

トピックス

「mRNAワクチンは安全か？」

Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes, and MicroRNAs

SARS-CoV-2 mRNAワクチン接種による自然免疫抑制：G-四重鎖、エキソソーム、miRNAの役割
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869152200206X>

Abstract

mRNA SARS-CoV-2ワクチンは、Covid-19の公衆衛生上の危機に対応して市場に投入された。感染症におけるmRNAワクチンの利用は前例がない。ワクチンを細胞防御から隠し、できるだけ長時間、高生産を維持するためにmRNAワクチンは改変されている。そのためワクチンに対する免疫応答は、SARS-CoV-2に対する免疫応答とは大きく異なる。本論文では、ワクチン接種が人間の健康に様々な悪影響を与えるI型インターフェロン（以下、IFN）のシグナル伝達への重大な障害を誘発しうることを紹介する。ワクチンナノ粒子を取り込んだ免疫細胞は、離れた部位の受容細胞（エキソソームを受け入れる遠隔部位の細胞）でシグナル伝達応答を誘導する重要なmicro RNAとともに、スパイクタンパク質を含む多数のエキソソームを血中に放出する。また、コロナワクチンはタンパク質合成の調節制御と癌監視における潜在的かつ重大な障害があることを示す。これらの障害は、神経変性疾患、心筋炎、免疫性血小板減少症、ベル麻痺、肝疾患、適応免疫の障害、DNA 損傷応答の障害、および腫瘍形成との潜在的因果関係を持つ。仮説を裏付けるVAERSデータベースからのエビデンスをもとに、mRNAワクチンの包括的なリスク／ベネフィットを評価するならば、mRNAワクチンが公衆衛生上、有用であることに疑問を呈せざるを得ない。

1. Introduction

mRNAワクチンの接種は、非病原性物質を利用して自然感染の免疫応答を模倣し、それによって病原体にさらされた場合に免疫を付与する試みだ。この目標は、従来、主にウイルスそのものを用いたワクチンと弱毒化ウイルスワクチンの両方を使用して追求されてきた。「サブユニットワクチン」と呼ばれるウイルスの断片またはそのタンパク質産物の使用は、より技術的困難があった¹⁾。いずれにせよ、ワクチン接種キャンペーンの展開の背後にある暗黙の前提は、ワクチンが「良性の感染」の影響を与え、将来の曝露に対して免疫システムを活性化すると同時に、実際の感染の健康への影響を回避することだ。

COVID-19に関連するこれに関する文献の多くは、mRNAベースのワクチン接種に対する免疫応答が自然感染と同様であることを示唆している。予備的な研究では「自然感染と比較してBNT162b2ワクチン（PfizerのmRNAワクチン）の免疫原性が高い」こともわかっている。著者らは、量的な違いはあるものの、多くの質的な類似性があることを見出した²⁾。Jhaveriは、mRNAワクチンがウイルス感染と同じように働くことを示している³⁾。米国疾病管理予防センター（CDC）は、メモリーB細胞の産生に加えて、以前の感染とワクチン接種によって生成された抗体力価に基づいて、ワクチン接種に対する免疫応答は自然免疫に対する応答と類似していると主張している⁴⁾。ワクチン接種と自然感染に対する体液性免疫応答のこの類似性は、ワクチン接種後の感染リスクの低下を示す試験データと観察データの両方と相まって、大規模なワクチン接種キャンペーンを正当化している。

本論文は、mRNAに関する現時点での文献と、ヒト細胞内の分子生物学に対するその影響をまとめたものだ。我々はこの新しいフェーズを迎えたmRNAテクノロジーに関して、様々な意見があることを承知している。

我々がこれから議論する多くの基礎的な研究より先に、この新しい技術が広く展開されることを考えると、この分野で急速な発展を遂げている前臨床分子研究に関連する幅広い知見を提供することは重要だと考える。

