があるため、常に良好な経過が期待できるということではない[112]。したがって、ワクチン関連心筋炎の正確な頻度は不明であるとするのが合理的である:症例は無症状であるか、見逃されているか、または誤って分類されている可能性があり、特殊な画像検査でさえ過小診断につながる可能性がある。

無症候性心筋炎または少なくとも心筋障害がどの程度多くみられるかについては、タイで実施された前向き研究から示唆されている。心臓の病歴がない青年(n=301)には、ベースライン時と COVID-19 ワクチンの Pfizer mRNA の 2 回目の接種から 3 日目、7 日目、14 日目に、心臓バイオマーカー(トロポニン T、クレアチニンキナーゼバンド[CK-MB])、心電図、心エコー検査、および心臓症状の日記を実施した[113]。対照群は設定されなかったが、日記、身体診察、心電図の結果は「頻脈(7.64%)、息切れ(6.64%)、動悸(4.32%)、高血圧(3.99%)」と懸念される(p. 4)。54 名(18%)の青年に心電図異常が認められた。トロポニン値の上昇が 5 人の青年で認められ、心エコー検査により 3 人の青年で心嚢液貯留が検出され、1 人の青年で心筋心膜炎の徴候により ICU 入院となった。計 7 名の青年が「2 回目のワクチン接種後に心筋心膜炎、無症候性心筋炎、および心膜炎を発症した」が、集中治療室に入院した青年を除けば、残りの 6 名は無症候性または軽症であり、この厳密な前向き研究[113]がなければ容易に見逃されていた(p. 8, 表 3)。

タイで実施されたこの方法論的に優れた研究は、完全な論文という点では再現されていないようであるが、会議の抄録では、より単純な方法論を用いても同等の結果が得られることが示唆された[114]。2021 年後半から 2022 年前半にかけて COVID-19 の追加接種を受けた University Hospital Basel の医療従事者 777 名のうち、22 名(2.8%)で cardiomyonecrosis(トロポニン血症)の証拠が検出されたが、Moderna 社による COVID-19 mRNA-1273 の追加接種以外に原因は認められなかった[114]。タイの研究では、mRNA ワクチンの 2 回目の投与を受けた別の集団において、心筋炎または心膜炎の発生率が 2.3%であったことが報告された。ヒト集団に対して数十億回の接種が行われていることを考慮すると、これは 10 万人当たり 2300 例に相当する。全例が男性であったため、青年男性での発生率は 3.5%であった[113]。

公衆衛生当局は、COVID-19 ワクチンによる心筋炎は軽度で自然に治癒すると説明しているが、症状に関してはそうである可能性があるものの、若年層の心臓にみられる病理学的変化は持続するというエビデンスがある。イタリアの研究では、mRNA ワクチン後に心筋心膜炎、心筋炎または心膜炎を発症した 13 例(年齢中央値 15 歳)が 12 週間にわたり追跡された。1 例を除く全症例で顕性症状は消失したが、13 例中 12 例では依然として心嚢液貯留が認められ、心臓 MRI を受けた 9 例中 6 例では試験終了時に「減少しているが持続する心筋損傷」の徴候が認められた[115]。

COVID-19 ワクチンの登場以来、青少年や若年から中年の成人に突然死が多発していることについては、無症状の心筋炎が心線維症を誘発し、ストレス下で不整脈を引き起こすこ

とで説明できる可能性がある[116, 117]。この可能性はワクチン開発の初期に TGA によって指摘された[118]。

「一見して軽度の心筋炎エピソードであっても、不整脈などの長期的な続発症につながる可能性がある。…これまでに解析された mRNA COVID-19 ワクチン(Pfizer 社と Moderna 社の両方)接種後に発生した心筋炎および/または心膜炎の症例の大半は、年長の青年および若年成人(16~30 歳)で発生しており、2 回目の接種から数日以内に発生するリスクは若年男性で最も高かった。」

[118](p. 8)

7.1.2. スパイクタンパク質の血栓への影響

心筋炎の病因とはやや異なるが、COVID-19 ワクチンによって誘導されたスパイクタンパク質の ACE-2 受容体への結合は、血小板凝集、血栓症、および炎症を誘発する可能性があり、それによって血栓が形成される[119, 120]。アンゲリラ[99]は、これらの病態生理学的作用に至る生化学経路を以下のように要約している：

「以前はワクチンの標的とされていた破壊された細胞から放出された浮遊性のスパイクタンパク質が他の細胞の ACE-2 と相互作用し、それによって ACE-2 の内在化と分解が促進される可能性がある(16, 79)。この機序は、ACE 2 受容体活性の喪失を介して Ang-II 過剰活性と Ang-1-7 欠乏との不均衡を増大させる可能性があり、これが炎症、血栓症、血圧上昇、その他の有害反応(COVID-19 ワクチンの「スパイク効果」)の誘発に寄与している可能性がある(80, 81)。さらに、他のアンジオテンシナーゼ(POP および PRCP)欠損症が血圧、血栓症および炎症に及ぼす悪影響が十分に裏付けられている。」

[120](p. 24)

著者らは、これらの凝固作用が若年患者でより多くみられる機序について説明している。アンジオテンシナーゼプロリルオリゴペプチダーゼ(POP)およびプロリルカルボキシペプチダーゼ(PRCP)は、心血管疾患を有する高齢者で欠損しており、逆説的ではあるが、これはスパイクタンパク質誘導性の心血管病因に対する感受性が低いことを意味するが、一方で若年者ではリスクが高い：

「若年および健康な被験者における POP および PRCP の相対的な欠乏は、浮遊するスパイクタンパク質の相互作用による ACE-2 の内在化、ダウンレギュレーションおよび機能不全を相殺せず、その結果、Ang-II の蓄積および有害反応(COVID-19 ワクチンの「スパイク効果」)のリスクが増大する。」

[120](p. 26)

著者らはまた、SARS-CoV-2 感染による既存の免疫または過去のワクチン接種が、血小板、内皮血管細胞または筋細胞などの細胞によるスパイクタンパク質産生に対してより大きな免疫応答を誘導し、炎症および血栓形成活性の亢進につながると提案している。アンゲリラ[119]は次のように結論している。

第 III 相ワクチン試験では一般的に過去に予防接種を受けた参加者は除外されたが、実際には膨大な数の集団を対象としたワクチン接種には、既存の免疫を有する個人が必ず含まれることになる。このため、ときに炎症性反応や血栓反応が過度に亢進することがある。この分野ではさらなる研究が緊急に必要とされている。

生きた電子顕微鏡を用いた研究では、フリーのスパイクタンパク質が、糸状仮足の誘導とスパイクタンパク質と血小板インテグリンとの相互作用を介して血小板の変形と凝固を誘発し、凝固障害を引き起こすことが示されている[121]。パンデミックの初期には、トランスジェニックヒト ACE-2 受容体血小板を輸血したマウスで、スパイクタンパク質が血小板上の ACE-2 受容体に結合することで血栓が形成された[1]。著者らは以下のように述べている。

「SARS-CoV-2 とそのスパイクタンパク質は血小板を直接刺激して、凝固因子の放出、炎症因子の分泌、白血球血小板凝集の形成を促進した」。

[1](抄録)

このスパイクタンパク質は「アンチトロンビンとヘパリン補因子 II のヘパリン/HS への結合を競合的に阻害し、トロンビン活性の異常な増加を引き起こす」ことも明らかにされた[122]。別のマウスを用いた研究では、スパイクタンパク質が「血液凝固因子であるフィブリノーゲンに結合して構造的に異常な血栓を形成し、炎症反応を亢進させる」こと、および「スパイクは線溶を遅延させる」ことも明らかにされた[123](プレプリント)。

Méditerranée Infection Institute(マルセイユ)のフランス人研究者らは、SARS-CoV-2 Wuhan, α 、 δ 、およびオミクロン BA.1 変異株のスパイクタンパク質が赤血球に及ぼす影響を *in vitro* で検討し、スパイクタンパク質が赤血球の血球凝集(クラumping)を誘導することを発見した。オミクロン BA.1 変異株では 0.13 ng/ μ L までの低濃度で、初期の変異株では 0.13 ng/ μ L までの低濃度でこれが達成された。作用機序は分子モデリングにより、スパイクタンパク質の正電荷が負電荷を帯びた赤血球の自然な静電的反発を減少させるためと推定された。興味深いことに、イベルメクチンを *in vitro* の溶液に加えるとスパイクタンパク質に強く結合し、スパイクタンパク質の前に加えたか後に加えたかに応じて、赤血球凝集を阻止または回復させた。著者らは、ワクチンの有害作用に対する治療の意義に注目している[124]。

他の真核細胞の形質膜と内膜は、陰イオンと陽イオンが電流ループとして働き、細胞膜の両側に膜電位を発生させると考えられている[125, 126]。赤血球のユニークなデザインは、電流がトーラスの表面にも流れるトロイドである。赤血球膜表面上のこの静的な流れが、膜表面の負電荷と Stern 層との間の分離の欠如によって妨げられると、ゼータ電位の低下によって形状の歪み、誘電率の低下、粘度の上昇、凝集およびレオロジー的变化が生じる[127]。この表面電流が静的である場合には、正に帯電した Stern 層と負に帯電した表面膜が効率的に分離され、ゼータ電位が高まり、赤血球の大きさ、形、比率、曲率が最適な形に変換される。赤血球は、酸素(O₂)分子を効率よく運搬し、二酸化炭素(CO₂)分子を取り込む

ために、両凹の円盤状の形状を維持しなければならない[128]。負に荷電した赤血球膜への正のスパイクタンパク質の挿入は、赤血球の形と機能に著しい変化をもたらすことが期待される。

COVID-19 ワクチン接種の血栓性合併症には、内皮細胞の損傷、免疫応答、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の調節異常、血栓炎症など、多くの機序が関与している可能性がある。さらに、血小板はアセチルコリンを含み、 $\alpha 7$ NAChR を発現する。アセチルコリンは血小板凝集の内因性抑制因子として作用する。造血系の $\alpha 7$ NAChR 欠損症では血小板の活性化が亢進するが、実験的研究では、 $\alpha 7$ NAChR 刺激により一酸化窒素(NO)濃度の上昇を介して炎症惹起状態が軽減され、血小板の反応性亢進が調節される可能性がある。したがって、SARS-CoV-2 が血小板の nAChR を阻害すると、COVID-19 とワクチンによる傷害の特徴である血小板の反応性亢進と血栓症が促進される[129]。

これらの機序により、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンによって産生されるウイルスおよびスパイクタンパク質の両方が凝固することを説明できると考えられる。また、自然免疫を否定して COVID-19 ワクチン接種を義務付けた公衆衛生政策と追加接種プログラムによって、若年層と非高齢層のリスクが高まったことも示唆されている。このような害のリスクの増加を説明するために、盲検化された症例が医薬品安全性監視データベースに報告されているほか、2020年1月1日から2022年12月31日までに米国で行われた網膜血管閉塞の診断に関する最近の大規模研究では、Moderna社、Pfizer社、またはAstraZeneca社のCOVID-19 ワクチンを接種した COVID-19 ワクチン接種者では、接種を受けなかった米国人と比較してリスクがハザード比 2.19 で増加したことが明らかにされた[130]。

7.1.3. ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)

前述のようにスパイク蛋白が心筋心膜炎や血栓形成に関与するのは対照的に、AstraZeneca社とJohnson&Johnson社のadenovectorDNAワクチンやadenovectorDNA・ロシアン・スプートニクVワクチンでみられるワクチン誘発性免疫性血小板減少症(VITT)症候群は、抗PF4血小板抗体が介在するまれな病態である[131]。スパイクタンパクとは無関係と考えられており、adenovectorDNAテクノロジーの他の要素が研究されている[132]。病態生理学的機序は異なるものの、同様の問題を抱えた mRNA ベースの COVID-19 ワクチンが市場からほとんど回収されていないのに対して、これらのワクチンが市場からほとんど回収されているのは奇妙である。

VITTの発生機序における抗PF4抗体の存在に加えて、アデノウイルスベクターワクチンで観察される thrombilia の基盤として、スパイク proteinaemia とは無関係に NETosis(好中球細胞外トラップ)が関与していることを示すエビデンスについて、多くの研究者が考察している[133, 134]。興味深いことに、TalottaとRobertsonは、NETosisが mRNA ワクチンの血栓形成傾向にも関与している可能性について考察しており、例えば、裸の RNA

が LNP ベクターの領域から逃れて血流中に漏出した場合には、NETosis の誘因となりうることに注目している[135]。

7.2. 自己免疫疾患

ワクチンの発売に先立ち、2020 年に Lyons-Weiler は、スパイクタンパク質を含む COVID-19 タンパク質の 3 分の 1 以上で、ヒト免疫系の主要タンパク質との相同性に問題があることを示唆した。したがって、これらの蛋白に対して自己免疫反応が起こる可能性がある[8]。Vojdani ら[9]は Lyons-Weiler の研究を引用し、さらに進んでエピトープマッピングを行い、*in vitro* で 55 個のヒト組織抗原に対するモノクローナル抗 SARS-CoV-2 スパイク蛋白および核蛋白抗体を適用した。著者らは、SARS-CoV-2 抗体が 28 の組織抗原と反応したことから、「COVID-19 の多系統疾患プロセスにおいて役割」を果たしている可能性が高く(抄録)、自己免疫疾患を誘発または増悪させる可能性があることを発見した。著者らの論文は 2020 年 10 月に提出されたもので、著者らは自己免疫疾患を引き起こすワクチンに関する歴史的な先例に言及し、「十分に吟味されていないワクチンは、将来的に COVID-19 からの自由を自己免疫攻撃に置き換えることを意味する可能性がある」と懸念を表明した(p. 2)。

Vojdani らは、28 種類の抗原が以下の抗原と分子擬態/共通のホモロジーおよび反応性を有することを明らかにした：

「消化管およびバリアタンパク質、消化器系細胞、甲状腺、神経系、心臓、関節、皮膚、筋肉、ミトコンドリア、および肝疾患」

[9](p. 5)

Khavinson らは「Homology between SARS-CoV-2 and human proteins」と題した論文で、20 数種のヘプタマーとオクタマーがヒトタンパク質と相同であり、その一部が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の全長に沿って融合することを明らかにした[136]。著者らは「構造的に類似していることから、免疫応答の一部は宿主生物のタンパク質に対して向けられる」と述べている(p. 1)。

Kelleni では、ワクチンが血小板減少、心筋炎、免疫性血栓や血栓塞栓症などの自己免疫疾患を引き起こすリスクについて報告されており、これらはいずれも致命的となり突然死の原因となりうるものである[137]。

ごく最近、サウジアラビアの研究グループが、COVID-19 ワクチン接種後に自己免疫疾患が臨床的に明らかに出現することを明らかにした。COVID-19 ワクチン接種後に新たに発症した一連の自己免疫疾患が報告されている。ワクチン接種から新規発症までの平均期間は 7 日であった。具体的には、血管炎、神経疾患、全身性エリテマトーデス、炎症性関節炎のほか、シェーグレン症候群が 1 例報告された[138]。Rodríguez らによるシステマティックレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫疾患の新規発症または再発について

公表された 464 件の報告のうち、928 件の症例が記録された[139]。著者らは以下のように述べている。

「ワクチン接種後の新規発症イベントに関連して最も多くみられた疾患は、免疫性血小板減少症、心筋炎、ギラン-バレー症候群であった。対照的に、免疫性血小板減少症、乾癬、IgA 腎症、および全身性エリテマトーデスは、再発エピソードに関連する最も一般的な疾患であった。」

[139](抄録)

Rodríguez らのレビュー以降、ピアレビューを受けた症例報告が次々と発表されている。その例としては、COVID-19 ワクチンに起因する自己免疫性の皮膚疾患や血管疾患があり、具体的には「可能性の高い原因」が AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンであった IgA 型天疱瘡[140]、mRNA 型 COVID-19 ワクチン接種後に表皮基底膜領域に対する IgG および IgM 自己抗体が産生された自己免疫性水疱症[141]、COVID-19 ワクチン接種後に「四肢痛、発熱、肺塞栓症、ならびに多発性皮下結節および血腫」が生じた 32 歳男性の結節性多発動脈炎[142]などが挙げられる。

自己免疫に関連した甲状腺および腎の症例報告としては、Pfizer 社の COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種後に発生した Graves 病[143]や、Moderna 社の COVID-19 ワクチンの 3 回目の接種後に発生した「急速進行性 IgA 腎症」[144]などがある。78 歳の女性が 2 回目の Pfizer 社製 COVID-19 ワクチン接種後に IgG 4 関連の唾液腺炎と自己免疫性膵炎を発症したとの報告があり、著者らは「mRNA ワクチンの使用には、ヒトの免疫系に及ぼす影響についてさらなる研究が必要である」と結論付けている[145](p. 1550)。

23 歳の女性が、15 日前に 3 回目の Pfizer 社製 COVID-19 ワクチンの接種を受けた後、肉芽腫性前部ぶどう膜炎という形で眼の自己免疫反応を発症した[146]。著者らは次のようにコメントしている。

「エピトープに対する適応性の体液性および多特異的な細胞性免疫応答の結果としての分子擬態を介したぶどう膜組織における自己免疫反応は、この患者におけるワクチン接種後のぶどう膜炎の潜在的機序である可能性がある。」

(p. 1034)。

COVID-19 ワクチン接種後に肝炎関連再生不良性貧血(HAAA)を発症した 15 歳の女児の症例報告[147]では、Talotta[148]の言葉を引用し、次のように仮定した。

