厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働者科学特別研究事業

新型コロナワクチンの安全性に係る研究

令和7年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　齊藤　公亮

令和8年（2026）年　5月

目　　次

Ⅰ．総括研究報告
新型コロナワクチンの安全性に係る研究 ---------- 1
齊藤公亮

II. 分担研究報告
１．ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究 ------- 11
齊藤公亮

２．スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究 ---------- 20
①免疫組織染色法での検出文献評価 ---------- 20
薄田健史
②免疫組織染色法以外での検出文献評価 ---------- 29
齊藤公亮

３．スパイクタンパク質の由来となるmRNA検出文献の分析法信頼性評価研究 ---- 37
橋本晨

４．スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究 ---------- 51
齊藤公亮

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 63

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

新型コロナワクチンの安全性にかかる研究

研究代表者　齊藤公亮　国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第二室長

研究要旨
2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こしたが、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等により一定の収束に至ることができた。一方で、接種件数も多く、社会的な注目度が高いことから、接種開始以来、安全性上の懸念も提唱されている。そこで本研究では、安全性に関する懸念について、情報の科学的妥当性を整理することを目的とした。
① ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究
懸念を表する意見を反映するように、スパイクタンパク質の安全性に関する文献は 800 報以上抽出されたが、ワクチンによる健康被害が示唆される文献数はそのうち 5%未満であった。また、因果関係を示すために必要不可欠な、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質を検出している文献も少なく、関連性については不明瞭な文献が多かった。
②スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究
スパイクタンパク質を検出した文献を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価対象とした文献のうち、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ると考えられた。さらに、一部の文献では、メソッド記載が不十分であり、独立した検証が困難であった。
③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究
ワクチン mRNA を検出した文献を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理した。検証された定量分析法に相当したものは 11 報中 3 報にとどまり、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ることが示された。
④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究
分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献等 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘して検討班を構成し、多角的な視点から評価対象論文の評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理した。ケースシリーズのように症例数が少ないものや、検出結果の選択性や特異性が十分でないものがほとんどであり、現時点で直接的に安全性上の問題があることを示す文献は存在しなかった。

研究分担者
橋本晨(孫雨晨)　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官
薄田健史　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全学部　主任研究官

研究協力者
岡部信彦　川崎市健康安全研究所　参与
長谷川秀樹　国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　インフルエンザ研究センター　センター長

町田征己　東京医科大学　公衆衛生学分野　准教授
諫田泰成　国立医薬品食品衛生研究所　薬理部　部長
井上貴雄　国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子細胞医薬部　部長

A. 研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造が加速し、特例承認という形であったものの、本邦でも主に流通したコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン等、約 1 年という非常に短期間でワクチンの一般利用が可能となった。新型コロナワクチン接種は、2020 年から 2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。 ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパク質を発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。また、接種された mRNA はヌクレアーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり生体中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト生体内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいて適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の 1 つとなっているスパイクタンパク質に着目し、スパイクタンパク質とその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献の収集と調査を行い、安全性に関する懸念について、情報の科学的妥当性を整理することを目的とした。具体的には、①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究、②スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究、③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究、④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究、を行った。

B. 研究方法

①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究

文献収集は、キーワードによる網羅的な文献抽出に加え、接種後に発現した有害事象との関連性を評価するために必要不可欠な情報である、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献について、博士研究者による文献収集も行った。検索対象データベースとしては、MEDLINE、EMBASE、JMED 及び医中誌を用いた。また、タンパク質及び mRNA の主要な分析法である、免疫組織染色法(IHC)、ウエスタンブロット法(WB)、フローサイトメトリー法(FCM)、リガンド結合法(LBA)、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)(以上タンパク質検出)、in situ ハ

イブリダイゼーション法(ISH)、逆転写リアルタイム PCR 法(RT-qPCR)、RNA-Seq 法及びドロップレットデジタル PCR 法(ddPCR)(以上 mRNA 検出)を用いて、ヒトにおいてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献を集計した。

②-1 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC)

IHC を用いてワクチン由来スパイクタンパク質を検出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。15 報の文献を調査対象とした。具体的には、メソッド記載の有無、分析結果への影響が大きい重要項目(各分析法ごとに設定)の記載の有無、選択性評価の有無、定量的評価の有無(検量線の有無)、及び定量的評価に対するバリデーションの有無、を評価し、それぞれの有無に応じてランク付けした。以下の②-2 における IHC 以外の信頼性評価、及び③における mRNA 検出の信頼性評価も含めた評価フローを図 1 に、各分析法の重要項目一覧を表 1 に示す。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件や判明しているスパイクタンパク中の検出部位についても調査した。

②-2 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究（IHC 以外）

IHC を除く検出法を用いてワクチン由来スパイクタンパク質を検出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。6 報の文献を調査対象とし、IHC と同様にランク付けした。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件や判明しているスパイクタンパク質中の検出部位についても調査した。

③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究

スパイクタンパク質の由来となるワクチン mRNA を検出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。11 報の文献を調査対象とし、スパイクタンパク質の検出と同様にランク付けした。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件や判明している mRNA 中の検出部位についても調査した。

④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究

分担研究より抽出された、分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献等 13 報を対象に、計 3 回の検討会を行い、文献の評価・検証を行った。具体的には、臨床感染症学（新型コロナウイルス含：岡部）、ウイルス学（新型コロナウイルス含：長谷川）、疫学（町田）、薬理学（諫田）、核酸医薬学（井上）の専門家を招聘し、以下の観点から文献の評価を行った。

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性
・著者らが懸念及び想定する、検出や残存結果と有害事象との関連性
・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

①においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献、及び②から④において評価した文献の対応表を表 2 に示した。

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果/考察

①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究

本研究では、スパイクタンパク質の安全性に関する文献検索の結果、805 文献を抽出し評価したところ、今回抽出した論文のうちワクチンの健康被害を示唆する文献は少なく(評価対象 704 報のうち 34 報)、示唆される毒性が生体に与える影響について定量的な考察を行っている文献はさらに少なかった(評価対象 704 報のうち 19 報)。また、

定量的な毒性の評価を行っている文献やワクチンの健康被害を示唆する文献においても、ワクチン由来のスパイクタンパク質を検出し、因果関係を示唆する文献はほとんど存在しなかった。

次に、スパイクタンパク質の検出に絞った文献検索によって、計 413 報を追加で収集し、全部で 1218 報の文献を収集した。これらの文献について、研究班内でレビューし、我々が規定した分析法により、新型コロナワクチンを接種したヒト生体内において、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出している文献を調査した結果、全部で 26 報が得られ、研究班の独自調査により、新たに 3 報の文献を収集した。

これら 29 報の文献におけるスパイクタンパク質の検出法の内訳は、IHC が最も多く 15 報、次いで LBA が 4 報、WB が 1 報、FCM が 1 報であり、LC-MS は 0 報であった。一方、スパイクタンパク質の由来となる mRNA の検出法の内訳は、ISH が最も多く 5 報、次いで RT-qPCR 法が 4 報、ddPCR 法が 2 報、RNA-seq 法が 1 報であった。

本研究で収集した文献では、安全性を評価する上で必要不可欠な、新型コロナワクチンを接種した、ヒト生体内においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献は非常に少なく、研究班の独自調査を追加しても合計 29 報にとどまっていた。従って、安全性に懸念を表しているほとんどの文献は、安全性が懸念される症例における、直接的なスパイクタンパク質の検出ではなく、推察や事象の引用によって安全性を懸念している可能性が考えられた。

②-1 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC)

本研究では、組織においてスパイクタンパク質を検出した文献として抽出した文献 15 報を対象に、分析法の信頼性の観点からの評価、及びその分析法が検出可能な分析対象に関する情報の整理を行った。IHC は定量的な手法ではないため、ランク A 及び B は存在しなかったが、評価した文献 15 報の評価結果は、ランク C1 が 5 件、ランク C2 が 5 件、ランク D が 1 件、ランク E が 4 件であった。評価対象とした文献のうち、選択性評価を行っており、ランク C1 の基準を満たしたものは、15 報中 5 報のみであり、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ると考えられた。さらに、一部の文献、特に迅速な情報共有を優先した症例報告では、メソッド記載が不十分(ランク D および E)であり、独立した検証が困難であるとともに、不必要な社会的不安を助長する可能性も示唆された。

また、調査結果を解釈する上での注意点として、IHC で用いられている抗体では、検出されたスパイクタンパク質がワクチン由来であるか感染由来であるかを直接識別することは困難である点が挙げられる。そのため、多くの文献では、N カプシド検出結果や PCR 結果等の補助的情報を基に総合的な判断が行われている。一方で、SARS-CoV-2 感染既往や感染状況に関する情報が十分でない文献も存在することから、ワクチン由来として報告されている結果の中には、SARS-CoV-2 感染由来のシグナルが含まれている可能性にも留意が必要である。

②-2 スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC 以外)

本研究では、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質を検出した文献として、LBA、WB、及び FCM を用いて検出した文献 6 報を対象として、分析法の信頼性の観点からの評価、及びその分析法が検出可能な分析対象に関する情報の整理を行った。IHC 以外の手法でスパイクタンパク質を検出した文献は非常に数が少ないが、ランク A が 2 件(分析法の孫引きを許容すると 3 件)、ランク C2 が 1 件(特定するためのキットのカタログ番号が欠けていることを考慮するとランク D)、ランク D が 3 件という内訳であった。ランク A あるいはそれ相当となった分析法については、定量的で信頼性の高いスパイクタンパク質の検出が可能

と考えられる。また、LBA を用いた A ランクを含む 4 文献は、全て定量的に血中のスパイクタンパク質濃度を分析しているが、その測定濃度は 100 から 300 pg/mL 以下に収束しており、ワクチン接種後のヒト血中において、最大数百 pg/mL の濃度で検出されうることを示唆している。一方で、全ての手法が抗体を用いて検出する手法であるため、総じて SARS-CoV-2 由来のスパイクタンパク質との鑑別ができないことが分析法上の課題として挙げられる。また、陰性対照においても検出できてしまう等、特異性についても課題が残存している。さらに、スパイクタンパク質と S1 サブユニットを同じ検体で分析している報告においては、それぞれの検出量に整合性が欠けており、分析結果の一貫性にも懸念がある。従って、血中におけるスパイクタンパク質の残存、特に有害事象と関連するような長期的な残存を評価するためには、SARS-CoV-2 由来と鑑別可能、かつ陰性対照で検出されないような特異性を向上させた分析法の開発が必要不可欠と考えられた。

③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究

本研究では、組織および体液においてコロナウイルス(SRAS-CoV-2)RNA ワクチンを検出した文献として抽出された 11 報を対象として、分析法の信頼性の観点からの評価を行い、各分析法が検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価した文献の評価結果は、ランク A が 3 件、ランク B が 1 件、ランク C1 が 2 件、ランク C2 が 3 件、ランク D が 2 件、ランク E が 1 件であった。

RNA-seq を用いた解析については、利用実績は限られているものの、生体試料におけるワクチン由来 mRNA の残存およびその完全性を評価するうえで有用な手法である。核酸分解を受けやすい試料を解析に使用する場合は、断片化した RNA からも cDNA を合成可能なライブラリー合成キットの使用が推奨される。

一方、ISH については、組織試料におけるワクチン由来 RNA の解析にのみ使用されており、すべての文献において市販の検出プローブが利用されていた。これら市販プローブについては、標的分子のデータベース情報は提供されているものの、標的塩基配列の範囲が 1,000 塩基超にわたっており、具体的な結合部位およびプローブの塩基配列は製造元より公開されていない。したがって、SARS-CoV-2 由来 RNA とコロナウイルス(SRAS-CoV-2)RNA ワクチン由来 RNA とを正確に識別できるか否かを判断することは困難である。そのため、ISH を用いてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの組織残存を信頼性高く解析するためには、解析前に SARS-CoV-2 感染検査を実施することに加え、SARS-CoV-2 陽性検体（陽性対照）および COVID-19 流行前検体（陰性対照）を同時に用いた解析を実施することが重要であると考える。加えて、ISH 解析を実施した組織切片を対象とした核酸増幅法による検証試験の実施も必要であると考える。

次に、本研究で調査した PCR を用いた核酸増幅法では、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン由来 mRNA に特異的なプライマーが使用されており、組織および体液試料の両方において信頼性の高い定量結果が得られていた。今後は、これらの文献において認められた組織・体液中のコロナウイルス(SARS-CoV-2) RNA ワクチンの残存量が、スパイクタンパク質の発現および mRNA ワクチンの安全性に与える影響についてのさらなる解析が必要であると考えられた。

④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究

本研究では、分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献、及びその他重要な知見と考えられた文献計 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘し検討班を構成することで、評価対象論文の多角的な視点からの評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理した。検討した論

文の分析法自体は一定程度信頼性が担保できていることは確認できたものの、ケースシリーズのように症例数が少ないものや、ワクチン未接種症例でスパイクタンパクが検出されてしまうような、検出結果の選択性や特異性が十分でないもの、がほとんどであり、現時点で直接的な安全性上の問題を示す文献は存在しなかった。一方で、有害事象との関連性について可能性は否定しきれず、今後は明確な判断が下せるよう、検出感度や選択性や特異性の向上等、より高い信頼性を有する分析法によって、報告されてきた各症例が再評価されることが必要であると考えられた。

D．結論

本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の１つとなっているスパイクタンパク質に着目した。スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献の収集と調査を行い、その懸念点について､情報の科学的妥当性を整理することを目的として、①ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査、②スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究、③スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究、④スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究、を行った。ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献は数多く報告されている一方で、安全性における因果関係を評価する上で必要不可欠な、新型コロナワクチンを接種した、ヒト生体内においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献は非常に少なかった。また、その少ないスパイクタンパク質及びその由来となるmRNAを検出した文献において、検出に用いている分析法の信頼性が検証されている文献は、さらに少なかった。さらに、分析法の信頼性が検証されている文献においても、ケースシリーズのように症例数が少ないものや、ワクチン未接種症例でスパイクタンパクが検出されてしまうような、検出結果の選択性や特異性が十分でないもの、がほとんどであった。従って、現時点で直接的な安全性上の問題を示す文献は存在しなかった。また、本研究を通した知見から、ワクチン由来スパイクタンパク質による安全性を評価するために、文献の妥当性を科学的に整理する際に留意すべき点を得た（表 3)。一方で、有害事象との関連性について可能性は否定しきれず、新型コロナワクチンの安全性を評価する上では、ワクチン由来の有害事象を発症したヒトにおける、より信頼性の高い分析法を用いたスパイクタンパク質及びその由来となるmRNA の検出、さらにはその濃度測定と薬理作用を示す濃度との比較や、有害事象とスパイクタンパク質の時空間的な関連性評価等、分子細胞生物学的な裏付けが必要不可欠であり、今後これらの研究が進められる必要があると考えられた。

E．研究発表

該当なし

F．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

G. 引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences Engineering, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

(SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).
(SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).

表 1. 文献の分析法に関する信頼性評価に用いた分析的重要項目

分析対象	分析法	重要項目
スパイクタンパク質	免疫組織染色法(IHC)	結合試薬(抗体)
スパイクタンパク質	リガンド結合法(LBA)	標準物質、結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブ
スパイクタンパク質	フローサイトメトリー法(FCM)	結合試薬(抗体)、ゲーティングストラテジー、アイソタイプコントロール
スパイクタンパク質	ウエスタンブロット法(WB)	結合試薬(抗体)
mRNA	in situ ハイブリダイゼーション法(ISH)	プローブ情報、ハイブリダイゼーション温度
mRNA	逆転写リアルタイム PCR 法(RT-qPCR)	標準物質(陽性コントロール)、Non-template control(陰性コントロール)、プライマー情報、プローブ情報
mRNA	RNA-Seq 法	ライブラリー合成キット、解析参照配列情報
mRNA	ドロップレットデジタル PCR 法(ddPCR)	標準物質(陽性コントロール)、Non-template control(陰性コントロール)、プライマー情報、プローブ情報

表 2. スパイクタンパク質及び由来となる mRNA を検出した文献に関する、各分担研究における評価文献対応表

文献番号①	文献情報	②-1	②-2	③	④*
1	**Bansal**, *J Immunol*, 2021, **207**(10):2405–2410		1		
2	**Bartmann**, *PLoS One*, 2026, **21**(3):e0344185	1		4	
3	**Baumeier**, *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(13):6940	2			1-2
4	**Castruita**, *APMIS*, 2023, **131**(3):128–132			11	
5	**Fertig**, *Biomedicines*, 2022, **10**(7):1538			10	
6	**Gambichler**, *Br J Dermatol*, 2022, **186**(4):728–731	3			
7	**Geeraerts**, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, **10**(4):e200127	4			
8	**Gimenez**, *J Allergy Clin Immunol*, 2025, **155**(5):1635–1646		2		
9	**Golan**, *JAMA Pediatr*, 2021, **175**(10):1069–1071			7	1-3
10	**Hamamoto**, *Int J Surg Pathol*, 2024, **32**(6):1123–1128	5			
11	**Hanna**, *EBioMedicine*, 2023, **96**:104800			9	
12	**Hanna**, *JAMA Pediatr*, 2022, **176**(12):1268–1270			8	
13	**Karaba**, *Transpl Infect Dis*, 2024, **26**(3):e14281		3		
14	**Kawano**, *Intern Med*, 2022, **61**(15):2319–2325	6			3-4
15	**Krauson**, *NPJ Vaccines*, 2023, **8**(1):141			2	

16	**Lin**, *Am J Obstet Gynecol*, 2024, **230**(6):e113–e116			6	3-5
17	**Magro**, *Clin Dermatol*, 2021, **39**(6):966–984	7			
18	**Martin-Navarro**, *J Hepatol*, 2023, **78**(1):e20–e22			3	2-4
19	**Mikami**, *Pathol Int*, 2024, **74**(12):697–703	8			
20	**Mörz**, *Vaccines (Basel)*, 2022, **10**(10):1651	9			3-3
21	**Ogata**, *Clin Infect Dis*, 2022, **74**(4):715–718		4		3-2
22	**Ota**, *J Clin Neurosci*, 2025, **136**:111223	10		1	2-5
23	**Patterson**, *Hum Vaccin Immunother*, 2025, **21**(1):2494934		5		2-2
24	**Sano**, *J Dermatol Sci*, 2025, **120**(2):71–73	11			
25	**Sano**, *J Dermatol*, 2024, **51**(9):e293–e295	12			
26	**Sano**, *J Dermatol*, 2023, **50**(9):1208–1212	13			
27	**Santos**, *Mod Pathol*, 2022, **35**(9):1175–1180	14		5	2-3
28	**Yamamoto**, *J Cutaneous Immunol Allergy*, 2023, **6**(1):18–23	15			3-1
29	**Yonker**, *Circulation*, 2023, **147**(11):867–876		6		1-1

*④検討研究における評価文献 2-1 は、本表に記載されていないが、ラットにおける Self-amplifying mRNA を投与した文献であり、ヒトにおけるスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA の検出という観点では抽出されていないが、Self-amplifying mRNA の体内動態という重要な知見のため、検討班でとりあげた。

表 3.　ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性を評価する上の留意事項

項目	留意事項
研究対象	スパイクタンパク質を検出しているか？
研究対象	比較対照に偏りがないか？
研究対象	十分な症例数を評価しているか？
分析法	分析法が明示されているか？
分析法	陰性対照を評価し、検出できないことを確認しているか？
分析法	ウイルス由来タンパクや mRNA を区別できるか？
分析法	スパイクタンパク質と由来となる mRNA の検出に時空間的な整合性があるか？
分析法	有害事象と検出濃度に薬理的、時空間的な整合性があるか？

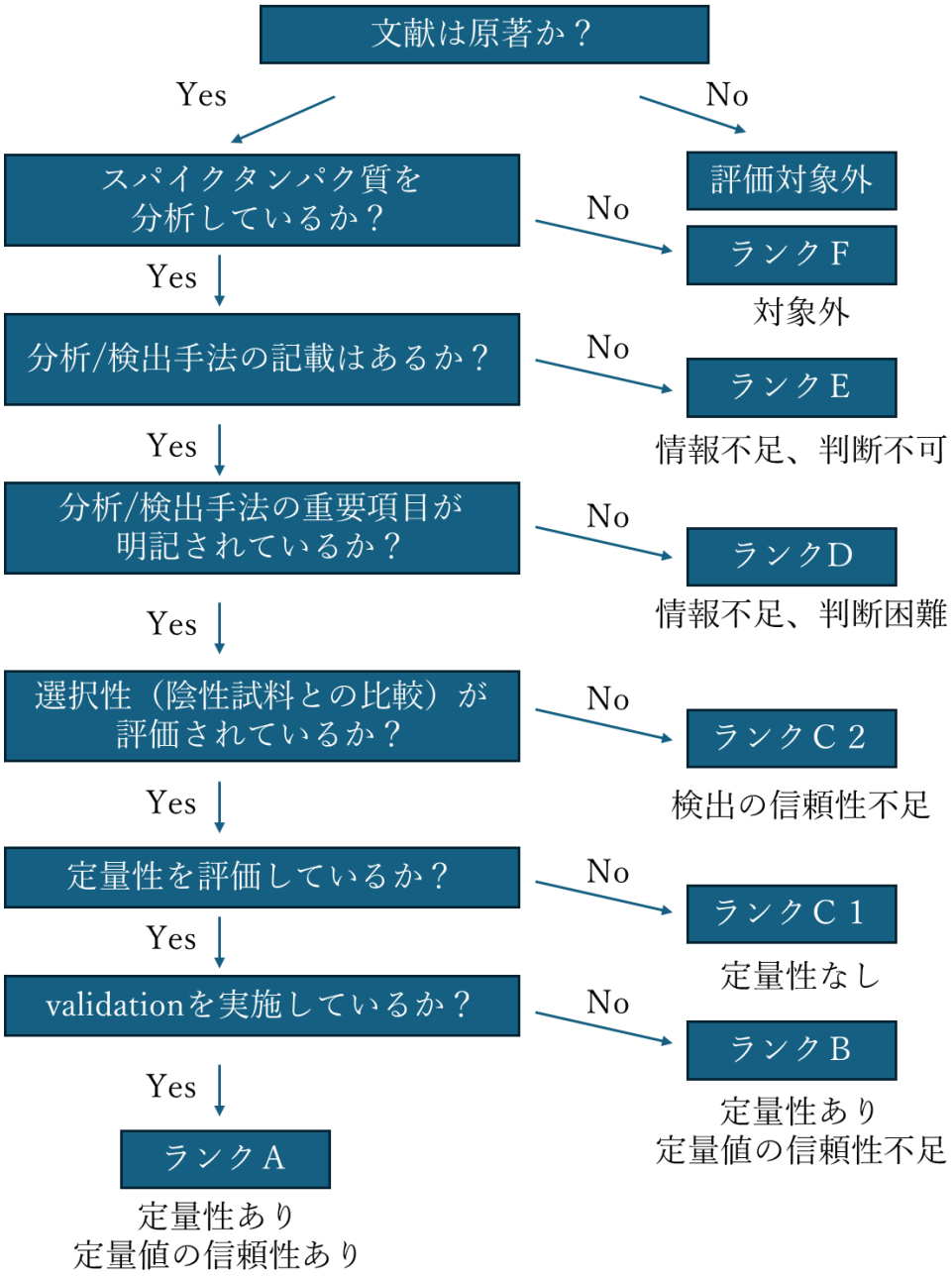


図 1. 文献における分析法評価のフローチャート

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

ワクチン由来スパイクタンパク質の安全性に関する文献調査研究

研究代表者 齊藤公亮 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第二室長

研究要旨
2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こしたが、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等により一定の収束に至ることができた。一方で、接種件数も多く、社会的な注目度が高いことから、接種開始以来、安全性上の懸念も提唱されている。そこで本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の 1 つとなっているスパイクタンパク質に着目し、スパイクタンパク質とその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献の収集と調査を行った。懸念を表する意見を反映するように、ワクチン由来のスパイクタンパク質の安全性に関する文献は、文献検索の結果 800 報以上抽出されたものの、ワクチンによる健康被害が示唆される文献は 1/20 未満であった。因果関係を示すために必要不可欠な、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質あるいはその由来となる mRNA を検出している文献も限局しており、多くの懸念は推論や事象の引用のみで、関連性については不明瞭のままであった。従って、新型コロナワクチンの安全性を評価する上では、ワクチン由来の有害事象における、ヒトにおけるスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA の検出、さらにはその濃度測定と薬理作用を示す濃度との比較や、有害事象とスパイクタンパク質の時空間的な関連性評価等、分子細胞生物学的な裏付けが必要不可欠であり、今後これらの研究が進められる必要があると考えられた。

(分担研究担当者)
研究分担者
橋本晨(孫雨晨) 国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部 主任研究官
薄田健史 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全学部 主任研究官

A. 研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造が加速した。結果として、特例承認という形であったものの、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等をはじめ、約 1 年という非常に短期間で一般利用が可能となり、新型コロナワクチン接種は、2020 年から 2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパク質を発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。接種された mRNA はヌクレア

ーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり血中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト組織内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいた適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの広範な使用は、公衆衛生上きわめて大きな利益をもたらしてきたことは疑う余地がないが、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の 1 つとなっているスパイクタンパク質に着目し、スパイクタンパク質とその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献を収集し、調査することを目的とした。