この論文では、mRNAワクチン接種が、感染によって誘発されるものとは異なるだけでなく、いくつかの点で短期および長期の免疫能力と正常な細胞機能と競合するとの報告を紹介する。これらのワクチン接種は、癌の監視、感染制御、および細胞の恒常性に関連する重要な経路を下方制御することが示されている。mRNAワクチンは、高度に改変された遺伝物質を体内に導入することになる。ある研究はCOVID-19に対するmRNAワクチンに対する免疫応答と比較して、SARS-CoV-2の感染に対する免疫応答の特徴の顕著な違いを明らかにした⁵⁾。末梢樹状細胞の遺伝子発現差解析により、COVID-19患者ではI型およびII型IFNの劇的な上方制御が見られるが、ワクチン接種者では見られなかった。彼らが行った注目すべき観察の1つは、COVID-19患者の循環造血幹細胞および前駆細胞（HSPC）の広がりが見られたことだが、ワクチン接種後には顕著な広がりは見られなかった。COVID-19患者で観察された循環形質芽細胞の顕著な広がりも、ワクチン接種者では見られなかった。これらの結果はすべて、抗COVID-19 mRNAワクチンがI型IFNシグナル伝達を積極的に抑制するという考えと一致している。この論文では、ワクチン接種によって誘発されるI型IFN抑制と、これが関連するシグナル伝達カスケードに及ぼす無数の下流の影響に、広く焦点を当てている。

長期の前臨床およびI相安全性試験がII相試験と組み合わせられたため、II相およびIII相試験が組み合わせられた⁶⁾。それらの試験は早期に中止され、プラセボ群の接種が始まったため、私たちは医薬品監視システムと公開される安全性情報のレポートに注目している。そうすることで、その証拠は励みになるものではないことがわかる。現在使用されているmRNAワクチン接種に対する生物学的反応は、明らかに自然感染とは異なる。本論文では、これらの違いを説明し、mRNAワクチン接種によって開始されると予想される免疫学および病理学的プロセスについて説明し、これらの根底にある生物学的効果と、既知あるいは今後起こりうる病態とを結び付けてみたい。ブースターワクチン接種を大規模に実施すると、これらの問題が露見する可能性があるからだ。

Pfizer/BioNTechとModernaによって製造されたmRNAワクチンは、COVID-19によるパンデミック抑制に重要であり、世界中の国々は、大規模なワクチン接種プログラムを積極的に推進している。ワクチン接種によって、パンデミックを抑え込み、正常な生活を取り戻すことを期待している。その反面、これらの接種が予期せぬ害を及ぼす可能性、特にそのような害が重篤な疾患からの保護で得られる利益を上回る可能性を考慮することには消極的だ。ワクチンによって誘導された抗体は、2回目の接種後わずか3~10週間で減衰することが現在明らかになっており⁷⁾、人々は定期的に追加接種を受けることが推奨されている。しかし様々な変異株は、これらのワクチンに対する耐性を有することが明らかになっている⁸⁾。また、Delta株や現在のOmicron株などの急速に出現している変異体が、スパイクタンパク質の変異を通じて、ワクチンによって誘導される抗体に対する耐性を有していることも明らかになった⁹⁾。しかし2021年9月初旬に米国の68か国と2,947の郡でワクチン接種率とCOVID-19感染率を比較した研究によると、両者の間に相関関係は見られず、蔓延を防げないことが示唆された¹⁰⁾。現在、mRNAワクチンは蔓延防止ではなく、重症化予防に重要だと言われているが、イスラエルの病院でのアウトブレイクで完全にワクチン接種を受けた5人の入院患者の死亡につながったように、この側面さえ疑問視され始めている¹¹⁾。同様に、Broshら¹²⁾は、イスラエルの17の病院のうち、完全に予防接種を受けた患者の34/152（22%）がCOVID-19で死亡したと報告した。

ワクチンが感染症の蔓延を制御するのにほとんど役立たず、その有効性が時間の経過とともに弱まるとのエビデンスが増えているため、ワクチンがもたらす弊害の程度を評価することがさらに不可欠になっている。

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の修飾されたmRNAワクチンが生物学的影響を与えることは疑いの余地がない。ここでは、これらの影響を自然感染と区別し、それらのユニークな生物学的影響をワクチン接種に関連する病状に結び付けるメカニズムの枠組みを確立しようとしている。私たちは、mRNAワクチン接種によって引き起こされる生物学的効果と有害な結果との間の因果関係が、大多数の症例でまだ確立されていないことを認識している。

