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

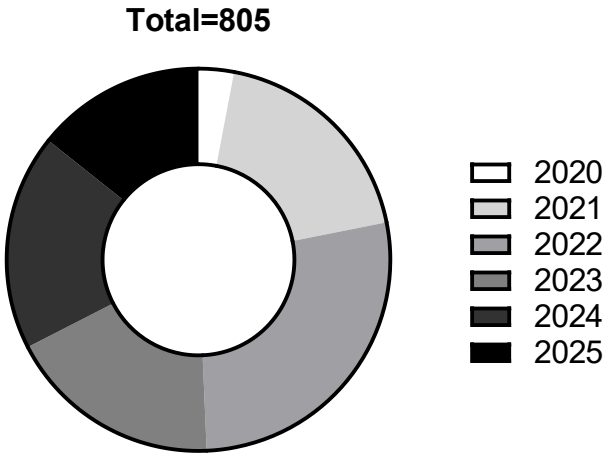



図１．スパイクタンパク質の安全性に関する文献の報告年

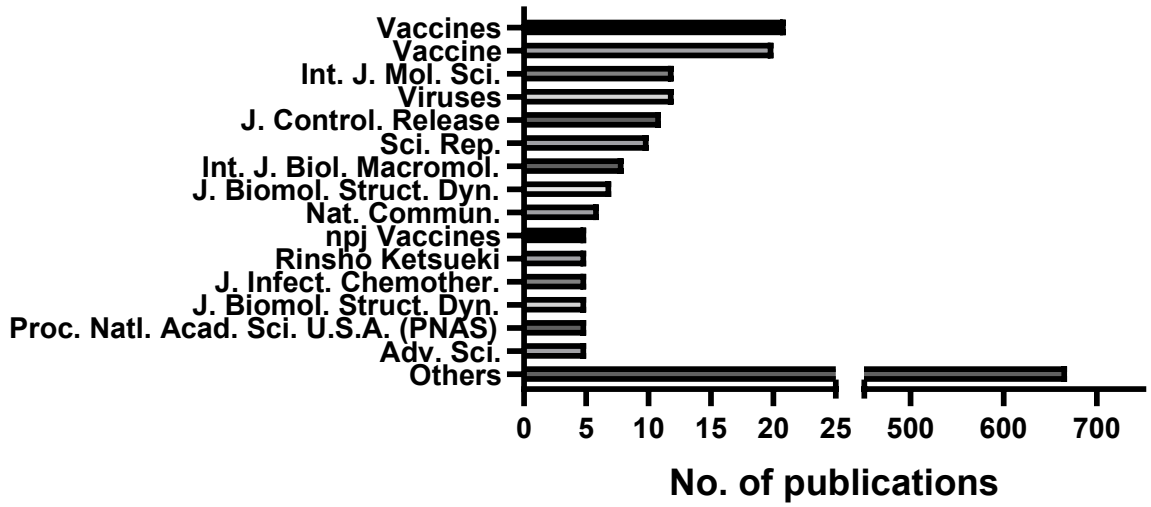



図 2. スパイクタンパク質の安全性に関する文献の報告雑誌

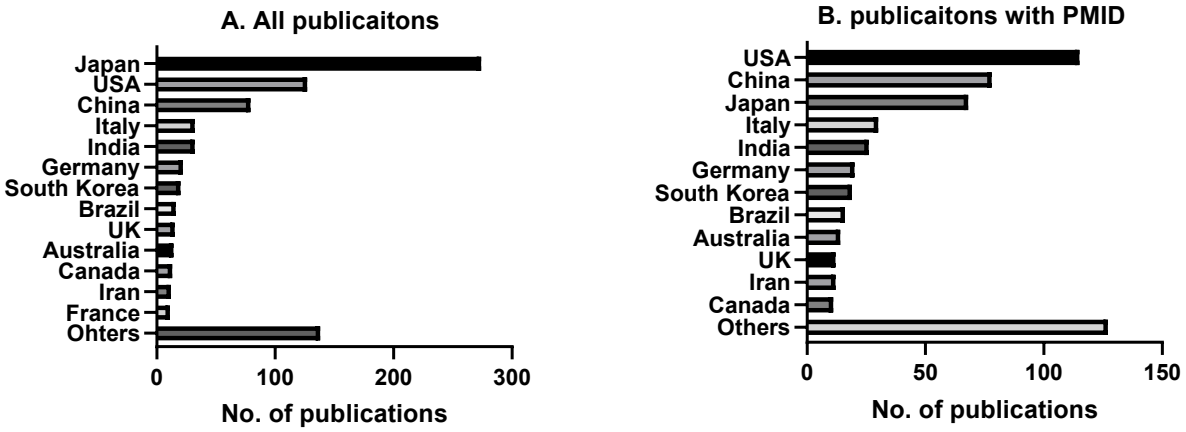



図 3. スパイクタンパク質の安全性に関する文献の報告国

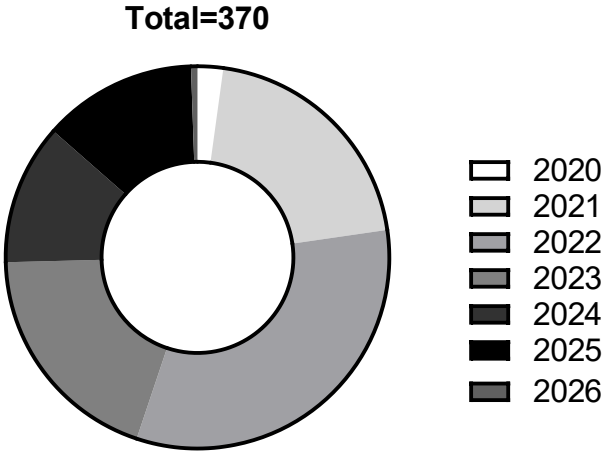