B. 研究方法

1. 文献収集

文献収集は、キーワードによる網羅的な文献抽出に加え、接種後に発現した有害事象との関連性を評価するために必要不可欠な情報である、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献について、博士研究者による文献収集も行った。具体的なキーワードによる網羅的な文献抽出は以下の 2 種の手法を用いた。1 種目はワクチンの製造販売業者と協力し、MEDLINE、EMBASE、JMED 及び医中誌の 4 種のデータベースを用い、補足資料 1-1 のキーワードを用いて、スパイクタンパク質の安全性に関する文献について、広範な抽出を行った。抽出後、データベース間の重複を削除した。2 種目のキーワードによる網羅的な文献抽出は、国際医学情報センターに依頼し、MEDLINE をデータベースとして用い、補足資料 1-2 のキーワードを用いて、新型コロナワクチンの接種者におけるスパイクタンパク質の検出に絞り、文献抽出を行った。抽出後、文献の重複を削除した。博士研究者による、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献収集は、PubMed に掲載されている文献を対象に以下の基準で、先行文献の検索サポートを請け負っている Editage サービス(カクタス・コミュニケーションズ社)に依頼し、収集後重複を削除した。

・新型コロナワクチンを接種したヒトの組織中でワクチン由来スパイクタンパク質を検出している文献
・新型コロナワクチンを接種したヒトの血液中でワクチン由来スパイクタンパク質を検出している文献
・新型コロナワクチンを接種したヒトにおいてスパイクタンパク質の由来となる mRNA を検出している文献

2. 文献集計

文献収集により抽出した文献は、発刊年、掲載雑誌名及び報告国(最終著者の研究機関の所属国)について集計した。また、タンパク質及び mRNA の主要な分析法である、免疫組織染色法(IHC)、ウエスタンブロット法(WB)、フローサイトメトリー法(FCM)、リガンド結合法(LBA)、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)(以上タンパク質検出)、in situ ハイブリダイゼーション法(ISH)、逆転写リアルタイム PCR 法(RT-qPCR)法、RNA-Seq 法及びドロップレットデジタル PCR 法(ddPCR)(以上 mRNA 検出)を用いてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献も集計した。

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果
1. ワクチンの製造販売業者と協力した網羅的文献検索

スパイクタンパク質の安全性に関する文献検索の結果、805 文献を抽出した。抽出した文献については、①スパイクタンパク質及び mRNA の毒性、②スパイクタンパク質及び mRNA の残存、③スパイクタンパク質及び mRNA の残存による健康影響、④コロナウイルス感染により生成されるスパイクタンパク質の毒性影響、⑤スパイクタンパク質や mRNA の安全性に関するレビュー論文、及び⑥その他(①〜⑤のいずれにも該当しないもの)に区分した。それぞれの内訳を表 1 に示す。また、各文献について、ワクチンの製造販売業者における文献の評価を、表 2 に示す項目について行った。ワクチンの製造販売業者における文献の評価の結果、今回抽出した論文のうちワクチンの健康被害を示唆する文献は少なく(評価対象 704 報のうち 34 報)、示唆される毒性が生体に与える影響について定量的な考察を行っている文献はさらに少なかった(評価対象 704 報のうち 19 報)。また、定量的な毒性の評価を行っている文献やワクチンの健康被害を示唆する文献においても、ワクチン由来のスパイクタンパク質に対する因果関係を示している文献はほとんど存在しなかった。さらに、抽出した文献について、発刊年、掲載雑誌、報告国の集計結果を図 1~3 に示す。発刊年については、2022 年が最も多く 221 報となっており、以降 3 年は 100-150 報程度で推移していた(図 1)。また、掲載雑誌については、Vaccines が 21 報と最も多く、次いで Vaccine (20 報)、International journal of molecular sciences 及び Viruses (12 報)、Journal of controlled release (11 報)、Scientific reports (10 報)となっていた(図 2)。一方で、515 雑誌と非常に多岐にわたる、様々な雑誌に掲載されていた。次に、報告国については、日本が 274 報と最も多く、次いでアメリカ(127 報)、中国(79 報)、イタリア及びインド(32 報)となっていた(図 3.左図)。また、医中誌や JMED が調査対象となっているため、日本からの報告が見かけ上多くなっている可能性を考慮し、PubMed ID (PMID)が付与された文献に絞って報告国を集計したところ、アメリカが 115 報と最も多く、次いで中国(78 報)、日本(68 報)、イタリア(30 報)、及びインド(26 報)となっていた(図 3.右図)。

2. 新型コロナワクチンの接種者におけるスパイクタンパク質の検出に絞った文献検索

スパイクタンパク質の検出に絞った文献検索については、血中での検出と組織中での検索に分けて調査を行った。その結果、それぞれ 334 報と 75 報の文献を抽出した。抽出したこれらの文献について、39 報の重複を除き、計 370 報の発刊年、報告国の集計結果を図 4~6 に示す。発刊年については、ワクチンの製造販売業者と協力した網羅的文献検索と同様に、2022 年が最も多く 120 報となっており、2021 年及び 2023 年がそれに続き 70 報以上、2024 年と 2025 年は同程度で、40 報以上で推移していた(図 4)。また、掲載雑誌についても、ワクチンの製造販売業者と協力した網羅的文献検索と同様に、Vaccines が 26 報と最も多く、次いで Frontiers in immunology (21 報)、Vaccine (18 報)、Viruses (12 報)となっていた。一方で、193 雑誌と非常に多岐にわたる、様々な雑誌に掲載されていた(図 5)。次に、報告国については、アメリカが 91 報と最も多く、次いでイタリア(34 報)、日本(24 報)、ドイツ(20 報)、イギリス(17 報)となっていた(図 6)。

3. スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献収集

スパイクタンパク質及び mRNA を検出した文献に関する、博士研究員による調査の結果、81 報の文献を収集した。これらの文献を、キーワード検索による網羅的文献抽出結果と合算すると、重

複を除き、全部で 1218 報であった。これらの文献について、研究班内でレビューし、我々が規定した分析法により、新型コロナワクチンを接種したヒト生体内において、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出している文献を調査した結果、全部で 26 報であり、調査対象とした文献に対してごくわずかであった(表 3)。調査漏れを防ぐために、研究班においても独自に該当論文の再調査を実施し、上記の 26 報に加え、新たに 3 報の文献を収集した(表 3)。

これらの文献におけるスパイクタンパク質の検出法の内訳は、IHC が最も多く 15 報、次いで LBA が 4 報、WB が 1 報、FCM が 1 報であり、LC-MS は 0 報であった(図 7)。一方、スパイクタンパク質の由来となる mRNA の検出法の内訳は、ISH 最も多く 5 報、次いで RT-qPCR 法が 4 法、ddPCR 法が 2 報、RNA-seq 法が 1 報であった(図 7)。

D. 考察

本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の 1 つとなっているスパイクタンパク質に着目し、複数の手法を用いて、スパイクタンパク質とその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献の収集を行った。新型コロナワクチン由来のスパイクタンパク質の安全性に関する文献は、キーワード検索で 800 報以上抽出することができたが、定量的な毒性の評価や、ワクチンの健康被害を示唆する文献は少なく、これらの観点においては不十分な文献が多かった。また、安全性を評価する上で必要不可欠な、新型コロナワクチンを接種した、ヒト生体内においてスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出した文献についても、収集した全 1218 報の文献から調査を行ったが、わずかに 26 報、研究班でさらに調査を行っても合計 29 報にとどまっていた。これらの文献に関する評価については、本研究における他の分担研究で実施するが、本分担研究において収集した安全性に懸念を表しているほとんどの文献は、安全性が懸念される症例における、直接的なスパイクタンパク質の検出ではなく、推察や事象の引用によって安全性を懸念している可能性が考えられた。

本研究において、抽出された文献のうち、ヒトにおいて直接的にスパイクタンパク質を検出していない文献の具体例を以下に紹介する。

・有害事象に関して報告し、スパイクタンパク質を検出している文献を引用することでその関連性を推察している文献

・有害事象報告に関する文献とスパイクタンパク質を検出している文献を共引用し関連性を推察している総説

・SARS-CoV-2 ウイルス感染症例において、ウイルス由来スパイクタンパクを検出し、ウイルス感染症の有害事象から関連性を推察している文献

・In vitro においてワクチンを細胞に暴露し、スパイクタンパク質を検出している文献

以上のように、実際には安全性への影響における因果関係を示すことなく、懸念を表している文献が数多く存在するため、関連性を評価するためには、検索文献を精査する必要があること考えられた。

本研究では、国別の報告国数を評価したが、各国の総論文報告数と比べると、偏りが認められた。例えば、科学技術・学術政策研究所から提供されている 2020~2022 年の報告論文数は、中国(54 万報)が最も多く、次いでアメリカ(30 万報)、インド(8 万 5 千報)、ドイツ(7 万 4 千報)、日本(7 万 2 千報)となっている[6]。ワクチンの製造販売業者と協力したキーワードによる網羅的文献検索においては、国内の雑誌も含んでいるため、全体数は余り比較にならないが、PMID が付与された国際的な文献に絞った場合においても、総報告文献数に対する割合としては、中国やアメリカと比べて日本では非常に多く、新型コロナワクチンの安全性に関する研究は、日本において特に注目されている研究分野の 1 つであることが示唆された。逆に中国からの報告は総報告文献数と比べて少なく、mRNA 型のワクチンの普及率等何らかの要因が

関係している可能性が考えられた。

一方で、ワクチン由来のスパイクタンパク質の検出に絞ったキーワードによる文献検索については、中国の報告数の少なさが目立っていた。逆に日本がとびぬけて多いわけでもなく、ワクチン由来のスパイクタンパク質の検出という観点においては、日本と海外でそれほど研究分野としての注目度は変わらないことが考えられた。

E. 結論

本研究では、新型コロナワクチンの安全性に関する懸念の中で、最近主要な懸念の 1 つとなっているスパイクタンパク質に着目し、スパイクタンパク質とその由来となる mRNA に対する安全性に関する文献について収集と調査を行った。懸念を表する意見を反映するように、スパイクタンパク質の安全性に関する文献は数多く認められた。一方で、その懸念については、推論や事象の引用のみにとどまっており、関連性は不明瞭のままであった。従って、新型コロナワクチンの安全性を評価する上では、ワクチン由来の有害事象における、ヒトにおけるスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA の検出、さらにはその濃度測定と薬理作用を示す濃度との比較や、有害事象とスパイクタンパク質の時空間的な関連性評価等、分子細胞生物学的な裏付けが必要不可欠であり、今後これらの研究が進められる必要があると考えられた。

F．研究発表

該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

H．引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences Engineering, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).
6. 文部科学省科学技術・学術政策研究所、科学技術指標 2024、調査資料-341、2024 年 8 月

表 1. スパイクタンパク質の安全性に関する文献抽出数

文献区分	区分番号	文献数
スパイクタンパク質及び mRNA の毒性	①	194
スパイクタンパク質及び mRNA の残存	②	48
スパイクタンパク質及び mRNA の残存による健康影響	③	115
コロナウイルス感染により生成されるスパイクタンパク質の毒性影響	④	177
スパイクタンパク質や mRNA の安全性に関するレビュー論文	⑤	170
その他(①～⑤のいずれにも該当しないもの)	⑥	101
合計		805

表 2. スパイクタンパク質の安全性に関する文献の評価

評価内容	評価対象区分番号	評価対象文献数	該当文献数
示唆される毒性が生体に与える影響について定量的な考察（健康影響を示しうる量、濃度であるか）	①②③④⑤	704	19
比較試験であれば、比較対照の妥当性（比較対照は適切か）	①②③④⑤	704	118
論文で用いられている研究手法などの問題点（研究方法が適切か）	①②③⑤	627	140
当該報告から得られる知見（ワクチンによる健康影響が示唆されるか）	①②③④⑤	704	34
安全対策の要否に関する企業見解（対策を要するか）	①②③④⑤	704	0
スパイクタンパク質（またはmRNA）の測定方法の妥当性、信頼性（目的とするスパイクタンパク質（またはmRNA）が適切に捕捉されているか）	②	48	0
ウイルスにより生成するスパイクタンパク質とコロナワクチンにより体内に生成するスパイクタンパク質の相同性から、当該報告によりコロナワクチンの生体への影響が推察されるか	④	177	0

表 3. 接種したヒト生体内において、スパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出している文献リスト

文献番号	文献情報	スパイクタンパク質の検出	スパイクタンパク質の検出方法	mRNA の検出	mRNA の検出方法
1	**Bansal**, *J Immunol*, 2021, **207**(10):2405–2410	○	WB	×	
2	**Bartmann**, *PLoS One*, 2026, **21**(3):e0344185	○	IHC	○	ISH
3	**Baumeier**, *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(13):6940	○	IHC	×	
4	**Castruita**, *APMIS*, 2023, **131**(3):128–132	×		○	RNAseq
5	**Fertig**, *Biomedicines*, 2022, **10**(7):1538	×		○	RT-qPCR
6	**Gambichler**, *Br J Dermatol*, 2022, **186**(4):728–731	○	IHC	×	
7	**Geeraerts**, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, **10**(4):e200127	○	IHC	×	

8	**Gimenez**, *J Allergy Clin Immunol*, 2025, **155**(5):1635–1646	○	LBA	×	
9*	**Golan**, *JAMA Pediatr*, 2021, **175**(10):1069–1071	×		○	RT-qPCR
10	**Hamamoto**, *Int J Surg Pathol*, 2024, **32**(6):1123–1128	○	IHC	×	
11	**Hanna**, *EBioMedicine*, 2023, **96**:104800	×		○	ddPCR
12	**Hanna**, *JAMA Pediatr*, 2022, **176**(12):1268–1270	×		○	RT-qPCR
13*	**Karaba**, *Transpl Infect Dis*, 2024, **26**(3):e14281	○	LBA	×	
14	**Kawano**, *Intern Med*, 2022, **61**(15):2319–2325	○	IHC	×	
15	**Krauson**, *NPJ Vaccines*, 2023, **8**(1):141	×		○	RT-qPCR
16*	**Lin**, *Am J Obstet Gynecol*, 2024, **230**(6):e113–e116	×		○	ddPCR, ISH
17	**Magro**, *Clin Dermatol*, 2021, **39**(6):966–984	○	IHC	×	
18	**Martin-Navarro**, *J Hepatol*, 2023, **78**(1):e20–e22	×		○	ISH
19	**Mikami**, *Pathol Int*, 2024, **74**(12):697–703	○	IHC	×	
20	**Mörz**, *Vaccines (Basel)*, 2022, **10**(10):1651	○	IHC	×	
21	**Ogata**, *Clin Infect Dis*, 2022, **74**(4):715–718	○	LBA	×	
22	**Ota**, *J Clin Neurosci*, 2025, **136**:111223	○	IHC	○	ISH
23	**Patterson**, *Hum Vaccin Immunother*, 2025, **21**(1):2494934	○	FCM	×	
24	**Sano**, *J Dermatol Sci*, 2025, **120**(2):71–73	○	IHC	×	
25	**Sano**, *J Dermatol*, 2024, **51**(9):e293–e295	○	IHC	×	
26	**Sano**, *J Dermatol*, 2023, **50**(9):1208–1212	○	IHC	×	
27	**Santos**, *Mod Pathol*, 2022, **35**(9):1175–1180	○	IHC	○	ISH
28	**Yamamoto**, *J Cutaneous Immunol Allergy*, 2023, **6**(1):18–23	○	IHC	×	
29	**Yonker**, *Circulation*, 2023, **147**(11):867–876	○	LBA	×	