2. Interferons: an overview with attention to cancer surveillance

2. インターフェロン：癌サーベイランスに注目した概要

1957年に発見されたIFNは、現在、免疫調節タンパク質の非常に大きなファミリーを構成し、各IFNが相互作用する受容体に基づいてI、II、およびIII型と呼ばれる3つのタイプに分けられる。I型IFNにはIFN- α とIFN- β が含まれ、このタイプが最も多様である¹³⁾。I型IFNは複数のストレスに対する免疫応答において大きな役割を果たす。それらは、ウイルス感染、固形腫瘍、骨髄増殖性疾患、造血器腫瘍、多発性硬化症などの自己免疫疾患など、様々な疾患や病態の治療選択肢として臨床的治療において大きな意義を持つ¹⁴⁾。IFN群は非常に複雑で多面的な役割を果たし、IFN調節因子ファミリー（以下、IRF）の活動を通じて調整される¹⁵⁾。IRF9は、抗ウイルス免疫、抗腫瘍免疫、および遺伝子調節に最も直接的に関与する¹⁶⁾、¹⁷⁾、¹⁸⁾。これには形質細胞様樹状細胞（以下、pDC）が密接に関係している。pDCは血液中を循環するが、ウイルス感染時に末梢リンパ器官に移動する稀なタイプの免疫細胞だ。それらは、I型IFNの産生を急激に上方制御することにより、ウイルス感染に反応する。リンパ節で放出されたIFN- α は、B細胞の形質芽細胞への分化を誘導する。続いて、インターロイキン-6（以下、IL-6）は形質芽細胞を誘導して、抗体を分泌する形質細胞に進化させる¹⁹⁾。従って、IFNはウイルス増殖の制御と抗体産生の誘導の両方において重要な役割を果たす。抗ウイルス免疫と抗癌免疫の両方の中心であるIFN- α は、マクロファージやリンパ球がウイルスや細菌の感染にさらされたり、腫瘍細胞に遭遇したりすると産生される²⁰⁾。その強力な抗ウイルス効果は、C型肝炎ウイルス合併症、サイトメガロウイルス感染症、慢性活動性エボラウイルス感染症、ヘルペスウイルス感染に伴う炎症性腸疾患などの治療で知られている。

I型IFNシグナル伝達の障害は、多くの疾患リスク、特に癌に関連している。I型IFNシグナル伝達は、p53、腫瘍抑制遺伝子、および様々なサイクリンの上方制御を部分的に介入して細胞周期を停止させることにより、ウイルスと癌細胞の両方の増殖を抑制する²¹⁾。IFN- α はまた、腫瘍細胞による主要組織適合性（以下、MHC）クラス1抗原の提示を誘導し、癌監視システムによってそれらの被認識性を向上させる²²⁾。IFN- α の発現によって開始される抗癌効果の範囲は驚くべきものであり、直接的および間接的なメカニズムの両方を介して発揮される。直接的な効果には、細胞周期の停止、細胞分化の誘導、アポトーシスの開始、ナチュラルキラーおよびCD8⁺ T細胞の活性化などが含まれる²³⁾。間接的な抗癌効果は、主にヤヌスキナーゼ（Janus Kinase）シグナルトランスデューサーおよび転写活性化因子（JAK/STAT）経路の遺伝子転写活性化を通じて行われる。細胞表面上のIFN- α 結合は、チロシンキナーゼであるJAKを活性化し、STAT1とSTAT2をリン酸化する²⁴⁾。これらのSTATはリン酸化されるとIRF9と複合体を形成する。これは、癌遺伝子の調節やその他の細胞機能において幅広い役割を果たすIRFファミリーの1つである²⁵⁾。IFN刺激遺伝子因子3（以下、ISGF3）と名付けられたこの複合体は、細胞核に移動して少なくとも150の遺伝子の発現を増強する²³⁾。IRF9はIFN- α の分化抑制効果の役割を果たすIRFファミリーの主要なメンバーと見なされており、TNF関連アポトーシス誘導リガンド（以下、TRAIL）レセプター1、2（以下、TRAIL-R1/2）²⁶⁾に