「mRNA ワクチン接種が自己免疫疾患の発症を誘発する発生機序は依然として不明である。mRNA ワクチン接種は、スパイクタンパク質に対する抗体と自己抗原との間で交差反応を引き起こす可能性があり、また免疫応答を活性化させて、インターフェロン I やその他の炎症性サイトカインおよびケモカインの産生につながる可能性もある。」

[148](p. 3)

遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンでは、スパイクタンパク質の持続的な産生、追加接種の反復、SARS-CoV-2 の反復感染などにより、反復的な抗原刺激による免疫が誘導され、

IgG4 値が正常値の 480 倍以上に上昇している[149, 150]。この IgG クラスシフトは、心臓突然死に関連する重篤な病態と関連している可能性がある[151, 152]。

また、全身疾患を伴うミクリッツ症候群、膵肝胆道系疾患、頭頸部疾患、後腹膜線維症/大動脈炎[153, 154, 155, 156]のほか、リンパ節腫脹、唾液腺炎、涙のう炎、自己免疫性膀胱炎、大動脈周囲炎/後腹膜線維症、前立腺炎、硬化性胆管炎、副鼻腔炎、炎症性偽腫瘍、縦隔線維症、皮膚病変、硬化性甲状腺炎、下垂体炎、精巣炎、および大腸炎[157, 158, 159, 160]との関連も報告されている。

スパイク蛋白や可能性としては脂質ナノ粒子による広範な自己免疫および炎症促進作用は、「spikeopathy」が肺結核に似たもう 1 つの「偉大な模倣者」であることを示しており、これが基礎にある病因の診断を困難にしている[161]。

7.3. 神経疾患

遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンからファーマコビジランスのデータベース(Pfizer 社の市販後調査[162, 163]も含む)に報告された有害事象で最も頻度が高かったのは、心血管系ではなく神経系の事象であった。急速に進行する神経変性疾患に伴う神経症状と認知機能の低下は、急性 COVID-19, ワクチン接種による損傷、およびある程度のロング・コビットの特徴である[164]。

スパイクタンパク質を産生する mRNA の脂質ナノ粒子担体が血液脳関門を通過する際には、直接的な神経毒性作用が生じる可能性がある[43]。COVID-19 ワクチン接種後には血液脳関門(BBB)の不透過性が消失することが実証されており[165]、スパイクタンパク質 S1 は BBB を通過して脳実質に移行する[166, 167]。脳内皮細胞(BBB の構成要素)の細胞培養 in vitro 実験では、内皮細胞の ACE-2 に結合した S1 サブユニット(RBD)が BBB を通過することが示された。S1 サブユニットはミトコンドリア障害と関連しており、細胞核にも入っていたことから、著者らはこのサブユニットが遺伝子発現を阻害する可能性があるかと仮定した[168]。

7.3.1. 神経血管および神経免疫学的側面

病態生理は、ある程度、中枢および末梢神経系における血管および自己免疫の病態を介している可能性が高い。スパイクタンパクは in vitro ヒト細胞培養において、ACE-2 の発現を亢進させることにより脳血管周皮細胞の調節異常を引き起こし、これらの細胞が脳血管を裏打ちするようになり、低酸素症により悪化する「収縮性および myofibrogenic 現象」ならびに「強力な炎症反応」を呈することが明らかにされている[169]。

さらなるマウス実験では、スパイクタンパク質を脳内に注入することにより、TLR 4 を介した神経炎症と記憶機能障害を伴う海馬小神経膠症が引き起こされた。ヒトでは、特定の TLR4 遺伝子型で COVID-19 後の認知機能障害が起こる可能性が高いことが指摘されている[170]。この研究では、マウスの海馬に S1 サブユニット(RBD)を注入したところ、細胞死と

神経膠細胞の活性化が誘導され、マウスに認知障害と不安様行動がみられたという同様のマウス実験結果が再現された[171]。

Tillmanら(2023)[172]は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のS1サブユニットとS2サブユニットがスパイクネックのらせんモチーフを介して共発現すると、機能的な $\alpha 7$ nAChRが大幅にダウンレギュレーションされることを明らかにした。この現象は「神経精神医学的疾患に関与しており、コリン作動性抗炎症経路を阻害している」(p. 689)。ドイツの研究チーム[173](プレプリント)は、スパイクタンパク質のS1ユニットを静脈内注射したマウスの剖検を行い、ヒトの剖検で得られた頭蓋骨を調べた。S1ユニットは卵巣や精巣を含むほとんどの臓器の細胞に結合することが明らかにされた。脳では、ACE-2受容体の既知の発現に続いて、対照と比較した頭蓋骨、髄膜および脳実質において、タンパク質の差次的発現に関連するS1の存在が認められた。S1は脳の様々な領域にみられ、その中にはマウスとヒトの両方で頭蓋骨と髄膜をつなぐ通路(SMC)が含まれている。このことは、食細胞を介したS1蛋白の分布や血管からの直接の血管外漏出に加えて、これらのチャンネルを頭蓋骨を通過する経路として利用している可能性を示唆している。S1蛋白は脊髄だけでなく脛骨と大腿骨の骨髄にも蓄積した。

著者らはヒトのプロテオミクスデータを用いて、注射後の既知の凝固障害と一致する補体および凝固カスケード両方の調節異常を発見した。好中球関連経路は調節不全となり、一部のタンパク質はアップレギュレートされ、他のタンパク質はダウンレギュレートされた。アップレギュレートされたタンパク質の中には、インターフェロン γ (IFN- γ)やIFN- γ 誘導性のタンパク質C-X-Cモチーフケモカインリガンド10(CXCL10)など、炎症に関連するタンパク質が含まれていた。その他のタンパク質変化としては、好中球細胞外トラップ(NETosis)の形成、好中球の脱顆粒、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ/プロテインキナーゼB(PI3K-AKT)経路などがあった。髄膜では、アップレギュレートされたタンパク質は血小板の活性化、シグナル伝達、および凝集とも関連していた。脳の大脳皮質では、リボソームタンパク質濃度の変化と神経変性経路の調節異常が認められた。スパイクS1を注射してから3日後に血漿サイトカイン濃度および血漿IL-6が上昇した。

研究チームは、スパイクタンパクのS1ユニットをマウスに実験的に注射したほか、COVID-19以外の疾患で死亡した患者34人の剖検を行った。その結果、10人の頭蓋骨にスパイクタンパクが残存していることが判明したほか、髄膜を介した脳実質への感染拡大を通じて、これらのスパイクタンパクがロング・コビットの症状に関与している可能性があることにも注目した。以上を要約すると、スパイクタンパク質は脳の様々な領域に蓄積し、死後もそこに存在し続け、ミクログリアの活性化、 $\alpha 7$ nAChRの遮断、凝固経路および好中球関連経路の調節異常、ならびに炎症性タンパク質のアップレギュレーションを引き起こすが、これらはいずれも記憶障害、脳の炎症、および細胞死に関連する[173]。

注目すべきことに、SARS-CoV-2 のウイルス感染、特に初期の変異株は、嗅覚喪失を引き起こす可能性があるため、嗅神経に対して神経毒性を示す。ウイルスおよび遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンの神経毒性作用の機序は、現在進行中の研究の対象である。

Olaide ら[174]は、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質が以下の機序によりミクログリアへの作用を介して神経炎症を誘導することを提唱した：

「ミクログリアにおけるこのタンパク質による神経炎症の誘導は、NF- κ B および p38 MAPK の活性化を介して行われ、おそらく TLR4 の活性化の結果であると考えられる。」

[174](Abstract, p. 445)

「S1 による BV-2 ミクログリアの活性化は、神経炎症の特徴である TNF- α 、IL-6 および IL-1 β の放出を増加させた。スパイク S1 タンパク質による神経炎症プロセスの活性化は、ミクログリアにおいてこのタンパク質による iNOS を介した NO 産生の増加を示す結果によってさらに確認された。iNOS/NO の上昇は、これまでにアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、てんかん、片頭痛などの広範な中枢神経系疾患との関連が報告されている。」

[174](p. 452-453)

スパイクタンパク質は、in vitro での細胞培養実験において、 α -シヌクレイン(α -Syn)の発現増加に関与していることが示されている。 α -Syn は凝集しやすいタンパク質で、パーキンソン病、レビー小体型認知症、その他の神経変性疾患の患者の脳にみられる特徴的な病変であるレビー小体の病因にも関与している[175]。

Winkler ら[176]は、気管および肺にヒト ACE-2 を発現させたマウスモデルを用いて、SARS-CoV-2 を鼻腔内曝露させることにより、軽度の呼吸器 COVID-19 を発症させた。脳からは SARS-CoV-2 は検出されなかったが、神経炎症の徴候と髄液および血清中のケモカイン値の上昇が認められた。これらの変化は、皮質下および海馬白質領域におけるミクログリアの活性化につながった。ミクログリアは一般に中枢神経系のマクロファージと呼ばれ、ニューロンの発生過程で樹状突起の棘やシナプスを除去することによってニューロンのネットワークを維持している。しかし、マウスモデルで活性化すると神経毒性状態に移行し、皮質下白質でオリゴデンドロサイト前駆体と成熟オリゴデンドロサイトの両方が消失した。

さらに、ミエリンと有髄軸索は感染後少なくとも 7 週間にわたって減少し、ニューロンネットワークの構造と機能に影響を及ぼした。脱髄疾患は、mRNA 注射の既知の有害作用の一部である。海馬では、ミクログリアの活性化と神経新生の抑制との間に関連が認められ、このことから患者における記憶障害形成を説明することができる。ミクログリアの活性化は、C-C motif chemokine 11(CCL11)と呼ばれる分子の持続的な濃度上昇によって媒介されるようであった。CCL11 は、加齢や神経発生の抑制[177, 178]のほか、アレルギーや好酸球の動員との関連が報告されている[179]。

フェルナンデス-Castañeda ら[180]は、マウスモデルを用いて軽度の SARS-CoV-2 呼吸器感染の影響を検討した。研究チームは、感染開始後 7 週間にわたり、脳脊髄液および血清中の CCL11 タンパクを含む神経炎症性サイトカインおよびケモカインの変化を検出した。

さらに、ミクログリアの活性化とそれに続く乏突起膠細胞、オリゴデンドロサイト前駆細胞、ミエリンの消失を伴う脳の皮質下白質領域に特異的な変化も観察された。

他の著者らも、CCL11 タンパク質が STAT5 シグナル伝達経路を介して、腫瘍に関連しない CD4 陽性 T 細胞における CD4 陽性 CD25 陽性 Foxp3 陽性 Treg 細胞の割合、CCR3 および Foxp3 の発現、ならびに IL2 および TGF β 1 の放出を増加させることを明らかにしている [60]。調節性 T 細胞は免疫抑制性であり、免疫応答を免疫寛容に向かわせる。このことは、mRNA-LNP 複合体をワクチン接種すると、抗体が炎症性 IgG1 および IgG3 から IgG4 へと全体的にシフトすることを示したドイツの研究グループ [149] と一致しているが、この現象は Treg 細胞と免疫寛容に関連しており、2 回目のワクチン接種後に発生する。IgG4 であったスパイク特異的 IgG 抗体の割合は、2 回目の接種直後の 0.04% から 3 回目のワクチン接種後には 19.27% に上昇した。この耐性効果を実証するものとして、Cleveland Clinic のスタッフを対象とした大規模研究で、その後の追加接種で IgG4 が増加することと、SARS-CoV-2 に対する感受性の増加との間に相関が認められた [181]。

エオタキシン CCL11 (エオタキシン-1) のようなケモカインは、上皮細胞、間葉細胞、および内皮細胞から局所的に産生され、好酸球の遊走を指揮し、気道に到達した好酸球またはメディエーターの分泌を刺激するのに極めて重要である [182, 183]。好酸球は、主要塩基性蛋白、好酸性陽イオン性蛋白、好酸球由来神経毒素、および好酸球ペルオキシダーゼを含む一連の炎症性顆粒塩基性蛋白を分泌する [184]。

別の研究では、 $\alpha 7$ nAChR に結合する S1 上の RBG の毒素様ドメインを調べたところ、マウスで脳内の IL-1b と TNF α の濃度が上昇し、エピソード記憶が障害された [178]。前述のように、スパイクタンパク質が炎症性サイトカインの産生を調節するため、この受容体をスパイクタンパク質で遮断すると、非常に高いレベルの炎症が引き起こされる可能性がある。

nAChR は海馬、皮質およびいくつかの辺縁系領域に高度に発現しており、認知、感覚情報処理、注意、作業記憶、報酬経路に関与している。アルツハイマー病患者では、脳、特に海馬における $\alpha 7$ の減少が報告されている。神経毒と同様の様式で $\alpha 7$ nAChR に結合することに加えて、スパイクタンパク質はアミロイド原性であることが実証されている [185]。アルツハイマー病のアミロイド β (A β) ペプチドは、ピコモルの親和性で nAChR に結合し、ヘビの α 神経毒はこれを競合的に阻害することが知られている [186]。アミロイドはスパイクタンパク質と同様に、nAChR 受容体に結合することが古くから知られている。アミロイドへの結合機構をコンピューター化した in silico モデルにより、ヘビ毒との類似性が示されたことから、AChR との相互作用によってアミロイドの高次構造が変化し、チャンネル開口が遮断されるようになり、ヘビ毒と同様に、低濃度ではまず活性化されるが、その後 AChR チャンネルの機能が鈍化して遮断されるという仮説が提唱されている。健常者の脳内では低濃度 (ピコモル) の可溶性 A β ペプチドが生理的な役割を果たしているが、Alzheimer 病では

濃度がナノモルの範囲まで上昇し、Alzheimer 病の主要な神経病理学的特徴である非可溶性プラークの形成を誘発する[187]。

7.3.2. プリオンの形成と神経変性作用

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患は全て、プラークやレビー小体に蓄積するミスフォールディングタンパク質と関連している。これらの蛋白はアミロイド原性と呼ばれ、“プリオン様”とも呼ばれている。TDP-43 のプリオン様 C 末端ドメインと α シヌクレインは相乗的に作用し、神経毒性を有するハイブリッド線維を形成する[188]。このように、スパイクタンパク質が $\alpha 7$ nAChR を介して神経変性疾患に寄与する機序が少なくとも 2 つ存在する:直接的阻害と二次的なアミロイド原性阻害である。

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質受容体結合ドメインはプリオン様の特性を有しており、そのような特性を有する唯一のコロナウイルスであり、ACE-2 受容体に対するウイルス粒子の結合親和性が増強されているため、ヒトへの感染性および伝達性が高まっている[189]。完全な受容体結合ドメイン(RBD)S1 サブユニットを有する完全なスパイクタンパク質は、BBB を通過する場合、したがって、プリオン様の特性を有し、病原性作用の可能性についてさらなる研究を行う必要がある。

さらに、mRNA または adenovectorDNA ワクチンには、TDP-43 および FUS(RNA/DNA 結合および RNA 調節に関与するタンパク)をプリオン構造に凝集させることができるタンパク配列が含まれている。これは、アルツハイマー病などの神経変性疾患につながる可能性がある[190, 191]。神経変性疾患との関連は、スパイクタンパク質がヘパリン結合性のアミロイド形成タンパク質と相互作用する能力にある[192]。推測ではあるが、ワクチン接種によるプリオン病の症例報告により、これらの考察が支持されている[193]。in vitro の実験では、スパイクタンパク質は好中球エラスターゼによって小さな断片に分解され、その一部はアミロイド原性を示した[185]。

脳ニューロンのシアロ糖タンパク質にある一次配列は、これらのタンパク質が同じタンパク質の鋳型コピーを介して高次構造の自己複製が可能な一連の代替構造をとることを可能にしている。このプリオンと呼ばれるタンパク質への変換は、典型的にはタンパク質の機能を根本的に変化させ、しばしば感染性をもつようになる[194]。したがって、プリオンはミスフォールディングしたアミロイド原性のプリオンタンパクのアイソフォームで構成されることになる。

クロイツフェルト-ヤコブ病(CJD)などのプリオン病は、空胞形成と海綿状の神経病理学的変化に加えて、急速な神経変性とアストロサイトおよびミクログリアの活性化によってもたらされる致死性の神経変性疾患である[195]。ミスフォールディングタンパク質のニューロンへの蓄積は、アルツハイマー病やパーキンソン病など他の神経変性疾患の発生機序にも関与している[196, 197]。感染性プリオン病も非特異的な神経認知作用を誘発する可能性がある[198]。

CJD 症例は COVID-19 ワクチン接種後にも報告されており、1 例は接種から 5 日後という早期に発症し[199]、もう 1 例は 6 カ月後に死亡した[200]。オーストラリアでは、2022

年 1 月から 2 月にかけての認知症による死亡者数が、同月の 2017-2021 年のベースライン (COVID-19 の第 1 波が発生した時期を含む) と比較して 27.2% 増加し、それ以降も認知症による死亡率の上昇が続いている [201, 202]。

神経症状は COVID-19 後、「ロング・コビット」時、および mRNA ワクチン接種後によく認められ、プリオンが関与している可能性が高まっている。

COVID-19 ワクチンの mRNA がプリオンを産生し、神経変性プロセスを誘発する可能性のある機序としては、以下のものが考えられる: TAR DNA 結合タンパク質 (TDP-43) や Fused in Sarcoma (FUS) などの RNA 結合タンパク質は活性化されて疾患の原因となるプリオンを形成する可能性があり、TDP-43 の二量体は UG-rich RNA または TG-rich DNA と結合して分解されにくく [203]、タンパク質が細胞質にある場合にこれらの RNA 配列に結合するとミスフォールディングが生じてプリオンの形成につながる可能性がある [204]。したがって、Pfizer 社のワクチンが独特の RNA ヌクレオシドである 1-メチル-3'-pseudouridylyl (Ψ) を使用していることと、ワクチンの mRNA に複数のウラシルモチーフが発見されていることが懸念される [191]。