＊は研究班独自の調査により追加した文献

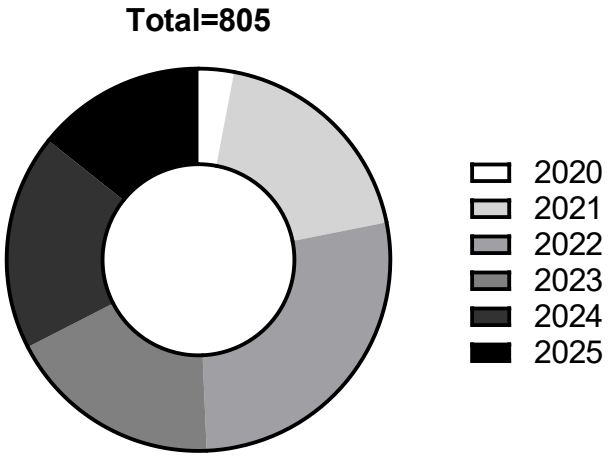


図１．スパイクタンパク質の安全性に関する文献の報告年

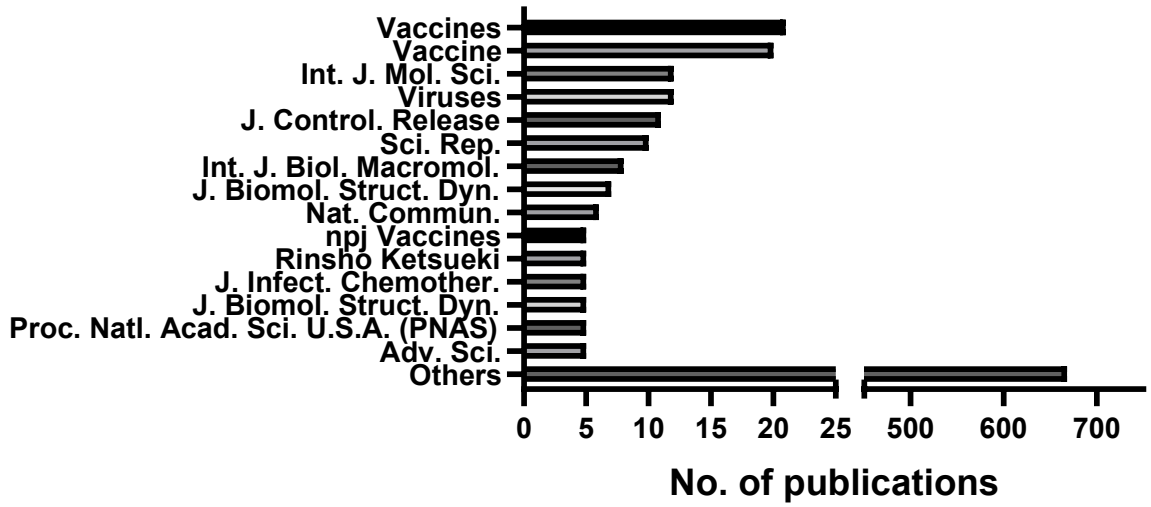


図 2. スパイクタンパク質の安全性に関する文献の報告雑誌

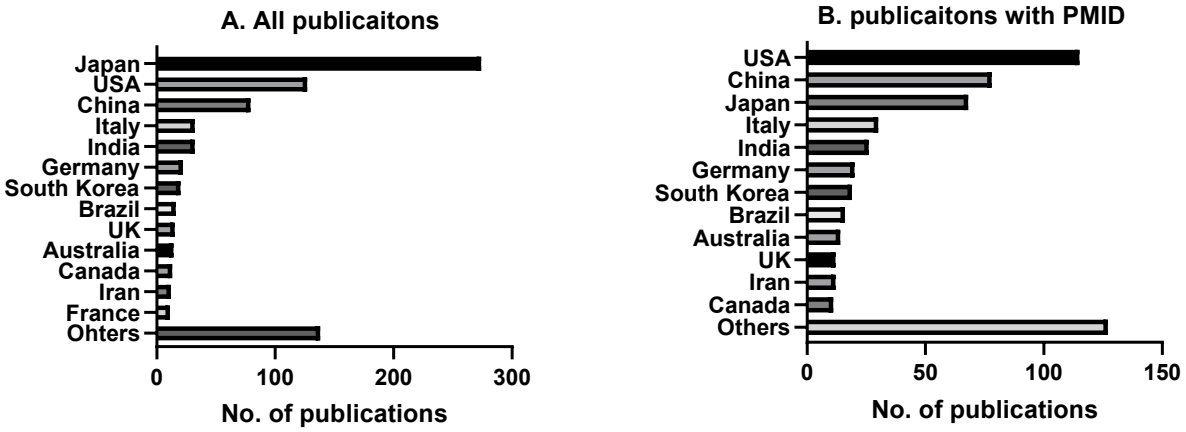


図 3. スパイクタンパク質の安全性に関する文献の報告国

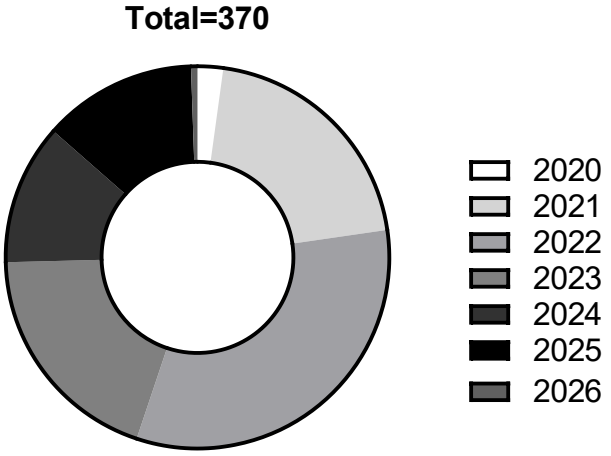


図 4. ワクチン被接種者におけるスパイクタンパク質検出に関する文献の報告年

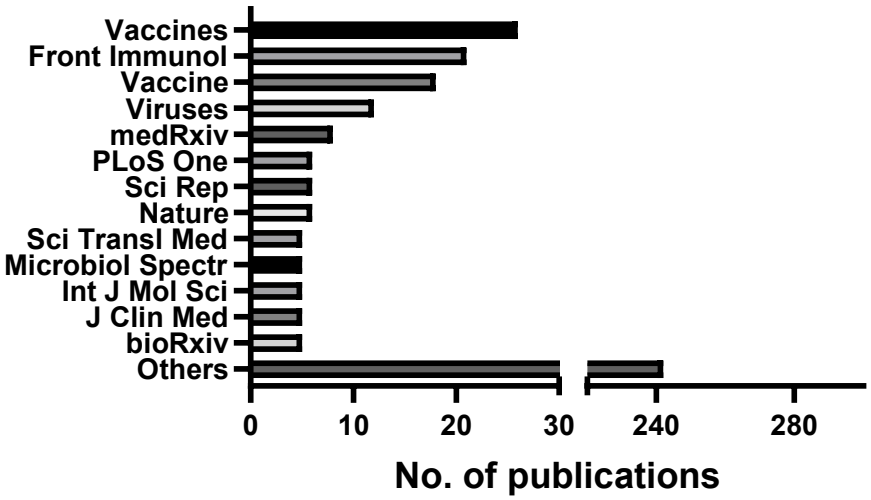


図 5. ワクチン被接種者におけるスパイクタンパク質検出に関する文献の報告雑誌

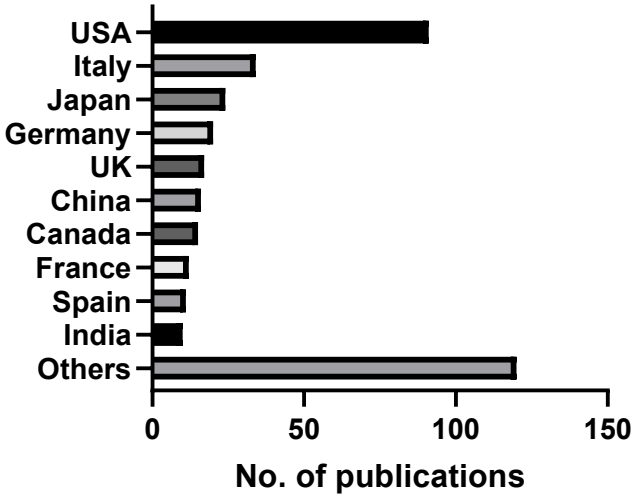


図 6. ワクチン被接種者におけるスパイクタンパク質検出に関する文献の報告国

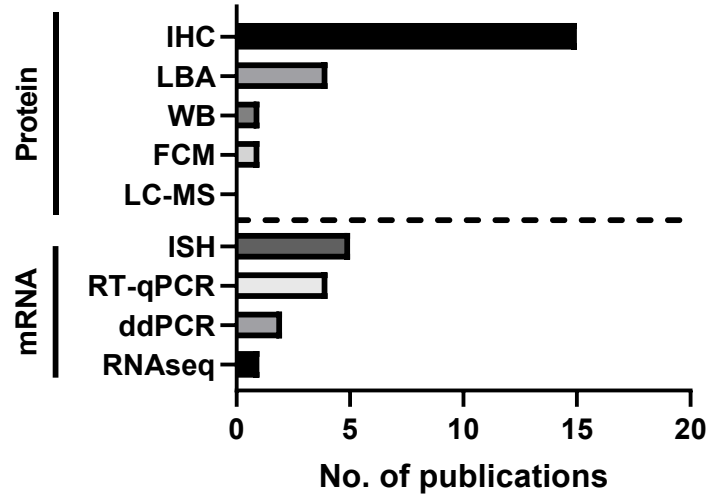


図 7. 収集したスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出している文献における分析法の内訳

MEDILINE用の網羅的検索キーワード

L1	S COVID-19 VACCINES+NT/CT OR MRNA VACCINES+NT/CT	①コロナワクチン
L2	S (COVID19 OR COVID(W)19 OR SARS(W)COV(W)2 OR NCOV OR CORONA? OR NOVAVAX OR MRNA OR REPLICON)(2A)VACCIN? OR DAICHIRONA OR UFRENMERAN OR DS(W)5670E OR DS5670E OR NUVAXOVID OR NCT(W)04368988 OR NCT04368988 OR NVX(W)COV2373 OR NVXCOV2373 OR TAK(W)109 OR TAK109	
L3	S KOSTAIVE OR ZAPOMERAN OR ARCT(1W)154 OR ARCT154 OR VBC(1W)COV19(1W)154 OR COMIRNATY OR TOZINAMERAN OR BNT(1W)162 OR BNT162 OR SPIKEVAX OR ELASOMERAN OR CX(1W)024414 OR CX024414 OR M(1W)1273 OR M1273 OR TAK(1W)919 OR TAK919	
L4	S SPIKE GLYCOPROTEIN, CORONAVIRUS+NT/CT	②スパイクタンパク
L5	S (SPIKE? OR S OR PEPLOMER)(2A)(PROTEIN? OR GLYCOPROTEIN?)	
L6	S RNA, MESSENGER+NT/CT	③mRNA
L7	S MRNA OR (MESSENGER OR M OR INFORMATIONAL? OR POLYADENYLAT? OR "POLY(A)")(2A)(RNA OR RIBONUCLEIC?(2A)ACID#)	
L8	S TOXIC ACTIONS+NT/CT OR TOXICITY TESTS+NT/CT OR MUTAGENICITY TESTS+NT/CT OR MEGACOLON, TOXIC+NT/CT OR CARDIOTOXICITY+NT/CT OR OTOTOXICITY+NT/CT OR TOXIC OPTIC NEUROPATHY+NT/CT OR MYOTOXICITY+NT/CT OR POISONING+NT/CT	④毒性
L9	S TOXIC? OR TOXICITY? OR INTOXICAT? OR IMMUNOTOXICIT? OR IMMUNOTOXICOLOG? OR GENOTOXIC? OR ENDOTHEL?(2A)FUNCTION?(3A)DOWNREGULAT?	
L10	QUE REMAIN? OR RESIDUAL? OR RELIC? OR ACCUMULAT?	⑤残存
L11	S "DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS"+NT/CT OR LONG TERM ADVERSE EFFECTS+NT/CT OR POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME+NT/CT OR ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS+NT/CT	⑥健康影響
L12	QUE HEALTH(4A)(EFFECT? OR HAZARD? OR IMPACT? OR INJURY? OR RISK?) OR LONG(2A)(COVID OR HAULER) OR (ADVERSE? OR DRUG#)(2A)(EVENT? OR REACT?) OR SIDE?(2A)EFFECT? OR INDUCE? OR SEQUELA? OR SECONDAR?(2A)DISEASE? OR LONGCOVID OR (POST(W)COVID OR VACCIN?)(2A)SYNDROM? OR RISK(2W)ASSES?	
L13	S CORONAVIRUS+NT/CT	⑦コロナウイルス
L14	QUE (CORONA? OR COVID(W)19 OR COVID19)(2A)VIRUS? OR SARS(1W)COV(1W)2 OR 2019(1W)NCOV OR CORONAVIRUS?	
L15	S (L1 OR L2 OR L3) AND (L4 OR L5 OR L6 OR L7) AND (EN OR JA)/LA	⑧：コロナワクチン×(スパイクタンパクまたはmRNA)
L16	S L15 AND (L8 OR L9)	⑨：⑧×④毒性
L17	S L15 AND (L5 OR L7)(6A)L10	⑩：⑧×⑤残存
L18	S L15 AND (((L5 OR L7)(6A)L10 AND (L11 OR L12)) OR ((*COVID-19 VACCINES/CT(L)AE/CT OR *COVID-19 VACCINES/CT(L)PC/CT OR *ECCRINE GLANDS/CT) AND (SARS(W)COV(W)2 OR INTRALESIONAL OR PROTEIN)(A)SPIKE/TI) OR (RISK(8A)OCCLUSION/TI OR SPIKEOPATH?/TI))	⑪：⑧×⑤残存×⑥健康影響
L19	S (L13 OR L14) AND (L4 OR L5) AND (L8 OR L9)	⑫：⑦コロナウイルス×②スパイクタンパク×④毒性
L20	S (L4 OR L5 OR L6 OR L7) AND (SAFETY+NT/CT OR SAFE? OR SECURITY?) NOT (EDITORIAL? OR LETTER? OR COMMENT? OR ERRATA? OR CONF?)/DT	⑬：(スパイクタンパクまたはmRNA)×安全、レター/紹介記事な
L21	S (L16 OR L17 OR L18 OR L19 OR L20) AND (2020-2025/PY AND (20201201<=UP OR 20201201<=ED OR 20201201<=PD)	⑭：検索テーマ1～5絞り込みなし、「2020年12月から現在まで
L22	S AUTOIMMUNITY+NT/CT OR TISSUE DISTRIBUTION+NT/CT	⑮：ワクチン由来/ウイルス由来/分布等
L23	S (VACCIN? OR VIRUS?)(2A)DERIV? OR (VIRUS OR VIRAL)(2A)(SPIKE# OR MRNA OR PRODUC? OR GENERAT?) OR (VACCINAT? OR VACCIN?(2A)PRODUCE?)(2A)(L5 OR L7) OR SPIKEOPATHY? OR AUTOIMMUNIT?	
L24	S AUTO(W)IMMUNIT? OR BIODISTRIBUT? OR TISSUE?(2A)DISTRIBUT? OR FREE(2A)(SPIKE# OR MRNA) OR IMMUNO?(2A)INFLAMMAT? OR L4/MAJ OR L6/MAJ OR SPIKE#/TI OR SPIKE#(4A)(ADVERS? OR SIDE OR SAFE?) OR RISK(2W)ASSES?/TI OR SPIKEOPATHY/TI	
L25	S L21 AND (L22 OR L23 OR L24)	⑯：⑭×⑮→年代限定&絞り込みなし

Embase用の網羅的検索キーワード

L33	S SARS-COV-2 VACCINE+PFT,NT/CT OR RNA VACCINE+PFT,NT/CT	①コロナワクチン
L34	S (COVID19 OR COVID(W)19 OR SARS(W)COV(W)2 OR NCOV OR CORONA? OR NOVAVAX OR MRNA OR REPLICON)(2A)VACCIN? OR DAICHIRONA OR UFRENMERAN OR DS(1W)5670E OR DS5670E OR NUVAXOVID OR NCT(1W)04368988 OR NCT04368988 OR NVX(1W)COV2373 OR NVXCOV2373 OR TAK(W)109 OR TAK109	
L35	S KOSTAIVE OR ZAPOMERAN OR ARCT(1W)154 OR ARCT154 OR VBC(1W)COV19(1W)154 OR COMIRNATY OR TOZINAMERAN OR BNT(1W)162 OR BNT162 OR SPIKEVAX OR ELASOMERAN OR CX(1W)024414 OR CX024414 OR M(1W)1273 OR M1273 OR TAK(1W)919 OR TAK919	
L36	S VIRUS SPIKE PROTEIN+PFT,NT/CT	②スパイクタンパク
L37	S (SPIKE? OR S OR PEPLOMER)(2A)(PROTEIN? OR GLYCOPROTEIN?)	
L38	S MESSENGER RNA+PFT,NT/CT	③mRNA
L39	S MRNA OR (MESSENGER OR M OR INFORMATIONAL? OR POLYADENYLAT? OR "POLY(A)")(2A)(RNA OR RIBONUCLEIC?(2A)ACID#)	
L40	S TOXICITY+PFT,NT/CT OR TOXICITY TESTING+PFT,NT/CT OR MUTAGEN TESTING+PFT,NT/CT OR TOXIC MEGACOLON+PFT,NT/CT OR CARDIOTOXICITY+PFT,NT/CT OR OTOTOXICITY+PFT,NT/CT OR TOXIC OPTIC NEUROPATHY+PFT,NT/CT OR MUSCLE TOXICITY+PFT,NT/CT OR INTOXICATION+PFT,NT/CT	④毒性
L41	S TOXIC? OR TOXICITY? OR INTOXICAT? OR IMMUNOTOXICIT? OR IMMUNOTOXICOLOG? OR GENOTOXIC? OR ENCODED(2A)SPIKE(2A)PROTEIN(3A)LESION/TI	
L42	QUE REMAIN? OR RESIDUAL? OR RELIC? OR ACCUMULAT?	⑤残存
L43	S ADVERSE DRUG REACTION+PFT,NT/CT OR SIDE EFFECT+PFT,NT/CT OR LONG COVID+PFT,NT/CT OR PHARMACOVIGILANCE+PFT,NT/CT	⑥健康影響
L44	QUE HEALTH(4A)(EFFECT? OR HAZARD? OR IMPACT? OR INJURY? OR RISK?) OR LONG(2A)(COVID OR HAULER) OR (ADVERSE? OR DRUG#)(2A)(EVENT? OR REACT?) OR SIDE?(2A)EFFECT? OR INDUCE? OR SEQUELA? OR SECONDAR?(2A)DISEASE? OR LONGCOVID OR POST(W)COVID(2A)SYNDROM?	
L45	S CORONAVIRINAE+NT/CT	⑦コロナウイルス
L46	QUE (CORONA? OR COVID(W)19 OR COVID19)(2A)VIRUS? OR SARS(1W)COV(1W)2 OR 2019(1W)NCOV OR CORONAVIRUS?	
L47	S (L33 OR L34 OR L35) AND (L36 OR L37 OR L38 OR L39) AND (EN OR JA)/LA	⑧：コロナワクチン×(スパイクタンパクま
L48	S L47 AND (L40 OR L41)	⑨：⑧×④毒性
L49	S L47 AND (L37 OR L39)(6A)L42	⑩：⑧×⑤残存
L50	S L47 AND (L37 OR L39)(6A)L42 AND (L43 OR L44)	⑪：⑧×⑤残存×⑥健康影響
L51	S (L45 OR L46) AND (L36 OR L37) AND (L40 OR L41)	⑫：⑦コロナウイルス×②スパイクタンパ
L52	S (L36 OR L37 OR L38 OR L39) AND (SAFETY+PFT,NT/CT OR SAFE? OR SECURITY?) NOT (EDITORIAL OR LETTER OR COMMENT? OR ERRATA? OR CONF?)/DT	⑬：(スパイクタンパクまたはmRNA)×安全、
L53	S (L48 OR L49 OR L50 OR L51 OR L52) AND (2020-2025/PY AND (20201201<=UP OR 20201201<=ED OR 20201201<=PD))	⑭：検索テーマ1～5絞り込みなし、「2020
L54	S AUTOIMMUNITY+PFT,NT/CT OR TISSUE DISTRIBUTION+PFT,NT/CT	⑮：ワクチン由来/ウイルス由来/分布等
L55	S (VACCIN? OR VIRUS?)(2A)DERIV? OR (VIRUS OR VIRAL)(2A)(SPIKE# OR MRNA OR PRODUC? OR GENERAT?) OR (VACCINAT? OR ENCODED? OR VACCIN?(2A)PRODUCE?)(2A)(L1 OR L3) OR SPIKEOPATHY? OR AUTOIMMUNIT?	
L56	QUE AUTO(W)IMMUNIT? OR BIODISTRIBUT? OR TISSUE?(2A)DISTRIBUT? OR FREE(2A)(SPIKE# OR MRNA) OR IMMUNO?(2A)INFLAMMAT? OR SPIKE#/TI OR SPIKE#(4A)(ADVERS? OR SIDE OR SAFE?)	
L57	S L53 AND (L54 OR L55 OR L56)	⑯：⑭×⑮→年代限定&絞り込みなし

JMED用の網羅的検索キーワード

L1	("Coronavirus Vaccine" or mRNAワクチン)/CT or (コロナ|コビッド|"COVID 19"|COVID-19|COVID19|"SARS-CoV-2"|"SARS CoV-2"|nCoV|Corona?|Novavax| レプリコン|Replicon(2W)ワクチン|Vaccin? or ダイチロナ or ウフレンメラン or Daichirona or Ufrenmeran or DS(1W)5670e or DS5670e or ヌバキソビッド or Nuvaxovid or NCT(1W)04368988 or NCT04368988 or NVX(1W)CoV2373 or NVXCoV2373 or TAK(1W)109 or TAK109 or コスタイベ or ザポメラン or Kostaive or Zapomeran or ARCT(1W)154 or ARCT154 or VBC(1W)COV19(1W)154 or コミナティ or トジナメラン or Comirnaty or Tozinameran or BNT(1W)162 or BNT162 or スパイクバックス or エラソメラン or Spikevax or Elasomeran or CX(1W)024414 or CX024414 or M(1W)1273 or M1273 or TAK(1W)919 or TAK919 or mRNA(1W)1273(2W)ワクチン|Vaccin?)/ALE	①コロナワ
L2	スパイク蛋白質/CT or スパイク|Spike?|Peplomer(2a)蛋白|たんぱく|タンパク|Protein?|Glycoprotein?/ALE or S(2W)蛋白|たんぱく|タンパク|Protein?|Glycoprotein?/ALE	②スパイク
L3	mRNA/CT or (mRNA or メッセンジャー|伝令|Messenger|Informational|ポリアデニル化|ポリアデニレート|Polyadenylated|"Poly(A)"(2W)RNA|リボ核酸|"Ribonucleic Acid" or mリボ核酸 or "M Ribonucleic Acid")/ALE	③mRNA
L4	(毒性? or 遺伝毒性 or 生殖発生毒性 or 免疫毒性 or 心毒性 or 聴器毒性 or 筋毒性 or 細胞毒性 or 腎毒性 or 生殖毒性 or 中毒)/CT or (毒性 or 毒作用 or 中毒 or Toxic? or toxicity? or Intoxicat? or Immunotoxicit? or Immunotoxicolog? or Genotoxic?)/ALE	④毒性
L5	スパイク|S蛋白|Sたんぱく|Sタンパク|S糖蛋白|S糖たんぱく|S糖タンパク|Spike|Glycoprotein|Protein|mRNA|RNA|リボ核酸|"Ribonucleic Acid"(6a)残存|残留|残遺|遺残|残渣|留ま|留どま|残る|蓄積|累積|Remain?|Residual?|relic?|accumulat?/ALE	⑤残存
L6	(健康被害 or 副作用 or 医薬品副作用情報 or 副作用情報収集システム or 医薬品副作用データベース or 有害作用 or 後遺症)/CT or 健康影響評価/ST or (健康|Health(4a)影響|被害|危害|有害|災害|障害|リスク|Effect|Hazard|Impact|Injury|risk or 有害 or 副作用 or 副反応 or 薬害 or 誘発 or 薬剤性 or 後遺症 or 続発症 or ロング|Long(2a)コビット|ホーラ|COVID|hauler or ロングコビット or ロングホーラ or Adverse?Drug(2a)Event?|React? or Side?(2a)Effect? or Induce? or Sequela? or Secondar?(2a)Disease? or LongCOVID or Post|後(W)コビット|COVID(2a)症候群|Syndrom?)/ALE	⑥健康影響
L7	コロナウイルス/CT or (コロナウイルス or コロナ|corona?|"COVID 19"|COVID-19|COVID19(2a)ウイルス|virus? or SARS(1W)CoV(1W)2 or 2019(1W)nCoV or Coronavirus?)/ALE	⑦コロナウ
L8	L1 and (L2 or L3)	⑧：コロナ
L9	L4 and L8	⑨：⑧×④
L10	L5 and L8	⑩：⑧×⑤
L11	L5 and L6 and L8	⑪：⑧×⑥
L12	L7 and L2 and L4	⑫：⑦コロ
L13	((L2 or L3) and (安全性/CT or (安全 or セーフティ or Safe? or security?)/ALE)) not (a2/DT or d3/DT)	⑬：(スパイ
L14	L9 or L10 or L11 or L12 or L13	⑭：検索テ
L15	L14 and ((ワクチン|vaccin?(2a)由来|deriv? or ウイルス|virus?|viral?(2a)スパイク|spike|mRNA or ウイルス|virus?|viral?(4a)生成|産生|produc?|generat? or 接種|vaccinat?|Vaccine-produce?(2a)スパイク|spike|mRNA or スパイクオパシー or スパイク病 or Spikeopath?)/ALE or 自己免疫/CT or (自己免疫 or autoimmun? or auto(W)immunit?)/ALE or 生体内分布/CT or (体内分布 or 組織分布 or 組織移行 or 組織内移行 or 組織内濃度 or biodistribut? or Tissue?(2a)Distribut? or 遊離|free(2a)スパイク|spike|mRNA or 免疫|immuno?(2a)炎症|inflammat?)/ALE or スパイク蛋白質/CT or mRNA/CTMJ or スパイク/TI or spike/TI or spike/TIEN or (スパイク|spike?(6a)安全|副作用|副反応|有害|adverse?|side|Safe?)/ALE)	⑮：ワクチ
L16	L14 and L15	⑯：⑭×⑮

医中誌用の網羅的検索キーワード

#1	COVID-19ワクチン/TH or mRNAワクチン/TH or コロナウイルスワクチン/AL or コロナウィルスワクチン/AL or コロナワクチン/AL or コロナウイルス肺炎ワクチン/AL or コロナウイルス感染症ワクチン/AL or コロナウイルス急性呼吸器疾患ワクチン/AL or nCoVワクチン/AL or "COVID 19ウイルスワクチン"/AL or COVID-19ウイルスワクチン/AL or COVID19ウイルスワクチン/AL or "COVID 19ワクチン"/AL or COVID-19ワクチン/AL or COVID19ワクチン/AL or "コビッド 19ワクチン"/AL or コビッド-19ワクチン/AL or コビッド19ワクチン/AL or "SARS CoV 2ワクチン"/AL or SARS-CoV-2ワクチン/AL or "SARSコロナウイルス-2ワクチン"/AL or レプリコンワクチン/AL or "Coronavirus Vaccine"/AL or "nCoV Vaccine"/AL or "COVID 19 Vaccine"/AL or "COVID-19 Vaccine"/AL or "COVID19 Vaccine"/AL or "COVID 19 Virus Vaccine"/AL or "COVID-19 Virus Vaccine"/AL or "COVID19 Virus Vaccine"/AL or "Coronavirus Disease-19 Vaccine"/AL or "Coronavirus Disease 19 Vaccine"/AL or "Coronavirus Disease 2019 Vaccine"/AL or "Coronavirus Disease 2019 Virus Vaccine"/AL or "Coronavirus Disease-19 Vaccine"/AL or "Coronavirus Disease 19 Vaccine"/AL or "SARS CoV 2 Vaccine"/AL or "SARS-CoV-2 Vaccine"/AL or "SARS Coronavirus 2 Vaccine"/AL or "SARS2 Vaccine"/AL or mRNAワクチン/AL or "mRNA Vaccine"/AL or "Replicon vaccine"/AL	①コロナワクチ
#2	Ufrenmeran/TH or ダイチロナ/AL or ウフレンメラン/AL or Daichirona/AL or Ufrenmeran/AL or "DS 5670e"/AL or DS-5670e/AL or DS5670e/AL or NVX-CoV2373ワクチン/TH or ヌバキソビッド/AL or Nuvaxovid/AL or "NCT 04368988"/AL or NCT-04368988/AL or NCT04368988/AL or "NVX CoV2373"/AL or NVX-CoV2373/AL or NVXCoV2373/AL or "TAK 109"/AL or TAK-109/AL or TAK109/AL or "Novavax Vaccine"/AL or Zapomeran/TH or コスタイベ/AL or ザポメラン/AL or Kostaive/AL or Zapomeran/AL or "ARCT 154"/AL or ARCT-154/AL or ARCT154/AL or "VBC COV19 154"/AL or VBC-COV19-154/AL or Tozinameran/TH or コミナティ/AL or トジナメラン/AL or Comirnaty/AL or Tozinameran/AL or "BNT 162"/AL or BNT-162/AL or BNT162/AL or Elasomeran/TH or スパイクバックス/AL or エラソメラン/AL or Spikevax/AL or Elasomeran/AL or "CX 024414"/AL or CX-024414/AL or CX024414/AL or "M 1273"/AL or M-1273/AL or M1273/AL or "TAK 919"/AL or TAK-919/AL or TAK919/AL or "mRNA 1273ワクチン"/AL or mRNA-1273ワクチン/AL or mRNA1273ワクチン/AL or "mRNA 1273 Vaccine"/AL or "mRNA-1273 Vaccine"/AL or "mRNA1273 Vaccine"/AL or "モデルナCOVID 19ワクチン"/AL or モデルナCOVID-19ワクチン/AL or モデルナCOVID19ワクチン/AL or "Moderna COVID 19 Vaccine"/AL or "Moderna COVID-19 Vaccine"/AL or "Moderna COVID19 Vaccine"/AL	
#3	コロナウイルススパイクタンパク質/TH or SARSコロナウイルス-2スパイクタンパク質/TH or スパイク蛋白/AL or スパイクたんぱく/AL or スパイクタンパク/AL or スパイク糖蛋白/AL or スパイク糖たんぱく/AL or スパイク糖タンパク/AL or S蛋白/AL or Sたんぱく/AL or Sタンパク/AL or S糖蛋白/AL or S糖たんぱく/AL or S糖タンパク/AL or "Spike Glycoprotein"/AL or "Spike Protein"/AL or "S Glycoprotein"/AL or "S Protein"/AL or "Peplomer Protein"/AL	②スパイクタン
#4	mRNA/TH or mRNA/AL or メッセンジャーRNA/AL or メッセンジャーリボ核酸/AL or 伝令RNA/AL or 伝令リボ核酸/AL or mリボ核酸/AL or ポリアデニル化RNA/AL or ポリアデニレートRNA/AL or ポリアデニレートリボ核酸/AL or "Messenger RNA"/AL or MessengerRNA/AL or "Messenger Ribonucleic Acid"/AL or "M Ribonucleic Acid"/AL or "Informational RNA"/AL or InformationalRNA/AL or "Informational Ribonucleic Acid"/AL or "Polyadenylated RNA"/AL or "Polyadenylated Ribonucleic Acid"/AL or "Poly(A) RNA"/AL	③mRNA
#5	毒性作用/TH or 毒性試験/TH or 遺伝毒性/TH or 遺伝毒性試験/TH or 生殖発生毒性試験/TH or 免疫毒性/TH or 巨大結腸-中毒性/TH or 表皮壊死融解-中毒性/TH or 心毒性/TH or 聴器毒性/TH or 中毒性視神経症/TH or 筋毒性/TH or 細胞毒性/TH or 神経炎-中毒性/TH or 腎毒性/TH or 生殖毒性/TH or 中毒/TH or 毒性/AL or 毒作用/AL or 中毒/AL or 免疫毒性/AL or Toxic/AL or toxicity/AL or Intoxicat/AL or Immunotoxicit/AL or Immunotoxicolog/AL or Genotoxic/AL	④毒性
#6	残存/AL or 残留/AL or 残遺/AL or 遺残/AL or 残渣/AL or 留ま/AL or 留どま/AL or 残る/AL or 蓄積/AL or 累積/AL or Remain/AL or Residual/AL or relic/AL or accumulat/AL	⑤残存
#7	健康影響/AL or 健康被害/AL or 健康危害/AL or 健康有害/AL or 健康災害/AL or 健康障害/AL or 健康の影響/AL or 健康の被害/AL or 健康の危害/AL or 健康の有害/AL or 健康の災害/AL or 健康の障害/AL or 健康への影響/AL or 健康への被害/AL or 健康への危害/AL or 健康への有害/AL or 健康への災害/AL or 健康への障害/AL or 健康へ影響/AL or 健康へ被害/AL or 健康へ危害/AL or 健康へ有害/AL or 健康へ災害/AL or 健康へ障害/AL or 健康に影響/AL or 健康に被害/AL or 健康に危害/AL or 健康に有害/AL or 健康に災害/AL or 健康に障害/AL or 健康リスク/AL or 健康のリスク/AL or 健康へのリスク/AL or 健康へリスク/AL or 健康にリスク/AL or "Health Effect"/AL or "Health Hazard"/AL or "Health Impact"/AL or "Health Injury"/AL or "Health risk"/AL	⑥健康影響
#8	医薬品副作用と有害反応/TH or 副作用情報収集システム/TH or 治療後長期有害影響/TH or 後遺症/TH or COVID-19後遺症/TH or 有害/AL or 副作用/AL or 副反応/AL or 薬害/AL or 誘発/AL or 薬剤性/AL or 後遺症/AL or 続発症/AL or "ロング・コビット"/AL or ロングコビット/AL or "ロング・ホーラ"/AL or ロングホーラ/AL or 後COVID症候群/AL or "後COVID 19症候群"/AL or 後COVID-19症候群/AL or 後COVID19症候群/AL or "Adverse Drug Event"/AL or "Adverse Event"/AL or "Adverse Drug React"/AL or "Adverse React"/AL or "Drug Safety"/AL or "Side Effect"/AL or Induce/AL or Sequela/AL or "Secondary Disease"/AL or "Long COVID"/AL or LongCOVID/AL or "Long hauler"/AL or Long-hauler/AL	
#9	コロナウイルス/TH or コロナウイルス/AL or "COVID 19ウイルス"/AL or COVID-19ウイルス/AL or COVID19ウイルス/AL or "SARS CoV 2"/AL or "SARS-CoV 2"/AL or "SARS CoV-2"/AL or SARS-CoV-2/AL or "COVID 19 virus"/AL or "COVID-19 virus"/AL or "COVID19 virus"/AL or "2019 nCoV"/AL or 2019-nCoV/AL	⑦コロナウイル
#10	(#1 or #2) and (#3 or #4)	⑧：コロナワク
#11	#5 and #10	⑨：⑧×④毒性
#12	#6 and #10	⑩：⑧×⑤残存
#13	#6 and (#7 or #8) and #10	⑪：⑧×⑥健康
#14	#3 and #5 and #9	⑫：⑦コロナウ
#15	((#3 or #4) and (安全性/TH or 安全/AL or セーフティ/AL or Safe/AL or security/AL)) not (PT=会議録,図説,Q&A,講義,座談会,レター,コメント)	⑬：(スパイクタ
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	⑭：検索テーマ
#17	ワクチン由来/AL or ワクチンに由来/AL or ワクチンから由来/AL or ウイルスのスパイク/AL or ウイルスのmRNA/AL or ワクチンのスパイク/AL or ワクチンのmRNA/AL or ウイルスより生成/AL or ウイルスから生成/AL or ウイルスより産生/AL or ウイルスから産生/AL or 接種後スパイクタンパク/AL or 接種後mRNA/AL or スパイクオパシー/AL or スパイク病/AL or 自己免疫/TH or 自己免疫/AL or 組織内分布/TH or 体内分布/AL or 組織分布/AL or 組織移行/AL or 組織内移行/AL or 組織内濃度/AL or 遊離型スパイク/AL or 遊離スパイク/AL or 遊離型mRNA/AL or 遊離mRNA/AL or 免疫性炎症/AL or 免疫炎症/AL or "vaccine deriv"/AL or "vaccine-deriv"/AL or Spikeopathy/AL or Autoimmun/AL or Auto-immun/AL or biodistribution/AL or "Tissue Distribution"/AL or "free spike"/AL or "free mRNA"/AL or immuno-inflammation/AL or "Immuno Inflammation"/AL or "Post-vaccination spike"/AL or "Post-vaccination mRNA"/AL or "Vaccine-produced mRNA"/AL or "Vaccine-induced mRNA"/AL or "Vaccine-produced spike"/AL or "Vaccine-induced spike"/AL or コロナウイルススパイクタンパク質/TH or SARSコロナウイルス-2スパイクタンパク質/MTH or mRNA/MTH or スパイク/TI or Spike/TI or ((スパイク/AB or Spike/AB) and (安全/TI or 副作用/TI or 副反応/TI or 有害/TI or Adverse/TI or side/TI or Safe/TI))	⑮ワクチン由来
#18	#16 and #17	⑯：⑭×⑮