結合することによってその効果を発揮する。IRF7は、ウイルス感染への初期反応に関与するタンパク質のIRFファミリーのもう1つの重要なメンバーである。通常は少量しか発現しないが、ISGF3によって強く誘導される。IRF7はまた、免疫応答をさらに活性化するために、セリンのリン酸化と核移行を受ける。IRF7の半減期は非常に短いため、おそらくIFNの過剰発現を避けるために、その遺伝子誘導プロセスは一時的なものとなっている²⁷⁾。

一旦TRAILがIRF9に結合すると、Death Receptor 4 (以下、DR4) やDR5のリガンドとして働くことができるようになり、カスパーゼ8やカスパーゼ3の産生を含むカスケードを起動し、最終的にアポトーシスを誘導する²⁸⁾。IFN- α またはIRF9のいずれかの抑制と、その結果生じるTRAIL-Rへの結合の失敗によるこの経路の調節不全は、いくつかの血液悪性腫瘍と関連しており²⁹⁾、動物モデルにおいて黒色腫、結腸直腸癌、およびリンパ腫で転移の可能性を高めることが示されている。

IFN- α は造血細胞の癌抑制の調整を行うことが知られている³⁰⁾。特にI型IFNとIRF7およびIRF9との間の非常に複雑な相互作用を介して、多くの抗増殖効果が実行される。IRF9も、癌の監視と予防において中心的な役割を果たしている。IRF9は、IL-6が前立腺癌細胞に対するIFN- α の抗増殖効果を増強するメディエーターであることが知られている³¹⁾。IRF9が急性骨髄性白血病細胞の増殖とアポトーシスの回避の重要な負の調節因子であることもわかっている³²⁾。それは、少なくとも部分的に、マスター調節タンパク質p53のアセチル化を通じて行われる。

IFN- α は、広範囲に癌の抑制を開始し、制御する。DunnらはIFN- α が、癌の免疫修飾に重要な役割を果たし、その作用部位はIFN- α 結合を通じた腫瘍調査のために”プログラムされた”造血細胞であることを明らかにした。それらはI型IFNとIRF7、IRF9間の極めて複雑な相互作用を通じて、分化抑制作用を現出する。これらは、多くの癌の腫瘍増殖や転移を促進するとする多くの研究に裏付けされている。

例えば、Bidwellら³³⁾は、800人を超える乳癌患者のうち、IRF7制御遺伝子の発現が高い患者は骨転移が有意に少ないことを発見し、これらのIRF7関連遺伝子特徴の評価を、リスクが最も高い患者を予測する方法として提案している。IRF7発現を標的とするマイクロRNA (以下、miRNA) の使用は、*in vitro*で乳癌細胞の増殖と浸潤を促進することも示されている³⁴⁾。Zhaoら³⁵⁾は、前立腺癌のマウスモデルにおける骨転移に関連するIRF7の同様の役割を発見した。IRF7発現の背後にある抗癌メカニズムに関して、Solisら³⁶⁾が、IRF7が複数の遺伝子の転写と、TRAIL、IL-15、ISG-56、CD80などの下流のタンパク質産物の翻訳を誘導することを発見した。

IRF9も、癌の監視と予防において中心的な役割を果たしている。Erbら³⁷⁾は、IRF9はIL-6が前立腺癌細胞に対するIFN- α の抗増殖効果を増強するメディエーターであることを示した。Tianら³⁸⁾は、IRF9が急性骨髄性白血病細胞の増殖とアポトーシスの回避の重要な負の調節因子であることを発見した。それは、少なくとも部分的に、マスター調節タンパク質p53のアセチル化を通じて行われる。

IFN- α とIRF9の両方が、完全に機能するBRCA2遺伝子の癌予防特性にとって必要である。Mittal and Chaudhuriは、BRCA2発現がIFN- α 産生の増加につながり、前述のIRF9、STAT1、およびSTAT2の複合体をもたらすシグナル伝達経路であることを示した³⁹⁾。BRCA1とIFN- γ の組み合わせがI型IFNを促進し、それに続くIRF7、STAT1、およびSTAT2の産生を促進することが明らかになった⁴⁰⁾。非常に重要な癌調節遺伝子BRCA1およびBRCA2は、それぞれIRF7およびIRF9に依存して、その保護効果を発揮する。IRF7またはIRF9のいずれかの欠乏が重度のCOVID-19疾患のリスクを大幅に高める⁴¹⁾。I型IFNがCOVID-19疾患に対する防御免疫において非常に重要な役割を果たしていることも注目される。