タンパク質に結合しミスフォールディングを引き起こす可能性のある mRNA のウラシル配列に加えて、スパイクタンパク質の S1 サブユニットの RBD にあるプリオン様ドメインが *in silico* で同定されている。SARS-CoV-2 はこのようなドメインを有する唯一のコロナウイルスであり、プリオンとなる可能性があることに加えて、ACE-2 受容体に対する親和性が SARS-CoV-1 の 10~20 倍となっている [189]。

さらに、スパイクタンパク質 RBD にはいくつかのヘパリン結合部位があり、ヘパリンおよびヘパリン結合アミロイド形成タンパク質と相互作用できることから、このペプチドは機能性アミロイドとして作用し、毒性凝集体を形成する傾向があることが示唆される [205]。S1 タンパク質は、凝集を起こしやすいタンパク質である $A\beta$ 、 α シヌクレイン、タウ、プリオン、および TDP-43 に安定して結合することが実証されており、これらのタンパク質の凝集とそれに続く神経変性を惹起する可能性がある [192]。

研究者らはまた、S1 サブユニット内にミスフォールディングへの感受性、すなわちプリオン形成への感受性と関連する「グリシンジッパー」モチーフを同定した。GxxxG と表現される 3 つのアミノ酸で隔てられた 2 つのグリシン残基のパターンによって特徴づけられる。GxxxG モチーフは膜貫通型タンパク質に共通する特徴であり、グリシンはタンパク質の α ヘリックスの架橋に不可欠な役割を果たしている [206]。プリオンタンパク質は、 α ヘリックスが β シートとミスフォールディングを起こした場合に毒性を示し、その後、膜に侵入する能力が損なわれる [207]。アミロイド β 前駆体タンパク (APP) には 4 つの GxxxG モチーフがあり、アルツハイマー病に関連するアミロイド β のミスフォールディングではグリシンが中心的な役割を果たしている [208]。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は膜貫通型タンパク質であり、5 つの GxxxG モチーフ (uniprot.org/uniprot/PODTC2 を参照) が RBD 内に 1 つずつ配列されているため、プリオンとして機能する可能性が高い [209]。

もう1つの提唱されている機序は、活性酸素種(ROS)の作用を介したプリオンおよびプリオン様タンパク質の自然誘導である。過剰な ROS 形成と認知機能障害を伴うミトコンドリア機能障害の推定は、急性重症 COVID-19, ロング・コビットウイルス[198]、spikeopathy のいずれの特徴でもある。ストレス下では、TDP-43, FUS, その他の RNA 結合タンパク質が核から細胞質へと移行し、ストレス顆粒と結合する[210, 211]。ストレスが消散すると、ストレス顆粒は脱凝集し、RNA 結合蛋白は核に戻る。過剰な ROS による環境ストレスの増大(例えば、毒素への曝露、外傷、ウイルス感染)は、規範的なプロテアソーム機能の喪失と正常な高次構造の回復を引き起こし、RNA 結合タンパク質が不適切に凝集する可能性を増大させる可能性がある[212, 213]。

神経炎症、特にアストロサイトの活性化の作用も同様である。動物試験では、神経炎症、炎症性サイトカインの上昇、および A1 反応性アストロサイトの活性化亢進を伴う同時感染の状況では、プリオン病の前臨床期から臨床期への移行が加速することが実証されている[214]。活性化ミクログリアから分泌される TNF と C1q は、A1 アストロサイトをさらに活性化させるが[215]、A1 アストロサイトは神経損傷を媒介したり、プリオン伝播の病巣となったりすることで神経毒性を示すと考えられている[216]。スパイクタンパク質ペプチドをマウスに接種した後に産生される非中和抗体によっても、神経膠細胞やアストロサイトが活性化されることが証明されており[217]、このことは、アストロサイトの活性化、プリオンの形成、認知機能障害という上記の機序と一致している。

Seneff らは、神経変性疾患におけるスパイクタンパクの潜在的な病態生理学的機序に関する詳細な記述的レビューにおいて、「スパイクタンパクがプリオン様の特性を介して神経炎症および神経変性疾患に寄与していること;血管内の凝固障害;広く蔓延しているインスリン抵抗性との関連でプリオンタンパクの調節が抑制されることによるさらなる疾患リスクに寄与していること」および「これらのプリオン様の特性が、SARS-CoV-2 の自然感染よりもワクチン関連の mRNA 誘導性スパイクタンパクに関連している理由を説明すること」[29]と記載している(抄録 p. 1)。著者らがレビューした主な知見は以下の通りである:

- スパイク誘発性内皮炎は血液脳関門を障害し、スパイクタンパク質とアミロイド β または高リン酸化タウとの相互作用を介してアルツハイマー病を増悪させる[164]。
- 研究によると、球状の C 末端ドメインに存在する自己抗体は、小胞体へのプリオンタンパク質の輸送を阻害することにより、侵攻型のクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を引き起こす可能性があることが示されている[218]。
- スパイクタンパク質自体も RNA 結合タンパク質であり、LINE-1 を介したスパイクタンパク質 mRNA から DNA への逆転写を促進する可能性がある。ニューロンでは神経変性疾患に関連して LINE-1 が活発に発現している[219, 220]。
- mRNA ワクチンに含まれる脂質ナノ粒子から mRNA を取り込む細胞は、一部の mRNA をイオン性陽イオン脂質とともに小さな脂質粒子に包み込み、エクソソームとして

放出させて体内に輸送する[59, 221]。例えば、脾臓の免疫細胞がスパイクタンパク質をコードする完全な mRNA を迷走神経に沿って脳に輸送すると、ニューロンやミクログリア細胞はスパイクタンパク質の合成を開始することができる。

- マイクロ RNA(miRNA)は、活性型 RNA コードの小さな断片であり、胚形成やアポトーシスなどの細胞機能を能動的に制御することができる。miR-146a は免疫細胞から放出されるエクソソーム中に認められ、COVID-19 に関連して発現レベルが変化する miRNA の 1 つとされている[222]。脳幹に到達したエクソソームは、スパイクタンパク質だけでなく、ウイルス感染と脳のプリオン病の両方に関連する miR-146a などの完全な mRNA および miRNA 分子も送達する可能性がある[223, 224]。
- スパイクタンパク質自体が TNF- α の急激なアップレギュレーションを誘導し、認知的問題を引き起こすことから、スパイクタンパク質が脳内のプリオンタンパク質(PrP)の発現をアップレギュレートしている可能性が示唆される。プリオン糖タンパク質(PrPC)の数が増加すると、プリオンの高次構造のミスフォールディングが起こり、プリオンおよびプリオン関連疾患が発生する可能性がある[225, 226]。
- スパイクタンパク質は遺伝子導入細胞の老化を誘導することが示されている[227]。さらに、COVID-19 ワクチンの mRNA は、主にその脂質成分(イオン化脂質、コレステロール、およびリン脂質である 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン[DSPC])のために、曝露された免疫細胞における合胞体形成を介して早期老化を誘導する可能性があると提唱されている[228]。in vitro の分子生物学的研究では、分子クラウディングによって天然型 PrP が神経毒性のある可溶性 β オリゴマー構造への変換が促進されることが示されている[229]。

7.3.3. 自律神経失調症

COVID-19 の感染またはワクチン接種のもう 1 つの重要な特徴は自律神経失調症(DSN)であるが、これは自律神経系(ANS)機能の神経疾患であり、心臓、膀胱、汗腺、瞳孔、腸管、その他の自律神経系に広範な影響を及ぼす。交感神経系(SNS)と副交感神経系(PSNS)の両方が影響を受け、交感神経クリーゼや異常な自律神経反応(過剰発汗、運動耐容能低下、不眠症、安静時頻脈、起立性低血圧、疲労、尿および腸管機能障害など)が生じる可能性がある。SARS-CoV-2 は神経侵襲性であるため、DSN などの神経系の合併症を引き起こす[96]ほか、 $\alpha 7$ nAChR を阻害した場合と同様に、直接的な自律神経損傷または間接的な免疫介在性機序のいずれかが示唆されている。SARS-CoV-2 によって nAChR が阻害されると、PSNS が阻害されて SNS が増強され、サイトカインストームが進行する可能性がある[94]。

COVID-19 に関連するもう 1 つの神経学的機能障害は嗅覚脱失であり、これは COVID-19 の一般的な症状であり、パーキンソン病の前駆症状でもある。嗅球には NACHR の豊富なネットワークがあり、 $\alpha 7$ NACHR は嗅覚軸索終末にも発現している可能性がある。これにより、嗅神経に沿った順行性輸送を介して中枢神経系への感染が促進される可能性がある。した

がって、嗅覚脱失は COVID-19 におけるニコチン様コリン作動系の機能障害を示す別の徴候である可能性がある[32]。

mRNA ワクチンの実験的性質、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の病原性、および脂質-ナノ粒子担体マトリックスの BBB 通過能を考慮すると、これらの潜在的な神経病理学的作用は重大な懸念事項である。

7.4. 発がん作用

現在のところ、mRNA の注射と癌を関連付ける決定的な証拠はない。長年の寛解後に癌が再活性化したと報告する世界中の新聞や医師からの事例証拠がある。これらはいわゆる「ターボ癌(turbo-cancer)」と呼ばれており、急速に進行して進行期または死亡に至る。ワクチンの抗癌作用を研究してきた著名な腫瘍医である Angus Dalgleish 教授[230]は、COVID-19 ワクチンの接種後にこのようなことが起こると主張し、厳しい批判を浴びている。Dalgleish は BMJ の編集長に手紙を書き、公開書簡を作成した[231]。

決定的な評価を下すには時期尚早であるが、スパイクタンパク質と、それががんを引き起こしたり、がんと効果的に戦うことができないほどに免疫系を障害したりする可能性について検討することは可能である。Dalgleish は書簡の中で、COVID-19 ワクチン接種後のこれらの報告の大半が「免疫制御の影響を非常に受けやすい黒色腫または B 細胞ベースのがん」であったことを指摘した。

免疫応答には、アクチベーターとインヒビターの経路からなる非常に複雑なネットワークの活性化が関与する。免疫防御は自己寛容の維持と共存しており、これらの過程のバランスが極めて重要である。免疫チェックポイントはネットワーク制御に重要な役割を果たしている。重要なチェックポイント受容体の 1 つに PD-1(programmed cell death protein 1:CD279)があり、典型的には T 細胞、成熟 B 細胞、その他の免疫細胞に発現している[232]。そのリガンドである PD-L1(programmed death ligand 1)および PD-L2 は、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞上に規則的に発現しており、単球および顆粒球の活性化後に PD-L1 のアップレギュレーションが観察される[233, 234]。

このことに関連して、ロアカーら[235]は、ワクチン接種者の末梢顆粒球および単球の PD-L1 発現が非接種者よりも有意に高いことを明らかにした。Diskin ら[236]は、癌における PD-L1 の T 細胞発現が腫瘍抗原と無菌の炎症刺激によって調節されていることを明らかにした。PD-L1+T 細胞は、(1)CD4+T 細胞において PD-L1 誘導性の STAT3(signal transducer and activator of transcription protein 3)依存性の「バックシグナリング」に PD-L1 が結合することで活性化を阻害する[233];(2)PD-L1+T 細胞は、内因性の PD-L1 が存在しなくてもエフェクター T 細胞を抑制して腫瘍形成を促進する;(3)PD-L1+T 細胞は PD-1+マクロファージと結合する[234]ことで代替的な M2 様プログラムを誘導し、それが適応的な抗腫瘍免疫に壊滅的な影響を及ぼすことを介して、腫瘍促進性免疫寛容[232]を発揮した。まとめると、著者らは PD-L1+T 細胞が腫瘍免疫に対する寛容を誘導することを実証している。

さらに Singh と Singh[87]は、スパイクタンパク質の S2 サブユニットと癌抑制タンパク質 P53, BRCA1, BRCA2 との相互作用を *in vitro* で実証した。直接的な相互作用とは別に、スパイクタンパク質をコードする mRNA を細胞に導入すると、miRNA(miR-148 および miR-590)を含むエキソソームが生成され、それがインターフェロン調節因子 9(IRF9)の産生を抑制し、炎症促進性遺伝子転写物を活性化する[237]。

Covid19 のワクチン接種により、免疫系の健全性に不可欠な I 型インターフェロンのシグナル伝達が阻害されることを示すエビデンスがある[238]。インターフェロンは腫瘍細胞の抑制や免疫細胞における蛋白合成の調節に関与しており、その障害は癌やウイルス性疾患と関連している。IRF9 を継続的に阻害することで、TNF 関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL)ならびにその全ての調節作用およびアポトーシス作用が抑制される。IRF9 の抑制はまた、BRCA2 の癌予防効果を損なうと予想され、致死的な神経疾患に関連する強力な免疫炎症反応を促進することが明らかにされている[239]。IRF9 の欠損により、COVID-19 の重症化リスクが有意に増大し[240]、BRCA2 遺伝子活性の癌予防効果が損なわれる。

関連する癌としては、女性では乳癌、卵管癌、卵巣癌、男性では前立腺癌および乳癌、小児では急性骨髄性白血病などがある。Liu ら[241]は、mRNA を注入すると IRF7 と STAT2(signal transducer and activator of transcription protein 2)も抑制されることを明らかにした。IRF7 と STAT2 は、乳房感受性遺伝子 1(breast susceptibility gene 1:BRCA1)の抗腫瘍効果を妨げると予想される。BRCA1 関連癌には、女性では乳癌、子宮体がん、卵巣癌、男性では前立腺癌と乳癌があり、両者とも膀胱癌のリスクが中等度に高く、小児では急性骨髄性白血病のリスクがある[242]。BRCA1 の発現低下は癌と神経変性の両方に関連している。

7.5. Spikeopathy の骨髄生検および剖検所見

COVID-19 ワクチン接種後に心筋炎が疑われた 15 例(Pfizer 社 8 例、AstraZeneca 社 2 例、Johnson&Johnson 社 2 例)を対象としたドイツの多施設共同症例シリーズにおいて、心内膜心筋生検(EMB)の包括的な免疫組織病理学的検査が実施された。過去の SARS-CoV-2 または心筋炎に関連する他のウイルスに対する免疫学的検査は陰性であった。1 例を除く全例で炎症性バイオマーカーが認められ、炎症性心筋症、活動性心筋炎、および重度の巨細胞性心筋炎と診断された。患者 14 名のうち 9 名が心筋内スパイク蛋白染色で陽性であった。リンパ球浸潤について検討したところ、CD8 陽性 T 細胞よりも CD4 陽性 T 細胞が優勢であったことから、著者らは自己免疫反応が病理の基盤であると結論した[103]。同様に、HLA-D 4 で活性化されたリンパ球と MAC-1+マクロファージの相対頻度がこの結論を支持するために採用された。図 7 にスパイクタンパク質の組織染色の例を示す[103]。

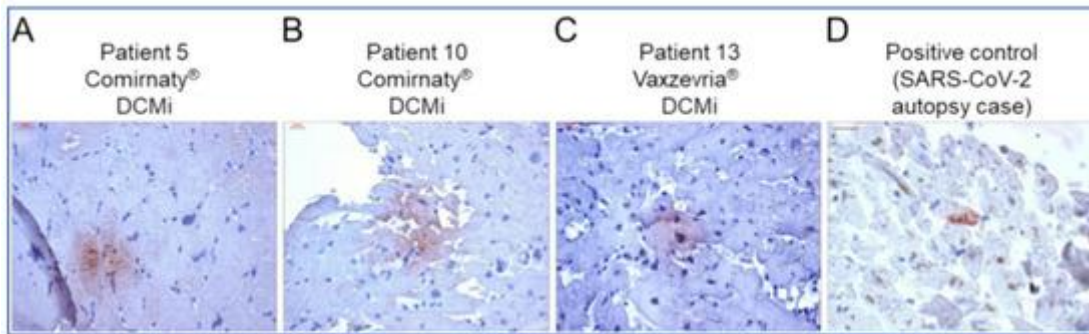


図 7. A. COVID-19 ワクチン接種後に心臓組織で SARS-CoV-2 スパイクタンパク質が検出されたことを示すエビデンスがある。(A-C)期コミナティ®(パネル(A, B), 患者 5 および 10)またはバキスゼブリア®(パネル(C), 患者 13)の投与後に DCMi と診断された患者から採取した EMB における SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の代表的な免疫組織化学染色。(D)SARS-CoV-2 陽性の心臓組織を陽性対照とした。倍率 400×. 20μm のスケールバー参考文献[103]の許可を得て転載。Copyright 2022 MDPI.