MEDILINEを用いた新型コロナワクチン接種者において血中でスパイクタンパク質を検出した文献探索キーワード

L1	S COVID-19 VACCINES+NT/CT OR MRNA VACCINES+NT/CT	33088	①	コロナワクチン
L2	S (COVID19 OR COVID(W)19 OR SARS(W)COV(W)2 OR NCOV OR CORONA? OR NOVAVAX OR MRNA OR REPLICON)(2A)VACCIN? OR DAICHIRONA OR UFRENMERAN OR DS(W)5670E OR DS5670E OR NUVAXOVID OR NCT(W)04368988 OR NCT04368988 OR NVX(W)COV2373 OR NVXCOV2373 OR TAK(W)109 OR TAK109	58721		
L3	S KOSTAIVE OR ZAPOMERAN OR ARCT(1W)154 OR ARCT154 OR VBC(1W)COV19(1W)154 OR COMIRNATY OR TOZINAMERAN OR BNT(1W)(162 OR 162B2) OR BNT162 OR BNT162B2 OR SPIKEVAX OR ELASOMERAN OR CX(1W)024414 OR CX024414 OR M(1W)1273 OR M1273 OR TAK(1W)919 OR TAK919	6981		
L4	S JCOVDEN OR "AD26.COV2.S" OR JNJ(W)78436735 OR JNJ78436735 OR VAC(W)31518 OR VAC31518 OR COVGOZE OR S(W)268019 OR S268019 OR MNEXSPIKE OR MRNA(W)1283 OR MRNA1283 OR BIMERVAX OR VIDPREVTYN OR SP(2W)253 OR SP0253 OR SP253 OR GSK(W)4353001A OR GSK4353001A	710		
L5	S (SPIKE? OR S OR PEPLOMER)(2A)(PROTEIN? OR GLYCOPROTEIN?) OR PP(W)SPIKE OR PPSPIKE OR S1(W)FRAGMENT# OR (COV(W)2 OR COV2)(W)PROTEIN?	129713	②	スパイクタンパク
L6	QUE DETECT? OR ASSAY? OR IMMUNOASSAY? OR MEASURE? OR IDENTIF? OR PRESEN? OR EXPRESS? OR FOUND OR ACCUMULAT?		③	検出
L7	S BLOOD+NT/CT OR PLASMA+NT/CT OR SERUM+NT/CT	2995199	④	血液、血漿、血清
L8	S BLOOD? OR HEMATO? OR PLASMA? OR SERUM# OR SERA	6015254		
L9	S (L1 OR L2 OR L3 OR L4) AND L5(6A)L6 AND (L7 OR L8) NOT (EDITORIAL/DT OR COMMENT?/DT OR ERRATA?/DT OR "CONFERENCE ARTICLE"/DT OR CONGRESS/DT OR CONFERENCE PROCEEDINGS/DT)	525	⑤	(①×②×③×④)からEDITORIAL/Erratum/会議録を除外
L10	S (L9 AND HUMANS+NT/CT) OR (L9 NOT ANIMALS/CT)	505	⑥	(⑤×臨床)または(⑤not動物)
L11	S L10 NOT (IN(W)(VIVO OR VITRO) OR INVIVO OR INVITRO OR MODELS, ANIMAL+NT/CT OR ANIMAL EXPERIMENTATION+NT/CT OR MICE OR MOUSE OR RAT OR RAT# OR HAMSTER OR RABBIT# OR MONKEY? OR SIMIAN? OR DOG OR BEAGLE# OR ELECTRO?(2A)POTENTIAL?)	334	⑦	⑥からINVIVO/INVITRO/マウス/ラット/ハムスター/ウサギ/サル/イヌ/ビーグル/静電ポテンシャル除外

MEDILINEを用いた新型コロナワクチン接種者において組織中でスパイクタンパク質を検出した文献探索キーワード

L1	S COVID-19 VACCINES+NT/CT OR MRNA VACCINES+NT/CT	33088 ①	コロナワクチン
L2	S (COVID19 OR COVID(W)19 OR SARS(W)COV(W)2 OR NCOV OR CORONA? OR NOVAVAX OR MRNA OR REPLICON)(2A)VACCIN? OR DAICHIRONA OR UFRENMERAN OR DS(W)5670E OR DS5670E OR NUVAXOVID OR NCT(W)04368988 OR NCT04368988 OR NVX(W)COV2373 OR NVXCOV2373 OR TAK(W)109 OR TAK109	58721	
L3	S KOSTAIVE OR ZAPOMERAN OR ARCT(1W)154 OR ARCT154 OR VBC(1W)COV19(1W)154 OR COMIRNATY OR TOZINAMERAN OR BNT(1W)(162 OR 162B2) OR BNT162 OR BNT162B2 OR SPIKEVAX OR ELASOMERAN OR CX(1W)024414 OR CX024414 OR M(1W)1273 OR M1273 OR TAK(1W)919 OR TAK919	6981	
L4	S JCOVDEN OR "AD26.COV2.S" OR JNJ(W)78436735 OR JNJ78436735 OR VAC(W)31518 OR VAC31518 OR COVGOZE OR S(W)268019 OR S268019 OR MNEXSPIKE OR MRNA(W)1283 OR MRNA1283 OR BIMERVAX OR VIDPREVTYN OR SP(2W)253 OR SP0253 OR SP253 OR GSK(W)4353001A OR GSK4353001A	710	
L5	S (SPIKE? OR S OR PEPLOMER)(2A)(PROTEIN? OR GLYCOPROTEIN?) OR PP(W)SPIKE OR PPSPIKE OR S1(W)FRAGMENT# OR (COV(W)2 OR COV2)(W)PROTEIN?	129713 ②	スパイクタンパク
L6	QUE DETECT? OR ASSAY? OR IMMUNOASSAY? OR MEASURE? OR IDENTIF? OR PRESEN? OR EXPRESS? OR FOUND OR ACCUMULAT?	③	検出
L7	S (VISCERA OR HEART+NT OR LIVER+NT OR LUNG+NT OR STOMACH+NT OR INTESTINES+NT OR MUSCLES+NT OR LYMPH NODES+NT OR SPLEEN+NT OR KIDNEY+NT OR ESOPHAGUS+NT OR SPINAL CORD+NT OR BRAIN+NT OR SKIN+NT OR UTERUS+NT OR PANCREAS+NT OR GALLBLADDER+NT OR GENITALIA+NT OR ADRENAL GLANDS+NT)/CT	5306603 ⑭	ヒト組織(内臓、心臓、肝臓、肺、胃、腸、筋、リンパ、脾臓、腎臓、食道、脊髄、皮膚、子宮、
L8	S VISCERA? OR INTERNAL(2A)ORGAN# OR VISCUS# OR SPLANCHN? OR HUMAN(2A)TISSU? OR HEART# OR CARDIAC# OR VENTRICUL? OR LIVER OR HEPATIC? OR LUNG# OR PULMONAR? OR STOMACH? OR GASTRIC? OR BOWEL# OR INTESTIN? OR MUSCL? OR LYMPH(2A)NODE# OR LYMPHNOD? OR SPLEEN? OR SPLENOCYTE?	7082737	
L9	S KIDNEY? OR RENAL? OR ESOPHAG? OR SPINAL?(2A)CORD? OR BRAIN? OR SKIN? OR UTERUS? OR WOMB# OR PANCREAS? OR GALLBLADDER? OR GALL(W)BLADDER? OR GENITALIA? OR ADRENAL?(2A)GLAND? OR PLACENTA?	4994309	
L10	S (L1 OR L2 OR L3 OR L4) AND L5(4A)L6 AND (L7 OR L8 OR L9) NOT (EDITORIAL/DT OR COMMENT?/DT OR ERRATA?/DT OR "CONFERENCE ARTICLE"/DT OR CONGRESS/DT OR CONFERENCE PROCEEDINGS/DT)	185 ⑮	(①×②×③×⑭)からEDITORIAL/Erratum/会議録を除外
L11	S (L10 AND HUMANS+NT/CT) OR (L10 NOT ANIMALS/CT)	171 ⑯	(⑮×臨床)または(⑮not動物)
L12	S L11 NOT (IN(W)(VIVO OR VITRO) OR INVIVO OR INVITRO OR MODELS, ANIMAL+NT/CT OR ANIMAL EXPERIMENTATION+NT/CT OR MICE OR MOUSE OR RAT OR RAT# OR HAMSTER OR RABBIT# OR MONKEY? OR SIMIAN? OR DOG OR BEAGLE# OR ELECTRO?(2A)POTENTIAL?)	75 ⑰	⑯からINVIVO/INVITRO/マウス/ラット/ハムスター/ウサギ/サル/イヌ/ビーグル/静電ポテンシャル

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC)

研究分担者　薄田健史　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官

研究要旨
2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、パンデミックを引き起こしたが、本邦でも主に流通した mRNA ワクチンをはじめとした各種ワクチンの普及により、一定の収束に至ることができた。一方で、接種件数も多く、社会的な注目度が高いことから、接種開始以来、安全性上の懸念も提唱されている。本研究では、分担研究により抽出した、スパイクタンパク質を免疫組織染色法によって検出した文献を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価対象とした文献のうち、選択性評価を行っており、検出の信頼性基準を満たしたものは、15 報中６報のみであり、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ると考えられた。さらに、一部の文献、特に迅速な情報共有を優先した症例報告では、メソッド記載が不十分であり、独立した検証が困難であるとともに、不必要な社会的不安を助長する可能性も示唆された。従って、新型コロナワクチンの安全性を評価する上では、十分にバリデートされた分析法を用いた研究の実施、および信頼性の高いエビデンス基盤の構築が科学的議論を支える上でも重要であると考えられた。

（分担研究担当者）
研究代表者
齊藤公亮　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　第二室長
研究分担者
橋本晨(孫雨晨)　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官

A．研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、パンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、製薬企業は迅速に対応し、mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造を加速させた。結果として、特例承認という形であったものの、本邦でも主に流通した mRNA ワクチンをはじめ、約１年という非常に短期間で一般利用が可能となり、新型コロナワクチン接種は、2020 年から 2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパクを発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。接種された mRNA はヌクレ

アーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり血中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト組織内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいて適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、その広範な使用は、公衆衛生上きわめて大きな利益をもたらしてきたことは疑う余地がないが、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、分担研究により抽出した、スパイクタンパク質を免疫組織染色法によって検出した文献 15 報を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理することを目的とした。

B．研究方法

抽出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。具体的には、メソッド記載の有無、重要項目の記載の有無、選択性評価の有無、定量的評価の有無（検量線の有無）、及び定量的評価に対するバリデーションの有無、を評価し、それぞれの有無に応じてランク付けした（図 1）。重要項目としては、免疫組織染色法（IHC）：結合抗体情報を設定した。また、文献中の記載情報に基づき、主な検出条件を整理した（表）。さらに、判明しているスパイクタンパク質中の検出部位についても図示した（図 2）。なお、評価対象とした文献は以下の通りである。

＜評価対象文献＞

評価文献 1. Bartmann C, Schmidt V, Mörz M, et al. Detection of spike protein in term placentas of COVID-19 vaccinated and/or SARS-CoV-2 infected women. PLoS One. 2026;21(3):e0344185.

評価文献 2. Baumeier C, Aleshcheva G, Harms D, et al. Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. Int J Mol Sci. 2022;23(13):6940.

評価文献 3. Gambichler T, Hamdani N, Budde H, et al. Bullous pemphigoid after SARS-CoV-2 vaccination: spike-protein-directed immunofluorescence confocal microscopy and T-cell-receptor studies. Br J Dermatol. 2022;186(4):728-731.

評価文献 4. Geeraerts T, Guilbeau-Frugier C, Garcia C, et al. Immunohistologic Features of Cerebral Venous Thrombosis Due to Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023;10(4):e200127.

評価文献 5. Hamamoto Y, Kawamura M, Mori H, et al. Kikuchi Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report With Immunohistochemical Analyses. Int J Surg Pathol. 2024;32(6):1123-1128.

評価文献 6. Kawano H, Motokawa T, Kurohama H, et al. Fulminant Myocarditis 24 Days after Coronavirus Disease Messenger Ribonucleic Acid Vaccination. Intern Med. 2022;61(15):2319-2325.

評価文献 7. Magro C, Crowson AN, Franks L, Schaffer PR, Whelan P, Nuovo G. The histologic

and molecular correlates of COVID-19 vaccine-induced changes in the skin. Clin Dermatol. 2021;39(6):966-984.

評価文献 8. Mikami S, Ishii M, Yano T, et al. Multifocal meningoencephalitis after vaccination against COVID-19. Pathol Int. 2024;74(12):697-703.

評価文献 9. Mörz M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. Vaccines (Basel). 2022;10(10):1651.

評価文献 10. Ota N, Itani M, Aoki T, et al. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination. J Clin Neurosci. 2025;136:111223.

評価文献 11. Sano S. A case of metastatic breast carcinoma to the skin expressing SARS-CoV-2 spike protein possibly derived from mRNA vaccine. J Dermatol Sci. 2025;120(2):71-73.

評価文献 12. Sano S, Yamamoto M, Kamijima R, Sano H. SARS-CoV-2 spike protein found in the acrosyringium and eccrine gland of repetitive miliaria-like lesions in a woman following mRNA vaccination. J Dermatol. 2024;51(9):e293-e295.

評価文献 13. Sano H, Kase M, Aoyama Y, Sano S. A case of persistent, confluent maculopapular erythema following a COVID-19 mRNA vaccination is possibly associated with the intralesional spike protein expressed by vascular endothelial cells and eccrine glands in the deep dermis. J Dermatol. 2023;50(9):1208-1212.

評価文献 14. Santos A, Sauer M, Neil AJ, et al. Absence of SARS-CoV-2 Spike glycoprotein expression in placentas from individuals after mRNA SARS-CoV-2 vaccination. Mod Pathol. 2022;35(9):1175-1180.

評価文献 15. 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 Cutaneous Immunol Allergy. 2023;6(1):18-23.

（倫理面への配慮）
該当なし

C．研究結果・考察
評価文献 1
本文献では、胎盤組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC も行われていた。一方で、定量法・検量線・バリデーションの記載は無く、ランク C1 と評価した。本文献では、ProSci 製抗スパイクタンパク S1 抗体（ポリクローナル）が 1:500 に希釈して用いられており、分娩直後胎盤のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。また、抗ヌクレオカプシド抗体による IHC も実施しており、感染歴のない妊婦が全例陰性であることを確認することで、スパイクタンパクが SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 2
本文献では、心臓組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照はあ

ったものの、陰性対照の IHC は行われていなかった。さらに、定量法・検量線・バリデーションの記載は無く、ランク C2 と評価した。本文献では、GeneTex 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: 1A9）が 1:100 に希釈して用いられており、心内膜心筋、左心室または右心室のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、当該抗体は SARS-CoV タンパクの S2 ドメイン内(アミノ酸残基：1029–1192)をエピトープとして認識する。また、心筋組織での SARS-CoV-2 の PCR 検査も実施しており、全例陰性であることを確認することで、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 3

本文献では、皮膚組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載が無いため、ランク E と評価した。

評価文献 4

本文献では、脳組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照は無かったものの、陰性対照の IHC は行われていた。さらに、陰性対照血栓との蛍光強度比較は行われていたが、検量線を用いた定量評価は実施されておらず、規格化された定量メソッドとしての性能評価には至っていない。以上より、定量法、検量線及びバリデーションに関する記載は認められなかったことから、ランク C1 と評価した。本文献では、Abcam 製抗スパイクタンパク抗体（ポリクローナル）および Thermo Fisher Scientific 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: HL6）がそれぞれ 1:500 に希釈して用いられており、脳静脈血栓のコア部および血栓に隣接する静脈壁のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、Thermo Fisher Scientific 製抗体は SARS-CoV タンパクの S1 ドメイン N 末端領域をエピトープとして認識する。2 種類の抗体で一致したスパイク染色パターンが確認されており、染色の特異性は一定程度担保されている一方で、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来である可能性との識別は行われていない。

評価文献 5

本文献では、リンパ節組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。一方で、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC が行われていないため、ランク C2 と評価した。本文献では、GeneTex 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: 1A9）が 1:250 に希釈して用いられており、頸部リンパ節のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、当該抗体は SARS-CoV タンパクの S2 ドメイン内(アミノ酸残基：1029–1192)をエピトープとして認識する。また、鼻咽頭ぬぐい液におけるニッキング酵素増幅反応を用いた検査を実施しており、全例陰性であることを確認することで、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 6

本文献では、心臓組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。一方で、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC が行われていないため、ランク C2 と評価した。本文献では、GeneTex 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: 1A9）が用いられており、右室心筋のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、当該抗体は SARS-CoV タンパクの S2 ドメイン内(アミノ酸残基：1029–1192)をエピトープとして認識する。また、SARS-CoV-2 の PCR・抗原検査も実施しており、陰性であることを確認すること

で、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 7

本文献では、皮膚組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はある一方で、重要項目として設定した抗体情報が記載されていなかったため、ランク D と評価した。

評価文献 8

本文献では、脳、肺、下垂体、および副腎組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。一方で、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC が行われていないため、ランク C2 と評価した。本文献では、GeneTex 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: 1A9）が用いられており、各臓器のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、当該抗体は SARS-CoV タンパクの S2 ドメイン内(アミノ酸残基：1029–1192)をエピトープとして認識する。また、抗ヌクレオカプシド抗体による IHC および SARS-CoV-2 の PCR 検査も実施しており、陰性であることを確認することで、スパイクタンパクが SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 9

本文献では、脳および心臓組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。一方で、選択性評価として陽性対照はあるものの、陰性対照の IHC が行われていなかった。非特異的な染色を否定できないため、選択性評価「無」と判断し、ランク C2 と評価した。本文献では、ProSci 製抗スパイクタンパク S1 抗体（ポリクローナル）が 1:500 に希釈して用いられており、脳および心臓左室のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。また、抗ヌクレオカプシド抗体による IHC を実施しており、陰性であることを確認することで、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 10

本文献では、脳組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC も行われていた。一方で、定量法・検量線・バリデーションの記載は無く、ランク C1 と評価した。本文献では、２種類の Thermo Fisher Scientific 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: GT263 および 1A9）が用いられており、脳動脈のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、Thermo Fisher Scientific 製抗体のうち、クローン: GT263 は SARS-CoV タンパクの中央領域をエピトープとして認識し、クローン: 1A9 は SARS-CoV タンパクの S2 ドメイン内(アミノ酸残基：1029–1192)をエピトープとして認識する。また、抗ヌクレオカプシド抗体による IHC を実施しており、陰性であることを確認することで、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 11-13

各文献では、皮膚組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。全ての文献においてメソッド記載が無いため、ランク E と評価した。

評価文献 14

本文献では、胎盤組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC も行われていた。一方で、定量法・検量線・バリデーションの記載は無く、ランク C1

と評価した。本文献では、GeneTex 製抗スパイクタンパク抗体（クローン: 1A9）が用いられており、胎盤のパラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。なお、当該抗体は SARS-CoV タンパクの S2 ドメイン内(アミノ酸残基：1029–1192)をエピトープとして認識する。また、SARS-CoV-2 の検査も実施しており、陽性患者を解析から除外することで、スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来ではないと識別している。

評価文献 15

本文献では、皮膚組織中のスパイクタンパク質の検出に IHC が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した抗体情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照と陰性対照の IHC も行われていた。一方で、定量法・検量線・バリデーションの記載は無く、ランク C1 と評価した。本文献では、GeneTex 製抗スパイクタンパク抗体（ポリクローナル）が 1:1000 に希釈して用いられており、結節および小水疱性丘疹の凍結・パラフィン包埋組織におけるスパイクタンパク質の検出結果が提示されている。スパイクタンパク質が SARS-CoV-2 感染由来である可能性との識別は行われていない。

D．結論

本研究では、組織においてスパイクタンパク質を検出した文献として抽出した文献 15 報を対象に、分析法の信頼性の観点からの評価、及びその分析法が検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価対象とした文献のうち、選択性評価を行っており、ランク C1 の基準を満たしたものは、15 報中 5 報のみであり、多くの文献では分析法の信頼性が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ると考えられた。さらに、一部の文献、特に迅速な情報共有を優先した症例報告では、メソッド記載が不十分（ランク D および E）であり、独立した検証が困難であるとともに、不必要な社会的不安を助長する可能性も示唆された。

また、調査結果を解釈する上での注意点として、IHC で用いられている抗体では、検出されたスパイクタンパク質や mRNA がワクチン由来であるか SARS-CoV-2 感染由来であるかを直接識別することは困難である点が挙げられる。そのため、多くの文献では、N カプシド検出結果や PCR 検査結果等の補助的情報を基に総合的な判断が行われている。一方で、SARS-CoV-2 感染既往や SARS-CoV-2 感染状況に関する情報が十分でない文献も存在することから、ワクチン由来として報告されている結果の中には、SARS-CoV-2 感染由来のシグナルが含まれている可能性にも留意が必要である。

今後、ワクチンの安全性を厳密に評価するためには、高品質なエビデンスの蓄積が不可欠である。十分にバリデートされた分析法を用いた研究の実施は、信頼性の高いエビデンス基盤の構築に加え、新型コロナワクチンの安全性に関するバランスの取れた科学的議論を支える上でも重要である。

E．研究発表

該当なし

F．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

G. 引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences E, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).

3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).