以下で、より詳細に説明するように、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質は宿主細胞のエキソソーム産生を変える。スパイクタンパク質の遺伝子を細胞に遺伝子導入し、その後SARS-CoV-2スパイクタンパク質を産生すると、IRF9産生を抑制するmiRNAを含むエキソソームを細胞が生成する一方で、一連の炎症誘発性遺伝子転写物を活性化する⁴²⁾。コロナワクチンは、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質の大量かつ継続的な産生を誘導するように特別に設計されているため、その影響は不吉だ。上記のように、IRF9の阻害は、TRAILとそのすべての調節および下流のアポトーシス誘導効果を抑制する。エキソソームmiRNAを介したIRF9抑制は、BRCA2遺伝子活性の癌保護効果を損なうことも予想される。BRCA2関連の癌には、女性の乳癌、卵管癌、卵巣癌、男性の前立腺癌および乳癌、小児の急性骨髄性白血病などが含まれる⁴³⁾。

ワクチン接種は、IRF7とSTAT2の両方を抑制することも実証されている⁴⁴⁾。このことはBRCA1の癌保護効果を妨げることを予想させる。BRCA1活性の障害に関連する癌には、女性の乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌および乳癌、膵臓癌が含まれる⁴⁵⁾。

BRCA1発現の低下は、癌と神経変性の両方に関連しており、乳癌感受性遺伝子として知られている。BRCA1は、SIRT1の活性化とその後のアンドロゲン受容体の抑制を通じて、乳癌細胞の増殖を阻害する⁴⁶⁾。BRCA1の発現低下により、アルツハイマー病患者の脳でBRCA1レベルの低下も見られた⁴⁷⁾。さらに、マウスの歯状回で神経細胞BRCA1をノックダウンする実験では、神経細胞の収縮やシナプス可塑性、学習、記憶の障害とともに、DNA二重鎖切断が増加することが示された。

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫と呼ばれる稀な形態のリンパ腫と診断された患者に関する最近の症例研究で詳述された分析は、BNT162b2 mRNAブースター接種後にリンパ腫性病変が予想外に急速に進行するという強力な証拠を提供した⁴⁸⁾。ワクチンブースターの直前と21日後に実施された代謝亢進病変の詳細な測定基準の比較では、ワクチン接種後に5倍の増加が明らかになり、ブースター後のテストでは、右脇の下の活動レベルが左と比べて2倍高いことが明らかになった。ワクチンは右側に注射されていた。この点に関して、リンパ系悪性腫瘍がTRAIL-R1の抑制と関連していることは指摘する価値がある⁴⁹⁾。

癌予防のために最適に機能するBRCA1/2の重要性が広く認識されていること、および追加の癌監視のためのTRAILシグナル伝達経路の中心的役割、ワクチン接種によるIRF7およびIRF9の抑制、およびその後のSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質産生を考えると、SARS-CoV-2 mRNA遺伝子ワクチンを接種された集団における長期的な癌制御が非常に懸念される。

3. Considerations in the design of mRNA vaccines

3. mRNAワクチンの設計に関する考察

過去30年間、効果的で安全な核酸治療ツールの開発を目的としたmRNA技術プラットフォームは、コード化された産物の不安定性、圧倒的な先天性免疫原性、および送達方法に関する深刻な障害を克服したと言われている⁵⁰⁾。遺伝子ワクチン接種ツールとしてのmRNA使用の主要な成功事例の1つは、癌に対する強力な免疫の導入に関するものだ⁵¹⁾。さらに、Fabry病のような稀な遺伝的代謝障害の場合に様々な種類のタンパク質を回復または置換するmRNAの可能性は、他の薬物療法が成功することが証明されていない場合に、大きな潜在的な治療選択肢を提供している⁵²⁾。しかし、mRNAを感染症に対する遺伝子ワクチンとして使用する場合、予備的な安全性調査は、一般集団で世界的に使用するにはまだ不十分であると思われる⁵³⁾、⁵⁴⁾。