76 歳の男性の剖検例では、死因は COVID-19 ワクチンのスパイクタンパク質であったことが明らかになった[167]。臨床的には、この被験者には 2021 年 5 月の 1 回目のワクチン接種(AstraZeneca 社)の当日から心血管系の有害作用が認められ、2021 年 7 月の 2 回目のワクチン接種(Pfizer 社)の後には神経および精神症状の変化が認められ、その後、2021 年 12 月の追加接種(Pfizer 社)の 3 週間後に失神して死亡した。急性および慢性の炎症性変化と細胞変性変化が脳と心臓に認められた。免疫組織化学的染色により、血管壁、脳のグリア細胞、および「リンパ球性心筋炎を示した心臓内皮細胞」[167](p. 8)にスパイクタンパク質が認められた。さらに、「免疫組織化学染色では SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドタンパク質は検出されなかった」ことから、著者は「スパイクタンパク質の存在はウイルス感染ではなくワクチン接種に起因するはずである」と結論付けた[167](抄録)。

米国で実施された 13 例の脳剖検の症例集積研究では、スパイクタンパク質の S1 サブユニット(受容体結合ドメイン RBD を含む)が、内皮炎、サイトカイン放出、および神経毛細血管損傷を伴う神経血管内皮細胞の変性を引き起こしたことが明らかにされた。内皮細胞にはスパイク糖タンパク質が含まれていたが、ウイルス RNA は含まれていなかったことから、図 8 に示すように、これらの COVID-19 症例では遊離スパイクタンパク質 S1 サブユニット/RBD が主な病原因子であることが確認された[243]。

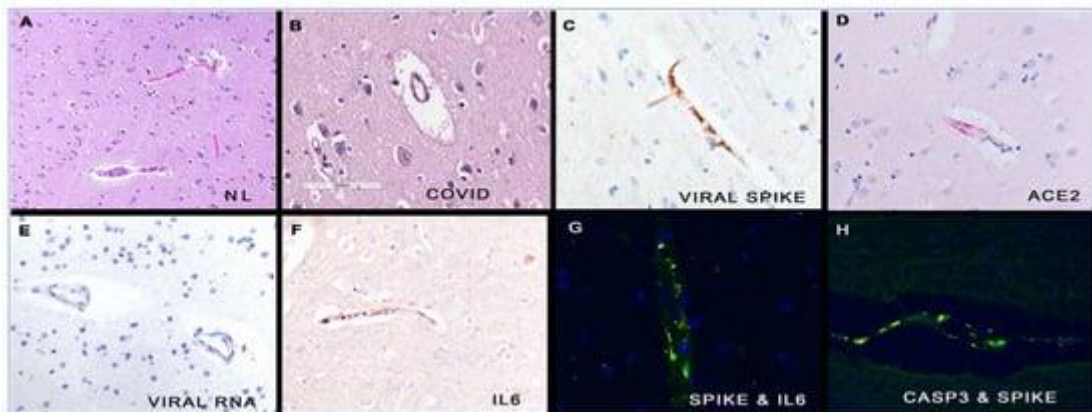


図 8. ヒト脳における COVID-19 の組織学的および分子的相関。パネル(A)は正常脳の微小血管を示す。これに対して、COVID-19 の脳組織では毛細血管の多くに著明な血管周囲浮腫が認められる(パネル(B))。COVID-19 の脳の連続切片解析により、微小血管の内皮細胞にはスパイク糖タンパク質(パネル(C)), ACE2 受容体(パネル(D))および IL 6(パネル(F))が含まれていたが、ウイルス RNA(パネル(E))は含まれていなかったことが示されている。黄色の蛍光シグナルは、これらの内皮細胞においてスパイクタンパク質がそれぞれ IL6(パネル(G))およびカスパーゼ 3(パネル(H))と共局在していることを示している。各倍率は DAB(茶)信号(パネル(C-F))または Fast Red(赤)(パネル D)で 800 倍である。(この図の凡例に記載されている色の解釈については、この記事のウェブ版を参照のこと。)Annals of Diagnostic Pathology, Vol. 51, Nuovo GJ, Magro C, Shaffer T. et al., Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by the S1 subunit of the spike protein. 図 1, 151682, 参考文献[243]の許可を得て転載。Copyright (2020) Elsevier

同研究グループは、COVID-19 で死亡した患者 11 人の心臓の剖検例を対象とした症例集積研究においても、同様の結果を得ている[244]。著者らは、外来スパイク抗原の発現が病理学的に有意であったことを強く示唆する以下の詳細な情報を提示した。

「致命的 COVID-19 における心疾患は、ウイルスのスパイクタンパク質と関連しているが、感染性ウイルスとは関連していない。ウイルスのスパイクタンパク質は間質マクロファージに取り込まれ、心筋炎を誘発する。組織学的所見は血管周囲の浮腫、内皮細胞の損傷、微小血栓を示す。

[244](ハイライト、p.1)

この米国の研究グループの知見により、spikeopathy が COVID-19 の神経血管病理および心臓病理の発生機序であることが確認された。したがって、COVID-19 ワクチンを介した脳および心臓での長期的なスパイクタンパク質産生をコードする遺伝子が広く生物分布していても、同じ作用機序に従っている可能性が高い。

Pfizer 社の mRNA ワクチンによる COVID-19 ワクチン接種から 5 日後に広範な心筋炎が発生していたことが、それまで健康であった韓国の男性新兵(22 歳)の剖検例で明らかにさ

れた。著者らは、剖検時に病理組織学的検査を実施することの重要性を強調している。著者らは、COVID-19 のパンデミック(世界的大流行)の際には、学術文献でこのような研究が著しく不足していたことを指摘している[245]。

ドイツの病理医が、ワクチン接種直後に死亡した COVID-19 未発症者の遺体について一連の剖検を実施した。ハイデルベルグの主任病理医である Dr. Schirmacher らは、COVID-19 の mRNA ワクチン接種後 2 週間以内に自宅で死亡した 35 人の剖検を実施した。10 人が既往症により死亡していたことが判明した。その他の予期せぬ死亡 25 例のうち 5 例は心筋炎により死亡したことが判明した。死因は心筋のリンパ球炎症性浸潤であり、他に重要な心血管系の病態が認められない状況で不整脈が関連していると推定された。5 人全員が 1 週間以内に死亡し、1 人はワクチン接種から 12 時間以内に死亡した。1 例で三角筋の注射部位に同様の炎症性浸潤が認められた[246]。

Arne Burkhardt 教授とウォルター・ラング教授をリーダーとするドイツの別の病理医グループは、Pfizer 社による COVID-19 mRNA ワクチン接種後に剖検された 25 例の病理組織学的所見を提示した。これらの知見には、血管病変および心筋炎の炎症性浸潤におけるワクチン産生スパイクタンパク質が含まれていた。図 9 はあるカンファレンスで行われた PowerPoint によるドイツ語のプレゼンテーション資料から引用したもので、免疫組織病理学的染色を施した mRNA 産生スパイクタンパク質[247]について記載されており、血管壁の内皮細胞に浸潤しているスパイクタンパク質(茶色)が示されている：

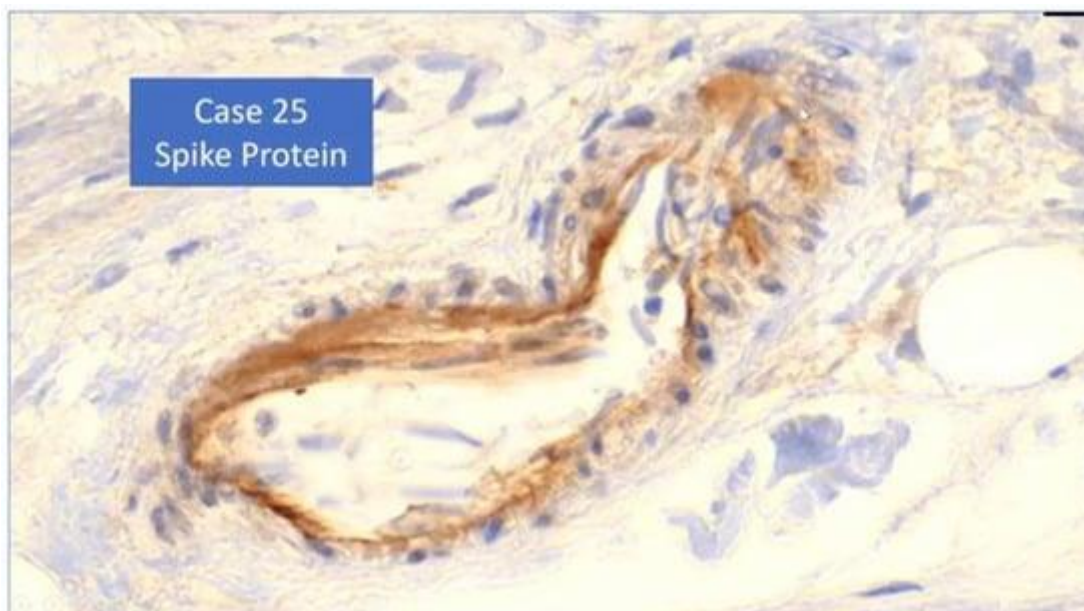


図 9. Burkhardt(2022a)[247]による血管壁のスパイクタンパク質。

このスライドに添付したドイツ語からの翻訳を Arne Burkhardt 教授の言葉を引用して以下に示す。

「確かに、これが現在では特別な方法を用いて収集できる知見である。このことは、この場合、ワクチン接種から 122 日後でも血管壁でこの毒素を検出できることを実際に確信していることを意味する。これがこの損傷の原因因子であることも明らかである。現時点で明らかになっていないのは、スパイクタンパク質がそこに沈着しただけなのか、それとも mRNA から言われているように、これらの細胞が実際にスパイクタンパク質を産生しているのかということである」

図 10 は Burkhardt らによる一連の剖検例から得られたもので、スパイクタンパク質が血液脳関門を通過したか、または脂質-ナノ粒子-mRNA 複合体が血液脳関門を通過して脳組織でスパイクタンパク質の転写を引き起こしたことを示している[248]。

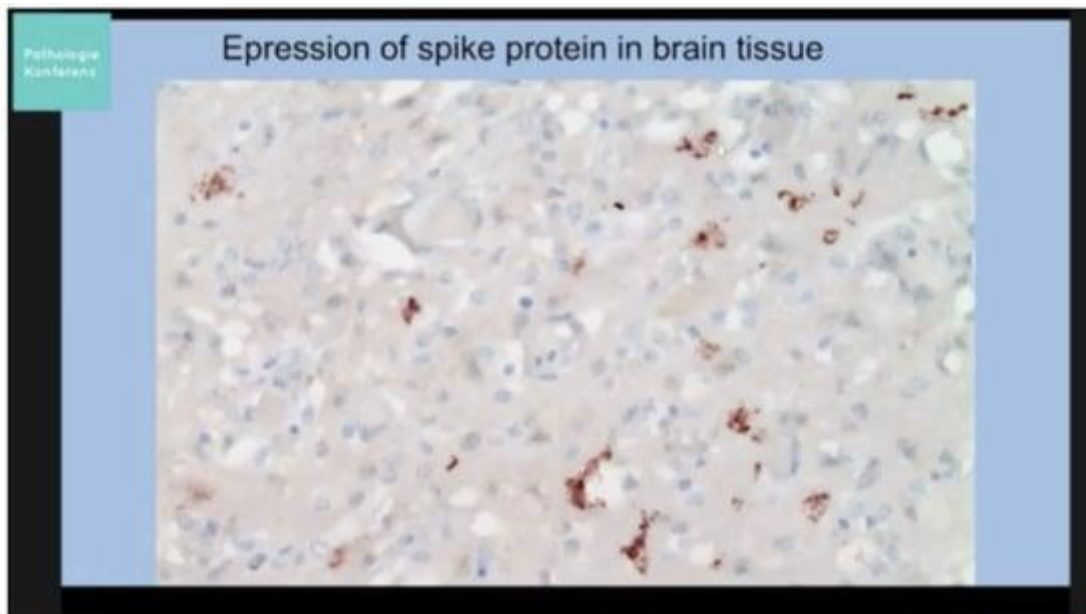


図 10. Burkhardt(2022b)[248]による脳組織中のスパイクタンパク質。

患者の死亡に寄与した病理組織中のスパイクタンパク質の存在は、犯行現場で「決定的な証拠」を見つけることと類似していると説明することができ、一部の症例では数カ月前に「決定的証拠」のみが提供された。このような染色法を用いた剖検と関連研究がさらに必要であることは明らかである。

AstraZeneca 社または Janssen/Johnson&Johnson 社の adenovectorDNA ワクチンによる VITT で死亡した患者の剖検例 3 例を対象とした最近の症例集積研究では、脳静脈洞血栓の病理組織学的染色が用いられた[7]。著者らは以下のように報告している。

「血栓に隣接する内皮細胞の大部分が破壊された。好中球細胞外トラップおよび補体活性化のマーカーが、大脳静脈血栓の境界部および内部に認められた。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質が血栓内および隣接する血管壁で検出された。」

[7](抄録)

ウイルス vectorDNA の COVID-19 ワクチンによる脳静脈血栓の部位におけるスパイクタンパク質のこの発見と、上述のネトースシスの存在は、遺伝子ベースのワクチンによる spikeopathy についてさらなるエビデンスを提供する。

8. 考察

本稿ではまず、ヒト細胞に SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の産生を誘導する遺伝子ベースのワクチンのリスクに関するオーストラリア上院議員の質問に対するオーストラリア保健当局(TGA)の回答を引用することから始めた。すると、スパイクタンパク質は病原体ではないという反応が返ってきた。われわれは、スパイクタンパク質が病原性を有するという重要な証拠を提示した。これは、ウイルスの一部である場合、遊離しているがウイルス由来である場合、および mRNA と adenovectorDNA の COVID-19 ワクチンの mRNA によってリボソームで産生される場合にも当てはまる。スパイクタンパク質の病態生理学的作用機序は解明され続けている。

われわれは、スパイクタンパク質が ACE-2 受容体に結合することによって受容体をダウンレギュレートし、血管内皮細胞に損傷を与えることによって損傷を引き起こすことを立証した。スパイクタンパク質は、毒素様結合ドメインを有し、中枢神経系および免疫系の $\alpha 7$ nAChR に結合することにより、炎症を軽減する機能や IL-6 などの炎症性サイトカインなどの nAChR の機能を阻害する。神経変性疾患との関連性は、スパイクタンパク質がヘパリン結合アミロイド形成タンパク質と相互作用して脳タンパク質の凝集を開始させる能力を介するものでもある。

スパイクタンパク質が持続すると、持続的な炎症(慢性炎症)が引き起こされ、最終的に免疫系が免疫寛容(IgG4)に移行する可能性がある。女性と妊娠に対する特別な影響は、エストロゲン受容体 α へのスパイクタンパク質の結合であり、これはエストロゲンのメッセージ伝達を阻害する。

スパイクタンパク質は、癌抑制遺伝子と相互作用してミトコンドリア損傷を引き起こすことにより、細胞内で細胞傷害性を示す。細胞表面に発現するスパイクタンパク質は、細胞変性による自己免疫反応を引き起こす。

遊離スパイクタンパク質は、臓器および血液の他の細胞上の ACE-2 に結合する。血中では、スパイクタンパク質は血小板に影響を及ぼして凝固因子を放出させ、炎症因子を分泌させ、白血球-血小板凝集体を形成させる。スパイクタンパク質はフィブリノーゲンと結合し、血栓を誘発する。

また、適応免疫系の重要なタンパク質に対するスパイクタンパク質の相同性にも問題があり、スパイクタンパク質を産生する mRNA を接種した場合に自己免疫を引き起こす。

薬物動態因子が病態生理に寄与する。前述のように、日本の PMDA が実施した Pfizer 社の生体内分布試験(脂質ナノ粒子担体分子の 75%が 48 時間以内に全ての臓器の三角筋を

離れた)は、COVID-19 ワクチンの mRNA がオーストラリア国民に暫定的に認可される前にオーストラリアの TGA に報告されていた[5]。多くの臓器でスパイクタンパク質の複製を引き起こすため、遺伝子ベースのワクチンは合成ウイルスとして作用する。

mRNA の脂質-ナノ粒子キャリアと、mRNA-LNP 複合体をより安定にして分解に対して抵抗性にする関連 PEG は、それぞれ独自の毒性作用を有している;脂質-ナノ粒子は主に炎症促進作用を介して、PEG は感受性のある個体におけるアナフィラキシーによって作用する。

Röltgen ら[53]は、COVID-19 ワクチンに含まれる N 1-メチルプソイドウリジン安定化 mRNA がスパイクタンパク質を少なくとも 60 日間産生することを発見した。他に引用された遺伝コードの逆位に関する研究[249]では、このような外来の病原性タンパク質の産生が生涯にわたって、あるいは世代を超えて行われる可能性が示唆されている。

スパイクタンパク自体、特に S1 サブユニットに病原性があり、重症急性 COVID-19(おそらくロング・コビットウイルス)や mRNA および adenovectorDNA の COVID-19 ワクチンによる損傷でみられる炎症反応やその他の病態を引き起こすことが、多数の新たな研究によって示されている。「spikeopathy」という言葉は、フランスの研究者アンリオン-Caude[98]がある会議で提唱した造語であり、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクがもたらす多様かつ重大な病理学的影響を考慮すると、この用語の使用にはヒューリスティックな価値があると考えられる。

Cosentino と Marino[86]が要約したように、Spikeopathy は ACE-2 との結合に関連した血小板の凝集、血栓、炎症反応、心臓の周皮細胞や赤血球の機能を阻害する CD147 膜貫通型糖タンパクの破壊、TLR2 および TLR4 との結合による炎症カスケードの活性化、ER α との結合による月経不順や p53BP1 および BRCA1 との相互作用を介した発がんリスクの増大などを介して作用を発揮する。その他の研究では、ACE 2 誘導性の炎症性サイトカインの産生、MEK のリン酸化、および eNOS の発現低下を介して内皮細胞の機能を障害することで、spikeo 病理学的作用が増強することが示されている。