表. スパイクタンパク質を検出した文献

文献番号	評価組織	一次抗体 製造元	一次抗体 カタログナンバー、クローン	一次抗体 希釈倍率	ランク[#]
1	胎盤	ProSci	9083 / Polyclonal	1:500	**C1**
2	心臓	GeneTex	GTX632604 / 1A9	1:100	**C2**
3	皮膚	Thermo Fisher Scientific	MA5-35946 / 1A9	記載なし	**E**
4	脳	Abcam Thermo Fisher Scientific	ab272504 / Polyclonal MA5-36247 / HL6	1:500	**C1**
5	脳	GeneTex	GTX632604 / 1A9	1:250	**C2**
6	心臓	GeneTex	GTX632604 / 1A9	記載なし	**C2**
7	皮膚	記載なし	記載なし	記載なし	**D**
8	脳	GeneTex	GTX632604 / 1A9	記載なし	**C2**
9	脳、心臓	ProSci	9083 / Polyclonal	1:500	**C2**
10	脳	Thermo Fisher Scientific Thermo Fisher Scientific	MA5-36245 / GT263 MA5-35946 / 1A9	記載なし	**C1**
11	皮膚	GeneTex	GTX135356 / Polyclonal	記載なし	**E**
12	皮膚	GeneTex	GTX135356 / Polyclonal	記載なし	**E**
13	皮膚	GeneTex	GTX135356 / Polyclonal	記載なし	**E**
14	胎盤	GeneTex	GTX632604 / 1A9	記載なし	**C1**
15	皮膚	GeneTex	GTX135356 / Polyclonal	1:1000	**C1**

[#]ランクA：分析法の妥当性が実証され、定量測定法として十分にバリデートされている、ランク
B：定量測定は可能であるが、
十分なバリデーションが実施されていない、ランク
C1：選択性は検証されているものの、定量測定およびバリデーションが不十分、
ランク C2：選択性がない定性的方法、 ランク D：分析手法に関する記載が不十分、 ランク

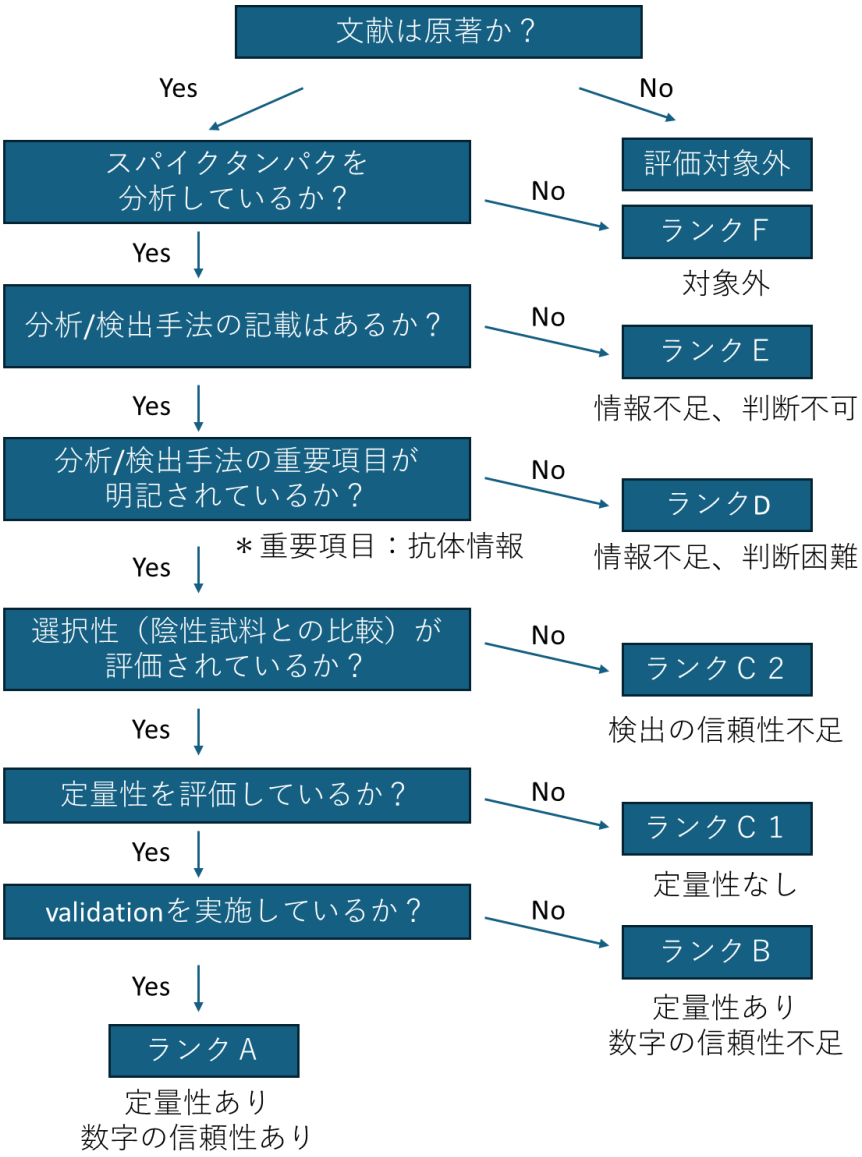


図1. スクリーニングフローチャート

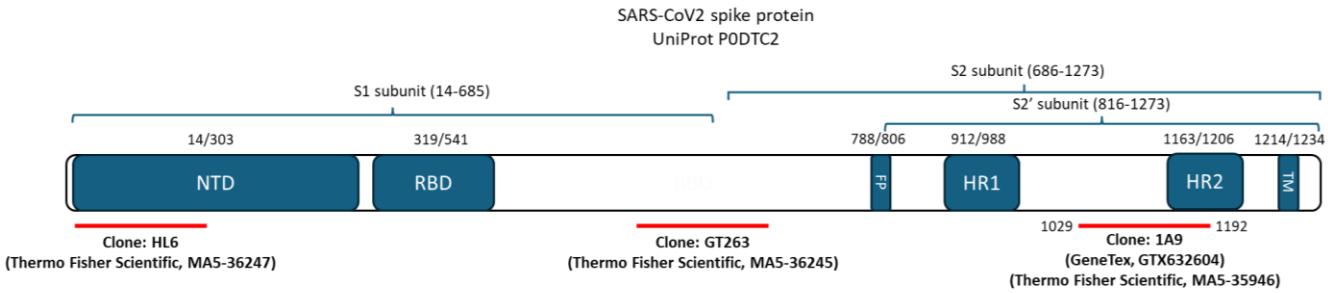


図2. スパイクタンパク質の検出部位の概図

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

スパイクタンパク質検出文献の分析法信頼性評価研究(IHC 以外)

研究代表者　齊藤公亮　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　第二室長

研究要旨
2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こしたが、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等により一定の収束に至ることができた。一方で、接種件数も多く、社会的な注目度が高いことから、接種開始以来、安全性上の懸念も提唱されている。そこで本研究では、分担研究より抽出された、ワクチン由来スパイクタンパク質を検出した文献のうち、免疫組織染色法以外で検出した文献 6 報を対象に、分析法の信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理することを目的とした。免疫組織染色法以外の手法でスパイクタンパク質を検出した文献は非常に数が少ないが、定量性及び信頼性があるランク A が 2 件、信頼性に欠けるランク C2 が 1 件、分析法の情報が不十分なランク D が 3 件という内訳であった。ランク A となった分析法については、定量的で信頼性の高いスパイクタンパク質の検出が可能と考えられ、LBA を用いた A ランクを含む 4 文献は、全て定量的に血中のスパイクタンパク質濃度を分析し、その測定濃度は 100 から 300 pg/mL 以下に収束していた。従って、ワクチン接種後のヒト血中において、最大数百 pg/mL の濃度で検出されうることを示唆している。一方で、全ての手法が抗体を用いて検出する手法であるため、総じて、SARS-CoV-2 感染由来のスパイクタンパク質との鑑別ができないことが分析法上の課題として挙げられる。また、陰性対照においても検出できてしまう等、特異性についても課題が残存している。さらに、スパイクタンパク質と S1 サブユニットを同じ検体で分析している報告においては、それぞれの検出量に整合性が欠けており、分析結果の一貫性にも懸念がある。従って、血中におけるスパイクタンパク質の残存、特に有害事象と関連するような長期的な残存を評価するためには、SARS-CoV-2 感染由来と鑑別可能、かつ陰性対照で検出されないような特異性を向上させた分析法の開発が必要不可欠と考えられた。

研究分担者
橋本晨(孫雨晨)　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官
薄田健史　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全学部　主任研究官

A. 研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、製薬企業は mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造を加速させ、特例承認という形であったものの、約 1 年という非常に短期間で一般利用が可能となり、新型コロナワクチン接種は、2020 年から

2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。 ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパクを発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。接種された mRNA はヌクレアーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり血中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト組織内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいて適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、分担研究により、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質を検出した文献として抽出した文献 21 報のうち、免疫組織染色法を除く、リガンド結合法(LBA)、ウエスタンブロット法(WB)、及びフローサイトメトリー法(FCM)を用いて検出した文献 6 報を対象として、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理することを目的とした。

B. 研究方法

抽出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。具体的には、メソッド記載の有無、重要項目の記載の有無、選択性評価の有無、定量的評価の有無(検量線の有無)、及び定量的評価に対するバリデーションの有無、を評価し、それぞれの有無に応じてランク付けした(図 1)。文献が引用されている場合は直接引用を対象とし、孫引きについては情報なしと整理した。重要項目は、LBA、WB、及び FCM に対し、それぞれ設定した。LBA については、標準物質、結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブを設定した。WB については、結合試薬(抗体)を設定した。FCM については、結合試薬(抗体)、ゲーティングストラテジー、アイソタイプコントロールを設定した。また、文献上の記載情報を基に、主な抗体反応条件と検出可能な分析対象を整理した(表 1、表 2 及び図 2)。なお、評価対象とした文献は以下の通りである。

＜評価対象文献＞

評価文献 1. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, et al. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. J Immunol. 2021;207(10):2405-2410. doi:10.4049/jimmunol.2100637

評価文献 2. Gimenez S, Hamrouni E, André S, et al. Monocytic reactive oxygen species-induced T-cell apoptosis impairs cellular immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine. J Allergy Clin Immunol. 2025;155(5):1635-1646. doi:10.1016/j.jaci.2025.01.003

評価文献 3. Karaba AH, Swank Z, Hussain S, et al. Detectable plasma severe acute respiratory

syndrome coronavirus 2 spike antigen is associated with poor antibody response following third messenger RNA vaccination in kidney transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2024;26(3):e14281. doi:10.1111/tid.14281

評価文献 4. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, 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. 2022;74(4):715-718. doi:10.1093/cid/ciab465

評価文献 5. Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, et al. Detection of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2-negative post-COVID-19 vaccine syndrome (PCVS) individuals. Hum Vaccin Immunother. 2025;21(1):2494934. doi:10.1080/21645515.2025.2494934

評価文献 6. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation. 2023;147(11):867-876. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025

(倫理面への配慮)
該当なし

B. 研究結果・考察
評価文献 1
本文献では、血中エクソソーム中のスパイクタンパク質の検出に WB が用いられていた。メソッド記載はあるものの、重要項目として設定した結合試薬(抗体)について、S2 サブユニットに対する抗体とのみ記載され、具体的な製品情報が提示されていなかった。選択性評価としては、陰性対象の測定が行われていた。重要項目が欠けているため、ランク D と評価した。抗体の情報はなく、WB のため濃度的な評価はできないが、バンドの濃さで比較を行っていた。

分析法として、重要項目が欠けていることに加え、時系列の検出に不自然さはないものの、定量的な評価ができないこと、分子量マーカーや撮像ゲルが目的バンドのみであること、及びエクソソームの指標である CD9 量が検体間で大きくばらついていることが、検出の妥当性への懸念として挙げられた。

評価文献 2
本文献では、血中スパイクタンパク質の検出に LBA が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した標準物質、結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブに該当する情報として、利用したキット名は記載されていたが、特定するためのカタログ番号は明示されていなかった。ただ、Thermo 社で当該キットは 1 種類(Thermo #EH492RB)であるが、当該キットであるとしても、データシートには抗体の詳細情報は含まれていなかった。また、選択性評価として陽性対象と陰性対象の測定は行われていなかった。想定されるキット情報には、検量線用の標準物質と検量線の作成方法に加え、分析精度が開示されていた。検量線による定量的な評価を行う手法ではあるが、選択性評価がなされていないため、ランク C2(特定するカタログ No.が無いという点ではランク D)と評価した。

本文献では、スパイクタンパク質のサブユニット S1 中の受容体結合部位(RBD)の検出結果として提示されている。エピトープ等抗体の詳細情報は開示されていないが、S1 サブユニットの RBD を認識する抗体と記載されている。検出結果は、症例数から判断すると、検出下限以下を含むと考えられ、300 pg/mL 程度以下の濃度で検出されていた。

分析法としては、キット化されており、定量的な測定結果が得られるが、選択性が検証されてお

らず、解析に供した検体数が不明瞭であることが検出の妥当性への懸念として挙げられた。

評価文献 3

本文献では、血中スパイクタンパク質の検出に超高感度 LBA である SIMOA 法が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブは引用文献において記載されていた。一方で、標準物質は引用文献において記載されておらず、そのまた引用文献で記載されていた。そのため本研究における取り扱いとしてはランク D と評価した。なお、引用文献は本研究における評価文献 6 であり、選択性評価として陽性対象と陰性対象の測定、検量線の作成、バリデーション項目の評価(スパイクの回収率、希釈直線性、特異性評価、及び QC 試料の真度・精度)もその引用文献で評価されているため、ランク A 相当と評価することも可能である。

本文献では、スパイクタンパク質のサブユニット S1 の検出結果として提示されている。サブユニット S1 の捕捉抗体には、レセプター結合部位を含む、306 番から 527 番までの 222 アミノ酸がエピトープとして用いられた抗体(Sino Biological, #40150-D001)が用いられており、検出にも同じ抗体が用いられていた。S1 サブユニットは、検出下限以下を含め 150 pg/mL 程度以下の濃度で検出されていた。

分析法としては、バリデートされているものの、ワクチン接種症例の接種直後 3 日目においても、75%以上が現出限界以下であること、一部の陰性対象で検出できてしまうこと、LOD が測定毎に変動し、最大 10 倍以上差があることが検出の妥当性への懸念として挙げられた。

評価文献 4

本文献では、血中スパイクタンパク質の検出に超高感度 LBA である SIMOA 法が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した標準物質、結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブも引用文献における記載を含めると全て記載されていた。また、選択性評価として陽性対象と陰性対象の測定も引用文献で行われていた。検量線も作成されており、バリデーション項目として、スパイクの回収率、希釈直線性、特異性評価、及び QC 試料の真度・精度が引用文献で評価されており、ランク A と評価した。

本文献では、サブユニット S1 と全長のスパイクタンパク質の検出結果として提示されている。サブユニット S1 の捕捉抗体には、レセプター結合部位を含む、306 番から 527 番までの 222 アミノ酸がエピトープとして用いられた抗体(Sino Biological, #40150-D001)が用いられており、検出抗体にも同じ抗体が用いられていた。一方、全長の捕捉/検出抗体には、S1 の抗体に加え、686 番から 1213 番までの 528 アミノ酸がエピトープとして用いられた、S2 サブユニットを認識する抗体(Sino Biological, #40590-T62)が用いられていた。なお、どちらの抗体が捕捉抗体/検出抗体かについては、明確な記載は認められなかった。S1 サブユニットおよびスパイクタンパク質は、検出下限以下を含め 100 pg/mL 程度以下の濃度で検出されていた。

分析法としては、バリデートされているものの、ワクチン接種症例の接種直後においても、半数以上が検出限界以下であること、一部の陰性対象で検出できてしまうこと、LOD が測定毎に変動し、最大 10 倍以上差があること、及び S1 と全長スパイクタンパク質の存在量に整合性が欠けていることが検出の妥当性への懸念として挙げられた。

評価文献 5

本文献では、$CD16^{+}$単球中のスパイクタンパク質の検出に FCM が用いられていた。メソッド記載はあるものの、重要項目として設定した結合試薬(抗体)、ゲーティングストラテジー、アイソタイプコントロールのうち、アイソタイプコントロールの情報が欠けていた。また、本文中には記載がないが、先行研究において、選択性評価として

陽性対象と陰性対象の測定が行われていた。重要項目が欠けているため、ランク D と評価した。

本文献では、サブユニット S1 の検出結果として提示されているが、用いられている抗体(R&D System, #FAB105403V)はスパイクタンパク質全長をエピトープとして用いていた抗体であり、製品特性として、S1 サブユニット全長に反応することが確認された抗体であった。検出結果は陽性細胞のポピュレーションとして算出し比較されていた。

分析法として重要項目が欠けており、解析対象症例についても、特に明記されず絞り込まれていること、定量的な評価ができないことが、検出の妥当性への懸念として挙げられた。

評価文献 6

本文献では、血中スパイクタンパク質の検出に超高感度 LBA である SIMOA 法が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した標準物質、結合試薬(抗体等)、及び検出試薬/プローブも記載されていた。また、選択性評価として陽性対象と陰性対象の測定も行われていた。検量線も作成されており、バリデーション項目として、QC 試料の真度・精度、希釈直線性が評価されており、ランク A と評価した。

本文献では、サブユニット S1 と全長のスパイクタンパク質の検出結果として提示されている。サブユニット S1 の捕捉抗体には、レセプター結合部位を含む、319 番から 537 番までの 218 アミノ酸がエピトープとして用いられた抗体(Sino Biological, #40150-D006)が用いられていた。一方、全長の捕捉抗体には、1029 番から 1192 番までの 218 アミノ酸がエピトープとして用いられた、S2 サブユニットを認識する抗体(Invitrogen, #MA5-35946)が用いられていた。それぞれの検出抗体には、エピトープは開示されていないが、S1 サブユニットの RBD を認識とされる抗体(Leinco, #LT1900)が用いられていた。S1 サブユニットおよびスパイクタンパク質は、検出下限以下を含め 100 pg/mL 程度以下の濃度で検出されていた。

分析法としては、バリデートされているものの、一部の陰性対象で検出できてしまうこと、及び S1 と全長スパイクタンパク質の存在量に整合性が欠けていることが検出の妥当性への懸念として挙げられた。また、評価文献 6 と同じグループからの論文であるが、一部抗体が変更されており、時系列的に分析法の改良がおこなわれている可能性が高い。

D. 結論

本研究では、ワクチン被接種者においてスパイクタンパク質を検出した文献として、LBA、WB、及び FCM を用いて検出した文献 6 報を対象として、分析法の信頼性の観点からの評価、及びその分析法が検出可能な分析対象に関する情報を整理した。免疫組織染色法以外の手法でスパイクタンパク質を検出した文献は非常に数が少ないが、ランク A が 2 件(孫引きを許容すると 3 件)、ランク C2 が 1 件(特定するためのキットのカタログ番号が欠けていることを考慮するとランク D)、ランク D が 3 件という内訳であった。ランク A あるいは相当となった分析法については、定量的で信頼性の高いスパイクタンパク質の検出が可能と考えられる。また、LBA を用いた A ランクを含む 4 文献は、全て定量的に血中のスパイクタンパク質濃度を分析しているが、その測定濃度は 100 から 300 pg/mL 以下に収束しており、ワクチン接種後のヒト血中において、最大数百 pg/mL の濃度で検出されうることを示唆している。一方で、全ての手法が抗体を用いて検出する手法であるため、総じて SARS-CoV-2 感染由来のスパイクタンパク質との鑑別ができないことが分析法上の課題として挙げられる。また、陰性対照においても検出できてしまう等、特異性についても課題が残存している。さらに、スパイクタンパク質と S1 サブユニットを同じ検体で分析している報告においては、それぞれの検出量に整合性が欠けており、分析結果の一貫性にも懸念がある。従って、血中におけるス

パイクタンパク質の残存、特に有害事象と関連するような長期的な残存を評価するためには、SARS-CoV-2 感染由来と鑑別可能、かつ陰性対照で検出されないような特異性を向上させた分析法の開発が必要不可欠と考えられた。

E. 研究発表
該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

G. 引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences E, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).



図 1. 分析法評価のフローチャート

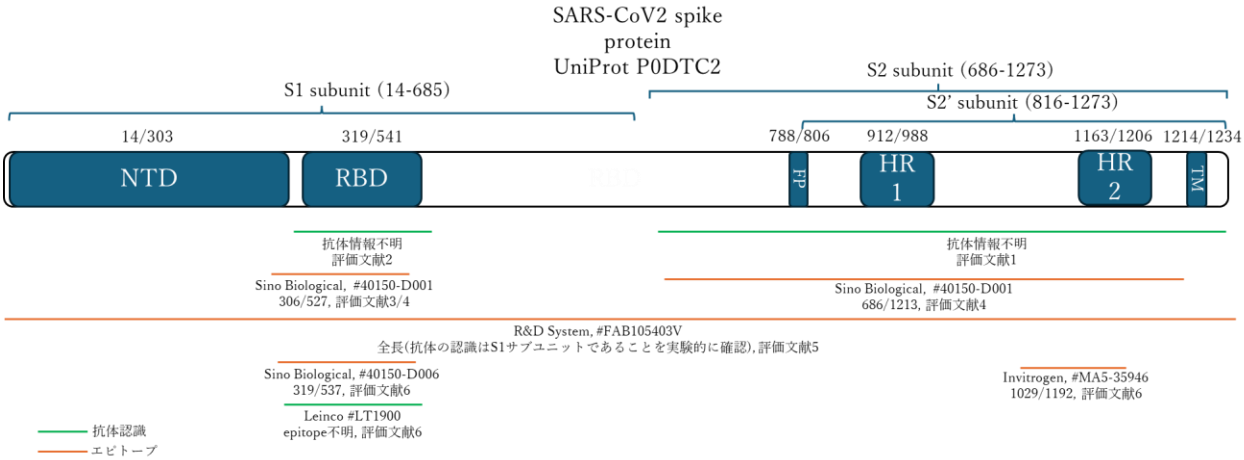


図 2. 分析法で用いられた一次抗体認識部位

表 1. LBA を用いた文献の抗体情報

文献番号	検出対象	捕捉抗体製造元	捕捉抗体カタログ番号とクローン	検出抗体製造元	検出抗体カタログ番号とクローン	分析法信頼性ランク
2	S2	Thermo	キットのため記載なし	Thermo	キットのため記載なし	ランク C2*
3	S1	Sino Biological	40150-D001/D001	Sino Biological	40150-D001/D001	ランク D**
4	S1	Sino Biological	40150-D001/D001	Sino Biological	40150-D001/D001	ランク A
4	全長	Sino Biological	40150-D001/D001***	Sino Biological	40590-T62/Polyclonal***	ランク A
6	S1	Sino Biological	40150-D006/D006	Leinco	LT1900/2165	ランク A
6	全長	Invitrogen	MA5-35946/1A9	Leinco	LT1900/2165	ランク A

評価対象は全て血漿, LBA はサンドイッチ型のため 2 種の抗体で捕捉, *キットを特定するためのカタログ番号が無いことを考慮するとランク D, **孫引き論文を含めるとランク A, ***捕捉抗体と検出抗体の順は文献中の記載では不明瞭.

表 2. WB および FCM を用いた文献の抗体情報

文献番号	評価対象	一次抗体製造元	一次抗体カタログ番号とクローン	分析法信頼性ランク
1	Exosome	記載なし	記載なし	ランク D
5	$CD16^{+}$単球	R&D System	FAB105403V/ 1035206	ランク D

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

スパイクタンパク質の由来となる mRNA 検出文献の分析法信頼性評価研究

研究分担者　橋本晨（孫雨晨）国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官

研究要旨
COVID-19 mRNA ワクチン由来 mRNA がヒトの体液および組織中に残存することを示した報告が近年相次いでおり、安全性への懸念が高まっている。一方、これらの報告で用いられた分析法の信頼性については十分に検討されていない。本研究では、ヒト体液および組織においてワクチン由来 mRNA を検出した文献 11 報を対象として、分析法を信頼性の観点から評価し、評価結果および各分析法が検出可能な分析対象に関する情報を整理した。評価の結果、独自に設定した信頼性評価基準においてバリデートされた定量分析法を必要とするランク A に相当したものは 11 報中 3 報にとどまり、多くの文献では分析法の品質が十分とはいえず、結果の信頼性に懸念が残ることが示された。特に ISH を用いた文献では、使用された市販プローブの標的塩基配列が非公開であるため、SARS-CoV-2 感染由来 RNA とワクチン由来 RNA とを正確に識別できるか否かを判断することが困難であった。一方、核酸増幅法を用いた信頼性の高い報告では、ワクチン由来 mRNA が接種後の組織・体液中に残存することが示されており、その残存量とスパイクタンパク質の発現および mRNA ワクチンの安全性との関連を明らかにするさらなる研究が必要であると考える。COVID-19 mRNA ワクチンの安全性を適切に評価するためには、十分にバリデートされた定量分析法を用いた研究の実施と、信頼性の高い科学的根拠の基盤構築が重要であると考える。

研究分担者
齊藤公亮　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　第二室長
薄田健史　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全学部　主任研究官

A．研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界規模のパンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、製薬企業は迅速に対応し、mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造を加速させた。結果として、特例承認という形であったものの、本邦でも主に流通した mRNA ワクチンをはじめ、約 1 年という非常に短期間で一般利用が可能となり、新型コロナワクチン接種は、2020 年から 2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。 ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパク質を発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体

の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。接種された mRNA はヌクレアーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり血中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト組織内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいて適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、その広範な使用は、公衆衛生上きわめて大きな利益をもたらしてきたことは疑う余地がないが、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、分担研究により、体液および組織中においてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンを検出した文献として抽出した文献 11 報を対象に、分析法を信頼性の観点から評価し、その評価結果と分析法で検出可能な分析対象に関する情報を整理することを目的とした。

B．研究方法

抽出した文献について、分析法を信頼性の観点から評価した。具体的には、メソッド記載の有無、重要項目の記載の有無、選択性評価の有無、定量的評価の有無（検量線の有無）、及び定量的評価に対するバリデーションの有無、を評価し、それぞれの有無に応じてランク付けした（図１）。評価においては、高ランクの条件を満たした場合であっても、より低ランクの条件を満たさない場合（例：メソッドの記載がない定量的評価）は、低ランクを採用した。コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの検出手法として、逆転写リアルタイム PCR 法（RT-qPCR）およびドロップレットデジタル PCR 法（ddPCR）を含む核酸増幅法、*in situ* ハイブリダイゼーション法（ISH）、ならびに RNA シークエンス法について、それぞれ重要項目を設定した。具体的に、核酸増幅法では、標準物質 （陽性コントロール）、Non-template control（陰性コントロール）、プライマー情報、およびプローブ情報を重要項目に設定した。一方で、ISH ではプローブ情報およびハイブリダイゼーション温度、RNA シークエンス法ではライブラリー合成キットおよび解析参照配列情報を重要項目として設定した。市販キットを使用し、キット名・製品情報が明確に提示されている場合は、上述の重要項目を満たすと判断した。

ヒト検体においてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンを検出した文献に記載された情報に基づき、主な検出条件および検出対象を整理した。組織中における解析文献を表 1、体液中における解析文献を表 2 にまとめた。なお、評価対象とした文献は以下の通りである。

＜評価対象文献＞

評価文献 1.