SARS-CoV-1でよく知られているように⁵⁵⁾、抗体応答が必須の免疫原性を提供する可能性のある他のSARS-CoV-2タンパク質上の必須エピトープがあるが、SARS-CoV-2 mRNAワクチン

は、スパイク糖タンパク質に対してのみ強力な抗体応答を誘導できるワクチンとして開発された。このような抗体、特に鼻咽頭のIgAは、侵入するウイルスが宿主細胞に侵入する前に迅速に排除し、病気の進行を早期に阻止するはずだ。Kaczmarekら⁵⁶⁾は以下のように簡潔に述べている。「ワクチン接種の背後にある理論的根拠は、ワクチン接種を受けたすべての人にSARS-CoV-2ウイルスに対する保護を提供することだ。この保護は、免疫系を刺激してウイルスに対する抗体を産生させ、記憶を保持し、ウイルスと戦う能力を長期間保持するリンパ球を発達させることによって達成される。」。ただし、ワクチン接種は非経口で行われるため、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質に対して生成される主要な抗体クラスはIgGであり、IgAではない⁵⁷⁾。

ワクチンは一般に、ワクチン接種直後に免疫細胞を注射部位に移動させるために、アルミニウムやスクアレンなどのアジュバントを用いる。mRNAワクチン開発の歴史において、当初はmRNA自体がそれ自体のアジュバントとして機能できることが期待されていた。これは、ヒト細胞がウイルスRNAを異物として認識し、TLR3、TLR7、TLR8などのトール様受容体を介してI型IFNの上方制御を引き起こすため⁵⁸⁾。

しかし、時間が経つにつれて、このアプローチには問題があることが明らかになった。この方法は、激しい反応がインフルエンザのような症状を引き起こす可能性があることと、IFN- α がカスケード応答を開始して、mRNAが免疫応答を誘導する十分な量のSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質を産生する前に分解する可能性があるため⁷⁴⁾。突破口となったのは、スパイクタンパク質をコードするmRNAを特定の方法で変更できることが実験的に発見された時だった。これにより、本質的にヒト細胞がそれを無害なヒトRNAとして認識できるようになる。Karikoら⁵⁹⁾は、一連の*in vitro*実験を通じて、すべてのウリジンをシュードウリジンで置き換えるようなmRNAへの単純な修飾が、外因性mRNAに対する自然免疫活性化を劇的に減少させる可能性があることを示した。Andriesら⁶⁰⁾は後に、ウリジンの代替としての1-メチルシュードウリジンがシュードウリジンよりもさらに効果的であり、mRNAに対するTLR応答を本質的に無効にし、血液由来の樹状細胞の活性化を防ぐことができることを発見した。この変更は、市販されている両方のmRNAワクチンに適用されている⁶¹⁾。

むしろ予言的に、ForniとMantovaniによる広範なレビュー⁶²⁾は、mRNA SARS-CoV-2ワクチン接種による自然免疫の発達について深刻な問題を提起した。著者が宣言したように「開発期間が短く、採用された技術が斬新であるため、これらのワクチンは、今後時間の経過とともに明らかになるであろう、いくつかの未解決の問題を抱えて配備された。」その後、著者らは、BIOVACSAFEコンソーシアム プロトコルの下で自然免疫メカニズムの早期活性化と潜在的な反応原性を評価するために、長いペントラキシン PTX3などの特定の分子を代表的な体液性免疫マーカーとして含めることを推奨した⁶²⁾。ただし、私たちの知る限りでは、これらの安全プロトコルは、SARS-CoV-2 mRNA遺伝子ワクチンによる誘導自然免疫の評価には含まれていない⁶³⁾。