特にスパイクタンパク質の新しい作用には、 $\alpha 7$ nAChR の阻害を介したニコチン様コリン作動系の障害が関与しており、多くの細胞および器官系における抗炎症性の生化学的経路の障害、ならびに副交感神経の迷走神経緊張の障害をもたらす。

COVID-19 の mRNA および adenovectorDNA ワクチンによる損傷は、重症急性 COVID-19 やロング・コビットと重複するが、生体内分布が広く、スパイクタンパクの産生が長期に及ぶことを考慮すると、より多様である。心筋心膜炎はよく知られているが、軽症でまれな疾患として軽視されることが多い。しかし、比較的よくみられる無症候性の COVID-19 ワクチン関連心筋心膜炎に関するエビデンス[113, 115]と剖検のエビデンス[246, 247, 248]から、比較的若く健康な人の突然死に関与していることが示唆されている[116, 117]。スパイクタンパク質には、ACE 2 関連の炎症を介した血栓症の増加、アンジオテンシン系の障害[119]、血小板上の ACE 2 受容体との直接結合[1]、アンチトロンビンの破壊[122]、線溶の遅延

[123](プレプリント), 赤血球凝集反応につながる赤血球の静電反発の低下[124]などの機序もある。

COVID-19 ワクチン接種後に新たに発症した自己免疫疾患は、スパイクタンパク質の相同性と関連している可能性があり、他の SARS-CoV-2 タンパク質を含むウイルス性疾患では、ヒトタンパク質との相同性が関連している可能性がある[5, 138]。

mRNA-LNP 複合体は BBB を通過し、COVID-19 ワクチン接種後には神経障害が医薬品安全性監視データベースに多数報告されている。BBB の透過性亢進[128]、ミトコンドリアの機能障害[168]、脳血管周囲細胞の調節異常[169]、TLR4 を介した神経炎症[170]、海馬細胞の細胞死[171]、補体カスケード、凝固カスケードおよび好中球の調節異常による凝固障害[173](プレプリント)、ミクログリアの調節異常を介した神経炎症および脱髄[174, 177, 180]、神経変性疾患に関与する α -Syn の発現増加[175]、加齢とそれに続く神経細胞およびミエリンの喪失に関連する C-C モチーフケモカイン 11 の濃度上昇、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)への結合による脳内 IL-1b および TNF α の濃度上昇による高度の炎症[172, 177]、S1 サブユニットのアミロイド原性[185]、自律神経失調症[96](直接的な神経損傷または $\alpha 7$ nAChR の阻害などの間接的な免疫介在性機序のいずれかによる)、ワクチンと疾患の両方に起因する嗅覚脱失[44]など、いくつかの spikeopathy の機序が基礎疾患として解明されつつある。

さらに、球状の C 末端ドメインにある自己抗体はクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の原因となる可能性があり[218]、miR-146a は COVID-19 に関連して変化し[222]、ウイルス感染と脳のプリオン病の両方に関連しており、S1 は遺伝子導入細胞の老化を誘導することが示されている。

脳におけるスパイク媒介性損傷の考えられる機序の量は、実際には神経および神経変性の有害作用の有病率と一致しており、さらなる研究が緊急に必要である。

ワクチンが原因であることが確実に証明されているわけではないが、癌はワクチン接種に密接に続いているようであり、スパイクタンパク質と転写因子および癌抑制遺伝子との相互作用という形で考えられる原因をレビューしてきた。

このワクチンは、COVID-19 による死亡リスクが最も高い 60 歳以上の高齢者を予防することを目的としていたが[10]、Dopp と Seneff(2022)[250]によるリスク解析では、この注射により死亡する可能性は 80 歳以上の高齢者の感染による死亡リスクよりわずか 0.13%低いことが示された。

さらに、自然な老化には免疫系の変化が伴い、新たな抗原に効果的に応答する能力が損なわれる。このことは、ウイルスに対する年齢層別の反応と同様に、ワクチンが高齢者の免疫を誘導する効果が低下し、新規感染に対する抵抗力が低下することを意味する[251]。COVID-19 の mRNA ワクチンを 2 回接種した高齢マウスでは、適応免疫応答が限定的であったため、SARS-CoV-2 に感染しやすくなった[252]。Vo ら(2022)の研究によると、米国の退役軍

人におけるワクチン接種後の重症化リスクには、依然として年齢との関連が認められた [253]。このブレークスルー感染のリスクは、易感染状態が存在する場合にも高かった。

最後に、spikeopathy と多臓器不全、神経障害、死亡との関連性を明らかにした、現時点で入手可能な最良の剖検症例集積研究をレビューした。

9. 結論

このナラティブ・レビューでは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質、特に S1 サブユニットが病原性を有するという役割を確立した。また現在では、mRNA と adenovectorDNA 遺伝子コードによって産生されるスパイクタンパク質が広く生物分布し、様々な疾患を引き起こすことが明らかになっている。基礎にある病態生理学のおよび生化学的機序が解明されつつある。mRNA および Novavax ワクチン用の脂質ナノ粒子担体は、病理学的な炎症促進作用も有する。ヒト組織中に外来抗原を産生する遺伝子ベースのワクチンという前提は、全体として自己免疫および炎症性疾患のリスクをはらんでおり、特に分布が高度に限局していない場合にはリスクが大きい。

以下に示す臨床的な意義は、医学のあらゆる分野の臨床医が、COVID-19 ワクチン関連疾患(急性および慢性の両方)で生じる多様な症状と既存疾患の悪化に留意する必要があるということである。我々はまた、遺伝子ベースの COVID-19 ワクチンおよび lipid-nanoparticle carrier matrix, ならびに mRNA またはウイルス vectorDNA 技術に基づくその他のワクチンの使用中止を提唱する。より安全な方法は、十分に検証された組換えタンパク質、弱毒化または不活化ウイルス技術を用いたワクチンを使用することであり、現在では SARS-CoV-2 に対するワクチン接種用に多数の技術が確立されている。

Author Contributions

Conceptualization, P.I.P., A.L., C.T. and J.G.; writing-original draft preparation, P.I.P., A.L., C.T., C.J.N., R.C. and J.G.; writing-review and editing, P.I.P., C.J.N., A.L., C.T., N.J.H., J.G. and R.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Data Availability Statement

Data used in [Figure 1](#) was derived from the official NSW Health data in the NSW Health report' s table shown in [Figure 2](#).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zhang, S.; Liu, Y.; Wang, X.; Yang, L.; Li, H.; Wang, Y.; Liu, M.; Zhao, X.; Xie, Y.; Yang, Y.; et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* **2020**, *13*, 120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Solis, O.; Beccari, A.R.; Iaconis, D.; Talarico, C.; Ruiz-Bedoya, C.A.; Nwachukwu, J.C.; Cimini, A.; Castelli, V.; Bertini, R.; Montopoli, M.; et al. The SARS-CoV-2 spike protein binds and modulates estrogen receptors. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eadd4150. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kiaie, S.H.; Majidi Zolbanin, N.; Ahmadi, A.; Bagherifar, R.; Valizadeh, H.; Kashanchi, F.; Jafari, R. Recent advances in mRNA-LNP therapeutics: Immunological and pharmacological aspects. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*, 276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Kariko, K.; Muramatsu, H.; Welsh, F.A.; Ludwig, J.; Kato, H.; Akira, S.; Weissman, D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol. Ther.* **2008**, *16*, 1833-1840. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Therapeutic Goods Administration (TGA) FOI Reply 2389-6, p.45. Nonclinical Evaluation Report: BNT162b2 [mRNA] COVID-19 Vaccine (COMIRNATYTM). Submission No: PM-2020-05461-1-2. Sponsor: Pfizer Australia Pty Ltd. Australian Government Department of Health and Aged Care: 2021; FOI reply 2389-6. Available online: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf> (accessed on 7 April 2023).
6. AstraZeneca. 2.4 Nonclinical Overview AZD1222: Doc ID-004493554; MHRA: 2022-10-24-IR0751D 2021. Available online: https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D_Production_MHRA_000001-000166-166-pages.pdf (accessed on 12 July 2023).
7. Geeraerts, T.; Guilbeau-Frugier, C.; Garcia, C.; Memier, V.; Raposo, N.; Bonneville, F.; Gales, C.; Darcourt, J.; Voisin, S.; Ribes, A.; et al. Immunohistologic features of cerebral venous thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **2023**, *10*, e200127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Lyons-Weiler, J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J. Transl. Autoimmun.* **2020**, *3*, 100051. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Vojdani, A.; Vojdani, E.; Kharrazian, D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* **2021**, *11*, 617089. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
10. Reyna-Villasmil, E.; Caponcello, M.G.; Maldonado, N.; Olivares, P.; Caroccia, N.; Bonazzetti, C.; Tazza, B.; Carrara, E.; Giannella, M.; Tacconelli, E.; et al. Association of Patients' Epidemiological Characteristics and Comorbidities with Severity and Related Mortality Risk of SARS-CoV-2 Infection: Results of an Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2437. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Verity, R.; Okell, L.C.; Dorigatti, I.; Winskill, P.; Whittaker, C.; Imai, N.; Cuomo-Dannenburg, G.; Thompson, H.; Walker, P.G.T.; Fu, H.; et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 669-677. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603-2615. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. RMIT Fact Check. Did Pfizer Make a 'Scandalous' Admission to the European Parliament about Its COVID-19 Vaccine? ABC News. 2022. Available online: <https://abc.net.au/news/2022-10-21/fact-check-pfizer-admission-transmission-european-parliament/101556606> (accessed on 6 July 2023).
14. Watson, O.J.; Barnsley, G.; Toor, J.; Hogan, A.B.; Winskill, P.; Ghani, A.C. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: A mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *22*, 1293-1302. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Roussel, Y.; Giraud-Gatineau, A.; Jimeno, M.T.; Rolain, J.M.; Zandotti, C.; Colson, P.; Raoult, D. SARS-CoV-2: Fear versus data. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *55*, 105947. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ioannidis, J.P.A.; Cripps, S.; Tanner, M.A. Forecasting for COVID-19 has failed. *Int. J. Forecast.* **2022**, *38*, 423-438. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. Rid, A.; Lipsitch, M.; Miller, F.G. The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials. *JAMA* **2021**, *325*, 219-220. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Evaluation; Krause, P.R.; Fleming, T.R.; Longini, I.M.; Peto, R.; Beral, V.; Bhargava, B.; Cravioto, A.; Cramer, J.P.; Ellenberg, S.S.; et al. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines—Why We Still Need Them. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, e2. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Control Group Cooperative. The Covid Vaccine Study. 2021. Available online: <https://www.vcgwiki.com/the-covid-vaccine-study> (accessed on 3 July 2023).

20. Verkerk, R.; Kathrada, N.; Plothe, C.; Lindley, K. Self-selected COVID-19 “unvaccinated” cohort reports favorable health outcomes and unjustified discrimination in global survey. *Int. J. Vaccine Theory Pract. Res.* **2022**, *2*, 321-354. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. NSW Health. NSW Respiratory Surveillance Report–Week Ending 31 December 2022. 2022. Available online: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/Documents/weekly-covid-overview-20221231.pdf> (accessed on 10 July 2023).
22. Therapeutic Goods Administration (TGA). COVID-19 vaccines regulatory status. Australian Government Department of Health and Aged Care: Tga.gov.au. 2023. Available online: <https://www.tga.gov.au/products/covid-19/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-provisional-registrations> (accessed on 7 April 2023).
23. Therapeutic Goods Administration (TGA). TGA provisionally approves Novavax (Bioelect Pty Ltd)’ s COVID-19 vaccine NUVAVID. Australian Government Department of Health and Aged Care: Tga.gov.au. 2023. Available online: <https://www.tga.gov.au/news/media-releases/tga-provisionally-approves-novavax-bioelect-pty-ltds-covid-19-vaccine-nuvaxovid> (accessed on 7 April 2023).
24. Senate Committee: Community Affairs Committee. *Answers to Questions on Notice, Outcome: 1–Health Policy, Access and Support, 2022-2023 Budget Estimates October and November*; Australian Federal Parliament: Canberra, Australia, 2022. [[Google Scholar](#)]
25. Kuba, K.; Imai, Y.; Rao, S.; Gao, H.; Guo, F.; Guan, B.; Huan, Y.; Yang, P.; Zhang, Y.; Deng, W.; et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 875-879. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Goldsmith, J.A.; Hsieh, C.L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **2020**, *367*, 1260-1263. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Cuffari, B. What are Spike Proteins? News-Medical.Net. 2021. Available online: <https://www.news-medical.net/health/What-are-Spike-Proteins.aspx> (accessed on 26 April 2023).
28. Carnell, G.W.; Ciazynska, K.A.; Wells, D.A.; Xiong, X.; Aguinam, E.T.; McLaughlin, S.H.; Mallery, D.; Ebrahimi, S.; Ceron-Gutierrez, L.; Asbach, B.; et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Stabilized in the Closed State Induces Potent Neutralizing Responses. *J. Virol.* **2021**, *95*, e0020321. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Seneff, S.; Kyriakopoulos, A.M.; Nigh, G.; McCullough, P.A. A Potential Role of the Spike Protein in Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Cureus* **2023**, *15*, e34872. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

30. Changeux, J.P.; Amoura, Z.; Rey, F.A.; Miyara, M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Comptes Rendus Biol.* **2020**, *343*, 33-39. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Nirthanan, S. Snake three-finger α -neurotoxins and nicotinic acetylcholine receptors: Molecules, mechanisms and medicine. *Biochem. Pharmacol.* **2020**, *181*, 114168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Farsalinos, K.; Niaura, R.; Le Houezec, J.; Barbouni, A.; Tsatsakis, A.; Kouretas, D.; Vantarakis, A.; Poulas, K. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicol. Rep.* **2020**, *7*, 658-663. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. O' Brien, B.C.V.; Weber, L.; Hueffer, K.; Weltzin, M.M. SARS-CoV-2 spike ectodomain targets $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *J. Biol. Chem.* **2023**, *299*, 104707. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. ACROBiosystems. An Overview of Different COVID-19 Vaccines. ACROBiosystems Insights, 2021. An Overview of Different COVID-19 Vaccines-ACROBiosystems. Available online: <https://www.acrobiosystems.com/A1374-An-Overview-of-Different-COVID-19-Vaccines.html> (accessed on 7 April 2023).
35. Wikipedia. List of COVID-19 vaccine authorizations. 2023. Available online: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_COVID-19_vaccine_authorizations (accessed on 7 April 2023).
36. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA News Release: FDA Approves First-of-Its Kind Targeted RNA-Based Therapy to Treat a Rare Disease. FDA Newsroom FDA.gov.au. 2018. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-its-kind-targeted-rna-based-therapy-treat-rare-disease> (accessed on 7 April 2023).
37. Dolgin, E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* **2021**, *597*, 318-324. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
38. McCann, N.; O' Connor, D.; Lambe, T.; Pollard, A.J. Viral vector vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* **2022**, *77*, 102210. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Altman, P.M.; Rowe, J.; Hoy, W.; Brady, G.; Lefringhausen, A.; Cosford, R.; Wauchope, B. Did National Security Imperatives Compromise COVID-19 Vaccine Safety? Trial Site News. 2022. Available online: <https://www.trialsitenews.com/a/did-national-security-imperatives-compromise-covid-19-vaccine-safety-adfea242> (accessed on 9 June 2023).
40. Lalani, H.S.; Nagar, S.; Sarpatwari, A.; Barenie, R.E.; Avorn, J.; Rome, B.N.; Kesselheim, A.S. US public investment in development of mRNA covid-19 vaccines: Retrospective cohort study. *BMJ* **2023**, *380*, e073747. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

41. McCullough, P. America's long, expensive, and deadly love affair with mRNA. In Courageous Discourse, Substack.com: 2023. Available online: <https://petermcculloughmd.substack.com/p/americas-long-expensive-and-deadly> (accessed on 15 March 2023).
42. Turni, C.; Lefringhausen, A. Covid-19 vaccines—An Australian Review. *J. Clin. Exp. Immunol.* **2022**, *7*, 491-508. [[Google Scholar](#)]
43. Ndeupen, S.; Qin, Z.; Jacobsen, S.; Bouteau, A.; Estanbouli, H.; Igyártó, B.Z. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* **2021**, *24*, 103479. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Wick, P.; Malek, A.; Manser, P.; Meili, D.; Maeder-Althaus, X.; Diener, L.; Diener, P.A.; Zisch, A.; Krug, H.F.; von Mandach, U. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. *Environ. Health Perspect.* **2010**, *118*, 432-436. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Zhou, Y.; Peng, Z.; Seven, E.S.; Leblanc, R.M. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *J. Control Release* **2018**, *270*, 290-303. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048). 2021. Available online: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf (accessed on 7 April 2023).
47. Judicial Watch. Pfizer/BioNTech Study Found Lipid Nanoparticles Materials Outside Injection Site in Test Animals. [judicialwatch.org](https://www.judicialwatch.org). 2022. Available online: <https://www.judicialwatch.org/nanoparticles-materials-outside-injection-site/> (accessed on 12 July 2023).
48. Di, J.; Du, Z.; Wu, K.; Jin, S.; Wang, X.; Li, T.; Xu, Y. Biodistribution and Non-linear Gene Expression of mRNA LNPs Affected by Delivery Route and Particle Size. *Pharm. Res.* **2022**, *39*, 105-114. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Morais, P.; Adachi, H.; Yu, Y.T. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines. *Front. Cell. Dev. Biol.* **2021**, *9*, 789427. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Fertig, T.E.; Chitoiu, L.; Marta, D.S.; Ionescu, V.S.; Cismasiu, V.B.; Radu, E.; Angheluta, G.; Dobre, M.; Serbanescu, A.; Hinescu, M.E.; et al. Vaccine mRNA can be detected in blood at 15 days post-vaccination. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1538. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Castruita, J.A.S.; Schneider, U.V.; Mollerup, S.; Leineweber, T.D.; Weis, N.; Bukh, J.; Pedersen, M.S.; Westh, H. SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up