Ota N, Itani M, Aoki T, et al. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination.

J Clin Neurosci. 2025;136:111223.

評価文献 2.

Krauson AJ, Casimero FVC, Siddiquee Z, Stone JR. Duration of SARS-CoV-2 mRNA vaccine persistence and factors associated with cardiac involvement in recently vaccinated patients.

NPJ Vaccines. 2023;8(1):141.

評価文献 3.

Martin-Navarro L, de Andrea C, Sangro B, Argemi J. In situ detection of vaccine mRNA in the

cytoplasm of hepatocytes during COVID-19 vaccine-related hepatitis.
J Hepatol. 2023;78(1):e20-e22.

評価文献 4.
Bartmann C, Schmidt V, Mörz M, et al. Detection of spike protein in term placentas of COVID-19 vaccinated and/or SARS-CoV-2 infected women.
PLoS One. 2026;21(3):e0344185.

評価文献 5.
Santos A, Sauer M, Neil AJ, et al. Absence of SARS-CoV-2 Spike glycoprotein expression in placentas from individuals after mRNA SARS-CoV-2 vaccination.
Mod Pathol. 2022;35(9):1175-1180.

評価文献 6.
Lin X, Botros B, Hanna M, et al. Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA: evidence from placental, maternal, and cord blood analyses postvaccination.
Am J Obstet Gynecol. 2024;230(6):e113-e116.

評価文献 7.
Golan Y, Prahl M, Cassidy A, et al. Evaluation of Messenger RNA From COVID-19 BTN162b2 and mRNA-1273 Vaccines in Human Milk.
JAMA Pediatr. 2021;175(10):1069-1071.

評価文献 8.
Hanna N, Heffes-Doon A, Lin X, et al. Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk.
JAMA Pediatr. 2022;176(12):1268-1270.

評価文献 9.
Hanna N, De Mejia CM, Heffes-Doon A, et al. Biodistribution of mRNA COVID-19 vaccines in human breast milk.
EBioMedicine. 2023;96:104800.

評価文献 10.
Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, et al. Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination.
Biomedicines. 2022;10(7):1538.

評価文献 11.
Castruita JAS, Schneider UV, Mollerup S, et al. SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination.
APMIS. 2023;131(3):128-132.

（倫理面への配慮）
該当なし

C．研究結果・考察
評価文献 1
本文献では、ワクチンの接種歴がある出血性脳卒中患者 (n=3) の脳組織および脳大動脈 (スパイクタンパク質陽性・ヌクレオカプシドタンパク質陰性）におけるコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの検出に ISH 法が用いられていた。メソッド記載があり、重要項目として設定したプローブ情報も記載されていた。ハイブリダイゼーション温度に関する記載は本文中にはないものの、使用キットの説明書に記載があるため、情報があるものとして扱った。本文献では、陽性対照プローブ（peptidylprolyl Isomerase B [NM_000942.4]）と陰性対象プローブ（bacterial dihydrodipicolinate reductase [EF191515]）を用いた ISH 解析は実施していたものの、陽性対照検体と陰性対照検体の測定は未実施であった。また、定量解析やバリデーション試験等も実施されていなかった。以上より、本 ISH をランク C2 と評価した。

本文献では、コロナウイルスのスパイクタンパク質をコードする mRNA を標的とするプローブ（ RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S #848561 (NC_045512.2; 21631 - 23303)）と、ワクチン mRNA に最適化したプローブ（RNAscope™ Probe-V-SARS-CoV-2-S-opt-O2 #1215391 (OK120841.1:49-3819; 1899 - 2874)）の 2 種類のプローブが組織試料におけるワクチン mRNA の検出に利用された。各プローブの標的領域は製造元より開示されているものの、その標的塩基配列の範囲はいずれも 1,000 塩基超であった。さらに、プローブの具体的な塩基配列は未公表であり、かつ標的領域が広範であることから、標的分子への正確な結合部位を特定し、プローブの特異性を評価することは困難と判断した。

ISH 解析の結果、免疫染色においてスパイクタンパク質の発現が認められたすべての脳組織および脳大動脈検体において、検討した両方の ISH プローブが陽性反応を示した。これに対して筆者らは以下のように考察している。「本研究において、ISH はワクチン由来 mRNA および SARS-CoV-2 感染由来 mRNA の双方を検出した。この結果は、SARS-CoV-2 ワクチン接種歴を有するものの、ウイルス感染歴が確認されていない患者において観察されたスパイクタンパク質陽性染色が、ワクチンのみに起因すると断定することはできないことを示唆している。注目すべきことに、ヌクレオカプシドタンパク質は全症例で一貫して陰性であり、この結果は本 ISH が高い感度を有し、未認識の無症候性感染を反映している可能性のある微量の mRNA をも検出し得ることを支持している。これらの所見は、スパイクタンパク質の存在をワクチン由来のみと解釈する際には慎重さが求められることを強調している。」

一方後述の評価文献 3 では、RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S（#848561）がワクチン由来 mRNA の検出に使用されている実例も存在する。このことを踏まえると、同プローブのワクチン由来 mRNA に対する交差反応性が明確にされない限り、このプローブを用いた ISH の結果を適切に解釈することは困難であると我々は考える。

評価文献 2

本文献では、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの被接種者（n=20）の剖検から採取された両側の腋窩リンパ節および縦隔リンパ節、左右心室、肝臓、および脾臓におけるワクチン mRNA の定量に RT-qPCR が用いられていた。メソッド記載があり、重要項目として設定した陽性コントロール（ワクチン配列の 2 本鎖 DNA 断片)、陰性コントロール（Non-template control)、プライマー情報、プローブ情報も記載されていた。また、選択性評価として陰性対照（ワクチン非接種剖検検体）の測定も行われていた。本手法では検量線を用いた定量解析（定量下限; BNT162b2: 6 ssRNA copies/reaction; mRNA-1273: 11 ssRNA copies/reaction）が実施された。バリデーション項目として、陽性検体について RT-qPCR の標的領域とは異なる領域を対象に、ワクチン mRNA に対する別プライマーを用いた PCR 増幅の確認ならびに増幅産物の塩基配列確認を実施した。以上より、本分析法をランク A と評価した。

本手法では、BNT162b2 の mRNA 配列の central helix 領域、mRNA-1273 の mRNA 配列の heptad repeat2 領域に対するプライマー設計がなされていた。測定に用いる相補 DNA（cDNA）は、ランダムプライマーおよび $Oligo(dT)_{15}$プライマーを用い、市販の逆転写キットにより合成された。設計した各プライマーセットについて、陽性および陰性コントロールを用いた SYBR Green アッセイを実施し、増幅産物の融解曲線解析により最適なプライマーセットを選択して定量解析に使用した。BNT162b2 および mRNA-1273 のプライマー・プローブセットを用いた際の増幅効率はそれぞれ 97.7%と 97.2%であり、良好な値を示した。

本文献では、SARS-CoV-2 既感染患者をワクチン接種群およびワクチン非接種群の双方から除外しているのに加え、使用した剖検試料において

SARS-CoV-2 E 遺伝子の陰性検出を確認していることから、検出された mRNA は SARS-CoV-2 感染由来ではないと考えられる。

本手法を用いた解析の結果、ワクチン接種後 30 日以内に死亡した患者の大多数において腋窩リンパ節でワクチン mRNA が検出され、また同群の一部の患者では心筋においても検出された。一方、接種後 30 日以上経過して死亡した患者では腋窩リンパ節における検出は認められず、縦隔リンパ節、脾臓、および肝臓ではいずれの群においてもワクチン mRNA は検出されなかった。

評価文献 3

本文献では、過去に治療歴のない BNT162b2 ワクチン 2 回接種 12 日後に自己免疫性肝炎様肝炎を発症した女性のホルマリン固定パラフィン包埋組織におけるワクチン mRNA の検出に ISH が用いられていた。メソッド記載があり、重要項目として設定したプローブ情報も記載されていた。ハイブリダイゼーション温度に関する記載は本文中にはないものの、使用キットの説明書に記載があるため、情報があるものとして扱った。本文献では、選択性の評価として、陽性対照（重度の COVID-19 と診断された剖検肝組織 1 例）と陰性対照（自己免疫性肝炎 2 例）の測定が実施されていた。一方、定量解析やバリデーション試験等は実施されていなかった。以上より、本 ISH をランク C1 と評価した。

本解析では、評価文献 1 と同じ SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA を標的とするプローブ（RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S #848561（NC_045512.2; 21631 - 23303））が使用された。

当該患者由来試料においてサイトメガロウイルス、A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス、EB ウイルス、および SARS-CoV-2 の陰性を確認した。ISH による染色の結果、当該患者の肝組織において、陽性対照（COVID-19 重症患者）と同程度の強い染色像が認められた。一方、陰性対照である自己免疫性肝炎患者では染色像は認められなかった。

本文献の解析対象検体は SARS-CoV-2 に感染していないにも関わらず、RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S（#848561）を用いた ISH で陽性反応が認められた。このことから、同プローブは SARS-CoV-2 感染由来のスパイクタンパク質 mRNA のみでなく、BNT162b2 由来ワクチン mRNA に対しても交差反応性を有する可能性が示唆される。この知見は、評価文献 1 において同プローブの解釈に慎重さが求められると指摘した根拠を支持するものである。

評価文献 4

本文献では、ワクチン接種歴があり、かつスパイクタンパク質の免疫染色が陽性である胎盤組織(n=9, うち 3 例がヌクレオカプシド陽性)における COVID-19 スパイクタンパク質遺伝子及びワクチン由来 mRNA の検出に ISH が利用された。メソッド記載があり、重要項目として設定したプローブ情報も記載されていた。ハイブリダイゼーション温度に関する記載は本文中にはないものの、使用キットの説明書に記載があるため、情報があるものとして扱った。一方で、選択性の評価、定量解析、ならびにバリデーション試験等は実施されていなかった。以上より、本 ISH をランク C2 と評価した。

本解析では、コロナウイルスのスパイクタンパク質をコードする mRNA を標的とするプローブ（RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S #848561 (NC_045512.2; 21631 - 23303)）が利用されていた。また、ワクチン mRNA の検出のために、BNT162b2 用には RNAscope™ Probe-S-encoding-BNT162b2-C1 #1104241-C1（PP544445.1; 3625 - 4667), mRNA-1273 用には RNAscope™ Probe-S-encoding-mRNA-1273-C1 #1104251-C1（OK120841.1; 44 - 1431)が利用された。本分析試料中には SARS-CoV-2 感染歴のある患者由来検体が含まれるため、解析結果の解釈は慎重に行う必要があると考えられる。

本文献の解析の結果、スパイクタンパク質が陽性であった 9 例のうち、コロナウイルス用プローブである RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S の陽性検体は認められなかった。一方、SARS-CoV-2 感染歴を有し、スパイクタンパク質およびヌクレオカプシドがいずれも陽性であった BNT162b2 接種歴のある胎盤組織 1 例において、RNAscope™ Probe-S-encoding-BNT162b2-C1 (#1104241-C1) が陽性を示した。ただし、当該検体は SARS-CoV-2 感染歴を有することから、陽性シグナルの由来（ワクチン由来または SARS-CoV-2 感染由来）を明確に区別することは困難である。mRNA-1273 については、SARS-CoV-2 感染歴がなく、スパイクタンパク質陽性かつヌクレオカプシド陰性の検体において、RNAscope™ Probe-S-encoding-mRNA-1273-C1（#1104251-C1）が陽性を示す例が 1 例存在した。

BNT162b2 ワクチン mRNA 陽性検体において RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S (#848561) が陰性を示した結果は、同プローブがワクチン由来 mRNA に対して交差反応性を示した評価文献 3 の知見と矛盾する。評価文献 1 の考察に記載したとおり、プローブの特異性に関する追加検証が必要と考えられる。ISH 解析における染色結果の信頼性を確保するため、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードする mRNA あるいはワクチン mRNA に特異的なプライマーセットを用いた核酸増幅法による検証試験の並行実施が推奨される。

評価文献 5

本文献では、新型コロナワクチンを 1 回または 2 回接種した妊婦患者（n=48）例のうち、ワクチン接種から 2〜7 日で分娩した 6 例の胎盤を対象として、ワクチン由来 mRNA の検出に ISH が利用された。メソッド記載があり、重要項目として設定したプローブ情報も記載されていた。ハイブリダイゼーション温度に関する記載は本文中にはないものの、使用キットの説明書に記載があるため、情報があるものとして扱った。本文献では、選択性の評価として陽性対照（SARS-CoV-2 陽性胎盤組織 1 例）の測定は実施されていたものの、陰性対照の測定は実施されていなかった（なお、スパイクタンパク質の免疫染色解析においては陰性対照の測定が実施されていた)。一方、定量解析やバリデーション試験等は実施されていなかった。以上より、本 ISH をランク C2 と評価した。

本分析法では RNAscope™2.5 LS Probe-V-nCoV2019-S #848568（NC_045512.2; 21631 - 23303)がワクチン mRNA の検出用プローブとして利用されていた。本プローブは型番が異なる（#848568）ものの、評価文献 1、3、および 4 で使用された RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S（#848561）と同一の標的認識領域（NC_045512.2; 21631–23303）を有する。本文献では、出産前に SARS-CoV-2 陽性あるいは COVID-19 症状を有する患者は解析から除外されているため、ISH で検出された mRNA は SARS-CoV-2 感染由来ではない可能性が高いと考えられる。

本文献の解析の結果、陽性対照として使用した SARS-CoV-2 感染患者由来胎盤組織では明確な染色像が認められた。一方、ワクチン接種を受けた患者由来のすべての検体では染色が陰性であった。ワクチン由来 mRNA の陰性結果の妥当性を確認するためには、解析した組織切片あるいはその近傍切片に対する核酸増幅法等の独立した検出手法による検証が不可欠であると考える。

評価文献 6

本文献では、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの接種者(n=2)の胎盤、臍帯血、ならびに母体血を対象として、ワクチン由来 mRNA の検出に ISH が、定量に ddPCR が用いられていた。ddPCR のメソッドは評価文献 9 を引用しており、重要項目として設定した陽性コントロール、陰性コントロール、プライマー情報、およびプローブ情報は本文献内に記載されていなかった。プライマー・プローブ情報については評価文献 9 から情報を抽出し、表 1 に記載した。また、

選択性評価として陰性対照（ワクチン非接種検体）の測定が行われていた。本文献で使用した ddPCR では、デジタル PCR の原理に基づく絶対定量が採用されており、陽性ドロップレット数 3 以上をもって陽性と判定していた。バリデーションは未実施であった。以上より、本文献で用いられた ddPCR をランク D と評価した。

一方、ISH については、プローブ情報が文献内に記載されているものの、その他の方法についての記載がなかった。選択性の評価として、陽性対照（ワクチン添加した胎盤組織切片）と陰性対照（SARS-CoV-2 非感染およびワクチン非接種検体）の測定を実施していた（結果は非公開）。以上より、本文献で用いられた ISH をランク E と評価した。

本文献では、BNT162b2 および mRNA-1273 に特異的なプライマーを用いた定量解析が実施された（特異性に関しては評価文献 9 を参照）。また、ISH においても、評価文献 4 と同一の各 mRNA ワクチン用に設計された ISH プローブを解析に利用していた。本文献はリサーチレター形式であり、分析法の詳細な記載は不十分であったものの、既報において使用実績のあるワクチン mRNA 分析法が採用されていた。

本文献の ISH 解析の結果、被験者 2 名の胎盤の絨毛間質においてワクチン mRNA が主に検出されることが示された。また、ddPCR 解析においても、両者の胎盤組織で陽性の結果が示された。ワクチン mRNA 陽性患者の母体血及び臍帯血を用いた ddPCR 解析を行ったところ、両検体とも陽性となった。また、検出された mRNA の完全性（integrity）を評価するため、標的領域が約 1.5 kbp 離れた 2 種類の異なるプライマーセットを用いて ddPCR 解析を実施した。両プライマーセットに対して陽性を示したドロップレット（ダブルポジティブドロップレット）の割合は、母体血で 85%、臍帯血では 13%であった。

評価文献 7

本文献では、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの接種者 (n=7) の乳汁とそのサブ分画のワクチン mRNA の定量に RT-qPCR が用いられていた。メソッド記載があり、重要項目として設定した陽性コントロール（ワクチン非接種時の乳汁にコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンを添加した試料）、陰性コントロール（Non-template control）、およびプライマー情報が記載されていた。なお、本手法では核酸増幅の検出に蛍光プローブではなくインターカレーター色素を使用しているため、プローブ情報は評価対象外とした。また、選択性評価として陽性対照（コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンを添加した乳汁）と陰性対照（ワクチン接種前の乳汁）の測定も行われていた。本手法では検量線を用いた定量解析（BNT162b2: 0.195 pg/well – 200 pg/well; mRNA-1273: 1.5 pg/well – 200 pg/well）が実施された。バリデーション項目として、乳汁試料の凍結融解が測定値に与える影響が評価された。以上より、本分析法をランク A と評価した。

本手法では、BNT162b2 および mRNA-1273 に対して共通のプライマー設計がなされていた。我々が独自にプライマー配列を確認したところ、BNT162b2 に対して完全に相補的な配列を有することが明らかとなった。一方で、mRNA-1273 に対して、リバースプライマーは完全相補であったが、フォワードプライマーは 3'末端から 4 番目の塩基にミスマッチを有していた。3'末端近傍のミスマッチは PCR 増幅効率に影響する可能性があるものの、本文献中では BNT162b2 のみでなく、mRNA-1273 に対しても良好な検量線が得られていた。また、乳汁を 1 回凍結融解した際の安定性評価を行ったところ、測定への悪影響は認められなかった。さらに、測定に使用する cDNA は、ランダムプライマー、Oligo(dT)プライマー、および市販の逆転写キットにより合成された。以上のことから、本手法は信頼性の高い定量値を提供するものと考えられた。

本分析法を用いた測定の結果、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン接種後 4～48 時間

に採取された乳汁の脂肪画分や上清画分中においてワクチン mRNA が検出されないことが示された。

評価文献 8

本文献では、健康な授乳中の女性（n=11）の乳汁およびそのサブ分画の mRNA ワクチンの定量に RT-qPCR が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した陽性コントロール（コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン）の記載はあった。しかしながら、陰性コントロール、プライマー情報、プローブ情報の詳細な記載はなされていなかった。選択性評価として陽性対照（コロナウイルス(SARS-COV-2)RNA ワクチンを添加した乳汁）と陰性対照（ワクチン接種前に回収した乳汁）の測定が行われていた。本文献で使用した RT-qPCR では検量線を用いた定量解析（1 – 100,000 pg/mL）が実施された。既知量のコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンをスパイクした乳汁を用いた分析法のバリデーションを実施したとの記載はあるものの、評価内容およびその結果の詳細は記載されていなかった。以上より、本分析法をランク D と評価した。

本文献では、過去に報告された mRNA-1273 および BNT162b2 の推定配列をもとに、各ワクチン mRNA の 2 つの領域を標的とする 2 セットのプライマー・プローブが設計され、解析に利用された。しかしながら、参照配列情報ならびにプライマー・プローブ情報のメソッド中での詳述は行われておらず、当該情報は入手不能であった。加えて、設計されたプライマーがワクチン由来 mRNA と SARS-CoV-2 感染由来スパイクタンパク質をコードする mRNA とを識別できるかに関する検証結果も記載されていなかった。このことから、本文献ではワクチン mRNA を標的とするプライマーセットを用いた解析が実施されたものの、そのプライマー特異性の根拠は不十分であると判断した。

測定に使用する cDNA は、ランダムプライマーおよび市販の逆転写キットにより合成された。

本手法を用いた解析の結果、11 名の参加者のうち 5 名において、接種後最長 45 時間までに採取された乳汁からワクチン mRNA が検出された。一方、ワクチン非接種者の乳汁およびワクチン接種後 48 時間以降に採取された乳汁ではワクチン mRNA は検出されなかった。また、全乳から精製した脂肪画分および細胞画分においてもワクチン mRNA は検出されなかった。また、全乳においてワクチン由来 mRNA が陽性であった検体では、乳汁中の細胞外膜小胞においてワクチン mRNA の濃縮が認められることが明らかにされた。

評価文献 9

本文献では、出産後女性（n=13）の乳汁とそのサブ分画のコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの定量に ddPCR が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した陽性コントロール（コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン）、陰性コントロール（Non-template control)、プライマー情報、プローブ情報も記載されていた。また、選択性評価として陽性対照(コロナウイルス(SARS-CoV-2) RNA ワクチンを添加した乳汁）と陰性対照（COVID-19 流行前に回収した乳汁）の測定も行われていた。本文献で使用した ddPCR では、デジタル PCR の原理に基づく絶対定量が採用されており、陽性ドロップレット数 3 以上をもって陽性と判定していた。バリデーション項目として、プライマーの特異性が実験的に評価された。以上より、本分析法をランク A と評価した。

本文献では、mRNA-1273 および BNT162b2 について、それぞれ異なる領域を増幅する 2 セットのプライマー・プローブセットを設計し、解析に使用した。また、設計したプライマー・プローブセットが SARS-CoV-2 感染由来 mRNA を増幅しないことを実験的に検証した。以上のことから、本文献では SARS-CoV-2 感染由来 mRNA との交差反応性のないコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン特異的な分析法が使用されていたと

判断した。加えて、解析対象検体についても、SARS-CoV-2 鼻腔スワブ検査により SARS-CoV-2 陰性であることが確認されていた。

測定に使用する cDNA は、ランダムプライマーおよび市販の逆転写キットにより合成された。

本手法を用いた解析により、ワクチン接種後 3～45時間に採取された乳汁試料においてワクチン mRNA が検出され、接種後 48 時間以降の検体ではすべて陰性であった。また、ワクチン由来 mRNA が細胞外膜小胞において濃縮されること、さらに当該小胞内には部分的に完全長の構造を保持した mRNA が存在することが明らかにされた。

評価文献 10

本文献では、BNT162b2 を接種した健常人（n=17）の血漿および白血球におけるワクチンの定量に RT-qPCR が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定した陽性コントロール（mRNA ワクチンおよび mRNA ワクチンの cDNA に相当する一本鎖合成 DNA）、陰性コントロール（水）、プライマー情報も記載されていた。一方で、本論文で利用した RT-qPCR では、核酸増幅の検出に蛍光プローブは使用しておらず、インターカレーター色素を利用していた。選択性評価では、SARS-CoV-2 感染歴がなく、かつコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの接種歴のない健常人由来試料が使用された。また、本文献では検量線を用いた定量解析（10 – 10^7 コピー数/反応）が実施された。本文献では定量法のバリデーション試験は実施されていなかった。以上より、本分析法をランク B と評価した。

本文献では、公開されている BNT162b2 配列情報 BNT162b2 の配列（https://github.com/NAalytics/Assemblies-of-putative-SARS-CoV2-spike-encoding-mRNA-sequences-for-vaccines-BNT-162b2-and-mRNA-1273）を参照し、SARS-CoV-2 感染由来スパイクタンパク質をコードする mRNA との交差反応性を排除した BNT162b2 特異的なプライマーを設計し、測定に使用した。また、設計したプライマーについて BLAST 検索を実施し、新型コロナウイルス配列ならびにヒトゲノムおよびその転写産物に対して非特異的増幅産物が生じないことを確認した。さらに、上述の陽性コントロールに加え、ワクチン非接種健常人由来の白血球ゲノム DNA、cDNA、血漿 cDNA、および total RNA を用いた選択性確認を実施した。これらの検討結果より、本文献では BNT162b2 特異的な RT-qPCR プライマーが検体測定で使用されたと考えられる。加えて、解析対象検体についても、SARS-CoV-2 感染歴がないことが確認されていた。

測定に使用する cDNA は、ランダムプライマー、Oligo(dT)$_{15}$プライマー、および市販の逆転写キットにより合成された。

本手法を用いた解析により、BNT162b2 ワクチン mRNA は血漿中においてワクチン接種後 15 日目まで一貫して検出されることが示された。一方、白血球画分においては接種後 24 時間以降から検出頻度が低下することが示された。

評価文献 11

本文献では、C 型肝炎（HCV）患者（n=108）の血中におけるコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの検出に RNA シークエンス法が用いられていた。メソッド記載はあり、重要項目として設定したライブラリー合成キットおよび解析参照配列情報も記載されていた。また、選択性評価として陰性対照（陰性検体[詳細不明]、HCV 陽性検体）の測定も行われていた。一方で、本文献では、検出されたワクチン由来 RNA の定量的評価は行われていなかった。以上より、本分析法をランク C1 と評価した。

本文献では、HCV のモニタリングのために回収した血漿試料に対して RNA シークエンス法が実施され、低品質リードおよびヒトゲノム由来リードを除外した後、残存リードをアセンブルし、公開されている BNT162b2 および mRNA-1273 のワクチン配列（https://github.com/NAalytics/Assemblies-of-putative-SARS-CoV2-spike-encoding-

mRNA-sequences-for-vaccines-BNT-162b2-and-mRNA-1273)とのマッピング解析を行うことにより、血中に存在するワクチン由来 RNA を直接検出した。血中 RNA はヌクレアーゼによる分解を受けやすいことが知られているため、本文献では RNA シークエンス解析用の cDNA 合成に、断片化した核酸にも適用可能なキットが使用されていた。

本手法により、108 名中 10 名 (9.3%) の患者試料においてワクチン由来配列が検出され、ワクチン接種後最長 28 日まで血中に残存していることが確認された。

D．結論

本研究では、組織および体液においてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンを検出した文献として抽出された 11 報を対象として、分析法の信頼性の観点からの評価を行い、各分析法が検出可能な分析対象に関する情報を整理した。

RNA シークエンス法を用いた解析については、利用実績は限られているものの、生体試料におけるワクチン由来 mRNA の残存およびその完全性を評価するうえで有用な手法である。核酸分解を受けやすい試料を解析に使用する場合は、断片化した RNA からも cDNA を合成可能なライブラリー合成キットの使用が推奨される。

一方、ISH については、組織試料におけるワクチン由来 RNA の解析にのみ使用されており、すべての文献において市販の検出プローブが利用されていた。これら市販プローブについては、標的分子のデータベース情報は提供されているものの、標的塩基配列の範囲が 1,000 塩基超にわたっており、具体的な結合部位およびプローブの塩基配列は製造元より公開されていない。したがって、SARS-CoV-2 感染由来 RNA とコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン由来 RNA とを正確に識別できるか否かを判断することは困難である。そのため、ISH を用いてコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの組織残存を信頼性高く解析するためには、解析前に SARS-CoV-2 感染検査を実施することに加え、SARS-CoV-2 陽性検体(陽性対照)および COVID-19 流行前検体(陰性対照)を同時に用いた解析を実施することが重要であると考える。加えて、ISH 解析を実施した組織切片あるいはその近傍組織切片を対象とした核酸増幅法による検証試験の実施も必要であると考える。

最後に、本研究で調査した PCR を用いた核酸増幅法では、コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン由来 mRNA に特異的なプライマーが使用されており、組織および体液試料の両方において信頼性の高い定量結果が得られていた。今後は、これらの文献において認められた組織・体液中のコロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンの残存量が、スパイクタンパク質の発現および mRNA ワクチンの安全性に与える影響についてのさらなる解析が必要であると考える。

E．研究発表

該当なし

F．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

G. 引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences E, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).

Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).