この点で、SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNAワクチンの場合、強いインターフェロン応答が観察される自然なSARS-CoV-2感染によって誘導される免疫応答とは異なり、BNT162b2 mRNAワクチンを接種した人は、強い適応免疫反応を示した。つまり、IFNを介した経路を迂回する免疫応答の代替経路⁶³⁾。さらに、その後のSARS-CoV-2スパイクタンパク質の変異により、BNT162b2 mRNAワクチンによって誘導される中和抗体は、SARS-CoV-2変異体のみによって付与されるものと比較して大幅に失われる⁶⁴⁾。その点で、ワクチン開発者は次のように認めている：「ワクチンRNAは、1-メチルシュードウリジンを組み込むことで修飾される。これにより、自然免疫の感知が抑制され、*in vivo*でのmRNAの翻訳が増加する。⁶³⁾、⁶⁵⁾」。SARS-CoV-2の複数の変異を念頭に置くと、例えばブラジルでの発生のように⁶⁶⁾、SARS-CoV-2変異体の拡散を防ぐ効果的な免疫応答には、必然的に堅牢なウイルスが含まなければならない。自然免疫系の一部としてのIFN-I応答には、機能的なNF- κ B応答の関与も必要である。残念な

から、スパイク糖タンパク質の過剰発現はNF- κ B経路の応答を解体し、さらにスパイクタンパク質をコードするmRNAによって増強される可能性がある⁶⁷⁾、⁶⁸⁾。

mRNAワクチンの設計を成功させるには、RNAデポリメラーゼによる分解からRNAを保護できる、慎重に構築された粒子にmRNAをカプセル化する必要がある。コレステロールとリン脂質と、高度に修飾されたポリエチレングリコールの脂質骨格と複合された修飾mRNAを含む脂質ナノ粒子として作られたmRNAワクチンは、エンドソームからの早期放出を促進し、分解からさらに保護する⁶⁹⁾。宿主細胞の既存の生物学的機構は、脂質粒子のエンドソーム取り込みを通じて、mRNAからのタンパク質の自然な生成を促進するために採用されている⁶⁹⁾。免疫細胞を接種部位に引き寄せ、エンドソーム脱出を促進するためのアジュバントとして働くことが実験的に示されているため、合成カチオン性脂質も追加される。もう1つの重要な変更は、ゲノム内の2つの隣接するアミノ酸のコードをプロリンのコードに置き換えたことだ。これにより、スパイク糖タンパク質の融合前の安定化を実現した⁷⁰⁾。

SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質mRNAは、グアニンメチル化キャップ、ヒトタンパク質のものからコピーされた3'および5'非翻訳領域（以下、UTR）、そしてRNAをさらに安定化させるために長いポリA (adenine) テールを追加し「ヒト化」している⁷¹⁾。研究者は、mRNAを分解から保護し、持続的なタンパク質産生を効率的に維持するため赤血球によって大量に産生されるグロビンから得られた3' UTRを巧みに選択した⁷²⁾。モデルナとファイザーのワクチンはどちらもグロビンの3' UTRを採用しており、ファイザーのワクチンもわずかに変更されたグロビンの5' UTRを使用している⁷³⁾。de Beuckelaerら⁷⁴⁾は、このような修飾の結果を次のように適切に要約している：「過去数年間、IVT (*in vitro* 転写) mRNAの調製方法の技術的改善 (5' Cap修飾、最適化されたGCコンテンツ、改善されたpolyAテール、UTRの安定化) により、IVT mRNAの安定性が向上し、現在ではタンパク質発現がmRNAの直接*in vivo*投与後数日間で達成されるようになった。」

ただし、合成mRNAの最適化されたアナログキャップ形成は、必然的に、細胞生理学の恒常性要求を無視して、受容細胞にキャップ依存性の長時間の翻訳を強いる⁷⁵⁾。キャップ2'-0メチルトランスフェラーゼ (CMTR1) によって実行されるキャップ2'-0メチル化は、mRNAを「自己」としてマークするモチーフとして機能し、IFN誘導RNA結合タンパク質による認識を防ぐ⁷⁶⁾。従って、キャップ2'-0メチル化モチーフを備えたワクチンのmRNAは、ウイルスの侵入として検出を回避する。さらに、ワクチン中のmRNAの強力なキャッピングと合成メチル化に従って、細胞が単一の人工的な翻訳アプローチを実行する圧倒的な推進力は、パターン認識受容体（以下、PRR）の通常のスIGNAL伝達ではなく、異なるスIGNAL伝達による疾患の進行と基本的に関連している⁷⁷⁾。