- to 28 days after COVID-19 vaccination. *APMIS* **2023**, *131*, 128-132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Ogata, A.F.; Cheng, C.-A.; Desjardins, M.; Senussi, Y.; Sherman, A.C.; Powell, M.; Novack, L.; Von, S.; Li, X.; Baden, L.R.; et al. Circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *74*, 715-718. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Röltgen, K.; Nielsen, S.C.A.; Silva, O.; Younes, S.F.; Zaslavsky, M.; Costales, C.; Yang, F.; Wirz, O.F.; Solis, D.; Hoh, R.A.; et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* **2022**, *185*, 1025-1040.e14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
54. Yonker, L.M.; Swank, Z.; Bartsch, Y.C.; Burns, M.D.; Kane, A.; Boribong, B.P.; Davis, J.P.; Loiselle, M.; Novak, T.; Senussi, Y.; et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation* **2023**, *147*, 867-876. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
55. Jikomes, N. Pseudouridine, mRNA Vaccines & Spike Protein Persistence. In Mind & Matter with Nick Jikomes, mindandmatter.substack.com. 2022. Available online: <https://mindandmatter.substack.com/p/pseudouridine-mrna-vaccines-and-spike> (accessed on 7 April 2023).
56. Yong, S.J. mRNA Vaccine Stays Active in the Body Longer than Expected, New Data Shows. But it isn't Dangerous. In Microbial Instincts, Medium.com. 2022. Available online: <https://medium.com/microbial-instincts/mrna-vaccine-stays-active-in-the-body-longer-than-expected-new-data-shows-but-it-isnt-harmful-aaa40544bc06> (accessed on 7 April 2023).
57. Bansal, S.; Perincheri, S.; Fleming, T.; Poulson, C.; Brian, T.; Bremner, M.R.; Mohanakumar, T. 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.* **2021**, *207*, 2405-2410. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Yamamoto, M.; Kase, M.; Sano, H.; Kamijima, R.; Sano, S. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. *J. Cutan. Immunol. Allergy* **2023**, *6*, 18-23. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Maugeri, M.; Nawaz, M.; Papadimitriou, A. Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4333. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

60. Wang, R.; Huang, K. CCL11 increases the proportion of CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells and the production of IL 2 and TGF β by CD4+ T cells via the STAT5 signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* **2020**, *21*, 2522-2532. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Segalla, G. Chemical-physical criticality and toxicological potential of lipid nanomaterials contained in a COVID-19 mRNA vaccine. *Int. J. Vaccine Theory Pract. Res. Inj. Causes Treat.* **2023**, *3*, 787-817. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. European Parliament. Parliamentary question P-005690/2021: Excipients ALC-0315 and ALC-0159. Priority Question for Written Answer to the Commission, Rule 138, Guido Reil (ID); European Parliament Europarl.europa.eu 2021. Available online: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-9-2021-005690_EN.html (accessed on 4 June 2023).
63. Bushmanova, S.V.; Ivanov, A.O.; Buyevich, Y.U. The effect of an electrolyte on phase separation in colloids. In *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1994; Volume 202, pp. 175-195. [[Google Scholar](#)]
64. Poon, W.; Zhang, Y.N.; Ouyang, B.; Kingston, B.R.; Wu, J.L.Y.; Wilhelm, S.; Chan, W.C.W. Elimination Pathways of Nanoparticles. *ACS Nano* **2019**, *13*, 5785-5798. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Trougakos, I.P.; Terpos, E.; Alexopoulos, H.; Politou, M.; Paraskevis, D.; Scorilas, A.; Kastritis, E.; Andreakos, E.; Dimopoulos, M.A. COVID-19 mRNA vaccine-induced adverse effects: Unwinding the unknowns. *Trends Mol. Med.* **2022**, *28*, 800-802. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Halma, M.T.; Rose, J.; Lawrie, T. The novelty of mRNA viral vaccines and potential harms: A scoping review. *J* **2023**, *6*, 220-235. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
67. Yamamoto, K. Adverse effects of Covid-19 vaccines and measures to prevent them. *Virology* **2022**, *19*, 100. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
68. Sahin, U.; Oehm, P.; Derhovanessian, E.; Jabulowsky, R.A.; Vormehr, M.; Gold, M.; Maurus, D.; Schwarck-Kokarakis, D.; Kuhn, A.N.; Omokoko, T.; et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* **2020**, *585*, 107-112. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
69. Doener, F.; Hong, H.S.; Meyer, I.; Tadjalli-Mehr, K.; Daehling, A.; Heidenreich, R.; Koch, S.D.; Fotin-Mleczek, M.; Gnad-Vogt, U. RNA-based adjuvant CV8102 enhances the immunogenicity of a licensed rabies vaccine in a first-in-human trial. *Vaccine* **2019**, *37*, 1819-1826. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Anttila, V.; Saraste, A.; Knuuti, J.; Jaakkola, P.; Hedman, M.; Svedlund, S.; Lagerström-Fermér, M.; Kjaer, M.; Jeppsson, A.; Gan, L.M. Synthetic mRNA Encoding VEGF-A in Patients

- Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Design of a Phase 2a Clinical Trial. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020, 18, 464-472. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
71. Crescioli, S.; Correa, I.; Karagiannis, P.; Davies, A.M.; Sutton, B.J.; Nestle, F.O.; Karagiannis, S.N. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016, 16, 7. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Schlaudecker, E.P.; McNeal, M.M.; Dodd, C.N.; Ranz, J.B.; Steinhoff, M.C. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. *J. Infect. Dis.* 2012, 206, 1670-1673. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Zhang, X.; Lu, H.; Peng, L.; Zhou, J.; Wang, M.; Li, J.; Liu, Z.; Zhang, W.; Zhao, Y.; Zeng, X.; et al. The role of PD-1/PD-Ls in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Rheumatology* 2022, 61, 815-825. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Medsafe. Alert Communication: Myocarditis and Pericarditis have been Reported with Nuvaxovid (Novavax COVID-19 vaccine). New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority: Medsafe.govt.nz. 2022. Available online: <https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/nuvaxovid-myocarditis.asp> (accessed on 7 April 2023).
75. AstraZeneca. 2.4 Nonclinical Overview AZD1222: Doc ID-004365565; MHRA: 2022-10-24-IR0751D 2020. Available online: <https://icandecide.org/wp-content/uploads/2022/11/2022-10-24-IR0751D-Production-MHRA-000001-000166-166-pages.pdf> (accessed on 12 July 2023).
76. Biotech, B. Covaxin-India's First Indigenous COVID-19 Vaccine. 2022. Available online: <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html> (accessed on 8 April 2023).
77. Sinovac. Overview of CoronaVac. 2021. Available online: <http://www.coronavac.cn/> (accessed on 8 April 2023).
78. Vaxine. COVID-19 Project. 2022. Available online: <https://vaxine.net/projects/> (accessed on 11 June 2023).
79. CinnaGen. SpikoGen: Recombinant COVID-19 Vaccine. 2022. Available online: <https://www.cinnagen.com/Product.aspx?t=2&l=1&Id=607> (accessed on 11 June 2023).
80. Tabarsi, P.; Anjidani, N.; Shahpari, R.; Mardani, M.; Sabzvari, A.; Yazdani, B.; Roshanzamir, K.; Bayatani, B.; Taheri, A.; Petrovsky, N.; et al. Safety and immunogenicity of SpikoGen®, an Advax-CpG55.2-adjuvanted SARS-CoV-2 spike protein vaccine: A phase 2 randomized placebo-controlled trial in both seropositive and seronegative populations. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022, 28, 1263-1271. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Tabarsi, P.; Anjidani, N.; Shahpari, R.; Roshanzamir, K.; Fallah, N.; Andre, G.; Petrovsky, N.; Barati, S. Immunogenicity and safety of SpikoGen®, an adjuvanted recombinant SARS-CoV-2 spike protein vaccine as a homologous and heterologous booster

- vaccination: A randomized placebo-controlled trial. *Immunology* **2022**, *167*, 340-353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
82. Tabarsi, P.; Anjidani, N.; Shahpari, R.; Mardani, M.; Sabzvari, A.; Yazdani, B.; Kafi, H.; Fallah, N.; Ebrahimi, A.; Taheri, A.; et al. Evaluating the efficacy and safety of SpikoGen, an Advax-CpG55.2-adjuvanted severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein vaccine: A phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* **2023**, *29*, 215-220. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
83. Scendoni, R.; Cingolani, M. What do we know about pathological mechanism and pattern of lung injury related to SARS-CoV-2 Omicron variant? *Diagn. Pathol.* **2023**, *18*, 18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
84. Department of Health and Aged Care. Comirnaty (Pfizer). Australian Government. 2022. Available online: <https://www.health.gov.au/our-work/covid-19-vaccines/our-vaccines/pfizer> (accessed on 11 June 2023).
85. Therapeutic Goods Administration (TGA). Moderna COVID-19 Bivalent (SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4-5) Booster Dose Vaccine. Australian Government Department of Health and Aged Care. 2023. Available online: <https://www.tga.gov.au/products/covid-19/covid-19-vaccines/covid-19-vaccine-provisional-registrations/moderna-covid-19-bivalent-spikevax-bivalent-original-omicron-ba4-5-booster-dose-vaccine> (accessed on 11 June 2023).
86. Cosentino, M.; Marino, F. Understanding the pharmacology of COVID-19 mRNA vaccines: Playing dice with the spike? *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 10881. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
87. Singh, H.N.; Singh, A.B. S2 Subunit of SARS-nCoV-2 Interacts with Tumor Suppressor Protein p53 and BRCA: An In Silico Study. *Transl. Oncol.* **2020**, *13*, 100814. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
88. Barreda, D.; Santiago, C.; Rodríguez, J.R.; Rodríguez, J.F.; Casasnovas, J.M.; Mérida, I.; Ávila-Flores, A. SARS-CoV-2 Spike Protein and Its Receptor Binding Domain Promote a Proinflammatory Activation Profile on Human Dendritic Cells. *Cells* **2021**, *10*, 3279. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
89. Suzuki, Y.J.; Nikolaienko, S.I.; Dibrova, V.A.; Dibrova, Y.V.; Vasylyk, V.M.; Novikov, M.Y.; Shults, N.V.; Gychka, S.G. SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell signaling in lung vascular cells. *Vascul. Pharmacol.* **2021**, *137*, 106823. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Colunga Biancatelli, R.M.L.; Solopov, P.A.; Sharlow, E.R.; Lazo, J.S.; Marik, P.E.; Catravas, J.D. The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial

- cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2021**, *321*, L477-L484. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. McKernan, K.; Kyriakopoulos, A.M.; McCullough, P.A. Differences in vaccine and SARS-CoV-2 replication derived mRNA: Implications for cell biology and future disease. *OSF Preprints* **2021**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
92. Lei, Y.; Zhang, J.; Schiavon, C.R.; He, M.; Chen, L.; Shen, H.; Zhang, Y.; Yin, Q.; Cho, Y.; Andrade, L.; et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ. Res.* **2021**, *128*, 1323-1326. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Nadwa, E.H.; Al-Kuraishy, H.M.; Al-Gareeb, A.I.; Elekhawy, E.; Albogami, S.M.; Alorabi, M.; Batiha, G.E.; De Waard, M. Cholinergic dysfunction in COVID-19: Frantic search and hoping for the best. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2023**, *396*, 453-468. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Alexandris, N.; Lagoumintzis, G.; Chasapis, C.T.; Leonidas, D.D.; Papadopoulos, G.E.; Tzartos, S.J.; Tsatsakis, A.; Eliopoulos, E.; Poulas, K.; Farsalinos, K. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: *Toxicol. Rep.* **2021**, *8*, 73-83. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
95. Hollenhorst, M.I.; Krasteva-Christ, G. Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Respiratory Tract. *Molecules* **2021**, *26*, 6097. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
96. Al-Kuraishy, H.M.; Al-Gareeb, A.I.; Qusti, S.; Alshammari, E.M.; Gyebi, G.A.; Batiha, G.E. Covid-19-Induced Dysautonomia: A Menace of Sympathetic Storm. *ASN Neuro* **2021**, *13*, 175909142111057635. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Patterson, B.K.; Seethamraju, H.; Dhody, K.; Corley, M.J.; Kazempour, K.; Lalezari, J.; Pang, A.P.S.; Sugai, C.; Mahyari, E.; Francisco, E.B.; et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *Int. J. Infect. Dis.* **2021**, *103*, 25-32. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Henrion-Caude, A. Spikopathy: The Pathology of the Spike Protein. Conference Presentation, General Assembly Meeting, World Council for Health. worldcouncilforhealth.org. 2021. Available online: <https://worldcouncilforhealth.org/multimedia/alexandra-henrion-caude-france-spikopathy/> (accessed on 7 April 2023).
99. Anderson, S. CBER Plans for Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness. U.S. Food & Drug Administration (FDA): Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting. 2020. Available online: <https://www.fda.gov/media/143557/download> (accessed on 7 April 2023).

100. React19. 3400+ COVID Vaccine Publications and Case Reports. 2022. Available online: <https://react19.org/1250-covid-vaccine-reports/> (accessed on 11 June 2023).
101. Avolio, E.; Carrabba, M.; Milligan, R.; Kavanagh Williamson, M.; Beltrami, A.P.; Gupta, K.; Elvers, K.T.; Gamez, M.; Foster, R.R.; Gillespie, K.; et al. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: A potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *Clin. Sci.* **2021**, *135*, 2667-2689. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
102. Cao, X.; Nguyen, V.; Tsai, J.; Gao, C.; Tian, Y.; Zhang, Y.; Carver, W.; Kiaris, H.; Cui, T.; Tan, W. The SARS-CoV-2 Spike protein induces long-term transcriptional perturbations of mitochondrial metabolic genes, causes cardiac fibrosis, and reduces myocardial contractile in obese mice. *Mol. Metab.* **2023**, *74*, 101756. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Baumeier, C.; Aleshcheva, G.; Harms, D.; Gross, U.; Hamm, C.; Assmus, B.; Westenfeld, R.; Kelm, M.; Rammos, S.; Wenzel, P.; et al. Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 6940. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Barmada, A.; Klein, J.; Ramaswamy, A.; Brodsky, N.N.; Jaycox, J.R.; Sheikh, H.; Jones, K.M.; Habet, V.; Campbell, M.; Sumida, T.S.; et al. Cytokinopathy with aberrant cytotoxic lymphocytes and profibrotic myeloid response in SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated myocarditis. *Sci. Immunol.* **2023**, *8*, eadh3455. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Wu, C.T.; Chin, S.C.; Chu, P.H. Acute Fulminant Myocarditis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine: A Case Report and Literature Review. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 856991. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Sulemankhil, I.; Abdelrahman, M.; Negi, S.I. Temporal Association Between the COVID-19 Ad26.COV2.S Vaccine and Acute Myocarditis: A Case Report and Literature Review. *Cardiovasc. Revasc. Med.* **2022**, *38*, 117-123. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
107. Olejniczak, M.; Schwartz, M.; Webber, E.; Shaffer, A.; Perry, T.E. Viral Myocarditis—Incidence, Diagnosis and Management. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **2020**, *34*, 1591-1601. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
108. Basso, C. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *387*, 1488-1500. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Simone, A.; Herald, J.; Chen, A.; Gulati, N.; Shen, A.Y.; Lewin, B.; Lee, M.S. Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. *JAMA Intern. Med.* **2021**, *181*, 1668-1670. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

110. Lane, S.; Yeomans, A.; Shakir, S. Systematic review of spontaneous reports of myocarditis and pericarditis in transplant recipients and immunocompromised patients following COVID-19 mRNA vaccination. *BMJ Open* 2022, 12, e060425. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. Naik, R. FDA: Summary Basis for Regulatory Action. fda.gov. 2021. Available online: <https://www.fda.gov/media/151733/download> (accessed on 8 November 2022).
112. Tschöpe, C.; Ammirati, E.; Bozkurt, B.; Caforio, A.L.P.; Cooper, L.T.; Felix, S.B.; Hare, J.M.; Heidecker, B.; Heymans, S.; Hübner, N.; et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021, 18, 169-193. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Mansanguan, S.; Charunwatthana, P.; Piyaphanee, W.; Dechkhajorn, W.; Poolcharoen, A.; Mansanguan, C. Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022, 7, 196. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Müller, C.; Buergin, N.; Lopez-Ayala, P.; Hirsiger, J.R.; Mueller, P.; Median, D.; Glarner, N.; Rumora, K.; Herrmann, T.; Koechlin, L.; et al. Sex-specific differences in myocardial injury incidence after COVID-19 mRNA-1273 Booster Vaccination. *Eur. J. Heart Fail.* 2023; *accepted author manuscript*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
115. Manno, E.C.; Amodio, D.; Cotugno, N.; Rossetti, C.; Giacotta, C.; Santilli, V.; Zangari, P.; Rotulo, G.A.; Villani, A.; Giglioni, E.; et al. Higher Troponin Levels on Admission are associated With Persistent Cardiac Magnetic Resonance Lesions in Children Developing Myocarditis After mRNA-Based COVID-19 Vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2023, 42, 166-171. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Dowd, E. *Cause Unknown: The Epidemic of Sudden Deaths in 2021 and 2022*; Children's Health Defence: Washington, DC, USA, 2022. [[Google Scholar](#)]
117. Dowd, E.; Nunes, Y.; Alegria, C. US Disability Data: Part 4-Relation with Excess Deaths. Bureau of Labor Statistics (BLS). Phinancetechnologies.com. 2022. Available online: <https://phinancetechnologies.com/HumanityProjects/US%20Disabilities%20-%20Part4.htm> (accessed on 8 November 2022).
118. Therapeutic Goods Administration (TGA), FOI Reply 4093-02. Advisory Committee on Vaccines (ACV) Meeting 22, Minutes on item 2.1, BNT162b2 [mRNA] vaccine. 2021. Available online: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-03/foi-4093-02.pdf> (accessed on 7 April 2023).
119. Angeli, F.; Spanevello, A.; Reboldi, G.; Visca, D.; Verdecchia, P. SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. *Eur. J. Intern. Med.* 2021, 88, 1-8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
120. Angeli, F.; Reboldi, G.; Trapasso, M.; Zappa, M.; Spanevello, A.; Verdecchia, P. COVID-19, vaccines and deficiency of ACE2 and other angiotensinases. Closing the loop on the "Spike effect". *Eur. J. Intern. Med.* 2022, 103, 23-28. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