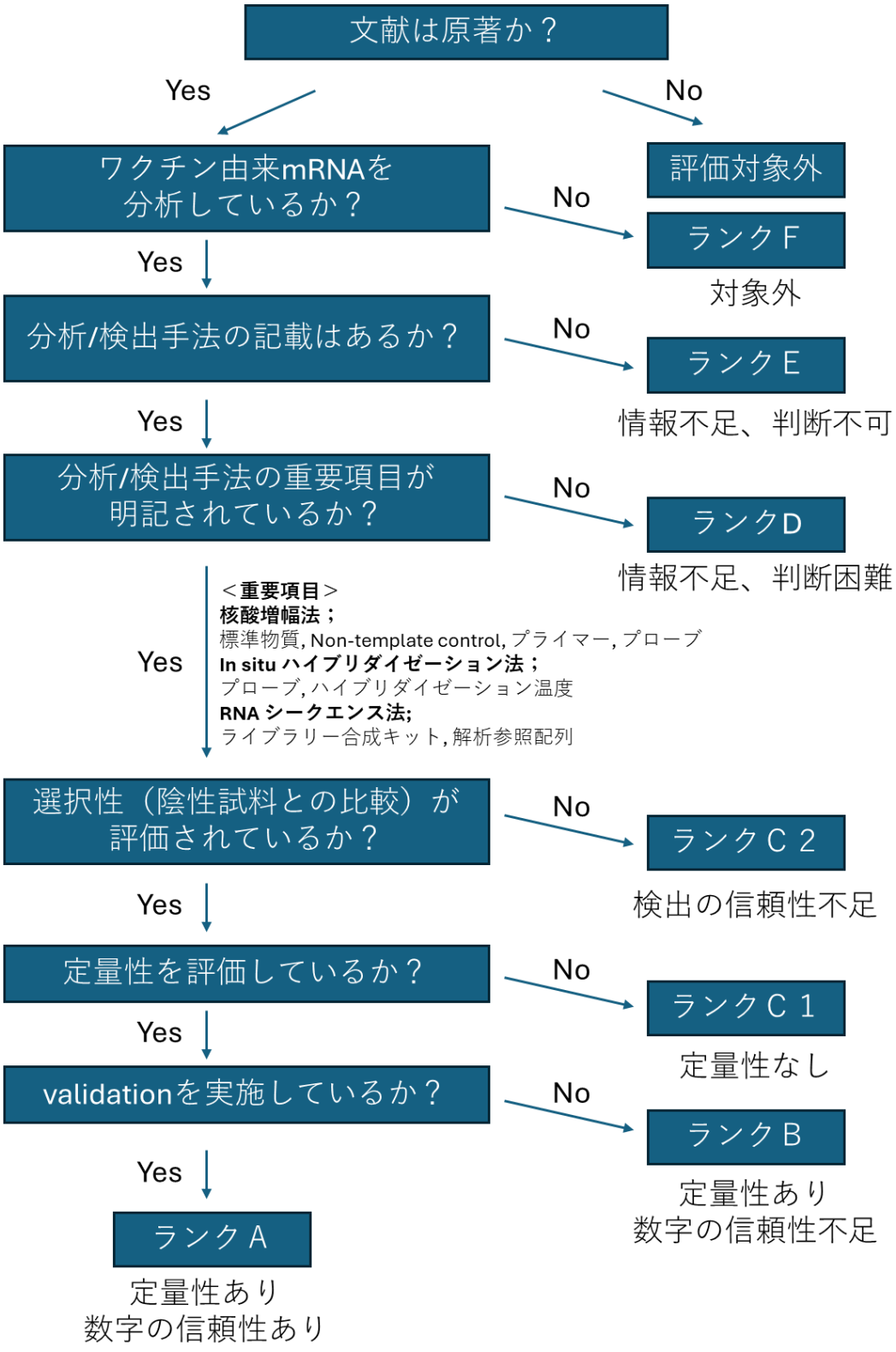


図 1. 分析法評価のフローチャート

表1. 組織においてCOVID-19 mRNA ワクチンを検出した文献

文献番号	評価組織	評価手法*	標的分子	アクセッション番号	RT-qPCR用プライマー・プローブ	cDNA合成キット（販売元）	ISHプローブ販売元	ISHプローブカタログ番号（標的領域）	陽性対照	陰性対照	バリデーション	ランク#
1	脳	ISH	mRNA ワクチン	OK120841.1:49-3819	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#1215391 / RNAscope™ Probe-V-SARS-CoV-2-S-opt-O2 (1899 - 2874)	未測定	未測定	-	C2
			新型コロナウイルス（武漢株）	NC_045512.2	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#848561 / RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S (21631 - 23303)				
			ペプチジルプロピルイソメラーゼ B (陽性コントロールプローブ)	NM_000942.4	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#313901 / RNAscope™ Positive Control Probe-Hs-PPIB (139 - 989)				
			細菌由来ジヒドロジピコリン酸レダクターゼ (陰性コントロールプローブ)	EF191515	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#310043 / RNAscope™ Negative Control Probe-DapB (139 - 989)				
2	心臓	RT-qPCR	BNT162b2	情報なし	Forward: 5'-GGTGCAGATCGACAGACTGA-3' Reverse: 5'-GGGAAGCTCATCAGGTGGTA-3' Probe: 5'-56-FAM/TACGTGACC/ZEN/CAGCAGCTGATCAGAGCC/3IABkFQ-3'	Superscript III (Invitrogen) with random and oligo (dT15) primers (Promega)	-	-	BNT162b2およびmRNA-1273ワクチン配列由来の二本鎖DNA断片	ワクチン非接種者の剖検例	陽性対照領域外を標的としたPCR反応および増幅産物のDNAシーケンス解析	A
			mRNA-1273	情報なし	Forward: 5'-AGCTGGACAGCTTCAAGGAG-3' Reverse: 5'-GGCTCTCGTTCAGGTTCTTG-3' Probe: 5'-56-FAM/ACGCCAGCG/ZEN/TGGTGAACATCC/3IABkFQ-3'							
3	肝臓	ISH	BNT162b2 (新型コロナウイルス（武漢株）標的プローブを利用)	NC_045512.2	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#848561 / RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S (21631 - 23303)	重症COVID-19と診断された患者の剖検肝組織	自己免疫性肝炎患者の肝組織	-	C1
4	胎盤	ISH	新型コロナウイルス（武漢株）	NC_045512.2	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#848561-C1 / RNAscope™ Probe-V-nCoV2019-S Wuhan (21631 - 23303)	未測定	未測定	-	C2
			BNT162b2	PP544445.1	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#1104241-C1 / RNAscope™ Probe-S-encoding-BNT162b2-C1 (3625 - 4667)				
			mRNA-1273	OK120841.1	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#1104251-C1 / RNAscope™ Probe-S-encoding-mRNA-1273-C1 (44 - 1431)				
5	胎盤	ISH	BNT162b2およびmRNA-1273 (新型コロナウイルス（武漢株）標的プローブを利用)	NC_045512.2	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#848568 / RNAscope™2.5 LS Probe-V-nCoV2019-S (21631 - 23303)	SARS-CoV-2感染者の胎盤組織	未測定	-	C2
6	胎盤	ddPCR$	BNT162b2	情報なし	Forward 1:5'-CAGCTACCAGACACAGACAAA-3' Reverse 1: 5'-GCGATAGAGTTGTTGGAGTAGG-3' Forward 2: 5'-GTGACACAGCGGAACTTCTA-3' Reverse 2: 5'-GGGTCGTACACGGTATTGTT-3' Probe 1: 5'-/56-FAM/AGCCAGAGC/ZEN/ATCATTGCCTACACA/3IBkFQ/-3' Probe 2: 5'-/56-FAM/TCATCACCA/ZEN/CCGACAACACCTTCG/3IBkFQ/-3'	High-Capacity cDNA Reverse Transcription kit with random primers (Thermo Fisher Scientific)	-	-	情報なし	ワクチン非接種試料	-	D
			mRNA-1273	情報なし	Forward 1:5'-GACCTTCCTGCTGAAGTACAA-3' Reverse 1: 5'-AAGTTGCTGGTCTGGTAGATG-3' Forward 2: 5'-GTGGAGCAGGACAAGAACA-3' Reverse 2: 5'-AGGATCTGGCTGAAGTTGAAG-3' Probe 1: 5'-/56-FAM/ACCAAGTGC/ZEN/ACCCTGAAGAGCTTC/3IABkFQ/-3' Probe 2-1: 5'-/56-FAM/CGCCCAGGT/ZEN/GAAGCAGATCTACAA/3IBkFQ/-3' Probe 2-2: 5'-/56-HEX/CGCCCAGGT/ZEN/GAAGCAGATCTACAA/3IBkFQ/-3'							
		ISH	BNT162b2	PP544445.1	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#1104241-C1 / RNAscope Probe-S-encoding-BNT-162b2-C1 (3625 - 4667)	ワクチンをスパイクした胎盤外植片	パンデミック前の、未接種かつ未感染者由来胎盤組織	-	E
			mRNA-1273	OK120841.1	-	-	Advanced Cell Diagnostics	#1104251-C1 / RNAscope Probe-S-encoding-mRNA-1273-C1 (44 - 1431)				

*ddPCR, droplet digital polymerase chain reaction; ISH, in situ hybridization; RT-qPCR, reverse transcription-quantitative PCR

$分析手法の引用元である評価文献9より分析条件を抜粋した。

#ランクA：分析法の妥当性が実証され、定量測定法として十分にバリデートされている、ランク B：定量測定は可能であるが、十分なバリデーションが実施されていない、ランク C1：選択性は検証されているものの、定量測定およびバリデーションが不十分、ランク C2：選択性がない定性的方法、ランク D：分析手法に関する記載が不十分、ランク E：分析手法に関する記載が全くない。

表2. 体液においてCOVID-19 mRNA ワクチンを検出した文献

文献番号	評価体液	評価手法*	標的分子 (アクセッション番号)	プライマー	プローブ	cDNA合成キット （販売元）	陽性対照	陰性対照	バリデーション	ランク#
7	乳汁	RT-qPCR	mRNA-1273 vaccine BNT162b2 vaccine (情報なし)	Forward: 5'-AACGCCACCAACGTGGTCATC-3' Reverse: 5'-GTTGTTGGCGCTGCTGTACAC-3' (a shared primer set for both mRNA vaccines)	未使用	qScript cDNA synthesis kit with oligo (dT) and random primers (Quantabio)	ワクチンをスパイクした非接種者由来乳汁	非接種者由来乳汁	凍結融解安定性	A
8	乳汁	RT-qPCR	mRNA-1273 vaccine BNT162b2 vaccine (情報なし)	情報なし	情報なし	High-Capacity cDNA Reverse Transcription kit with random primers (Thermo Fisher Scientific)	臨床使用後に残存したワクチン、ワクチンスパイクしたCOVID-19流行前乳汁	非接種者由来乳汁	-	D
9	乳汁	ddPCR	mRNA-1273 vaccine (情報なし)	Forward 1:5'-GACCTTCCTGCTGAAGTACAA-3' Reverse 1: 5'-AAGTTGCTGGTCTGGTAGATG-3' Forward 2: 5'-GTGGAGCAGGACAAGAACA-3' Reverse 2: 5'-AGGATCTGGCTGAAGTTGAAG-3'	Probe 1: 5'-/56-FAM/ACCAAGTGC/ZEN/ACCCTGAAGAGCTTC/3IABkFQ/-3' Probe 2-1: 5'-/56-FAM/CGCCCAGGT/ZEN/GAAGCAGATCTACAA/3IBkFQ/-3' Probe 2-2: 5'-/56-HEX/CGCCCAGGT/ZEN/GAAGCAGATCTACAA/3IBkFQ/-3'	High-Capacity cDNA Reverse Transcription kit with random primers (Thermo Fisher Scientific)	ワクチンをスパイクした乳汁	COVID-19流行前の乳汁、非接種者由来乳汁	野生型SARS-CoV-2スパイクタンパク質をコードするmRNAに対する特異性	A
			BNT162b2 vaccine (情報なし)	Forward 1:5'-CAGCTACCAGACACAGACAAA-3' Reverse 1: 5'-GCGATAGAGTTGTTGGAGTAGG-3' Forward 2: 5'-GTGACACAGCGGAACTTCTA-3' Reverse 2: 5'-GGGTCGTACACGGTATTGTT-3'	Probe 1: 5'-/56-FAM/AGCCAGAGC/ZEN/ATCATTGCCTACACA/3IBkFQ/-3' Probe 2: 5'-/56-FAM/TCATCACCA/ZEN/CCGACAACACCTTCG/3IBkFQ/-3'					
10	血液	RT-qPCR	BNT162b2 vaccine[$] (Not specified)	Fortward: 5′-GTGGATCTGCCCATCGGCATC-3' Reverse: 5′-GTCCATCCGCTGCTGCTATCG-3'	未使用	GoScript™ ReverseTranscription System with random and oligo(dT15) primers (Promega)	ワクチンmRNA由来の合成一本鎖DNA	ワクチン未接種かつSARS-CoV-2未感染の健常ボランティア	-	B
11	血液	RNA sequencing	mRNA-1273 vaccine[$] (OK120840) BNT162b2 vaccine[$] (OK120840)	-	-	NEBNext Ultra II directional RNA library prep kit (New England BioLabs)	情報なし	陰性対照（詳細不明）、HCV陽性患者	-	C1

*ddPCR, droplet digital polymerase chain reaction; RT-qPCR, reverse transcription-quantitative PCR

#ランクA：分析法の妥当性が実証され、定量測定法として十分にバリデートされている、ランク B：定量測定は可能であるが、十分なバリデーションが実施されていない、ランク C1：選択性は検証されているものの、定量測定およびバリデーションが不十分、ランク C2：選択性がない定性的方法、ランク D：分析手法に関する記載が不十分、ランク E：分析手法に関する記載が全くない。

$The Assemblies‐of‐putative‐SARS‐CoV2‐spike‐encoding‐mRNA‐sequences‐for‐vaccines‐BNT‐162b2‐and‐mRNA‐1273 (https://github.com/NAalytics/Assemblies-of-putative-SARS-CoV2-spike-encoding-mRNA-sequences-for-vaccines-BNT-162b2-and-mRNA-1273) を、RT-qPCRまたはRNA配列解析に使用した。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

スパイクタンパク質の安全性上の懸念に関する検討研究

研究代表者 齊藤公亮 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第二室長

研究要旨
2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こしたが、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等により一定の収束に至ることができた。一方で、接種件数も多く、社会的な注目度が高いことから、接種開始以来、安全性上の懸念も提唱されている。そこで本研究では、分担研究より抽出された、分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献等 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘して検討班を構成することで、多角的な視点から評価対象論文の評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理することを目的とした。検討した論文の分析法自体は、一定程度信頼性が担保できていることは確認できたものの、ケースシリーズのように症例数が少ないものや、ワクチン未接種症例でスパイクタンパク質が検出されてしまうような、検出結果の選択性や特異性が十分でないものがほとんどであり、現時点で直接的に安全性上の問題があることを示す文献は存在しなかった。一方で、有害事象との関連について可能性は否定しきれないため、今後は明確な判断が下せるよう、検出感度や選択性や特異性の向上等、より高い信頼性を有する分析法によって、報告されてきた各症例が再評価されることが必要であると考えられた。

研究分担者
橋本晨(孫雨晨)　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部　主任研究官
薄田健史　国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全学部　主任研究官
研究協力者
岡部信彦　川崎市健康安全研究所　参与
長谷川秀樹　国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　インフルエンザ研究センター　センター長
町田征己　東京医科大学　公衆衛生学分野　准教授
諫田泰成　国立医薬品食品衛生研究所　薬理部　部長
井上貴雄　国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子細胞医薬部　部長

A. 研究目的

2019 年末に出現した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、パンデミックを引き起こした。この未曾有の感染症の出現を受け、製薬企業は迅速に対応し、mRNA 技術を基盤としたワクチンの開発および製造を加速させた。結果として、特例承認という形であったものの、本邦でも主に流通した mRNA ワクチン等をはじめ、約 1 年という非常に短期間でワクチンの一般利用が可能となり、新型コロナワクチン接種は、2020 年から 2024 年の間に約 250 万人の死亡を回避したと推定されている[1]。 ワクチン接種は現在も世界各地で継続されており、特に重症化しやすいとされている高齢者や基礎疾患を有する人、免疫が抑制状態の人は

継続した接種が推奨されている。

コロナウイルス(SARS-COV-2)RNA ワクチンは、病原体である重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質をコードする mRNA が本体であり、接種後宿主細胞内に取り込まれることで、スパイクタンパクを発現させる。発現したスパイクタンパク質は抗原として提示されることで免疫応答を誘導し、抗体の産生及び細胞性免疫応答の惹起により、防御免疫の獲得につながる[2]。また、接種された mRNA はヌクレアーゼにより分解されるため、数日で消失することが審査報告書において記載されている。一方で、近年の研究では、ワクチン由来のスパイクタンパク質、あるいは接種された mRNA 自身が、接種後数日から数週間にわたり生体中で検出される症例が存在することが報告された[3-5]。これに伴って、スパイクタンパク質や mRNA がヒト生体内に残存する可能性や、それに伴う安全性への影響について懸念を表する考えも提唱されている。一般に、安全性上の懸念は、有害事象報告の体系的な収集・評価・解析を通じて検討され、その結果に基づいて適切な安全対策が講じられる。しかしながら、コロナウイルス(SARS-COV-2)RNA ワクチンは、社会的および科学的関心が非常に高く、情報が十分に検証されないまま安全性に関する不安を招く情報が発信・拡散されており、科学的根拠に基づく適切な情報理解を妨げる影響が危惧される。

そこで本研究では、分担研究より抽出された、分析的な信頼性が一定以上確保され、RNA ワクチンと有害事象との関連性を示唆している文献、及びその他重要な知見と考えられた文献計 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘し検討班を構成することで、評価対象論文の多角的な視点からの評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理することを目的とした。

B. 研究方法

計 3 回の検討会を行い、文献の評価・検証を行った。具体的には、臨床感染症学（新型コロナウイルス含：岡部)、ウイルス学（新型コロナウイルス含：長谷川)、疫学（町田)、薬理学（諫田)、核酸医薬学の専門家（井上）を招聘し、以下の観点から文献の評価を行った。

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性
・著者らが懸念や想定する、検出や残存結果と有害事象との関連性
・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

第一回検討班においては以下の 3 文献、第二回検討班においては以下の 5 文献、第三回検討班においては以下の 5 文献を評価した。

＜第一回検討班＞

評価文献 1-1. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation. 2023;147(11):867-876.

評価文献 1-2. Baumeier C, Aleshcheva G, Harms D, et al. Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. Int J Mol Sci. 2022;23(13):6940.

評価文献 1-3. Golan Y, Prahl M, Cassidy A, et al. Evaluation of Messenger RNA From COVID-19 BTN162b2 and mRNA-1273 Vaccines in Human Milk. JAMA Pediatr. 2021;175(10):1069-1071.

＜第二回検討班＞

評価文献 2-1. Maruggi G, Mallett CP, Westerbeck JW, et al. A self-amplifying mRNA SARS-CoV-2 vaccine candidate induces safe and robust protective immunity in preclinical models. Mol Ther. 2022;30(5):1897-1912.

評価文献 2-2. Patterson BK, Yogendra R,

Francisco EB, et al. Detection of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2-negative post-COVID-19 vaccine syndrome (PCVS) individuals. Hum Vaccin Immunother. 2025;21(1):2494934.

評価文献 2-3. Santos A, Sauer M, Neil AJ, et al. Absence of SARS-CoV-2 Spike glycoprotein expression in placentas from individuals after mRNA SARS-CoV-2 vaccination. Mod Pathol. 2022;35(9):1175-1180.

評価文献 2-4. Martin-Navarro L, de Andrea C, Sangro B, Argemi J. In situ detection of vaccine mRNA in the cytoplasm of hepatocytes during COVID-19 vaccine-related hepatitis. J Hepatol. 2023;78(1):e20-e22.

評価文献 2-5. Ota N, Itani M, Aoki T, et al. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination. J Clin Neurosci. 2025;136:111223.

＜第三回検討班＞
評価文献 3-1. 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.

評価文献 3-2. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, 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. 2022;74(4):715-718.

評価文献 3-3. Mörz M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. Vaccines (Basel). 2022;10(10):1651. (評価文献３)

評価文献 3-4. Kawano H, Motokawa T, Kurohama H, et al. Fulminant Myocarditis 24 Days after Coronavirus Disease Messenger Ribonucleic Acid Vaccination. Intern Med. 2022;61(15):2319-2325.

評価文献 3-5. Lin X, Botros B, Hanna M, et al. Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA: evidence from placental, maternal, and cord blood analyses postvaccination. Am J Obstet Gynecol. 2024;230(6):e113-e116.

