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

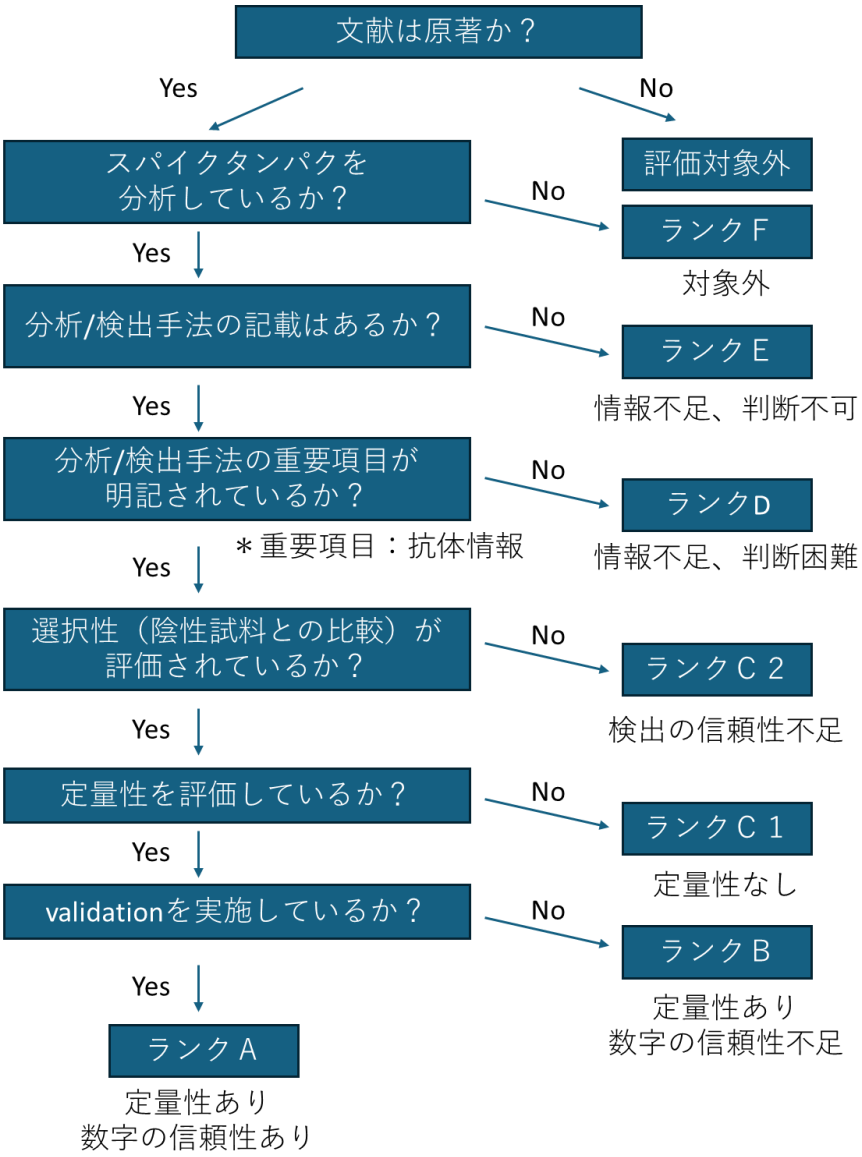


図1. スクリーニングフローチャート

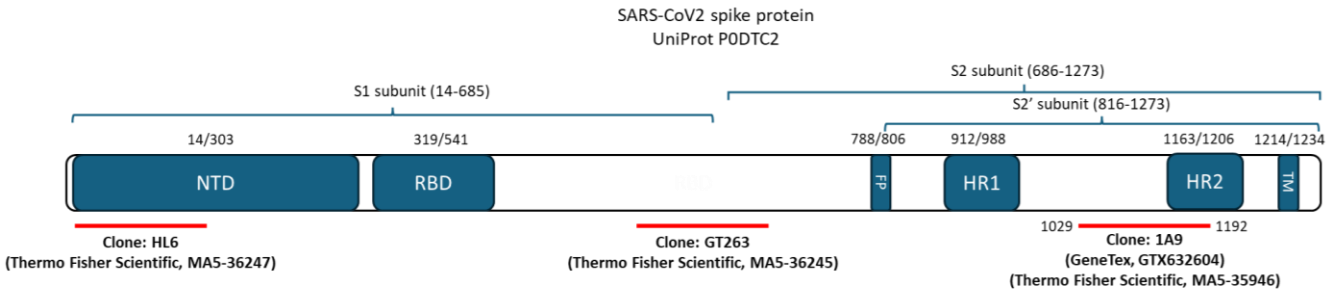


図2. スパイクタンパク質の検出部位の概図