121. Kuhn, C.C.; Basnet, N.; Bodakuntla, S.; Alvarez-Brecht, P.; Nichols, S.; Martinez-Sanchez, A.; Agostini, L.; Soh, Y.M.; Takagi, J.; Biertümpfel, C.; et al. Direct Cryo-ET observation of platelet deformation induced by SARS-CoV-2 spike protein. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 620. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
122. Zheng, Y.; Zhao, J.; Li, J.; Guo, Z.; Sheng, J.; Ye, X.; Jin, G.; Wang, C.; Chai, W.; Yan, J.; et al. SARS-CoV-2 spike protein causes blood coagulation and thrombosis by competitive binding to heparan sulfate. *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *193*, 1124-1129. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Ryu, J.K.; Sozmen, E.G.; Dixit, K.; Montano, M.; Matsui, Y.; Liu, Y.; Helmy, E.; Deerinck, T.J.; Yan, Z.; Schuck, R.; et al. SARS-CoV-2 spike protein induces abnormal inflammatory blood clots neutralized by fibrin immunotherapy. *bioRxiv* **2021**. preprint. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
124. Boschi, C.; Scheim, D.E.; Bancod, A.; Militello, M.; Bideau, M.L.; Colson, P.; Fantini, J.; Scola, B. SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Hemagglutination: Implications for COVID-19 Morbidities and Therapeutics and for Vaccine Adverse Effects. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 15480. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
125. Purnell, M.C.; Skrinjar, T.J. Bioelectric Field Enhancement: The Influence on Membrane Potential and Cell Migration In Vitro. *Adv. Wound Care* **2016**, *5*, 539-545. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
126. Purnell, M.C.; Skrinjar, T.J. The dielectrophoretic disassociation of chloride ions and the influence on diamagnetic anisotropy in cell membranes. *Discov. Med.* **2016**, *22*, 257-273. [[Google Scholar](#)]
127. Papasimakis, N.; Fedotov, V.A.; Savinov, V.; Raybould, T.A.; Zheludev, N.I. Electromagnetic toroidal excitations in matter and free space. *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 263-271. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Purnell, M.C.; Butawan, M.B.A.; Ramsey, R.D. Bio-field array: A dielectrophoretic electromagnetic toroidal excitation to restore and maintain the golden ratio in human erythrocytes. *Physiol. Rep.* **2018**, *6*, e13722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Kooijman, S.; Meurs, I.; van der Stoep, M.; Habets, K.L.; Lammers, B.; Berbée, J.F.; Havekes, L.M.; van Eck, M.; Romijn, J.A.; Korporaal, S.J.; et al. Hematopoietic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor deficiency increases inflammation and platelet activation status, but does not aggravate atherosclerosis. *J. Thromb. Haemost.* **2015**, *13*, 126-135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
130. Li, J.X.; Wang, Y.H.; Bair, H.; Hsu, S.B.; Chen, C.; Wei, J.C.; Lin, C.J. Risk assessment of retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines* **2023**, *8*, 64. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

131. Herrera-Comoglio, R.; Lane, S. Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis after the Sputnik V Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *387*, 1431-1432. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
132. Buoninfante, A.; Andeweg, A.; Baker, A.T.; Borad, M.; Crawford, N.; Dogné, J.M.; Garcia-Azorin, D.; Greinacher, A.; Helfand, R.; Hviid, A.; et al. Understanding thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines* **2022**, *7*, 141. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
133. Leung, H.H.L.; Perdomo, J.; Ahmadi, Z.; Zhen, S.S.; Rashi, F.N.; Enjeti, A.; Ting, S.B.; Chong, J.J.H.; Chong, B.H. NETosis and thrombosis in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 5206. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
134. Greinacher, A.; Schönborn, L.; Siegerist, F.; Steil, L.; Palankar, R.; Handtke, S.; Reder, A.; Thiele, T.; Aurich, K.; Methling, K.; et al. Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Seminars Hematol.* **2022**, *59*, 97-107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
135. Talotta, R.; Robertson, E.S. Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camels' s back? *Cytokine Growth Factor Rev.* **2021**, *60*, 52-60. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
136. Khavinson, V.; Terekhov, A.; Kormilets, D.; Maryanovich, A. Homology between SARS CoV-2 and human proteins. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 17199. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
137. Kelleni, M. SARS-CoV-2 vaccination, autoimmunity, antibody dependent Covid-19 enhancement and other potential risks: Beneath the tip of the iceberg. *Int. J. Pulm. Respir. Sci.* **2021**, *5*, 555658. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
138. Alqatari, S.; Ismail, M.; Hasan, M.; Bukhara, R.; Al Argan, R.; Alwaheed, A.; Alkhafaji, D.; Ahmed, S.; Hadhiah, K.; Alamri, T.; et al. Emergence of post COVID-19 vaccine autoimmune diseases: A single centre study. *Infect. Drug Resist.* **2023**, *16*, 1263-1278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
139. Rodriguez, Y.; Rojas, M.; Beltran, S.; Polo, F.; Camacho-Dominguez, L.; Morales, S.D.; Gershwin, M.E.; Anaya, J.M. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J. Autoimmun.* **2022**, *132*, 102898. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
140. Lansang, R.P.; Amdemichael, E.; Sajic, D. IgA pemphigus following COVID-19 vaccination: A case report. *SAGE Open Med. Case Rep.* **2023**, *11*, 2050313X231181022. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
141. Minakawa, S.; Matsuzaki, Y.; Yao, S.; Sagara, C.; Akasaka, E.; Koga, H.; Ishii, N.; Hashimoto, T.; Sawamura, D. Case report: A case of epidermolysis bullosa acquisita with

- IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1093827. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
142. Makiyama, A.; Abe, Y.; Furusawa, H.; Kogami, M.; Ando, T.; Tada, K.; Onimaru, M.; Ishizu, A.; Yamaji, K.; Tamura, N. Polyarteritis nodosa diagnosed in a young male after COVID-19 vaccine: A case report. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* **2023**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. Takedani, K.; Notsu, M.; Ishiai, N.; Asami, Y.; Uchida, K.; Kanasaki, K. Graves' disease after exposure to the SARS-CoV-2 vaccine: A case report and review of the literature. *BMC Endocr. Disord.* **2023**, *23*, 132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
144. Morimoto, N.; Mori, T.; Shioji, S.; Taguchi, T.; Watanabe, H.; Sakai, K.; Mori, K.; Yamamura, A.; Hanioka, A.; Akagi, Y.; et al. Rapidly progressive IgA nephropathy with membranoproliferative glomerulonephritis-like lesions in an elderly man following the third dose of an mRNA COVID-19 vaccine: A case report. *BMC Nephrol.* **2023**, *24*, 108. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
145. Aochi, S.; Uehara, M.; Yamamoto, M. IgG4-related Disease Emerging after COVID-19 mRNA Vaccination. *Intern. Med.* **2023**, *62*, 1547-1551. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
146. Cam, F.; Gok, G.; Celiker, H. Granulomatous anterior uveitis following mRNA-based COVID-19 vaccination: A case report. *Indian J. Ophthalmol.* **2023**, *71*, 1033-1035. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
147. Yamamoto, M.; Keino, D.; Sumii, S.; Yokosuka, T.; Goto, H.; Inui, A.; Sogo, T.; Kawakami, M.; Tanaka, M.; Yanagimachi, M. Severe Hepatitis-associated Aplastic Anemia Following COVID-19 mRNA Vaccination. *Intern. Med.* **2023**, *62*, 1813-1816. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Talotta, R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin. Immunol.* **2021**, *224*, 108665. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
149. Irrgang, P.; Gerling, J.; Kocher, K.; Lapuente, D.; Steininger, P.; Habenicht, K.; Wytopil, M.; Beileke, S.; Schäfer, S.; Zhong, J.; et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci. Immunol.* **2023**, *8*, eade2798. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
150. Uversky, V.N.; Redwan, E.M.; Makis, W.; Rubio-Casillas, A. IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Vaccines* **2023**, *11*, 991. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

151. Patel, N.R.; Anzalone, M.L.; Buja, L.M.; Elghetany, M.T. Sudden cardiac death due to coronary artery involvement by IgG4-related disease: A rare, serious complication of a rare disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2014**, *138*, 833-836. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
152. Gutierrez, P.S.; Schultz, T.; Siqueira, S.A.; de Figueiredo Borges, L. Sudden coronary death due to IgG4-related disease. *Cardiovasc. Pathol.* **2013**, *22*, 505-507. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
153. Martín-Nares, E.; Saavedra-González, V.; Fagundo-Sierra, R.; Santinelli-Núñez, B.E.; Romero-Maceda, T.; Calderón-Vasquez, K.; Hernandez-Molina, G. Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1832. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
154. Tsai, H.C.; Tung, H.Y.; Liu, C.W.; Su, C.F.; Sun, Y.S.; Chen, W.S.; Chen, M.H.; Lai, C.C.; Liao, H.T.; Yang, Y.Y.; et al. Significance of high serum IgG4 in complete or non-full-fledged IgG4-related disease—a retrospective investigation of 845 patients and its clinical relevance. *Clin. Rheumatol.* **2022**, *41*, 115-122. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Campochiaro, C.; Ramirez, G.A.; Bozzolo, E.P.; Lanzillotta, M.; Berti, A.; Baldissera, E.; Dagna, L.; Praderio, L.; Scotti, R.; Tresoldi, M.; et al. IgG4-related disease in Italy: Clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand. J. Rheumatol.* **2016**, *45*, 135-145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
156. Wallace, Z.S.; Zhang, Y.; Perugino, C.A.; Naden, R.; Choi, H.K.; Stone, J.H.; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, 406-412. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Chen, L.Y.C.; Mattman, A.; Seidman, M.A.; Carruthers, M.N. IgG4-related disease: What a hematologist needs to know. *Haematologica* **2019**, *104*, 444-455. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
158. Lin, W.; Lu, S.; Chen, H.; Wu, Q.; Fei, Y.; Li, M.; Zhang, X.; Tian, X.; Zheng, W.; Leng, X.; et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: A prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology* **2015**, *54*, 1982-1990. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
159. Della-Torre, E.; Lanzillotta, M.; Dogliani, C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin. Exp. Immunol.* **2015**, *181*, 191-206. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. Stone, J.R. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2011**, *23*, 88-94. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

161. Prapruttam, D.; Hedgire, S.S.; Mani, S.E.; Chandramohan, A.; Shyamkumar, N.K.; Harisinghani, M. Tuberculosis--the great mimicker. *Semin. Ultrasound CT MR* 2014, 35, 195-214. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
162. (PHMPT) Public Health & Medical Professionals for Transparency, Pfizer's Documents. 2022. Available online: <https://phmpt.org/> (accessed on 10 July 2023).
163. Pfizer. 5.3.6 Cumulative Analysis of Post-Authorization of Adverse Event Reports of PF-07302048 (BNT162B2) Received through 28-Feb-2021. FDA-CBER-2021-5683-0000054. Public Health and Medical Professionals for Transparency (PHMPT). Available online: <https://phmpt.org/pfizer-16-plus-documents/> (accessed on 14 July 2023).
164. Nuovo, G.J.; Suster, D.; Sawant, D.; Mishra, A.; Michaille, J.J.; Tili, E. The amplification of CNS damage in Alzheimer's disease due to SARS-CoV2 infection. *Ann. Diagn. Pathol.* 2022, 61, 152057. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
165. Rastogi, A.; Bingeliene, A.; Strafella, A.P.; Tang-Wai, D.F.; Wu, P.E.; Mandell, D.M. Reversible neurological and brain MRI changes following COVID-19 vaccination: A case report. *J. Neuroradiol.* 2022, 49, 428-430. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
166. Rhea, E.M.; Logsdon, A.F.; Hansen, K.M.; Williams, L.M.; Reed, M.J.; Baumann, K.K.; Holden, S.J.; Raber, J.; Banks, W.A.; Erickson, M.A. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 2021, 24, 368-378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
167. Mörz, M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. *Vaccines* 2022, 10, 1651. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
168. Kim, E.S.; Jeon, M.T.; Kim, K.S.; Lee, S.; Kim, S.; Kim, D.G. Spike Proteins of SARS-CoV-2 Induce Pathological Changes in Molecular Delivery and Metabolic Function in the Brain Endothelial Cells. *Viruses* 2021, 13, 2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
169. Khaddaj-Mallat, R.; Aldib, N.; Bernard, M.; Paquette, A.S.; Ferreira, A.; Lecordier, S.; Saghatelian, A.; Flamand, L.; ElAli, A. SARS-CoV-2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein. *Neurobiol. Dis.* 2021, 161, 105561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
170. Fontes-Dantas, F.L.; Fernandes, G.G.; Gutman, E.G.; De Lima, E.V.; Antonio, L.S.; Hammerle, M.B.; Mota-Araujo, H.P.; Colodeti, L.C.; Araújo, S.M.B.; Froz, G.M.; et al. SARS-CoV-2 Spike protein induces TLR4-mediated long-term cognitive dysfunction recapitulating post-COVID-19 syndrome in mice. *Cell Rep.* 2023, 42, 112189. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
171. Oh, J.; Cho, W.H.; Barcelon, E.; Kim, K.H.; Hong, J.; Lee, S.J. SARS-CoV-2 spike protein induces cognitive deficit and anxiety-like behavior in mouse via non-cell autonomous

- hippocampal neuronal death. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 5496. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
172. Tillman, T.S.; Chen, Q.; Bondarenko, V.; Coleman, J.A.; Xu, Y.; Tang, P. SARS-CoV-2 Spike Protein Downregulates Cell Surface $\alpha 7nAChR$ through a Helical Motif in the Spike Neck. *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 689-698. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
173. Rong, Z.; Mai, H.; Kapoor, S.; Puelles, V.G.; Czogalla, J.; Schädler, J.; Vering, J.; Delbridge, C.; Steinke, H.; Frenzel, H.; et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Accumulation in the Skull-Meninges-Brain Axis: Potential Implications for Long-Term Neurological Complications in post-COVID-19. *bioRxiv* **2023**, preprint. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
174. Olajide, O.A.; Iwuanyanwu, V.U.; Adegbola, O.D.; Al-Hindawi, A.A. SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein S1 Induces Neuroinflammation in BV-2 Microglia. *Mol. Neurobiol.* **2022**, *59*, 445-458. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
175. Wu, Z.; Zhang, X.; Huang, Z.; Ma, K. SARS-CoV-2 Proteins Interact with Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 3394. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
176. Winkler, E.S.; Bailey, A.L.; Kafai, N.M.; Sharmila, N.; McCune, B.T.; Jinsheng, Y.; Fox, J.M.; Chen, R.E.; Earnest, J.J.; Keeler, S.P.; et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. *Nat. Immunol.* **2020**, *21*, 1327-1335. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
177. Lykhmus, O.; Kalashnyk, O.; Skok, M. Positive Allosteric Modulation of Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Transiently Improves Memory but Aggravates Inflammation in LPS-Treated Mice. *Front. Aging Neurosci.* **2020**, *11*, 359. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
178. Lykhmus, O.; Kalashnyk, O.; Koval, L.; Krynina, O.; Komisarenko, S.; Skok, M. Immunization with 674-685 fragment of SARS-Cov-2 spike protein induces neuroinflammation and impairs episodic memory of mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2022**, *622*, 57-63. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
179. Villeda, S.A.; Luo, J.; Mosher, K.I.; Zou, B.; Britschgi, M.; Bieri, G.; Stan, T.M.; Fainberg, N.; Ding, Z.; Eggel, A.; et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* **2011**, *477*, 90-94. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
180. Fernández-Castañeda, A.; Lu, P.; Geraghty, A.C.; Song, E.; Lee, M.H.; Wood, J.; O' Dea, M.R.; Dutton, S.; Shamardani, K.; Nwangwu, K.; et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* **2022**, *185*, 2452-2468.e16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