(倫理面への配慮)
該当なし

C. 研究結果・考察
1. 第一回検討会
検討班による議論を通して、以下通り文献を評価した。

評価文献 1-1
・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性
　論文で用いられた分析法はスパイクタンパク質検出の実績がある一方、抗体の選択性、ロット差、最適化条件により測定特異性に揺らぎが生じうる。スパイクタンパク質 S1 サブユニットの測定は切断 S1 と全長スパイクタンパク質由来の S1 を両方検出するはずだが、S1 陰性で全長陽性といった整合しにくい所見があり、抗体エピトープの立体障害など技術的要因が関与した可能性が否定できない。健常対照でも一定の検出があるため、他研究との濃度分布の再現性検証と、サイトカインの健常範囲比較を含むプラットフォーム横断的な適格性評価が必要である。検体採取が発症後であるた

め、心筋炎発症と血中スパイクタンパク質の増加の時間的順序は確定できず、持続放出やクリアランス低下といった解釈にも不確実性が残る。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

血漿中スパイクタンパク質の検出は症例で有意にみられ、関連性を示唆するが、因果があると断定できる証拠はない。小児多系統炎症性症候群(MIS-C)様の自己免疫反応や炎症機序、慢性炎症に伴うスパイクタンパク質クリアランスの低下、細胞傷害性T細胞による組織破壊に伴うスパイクタンパク質の放出などが想定機序として挙げられている。IL-6、TNF-α、IL-1βの上昇など炎症プロファイルは、インフルエンザ罹患後の小児心筋炎や脳症と類似し、スパイクタンパク質が病因そのものというより、炎症状態のバイオマーカーとして振る舞う可能性もある。Lake Louise criteria陽性か否かで遊離スパイクタンパク質量に差がない点、非検出症例の存在、S1/全長の不整合は、関連の強固性を損ねる要素として残る。臨床的には新型コロナワクチン接種後に生じる心筋炎の多くが軽症や可逆的である点も踏まえ、機序解明と定量的リスク評価が課題である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

研究設計は症例対照研究で年齢マッチの健常対照を配置しており概ね妥当だが、症例(入院)と対照(通院)の差、背景情報や医療アクセスの違いなど残余交絡の可能性は残る。感染の鑑別ではヌクレオカプシド(N)抗原やN抗体の測定が参考になるものの、検出限以下や抗体選択性の問題により、N陰性であることが非感染とは言い切れない。引用文献には感染症例で血中N検出の報告もあるが、非検出症例の存在により特異性は不明瞭で、発症と検出の前後関係も不明である一方、症例群でのみスパイクタンパク質が検出される傾向は関連の存在を支持する。今後は、対照の定義(無症状かつ症状出現時は症例に該当し得る集団)、感染指標の包括的評価(N 抗原/抗体、PCR/既感染歴)、プラットフォーム間の測定整合性の確認により、バイアスと交絡の影響を一層低減する必要がある。

評価文献 1-2

・スパイクタンパク質やそれをコードするmRNAの検出及び残存の妥当性

本検討はコントロールがなく、検出シグナルの強さと病変との関連を定量的に判断できないという根本的な限界がある。免疫染色については、パラフィン薄切で心筋細胞にスパイクタンパク質が存在するなら細胞質全体が染まるはずだが、一部の像は偽陽性も疑える。陽性判定のクライテリアが明記されておらず、二次抗体の情報がなく、mRNAやウイルス遺伝子のPCRといった分子学的な裏付けも示されていない点は、検出の信頼性を損なう。免疫不全の特殊な例を除き心臓でスパイクタンパク質が検出されたことはないという剖検知見とも整合しにくく、14例中9例という高い陽性率にはサンプリングや判定に起因する可能性を含め違和感がある。検出の妥当性を高めるには、エピトープの異なる一次抗体での再現染色、細胞内局在の検証、他組織所見との突合、さらに分子検査との整合が必要と考える。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

患者プロファイルや発症までの時間に幅があり、検出できていない症例もあることから、たとえワクチン接種後に心筋炎を呈していても非特異的な心筋炎との鑑別が難しく、スパイクタンパク質検出が心筋炎の証拠であると言い切れない。免疫染色でスパイクタンパク質陽性とされた部位の周囲に炎症細胞浸潤が乏しい点は、病因的関連を示す形態学的な裏付けを弱める。ケースシリーズであるため、発症と検出の時系列、用量反応、局在整合性といった因果推論に必要な要素が十分に示されていない。著者らが想定する機序である、スパ

イクタンパク質の残存や放出が心筋炎に関与、あるいは炎症によるクリアランス低下で血中残存が増える等、は仮説として成り立ち得るが、現状のデータでは生理学的妥当性の観点から因果を支持するには不十分である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

コントロール欠如が特異性評価と関連の強さの解釈を困難にし、因果的議論の強固性を欠く。妥当な比較対照としては、ワクチンの接種歴があり非心筋炎の生検や剖検の心筋組織、別原因死の剖検心筋組織等、入院や採材条件をマッチさせた群が適当である。感染の混入を除外するためには、N 抗原や N 抗体、ウイルス PCR、臨床経過の総合評価による包括的な感染除外が不可欠で、これが不十分な場合はSARS-CoV-2感染由来シグナルを否定できない。病理評価では、陽性と陰性の判定基準の事前定義、ブラインドでの独立評価、複数抗体での再現、二次抗体や検出系の詳細開示が必要である。これらのバイアス統制と対照設定が整備されない限り、スパイクタンパク質の検出と心筋炎の関連を強固に主張することは難しく、再検証が求められる。

評価文献 1-3

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

小児科での実務上は有用な知見であり、サンプルサイズは小さいものの分析手法の評価は妥当と考えるが、凍結融解が 1 回であっても標的が細胞内に含まれる場合は分解の影響があり得る点、細胞成分の検討が 1 検体とされ、詳細が未記載である点が限界となる。乳汁中 mRNA については当該文献では陰性で問題はないと考えられる一方、後続の 2 報では数千コピー/mL の検出が報告され、LNP に包まれ血中移行後に乳腺細胞へ導入され、細胞外小胞として分泌される機序が考察される。PCR 検出の妥当性は LOD と増幅効率で担保すべきで、初期研究ではワクチンそのものを標準に用いた可能性があり定量性に疑義が残るため、コピー数/反応の LOD 提示、全長性を評価する複数領域プライマーでの増幅、逆転写条件(オリゴ dT とランダムヘキサマー)の明示が望ましい。全長が保たれていなければ機能性 mRNA ではなく安全性上の懸念は低いと考えるが、残存の有無と量については母体血や乳汁中の定量を含め、より厳密な評価が必要である。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

当該文献はケースシリーズ/記述疫学であり有害事象との因果を評価する設計ではなく、検出自体をもって安全性リスクと結び付けることはできない。乳汁中に mRNA が検出されたとしても、母子免疫の利点や消化管での分解、全長性の欠如を踏まえると直ちに有害性を示唆する根拠には乏しく、影響評価は今後の定量的検討に委ねられる。mRNA 長期残存や残存 mRNA からのスパイク産生を示した詳細研究の存在により「検出されたこと自体」を問題視する議論はあるが、量的・機能的意義（翻訳能、組織局在、用量反応、時間的整合）が示されない限り、生理学的妥当性の観点から有害事象との関連を断定するのは難しい。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

該当なし。

2. 第二回検討会

検討班による議論を通して、以下通り文献を評価した。

評価文献 2-1

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

本文献の投与は筋肉内投与(i.m.)と記載されているが、具体的な筋部位は明示されていない。

mRNA は注射部位で最も高く、所属リンパ節など一部臓器でも検出されており、血中に遊離したmRNA の分布、あるいは mRNA を取り込んだマクロファージの移行で説明可能で矛盾はない。脳では観察期間を通じて検出されず、移行しにくいことが示唆される。血中は約 10^4 コピーが検出され、注射部位以外でこれを上回るのはリンパ節などに限られ、能動的な輸送と局在が考えられる。self-amplifying mRNA(SAM)であるにもかかわらずコピー数は漸減し、全体として妥当な挙動と考えられる。Table 6 のバイオディストリビューションでは多くの臓器で陽性動物の割合が時間経過とともに低下するが、注射部位では 15 日目に一旦減少後、29 日と 60 日に再増加しており、総コピー数は減少していても陽性/陰性判定が閾値依存であることを踏まえると、解釈に注意が必要である。さらに、SAM であるにもかかわらず自己増幅の程度や持続期間を直接示す RNA レベルの前駆シグナルが評価されておらず、増幅がいつまで起こり、その後いつ消失するのかという核心に十分に迫れていない点は、本研究の限界として明記すべき事項である。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本論文は新型コロナワクチンの安全性や有害事象の評価を目的としたものではなく、組織移行性を評価する設計であるため、検出や残存の所見をもって有害事象との因果関係を論じることはできない。白血球数の増加が観察されているが、RNA を含むウイルス全粒子ワクチンでしばしば見られる白血球減少傾向とは異なる挙動であり、気になる相違点ではあるものの、現時点で問題とみなす根拠には乏しい。マウスで筋肉、リンパ節、脾臓に約 60 日の残存が示されたことは、将来ヒトで同様の動態が疫学的に観測された場合の実験的裏付けになり得るが、現段階ではヒトの有害事象と結び付ける証拠ではない。特に SAM については、mRNA の自己増幅が継続している可能性と、その量的・時間的プロファイルが安全性評価に関わり得るため、増幅のピークや消失時点に関する踏み込んだ検討が不可欠であるが、本研究ではその点が扱われていない。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

該当なし。

評価文献 2-2

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

症例の接種後日数は全例で提示され、平均約 100 日(最長 245 日)である。スパイクタンパク質は主に、単球(non-classical/intermediate)においてフローサイトメトリー法で陽性として検出され、質量分析法で対応ペプチドも同定されており、「血球内にスパイクタンパク質が存在した」こと自体は技術的に裏付けられている。ただし、スパイクタンパク質のシグナルが測定可能だったのは症例群が 50 例中 12 例と対照群が 10 例のみであり、約 20%の症例しか解析に移行しておらず、総イベント数や絶対細胞数が示されていないため、陽性細胞の実数や負荷量は評価できない。検出されたスパイクタンパク質の配列の変異(ワクチン特異的なプロリン導入など)に関する明確な記載はなく、ワクチン由来配列であるかは本文からは判別不可能である。本研究が示すのは「ワクチンそのものの残存」ではなく「接種後に産生されたスパイクタンパク質が血球内に残在している可能性」であり、mRNA や全長配列の確認、前駆(自己増幅など)のシグナル評価は行われていない。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本研究は、ワクチン接種後に症状を訴える患者群(PCVS)を対象とした症例対照研究に近い設計だが、曝露(スパイクタンパク質検出)とアウトカム(PCVS)を同時点で評価しており、因果の方向性

は特定できない。検出が症状の原因か、症状に伴う所見かは不明である。スパイクタンパク質陽性細胞の割合はおおむね約２％と示されるが、量的意義(絶対数や量)、症状の重症度や持続との用量反応、時間的整合性の検討が不足している。著者ら自身も臨床的意義は未確立と結論しており、現段階では「関連を否定できない」レベルの示唆にとどまる。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

感染既往の除外は「症状歴」および「過去の PCR 陽性歴」で行われたが、無症候性感染を十分に排除できない設計であり、感染由来のスパイクタンパク質の検出を完全には否定できない。解析移行率が低く(約 20%)、理由が「シグナル強度不足」「試料アベイラビリティ不良」とされる一方で、「技術的解析不能」と「スパイクタンパク質陰性」の区別が明確でない。選択バイアスが介在し、陽性率や効果量が過大評価されるリスクがある。症例と対照のリクルート(CCTC 受診者)の期間やフローが不明で、便宜抽出の可能性や未知の交絡が残る。さらに、単球を主要解析対象とした科学的根拠の提示が限定的で、症状(疲労、ブレインフォグ等)との病態生理学的リンクが十分に説明されていない。接種前の基準データが提示されておらず、個体内比較による因果推論を補強できていない。これらを踏まえると、比較対照とバイアス統制の面で限界があり、本研究は予備的知見として位置付けるのが妥当である。

評価文献 2-3

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

胎盤組織でのスパイクタンパク質及び mRNA の検出は、免疫組織化学染色(IHC)と in situ ハイブリダイゼーションの二重手法で実施され、ワクチン接種群では陰性であった。これは、接種部位以外から胎盤へ移行する RNA 量が微量であること、また感染性を有さないため胎盤細胞内で発現に至らない可能性を示唆する。陽性対照である新型コロナウイルス感染症例では、絨毛細胞よりも羊膜腔側の CTM 細胞に強い染色がみられ、通常の SARS-CoV-2 感染でここまで広範な陽性が出る点は意外性がある。また、In situ ハイブリダイゼーションでは陰性だが、一般に PCR の方が高感度なため、PCR を用いれば結果が異なった可能性は残る。現時点の結論は「胎盤で検出されなかった」であり、通過の有無や安全性を肯定や否定するものではない。続報は同一グループから確認できず、情報は限定的。一方、2 例のケーススタディで胎盤、母体、及び臍帯血からワクチン由来スパイクタンパク質および mRNA を検出した報告が存在し、今後の検証課題を示している。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本研究は胎盤での検出可否に焦点を当てた予備的なケースシリーズであり、有害事象の因果関係を評価する設計ではない。著者らも安全性を結論づけておらず、臨床的転帰(出生児の症状や予後)に関する追跡は行われていない。検出陰性の結果は、ワクチン接種に起因する胎盤内でのウイルス様増殖や感染性が示されないことと整合的だが、これのみで胎児・新生児への安全性を担保する根拠にはならない。自然感染時の背景差や動物実験での再現性など、補助的エビデンスの蓄積が必要である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

既存疾患(2 型糖尿病、高血圧など)を有する症例も含まれており、胎盤を提出するという医師の判断が何かしらのバイアスになっている可能性があるが、包含・除外基準自体は比較的明確で、便宜抽出ではなく計画的サンプリングの印象を与える。

評価文献 2-4

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

本件は特殊状況下で観察されたケースレポートであり、in situ ハイブリダイゼーション画像では肝細胞ほぼ全体で発現しているように見える点が提示された。しかし、筋肉内投与の LNP 由来 mRNA が肝臓全体で広範に発現することには強い懐疑が示され、交差反応や非特異的結合の可能性、プローブのハイブリダイゼーション条件(特に Tm)未記載など、手法の信頼性における不足点が指摘された。画像所見の妥当性検証には、PCR によるコピー数の定量、IHC やイメージング質量分析等によるスパイクタンパクの同定、肝実質細胞と非実質細胞の細胞種選択性の明確化が必要とされた。現時点では、画像所見をそのまま受け取ることは難しく、陰性対照が用意されている点は評価できるものの、症例数が限られ実験条件の詳細が不足しているため、慎重な解釈が求められる。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本報告は単一症例の Letter であり、因果関係を評価する設計ではない。コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチンによる直接影響か、自己免疫など他要因によるものかは不明で、臨床でも因果は現時点で明確ではない。先行論文(スパイクタンパク質検出陰性、免疫細胞を網羅的解析)との整合性や差異も未解決で、著者らの主張は事象の提示にとどまる。したがって、本報告は仮説提示と注意喚起としての予備的知見であり、今後の追加検証が必要という位置づけとなる。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

ケースレポートであるため、比較対照群はなく、因果的議論の強固性を欠く。既存感染の否定は可能な範囲で行われたとされるが、情報は限定的で既存感染の完全排除はできない。in situ ハイブリダイゼーションにおける非特異的シグナル発生を左右する温度条件(Tm)の未記載は、測定バイアスの重要な懸念点。

評価文献 2-5

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

本研究はケースシリーズで、脳動脈(血管内皮領域)におけるスパイクタンパク質の発現を報告しているが、ワクチン由来 mRNA と自然感染由来 mRNA を区別できていない点が最大の限界として明記されている。研究としては、長期間経過後でも脳血管内にスパイクタンパク質が存在し得る可能性を示すにとどまり、決定的結論には至っていない。既報では血管内皮細胞陽性は免疫不全例でまれに観察されるとされる一方、本研究の陽性コントロール像には炎症浸潤が乏しい例もあり、真にワクチン由来かの判定は困難。組織が得られている以上、PCR 増幅とシーケンスなどによる由来判定、複数手法での確認が必要とされた。新型コロナワクチン未接種で SARS-CoV-2 感染歴がないとされる症例でも陽性となった例が含まれており、単一染色法のみでは信頼性評価が難しい。検出法の妥当性(染色条件、特異性)と結果の再現性を補強する追試が求められる。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

研究のリサーチクエスチョンは「コロナウイルス(SARS-CoV-2)RNA ワクチン接種後に脳血管にスパイクタンパク質が残存し得るか」であり、示せるのは「脳外科手術を要した一部症例で検出された可能性がある」まで。脳出血などの転帰に対して因果関係は本研究単独では評価不能で、著者らの結論も仮説提示の域を出ない。有害事象との関連は、機序仮説(血管内皮での発現が関与し得る可能性)の提起に留まり、健常者や非出血例での有無や頻度、時間的整合性、用量反応などの検証が不足している。臨床的意義は今後の追跡研究で検

討すべき段階である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

ケースシリーズのため対照群がなく、因果的議論の強固性を欠く。SARS-CoV-2 自然感染由来の可能性を除外できておらず、特に未接種かつ感染歴なしとされた陽性症例の存在は、検出手法の不確実性を示唆する。複数手法による検証、由来同定、適切な陰性及び陽性対照の設定が不可欠である。以上を踏まえ、研究の妥当性評価は慎重を要し、一般化や因果推論には、自然感染の影響を十分に除外した設計(対照群設定、分子同定、標準化条件)による追加研究が必要である。

3. 第三回検討会

検討班による議論を通して、以下通り文献を評価した。

評価文献 3-1

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

局所病変部でスパイクタンパク質が免疫染色により検出された点は貴重だが、使用抗体の交差性が高いこと、広範かつ強い染色像が他文献の血中濃度知見と整合しにくいことから、検出法の特異性に疑義が残る。検出の妥当性の強化には、モノクローナル抗体での再現等、別抗体によるクロスバリデーション、PCR による mRNA 定量や配列確認など、多手法での確認が必要と考えられる。本症例は一次症例報告であり、観察されたスパイクタンパク局在の定量性、由来の特定(ワクチン由来か否か)、及び時間的関係は十分に評価されていない。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

帯状疱疹病変部でスパイクタンパク質が検出されたことは示されたが、発症機序との因果は不明。患者はリウマチ基礎疾患に加え、T 細胞系を抑制する薬剤を使用しており、帯状疱疹再活性化の既知リスクが高い状況であった。SARS-CoV-2 感染や新型コロナワクチン接種後の帯状疱疹報告はあるものの、疫学的手法を用いて因果関係を推察しているわけではない。本報告は「局所での空間的一致」を示すにとどまり、「Associated with」というタイトルから因果や統計的関連を読み取るのは不適切と解される。生物学的妥当性を補強するには、スパイクタンパク質の局在と皮疹発現の時間関係、量反応、免疫学的プロファイル等の追加データが必要である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

ケースレポートで対照群がなく、免疫抑制薬使用という強く影響を与えうる要因が存在する。局所像のみでは帯状疱疹を疑いにくかったが、PCR と免疫染色で VZV 再活性化と判断され症例登録された経緯からも、選択や情報バイアスの影響評価が難しい。スパイクタンパク質検出における測定バイアス(抗体の交差反応、染色条件、特異性コントロールの不十分さ)の可能性があり、mRNA の残存を論じるなら PCR 等による定量と配列同定が不可欠。疫学的には本報告は安全性に関する予備的知見であり、今後、同グループの他症例報告も含めた再現性確認、適切な対照設定と交絡調整を備えた研究により、関連性の有無を検証すべきである。

評価文献 3-2

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

同時測定で N 抗原は陰性、S1/スパイクタンパク質のみが検出されており、接種後の抗原挙動としては整合的。高感度手法で、初回接種後は約 5 日でピーク、14 日で不検出という時間経過も妥当と評価される。2 回目接種後は中和抗体の形成により抗原が捕捉され、血中で検出されにくくなる

説明は合理的。ただし、症例数が少なく、便宜抽出で一般化には限界がある。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

著者らの結論に一致し、スパイクタンパク質の検出を有害事象と直接結びつけることは本研究からはできない。2 回目接種で検出されたのは 1 例のみで、複数回接種後に選択的に検出される傾向も示されていない。臨床転帰や有害事象とのリンク(用量反応や時間的整合性)は未報告であり、現時点では基盤的な抗原動態データとしての意義にとどまる。今後の追跡研究が必要。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

対象は健常者中心の少数例で、便宜抽出により選択バイアスの可能性がある。一般集団や疾患群を代表しているとは言えず、外的妥当性は限定的。感染の影響除外や対照設定の観点でも、より広いコホートや横断研究で健常者・疾患群を併置し、抗体状況を含めた交絡調整を行う設計が望まれる。現段階では予備的データとして解釈するのが適切である。

評価文献 3-3

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

脳や心筋の特定部位においてスパイクタンパク質が免疫染色で検出された点は重要な知見だが、陰性対照不在や、スパイクタンパク質陽性症例における非常に強い染色像の妥当性に疑義が残る。RNA レベルの裏付け(RT-PCR、in situ hybridization)や他臓器での同様所見の有無の確認が求められる。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本症例では脳炎と心筋炎が示唆されたものの、誤嚥性肺炎と全身性動脈硬化が主要死因に強く関与した可能性が高く、スパイクタンパク質の検出と致死転帰の直接因果は評価不能である。血中スパイクタンパク質の同時測定がないため、全身性影響や時間的関係の検討もできない。スパイクタンパク質の検出が病態に寄与し得る可能性は否定できないが、病理学的変化は軽度で、死因との関連は不明確。原疾患(パーキンソン病)由来の慢性炎症が関与した可能性もあり、因果仮説はあくまで予備的である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

ケースレポートで対照群がなく、陰性コントロール未設定、交差反応や非特異的染色の評価が不十分で測定バイアスの懸念が大きい。臓器選択的な染色の解釈にも選択や情報バイアスの余地がある。SARS-CoV-2 自然感染や基礎疾患(パーキンソン病)、全身状態の影響を十分に除外できておらず、交絡の統制も不十分である。妥当性評価には、由来同定(配列確認)、多臓器・多手法での検証、適切な陰性/陽性対照、比較群を備えた設計が必要である。

評価文献 3-4

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

心筋生検という稀少な材料でスパイクタンパク質が免疫染色で検出された点は貴重だが、陰性コントロール不在、抗体特異性の裏付け不足、びまん性に強い染色像の妥当性など、測定の信頼性に大きな不確実性が残る。また、心筋生検において限局した病変が採取できることはまれである。心筋で検出されるなら血中や他臓器でも検出され得るはずという生物学的整合性の検証も未了である。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本症例は心筋炎の病理所見とスパイクタンパク

質の検出を報告し、心筋でのスパイクタンパク質の検出が病態に寄与した可能性は否定できないが、血中スパイクタンパク質の測定や時間的整合性のデータがなく、因果仮説は予備的段階にとどまる。症例の蓄積と機序検証が必要である。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

ケースレポートで対照群がなく、陰性・陽性コントロールの欠如、抗体の特異性評価不足により測定バイアスの懸念が大きい。生検は局在病変を捉えにくく、選択や情報バイアスの影響も否定できない。また、SARS-CoV-2 自然感染や基礎疾患・既往歴の影響(例：乳がん既往、心血管系背景が不明)も十分に除外できていない。妥当性の向上には、適切な対照設定、由来同定を含む多手法検証、抗体のバリデーション、他臓器・血中での一貫性確認が求められる。

評価文献 3-5

・スパイクタンパク質やそれをコードする mRNA の検出及び残存の妥当性

胎盤・臍帯血で新型コロナワクチン由来とされる mRNA が検出された点は重要だが、症例は出産直前の接種という例外的条件で、ショートレポートながら倫理審査や詳細プロトコルの記載が乏しい。新生児影響の記述も欠如しており、臨床的含意は不明。in situ hybridization やデジタル PCR で検出されたとするが、プライマー/プローブ配列が非開示で、ウイルス RNA との非交差性の設計根拠が不透明。UTR 標的の可能性はあるものの、2 箇所での特異的検出の技術妥当性に疑義が残る。同領域での他研究(多数の胎盤検体で陰性)と結果が相反しており、手法差や測定誤差の関与が示唆される。胎盤全体で広範に検出される像の生物学的整合性(集積/局在、細胞内取り込みか付着か)も未解明。

・著者らが懸念や想定する検出や残存結果と有害事象との関連性

本報告は mRNA 検出を示すのみで、新生児の臨床所見、免疫応答、及び機能的影響に関する情報がほぼなく、安全性リスクや有害事象との関連は評価不能。著者自身も臨床的影響は不明と記している。先行知見ではスパイクタンパク質の血中動態は初回接種後に短期的ピークを示す報告が多く、本報告の 2 回目接種後における mRNA 検出との時間的整合性は不明確で、因果的含意を導く根拠にはならない。

・以上における感染症等のバイアスの除去や比較対照群の妥当性

ケースシリーズ(2 例)で対照がなく、選択バイアス(出産直前接種)と情報バイアス(配列非開示、手法詳細不足)の懸念が大きい。陰性及び陽性コントロール設定や他臓器や全身分布の比較も不十分。SARS-CoV-2 感染由来の残存 RNA の影響除外は設計上不透明で、プローブ設計の非交差性が検証されていないため交絡の余地が残る。異なる結果を示す多数検体研究との比較対照の観点でも、手法の標準化と再現性確認が必須。

D．結論

本研究では、分析的な信頼性が一定以上確保された文献 13 報を対象に、関連する様々な分野の専門家を招聘し検討班を構成することで、評価対象論文の多角的な視点からの評価・検証を行い、現時点で科学的に妥当な情報を整理した。検討した論文の分析法自体は一定程度信頼性が担保できていることは確認できたものの、ケースシリーズのように症例数が少ないものや、ワクチン未接種症例でスパイクタンパク質が検出されてしまうような、検出結果の選択性や特異性が十分でないもの、がほとんどであり、現時点で直接的な安全性上の問題を示す文献は存在しなかった。一方で、有害事象との関連性について可能性は否定できず、今後は明確な判断が下せるよう、検出感度や選択性や特異性の向上等、より高い信頼性を有する分析

法によって、報告されてきた各症例が再評価されることが必要であると考えられた。

Ｅ．研究発表
該当なし

Ｆ．知的財産権の出願・登録状況
該当なし

G. 引用文献

1. Ioannidis JPA, Pezzullo AM, Cristiano A, Boccia S: Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by COVID-19 Vaccination During 2020-2024. JAMA Health Forum, 6, e252223 (2025).
2. National Academies of Sciences Engineering, and Medicine. Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration. (Rosenberg D, Kumova OK, Stratton K, Bass AR ed.)^eds.), Washington (DC), (2024).
3. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR: Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis, 74, 715-718 (2022).
4. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR: Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation, 147, 867-876 (2023).
5. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M: Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines, 10, (2022).

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

令和８年３月３０日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

２．研究課題名　新型コロナワクチンの安全性に係る研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医薬安全科学部・第二室長

（氏名・フリガナ）齊藤公亮・サイトウコウスケ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８年３月３０日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

２．研究課題名　新型コロナワクチンの安全性に係る研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医薬安全科学部・主任研究官

（氏名・フリガナ）橋本　晨（孫雨晨)・ハシモト　アキ（ソンウシン）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □(無の場合はその理由:　　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □(無の場合は委託先機関:　　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □(無の場合はその理由:　　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑(有の場合はその内容：　　)

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和８年３月３０日

厚生労働大臣　殿

機関名　国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長　職　名　所長

氏　名　齋藤　嘉朗

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

２．研究課題名　新型コロナワクチンの安全性に係る研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医薬安全科学部・主任研究官

（氏名・フリガナ）薄田健史・ススキダタケシ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□　■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□　■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。