図 4. ワクチン被接種者におけるスパイクタンパク質検出に関する文献の報告年

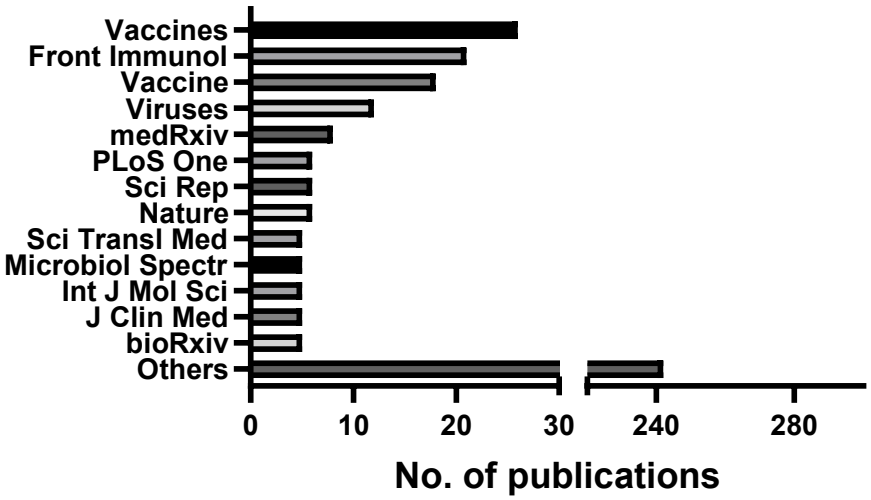



図 5. ワクチン被接種者におけるスパイクタンパク質検出に関する文献の報告雑誌

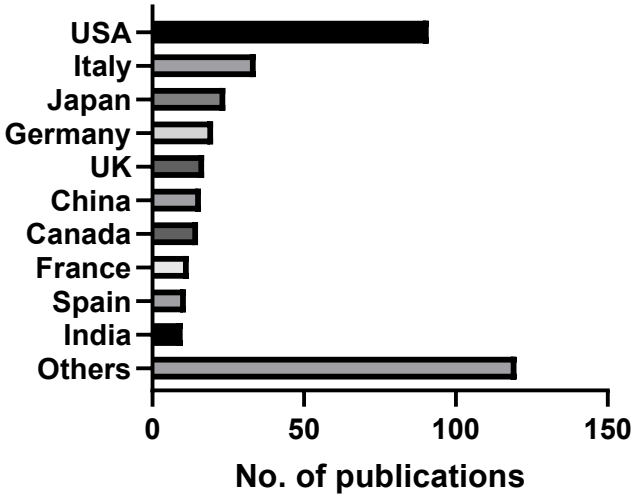



図 6. ワクチン被接種者におけるスパイクタンパク質検出に関する文献の報告国

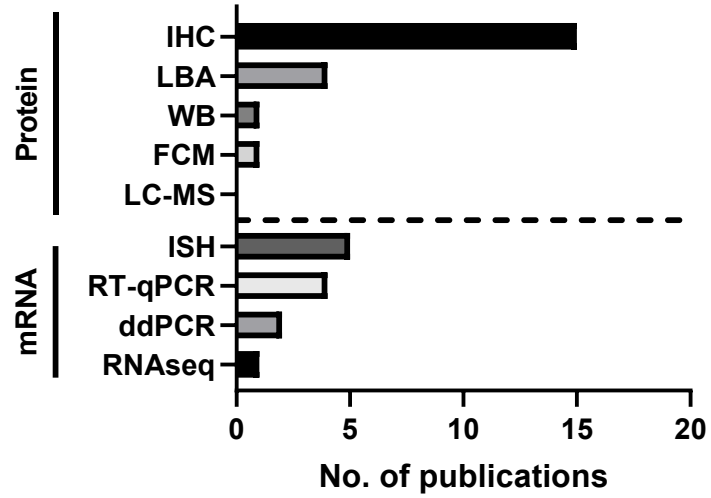



図 7. 収集したスパイクタンパク質及びその由来となる mRNA を検出している文献における分析法の内訳