181. Shrestha, N.K.; Burke, P.C.; Nowacki, A.S.; Simon, J.F.; Hagen, A.; Gordon, S.M. Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 Bivalent Vaccine. *Open Forum Infect. Dis.* **2023**, *10*, ofad209. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
182. Coleman, J.M.; Naik, C.; Holguin, F.; Ray, A.; Ray, P.; Trudeau, J.B.; Wenzel, S.E. Epithelial eotaxin-2 and eotaxin-3 expression: Relation to asthma severity, luminal eosinophilia and age at onset. *Thorax* **2012**, *67*, 1061-1066. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
183. Rojas-Ramos, E.; Avalos, A.F.; Perez-Fernandez, L.; Cuevas-Schacht, F.; Valencia-Maqueda, E.; Teran, L.M. Role of the chemokines RANTES, monocyte chemoattractant proteins-3 and -4, and eotaxins-1 and -2 in childhood asthma. *Eur. Respir. J.* **2003**, *22*, 310-316. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
184. Holgate, S.T. *Mucosal Immunology*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2015. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
185. Nyström, S.; Hammarström, P. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 Spike Protein. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8945-8950. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
186. Maatuk, N.; Samson, A.O. Modeling the binding mechanism of Alzheimer's $\text{A}\beta_{1-42}$ to nicotinic acetylcholine receptors based on similarity with snake α -neurotoxins. *Neurotoxicology* **2013**, *34*, 236-242. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
187. Lasala, M.; Fabiani, C.; Corradi, J.; Antollini, S.; Bouzat, C. Molecular Modulation of Human $\alpha 7$ Nicotinic Receptor by Amyloid- β Peptides. *Front. Cell. Neurosci.* **2019**, *13*, 37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
188. Dhakal, S.; Wyant, C.E.; George, H.E.; Morgan, S.E.; Rangachari, V. Prion-like C-Terminal Domain of TDP-43 and α -Synuclein Interact Synergistically to Generate Neurotoxic Hybrid Fibrils. *J. Mol. Biol.* **2021**, *433*, 166953. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
189. Tetz, G.; Tetz, V. Prion-like Domains in Spike Protein of SARS-CoV-2 Differ across Its Variants and Enable Changes in Affinity to ACE2. *Microorganisms* **2022**, *10*, 280. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
190. Nonaka, T.; Hasegawa, M. TDP-43 Prions. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2018**, *8*, a024463. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
191. Classen, J. COVID-19 RNA based vaccines and the risk of prion disease. *Microbiol. Infect. Dis.* **2021**, *5*, 1-3. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
192. Idrees, D.; Kumar, V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2021**, *554*, 94-98. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
193. Kuvandik, A.; Özcan, E.; Serin, S.; Sungurtekin, H. Creutzfeldt-Jakob Disease After the COVID-19 Vaccination. *Turk. J. Intensive Care* **2021**, *20*, 61-64. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

194. Wang, F.; Wang, X.; Yuan, C.G.; Ma, J. Generating a prion with bacterially expressed recombinant prion protein. *Science* **2010**, *327*, 1132-1135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
195. Young, M.J.; O' Hare, M.; Matiello, M.; Schmahmann, J.D. Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? *Brain Behav. Immun.* **2020**, *89*, 601-603. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
196. d' Errico, P.; Meyer-Luehmann, M. Mechanisms of Pathogenic Tau and Abeta Protein Spreading in Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* **2020**, *12*, 265. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
197. Duda, J.E.; Lee, V.M.; Trojanowski, J.Q. Neuropathology of synuclein aggregates. *J. Neurosci. Res.* **2000**, *61*, 121-127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
198. Stefano, G.B. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Med. Sci. Monit.* **2021**, *27*, e931447. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
199. MedAlerts.org. This is VAERS ID 1754471. National Vaccine Information Center: 2021. Available online: <https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php> (accessed on 4 July 2023).
200. MedAlerts.org. This is VAERS ID 1777781. National Vaccine Information Center: 2021. Available online: <https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php> (accessed on 4 July 2023).
201. Australian Bureau of Statistics (ABS). Provisional Mortality Statistics: Reference Period: Jan-Dec 2022; abs.gov.au, 2023. Available online: <https://www.abs.gov.au/statistics/health/causes-death/provisional-mortality-statistics/jan-dec-2022> (accessed on 7 July 2023).
202. Australian Bureau of Statistics (ABS). *Provisional Mortality Statistics*; Australian Bureau of Statistics (ABS): Canberra, Australia, 2023.
203. Kuo, P.H.; Chiang, C.H.; Wang, Y.T.; Doudeva, L.G.; Yuan, H.S. The crystal structure of TDP-43 RRM1-DNA complex reveals the specific recognition for UG- and TG-rich nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, 4712-4722. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
204. King, O.D.; Gitler, A.D.; Shorter, J. The tip of the iceberg: RNA-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease. *Brain Res.* **2012**, *1462*, 61-80. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
205. Tavassoly, O.; Safavi, F.; Tavassoly, I. Seeding Brain Protein Aggregation by SARS-CoV-2 as a Possible Long-Term Complication of COVID-19 Infection. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 3704-3706. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
206. Mueller, B.K.; Subramaniam, S.; Senes, A. A frequent, GxxxG-mediated, transmembrane association motif is optimized for the formation of interhelical Calpha-H hydrogen bonds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, E888-E895. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

207. Prusiner, S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* **1982**, *216*, 136-144. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
208. Decock, M.; Stanga, S.; Octave, J.N.; Dewachter, I.; Smith, S.O.; Constantinescu, S.N.; Kienlen-Campard, P. Glycines from the APP GXXG/GXXXA Transmembrane Motifs Promote Formation of Pathogenic Abeta Oligomers in Cells. *Front. Aging Neurosci.* **2016**, *8*, 107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
209. Seneff, S.; Nigh, G. Worse Than the Disease? Reviewing Some Possible Unintended Consequences of the mRNA Vaccines Against COVID-19. *Int. J. Vaccine Theory Pract. Res.* **2021**, *2*, 38-79. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
210. Liu-Yesucevitz, L.; Bilgutay, A.; Zhang, Y.J.; Vanderweyde, T.; Citro, A.; Mehta, T.; Zaarur, N.; McKee, A.; Bowser, R.; Sherman, M.; et al. Tar DNA binding protein-43 (TDP-43) associates with stress granules: Analysis of cultured cells and pathological brain tissue. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e13250. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
211. Bosco, D.A.; Lemay, N.; Ko, H.K.; Zhou, H.; Burke, C.; Kwiatkowski, T.J., Jr.; Sapp, P.; McKenna-Yasek, D.; Brown, R.H., Jr.; Hayward, L.J. Mutant FUS proteins that cause amyotrophic lateral sclerosis incorporate into stress granules. *Hum. Mol. Genet.* **2010**, *19*, 4160-4175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
212. Cox, P.A.; Richer, R.; Metcalf, J.S.; Banack, S.A.; Codd, G.A.; Bradley, W.G. Cyanobacteria and BMAA exposure from desert dust: A possible link to sporadic ALS among Gulf War veterans. *Amyotroph. Lateral Scler.* **2009**, *10* (Suppl S2), 109-117. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
213. Stefano, G.B.; Buttiker, P.; Weissenberger, S.; Anders, M.; Raboch, J.; Ptacek, R.; Kream, R.M. Potential Prion Involvement in Long COVID-19 Neuropathology, Including Behavior. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2023**, *43*, 2621-2626. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
214. Donaldson, D.S.; Bradford, B.M.; Else, K.J.; Mabbott, N.A. Accelerated onset of CNS prion disease in mice co-infected with a gastrointestinal helminth pathogen during the preclinical phase. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 4554. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
215. Liddelow, S.A.; Guttenplan, K.A.; Clarke, L.E.; Bennett, F.C.; Bohlen, C.J.; Schirmer, L.; Bennett, M.L.; Munch, A.E.; Chung, W.S.; Peterson, T.C.; et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* **2017**, *541*, 481-487. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
216. Makarava, N.; Chang, J.C.; Molesworth, K.; Baskakov, I.V. Region-specific glial homeostatic signature in prion diseases is replaced by a uniform neuroinflammation signature, common for brain regions and prion strains with different cell tropism. *Neurobiol. Dis.* **2020**, *137*, 104783. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

217. Xu, J.; Wei, H.; You, P.; Sui, J.; Xiu, J.; Zhu, W.; Xu, Q. Non-neutralizing antibodies to SARS-Cov-2-related linear epitopes induce psychotic-like behavior in mice. *Front. Mol. Neurosci.* **2023**, *16*, 1177961. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
218. Kyriakopoulos, A.M.; Nigh, G.; McCullough, P.A.; Seneff, S. Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Activation, p53, and Autophagy Inhibition Characterize the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein Induced Neurotoxicity. *Cureus* **2022**, *14*, e32361. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
219. Thomas, C.A.; Paquola, A.C.M.; Muotri, A.R. LINE-1 retrotransposition in the nervous system. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2012**, *28*, 555-573. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
220. Terry, D.M.; Devine, S.E. Aberrantly High Levels of Somatic LINE-1 Expression and Retrotransposition in Human Neurological Disorders. *Front. Genet.* **2020**, *10*, 1244. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
221. Shamila, D.; Alipoor, S.D.; Moratz, E.; Garssen, J.; Movassaghi, M.; Mirsaeidi, M.; Adcock, I.M. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases. *Mediat. Inflamm.* **2016**, *2016*, 5628404. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
222. Visacri, M.B.; Nicoletti, A.S.; Pincinato, E.C.; Loren, P.; Saavedra, N.; Saavedra, K.; Salazar, L.A.; Moriel, P. Role of miRNAs as biomarkers of COVID-19: A scoping review of the status and future directions for research in this field. *Biomark. Med.* **2021**, *15*, 1785-1795. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
223. Pogue, A.I.; Lukiw, W.J. microRNA-146a-5p, Neurotropic Viral Infection and Prion Disease (PrD). *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 9198. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
224. Lukiw, W.J.; Dua, P.; Pogue, A.I.; Eicken, C.; Hill, J.M. Upregulation of micro RNA-146a (miRNA-146a), a marker for inflammatory neurodegeneration, in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) syndrome. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2011**, *74*, 1460-1468. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
225. Norrby, E. Prions and protein-folding diseases. *J. Intern. Med.* **2011**, *270*, 1-14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
226. Horwich, A.L.; Weissman, J.S. Deadly conformations-Protein misfolding in prion disease. *Cell* **1997**, *89*, 499-510. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
227. Tripathi, U.; Nchioua, R.; Prata, L.G.P.L.; Zhu, Y.; Gerdes, E.O.W.; Giorgadze, N.; Pirtskhalava, T.; Parker, E.; Xue, A.; Espindola-Netto, J.M.; et al. SARS-CoV-2 causes senescence in human cells and exacerbates the senescence-associated secretory phenotype through TLR-3. *Aging* **2021**, *13*, 21838-21854. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
228. Sfera, A.; Thomas, K.; Sfera, D.; Anton, J.; Andronescu, C.; Jafri, N.; Susanna, S.; Kozlakidis, Z. Do messenger RNA vaccines induce pathological syncytial? *Int. J. Pathol. Clin. Res.* **2022**, *8*, 137. [[Google Scholar](#)]

229. Huang, L.; Jin, R.; Li, J.; Luo, K.; Huang, T.; Wu, D.; Wang, W.; Chen, R.; Xiao, G. Macromolecular crowding converts the human recombinant PrPC to the soluble neurotoxic beta-oligomers. *FASEB J.* **2010**, *24*, 3536-3543. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
230. Dalgleish, A. Interview with Professor Angus Dalgleish. *Immunotherapy* **2016**, *8*, 1271-1276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
231. Dalgleish, A. As an Oncologist I am Seeing People with Stable Cancer Rapidly Progress after Being Forced to Have a Booster. Letter to Dr Abbassi, Editor-in-Chief *BMJ*. dailysceptic.org. 2022. Available online: <https://dailysceptic.org/2022/11/26/as-an-oncologist-i-am-seeing-people-with-stable-cancer-rapidly-progress-after-being-forced-to-have-a-booster/> (accessed on 11 June 2023).
232. Pio, R.; Ajona, D.; Ortiz-Espinosa, S.; Mantovani, A.; Lambris, J.D. Complementing the cancer-immunity cycle. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 774. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
233. Alsaab, H.O.; Sau, S.; Alzhrani, R.; Tatiparti, K.; Bhise, K.; Kashaw, S.K.; Lyer, A.K. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
234. Bishawi, M.; Bowles, D.; Pla, M.M.; Oakes, F.; Chiang, Y.S.; Schroder, J.; Milano, C.; Glass, C. PD-1 and PD-L1 expression in cardiac transplantation. *Cardiovasc. Pathol.* **2021**, *54*, 107331. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
235. Loacker, L.; Kimpel, J.; Bánki, Z.; Schmidt, C.Q.; Griesmacher, A.; Anliker, M. Increased PD-L1 surface expression on peripheral blood granulocytes and monocytes after vaccination with SARS-CoV2 mRNA or vector vaccine. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2022**, *61*, e17-e19. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
236. Diskin, C.; Ryan, T.A.J.; O' Neill, L.J. Modification of Proteins by Metabolites in Immunity. *Immunity* **2021**, *54*, 19-31. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
237. Mishra, R.; Banerjee, A.C. SARS-CoV-2 Spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 656700. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
238. Seneff, S.; Nigh, G.; Kyriakopoulos, A.M.; McCoulough, P.A. Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes, and MicroRNAs. *Food Chem. Toxicol.* **2022**, *164*, 113008. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
239. Hofer, M.J.; Li, W.; Lim, S.L.; Campbell, I.L. The type I interferon-alpha mediates a more severe neurological disease in the absence of the canonical signaling molecule interferon regulatory factor 9. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 1149-1157. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

240. Rasmussen, S. A.; Abul-Husn, N. S.; Casanova, J. L.; Daly, M. J.; Rehm, H. L.; Murray, M. F. The intersection of genetics and COVID-19 in 2021: Preview of the 2021 Rodney Howell Symposium. *Genet. Med.* **2021**, *23*, 1001-1003. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
241. Liu, J.; Wang, J.; Xu, J.; Xia, H.; Wang, Y.; Zhang, C.; Chen, W.; Zhang, H.; Liu, Q.; Zhu, R.; et al. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines. *Cell Discov.* **2021**, *7*, 99. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
242. Li, S.; Silvestri, V.; Leslie, G.; Rebbeck, T. R.; Neuhausen, S. L.; Hopper, J. L.; Nielsen, H. R.; Lee, A.; Yang, X.; McGuffog, L.; et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 1529-1541. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
243. Nuovo, G. J.; Magro, C.; Shaffer, T.; Awad, H.; Suster, D.; Mikhail, S.; He, B.; Michaille, J. J.; Liechty, B.; Tili, E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Ann. Diagn. Pathol.* **2021**, *51*, 151682. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
244. Mezache, L.; Nuovo, G. J.; Suster, D.; Tili, E.; Awad, H.; Radwański, P. B.; Veeraraghavan, R. Histologic, viral, and molecular correlates of heart disease in fatal COVID-19. *Ann. Diagn. Pathol.* **2022**, *60*, 151983. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
245. Choi, J. Fauci: Amount of Virus in 'Breakthrough Delta Cases Almost Identical' to Unvaccinated. The Hill: Thehill.com. 2021. Available online: <https://thehill.com/homenews/sunday-talk-shows/565831-fauci-amount-of-virus-in-breakthrough-delta-cases-almost-identical/> (accessed on 7 April 2023).
246. Schwab, C.; Domke, L. M.; Hartmann, L.; Stenzinger, A.; Longerich, T.; Schirmacher, P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin. Res. Cardiol.* **2023**, *112*, 431-440. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
247. Burkhardt, A. Reutlingen Autopsy/Histology Study: Side-Effects from Corona Vaccinations. PowerPoint Conference Presentation (in German). Corona-blog.net. 2022. Available online: <https://corona-blog.net/2022/03/10/reutlinger-autopsie-histologie-studie-nebenwirkungen-und-todesfaelle-durch-die-corona-impfungen/> (accessed on 7 April 2023).
248. Burkhardt, A. Pathology Conference: Vaccine-Induced Spike Protein Production in the Brain, Organs etc., now Proven. Report24.news. 2022. Available online: <https://report24.news/pathologie-konferenz-impfinduzierte-spike-produktion-in-gehirn-u-a-organen-nun-erwiesen/> (accessed on 7 April 2023).
249. Domazet-Lošo, T. mRNA Vaccines: Why Is the Biology of Retroposition Ignored? *Genes* **2022**, *13*, 719. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

250. Dopp, K.; Seneff, S. COVID-19 and all-cause mortality data by age group reveals risk of COVID vaccine-induced fatality is equal to or greater than the risk of a COVID death for all age groups under 80 years old as of 6 February 2022. *Vixra.org* **2022**, *21*, preprint. [[Google Scholar](#)]
251. Bajaj, V.; Gadi, N.; Spihlman, A.P.; Wu, S.C.; Choi, C.H.; Moulton, V.R. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 571416. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
252. Chen, Y.; Li, C.; Liu, F.; Ye, Z.; Song, W.; Lee, A.C.Y.; Shuai, H.; Lu, L.; To, K.K.; Chan, J.F.; et al. Age-associated SARS-CoV-2 breakthrough infection and changes in immune response in a mouse model. *Emerg. Microbes Infect.* **2022**, *11*, 368-383. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
253. Vo, A.D.; La, J.; Wu, J.T.; Strymish, J.M.; Ronan, M.; Brophy, M.; Do, N.V.; Branch-Elliman, W.; Fillmore, N.R.; Monach, P.A. Factors Associated With Severe COVID-19 Among Vaccinated Adults Treated in US Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5*, e2240037. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.