mRNA翻訳を制御する調節プロセスは非常に複雑であり、mRNAワクチンの文脈では非常に妨げられている⁷⁶⁾、⁷⁷⁾。簡単に言えば、RNA型ウイルス感染に対する自然な免疫応答を回避するステルス戦略を通じて、mRNAワクチンが意図した目標（すなわち、修飾されたスパイクタンパク質の生成）を達成するという考えだ。mRNAを含む注入された脂質ナノ粒子は、エンドサイトーシスを介して細胞内部に運ばれる。mRNAはその脂質キャリアを脱してリボソームに移動し、そこで大量の特定のタンパク質を長期間にわたって生産するために最適化されたプログラムに従って、最終的なタンパク質産物に大量に翻訳される。生成されたSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質は、3つの主要な経路のいずれかに従う。① 一部はタンパク質分解によって分解され、断片は細胞傷害性T細胞への表面提示のためにMHCクラスI分子に結合する。② 2つ目の経路では、同じスパイク糖タンパク質フラグメントがMHCクラスII分子に結合し、細胞表面に移動してヘルパーT細胞を活性化する。③ 最終的な経路では、エキソソーム内の細胞から押し出された可溶性スパイク糖タンパク質があり、そこでそれらはB細胞活性化スパイク糖タンパク質特異的抗体によって認識される⁷⁸⁾。

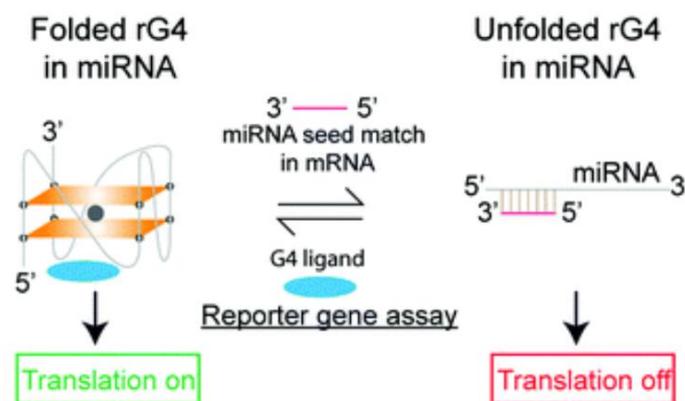
最近の研究によると、COVID-19ワクチンのmRNAがワクチン投与後もずっと二次リンパ組織の胚中心に存在し、ワクチン接種後少なくとも60日までスパイク糖タンパク質を合成し続けることがわかっている⁷⁹⁾。これは、おそらくB細胞とT細胞を毒性抗原にさらすために、腕の筋肉でmRNAを取り込む免疫細胞がリンパ系に入りリンパ節に移動することを示唆している。リンパ節におけるmRNAの持続性と、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質の持続的な合成は、前述のmRNAテクノロジーに關与する巧妙なエンジニアリングによるものである。

最終的に、外因性RNAウイルスに対する強力な抗体応答を生成するために、外因性mRNAに対する通常の免疫応答が回避されるのは、ナノ脂質と高度な mRNA 技術の利用によるものだ。

4. GC enrichment and potential G4 (pG4) structures in vaccine mRNAs

4. ワクチンmRNAのGC濃縮とpotential G4 (pG4) *構造

* potential G4 とは : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599256/>
<https://capture.dropbox.com/j7qJ78MdVaicLeSX>



**コドン最適化とは : <http://yfuruta.sakura.ne.jp/blog/?p=824>

*エピトランスクリプトーム (epitranscriptome) とは : <https://www.yodosha.co.jp/jikk-enigaku/book/9784758125147/3200.html>

最近、私たちのチームのメンバーが合成mRNA転写産物のコドン最適化**によるSARS-CoV-2ワクチンのmRNAの二次構造の変化の可能性を調査した⁸⁰⁾結果、天然のSARS-CoV-2 mRNA (36%)と比較して、ワクチン中のmRNAのGC (グアニンとシトシン) 含有量が有意に濃縮されていることが示された (BNT162b2で53%、Moderna mRNA-1273で61%)。mRNAの高GC含有量は、SARS-CoV-2ワクチンで使用されるmRNAの開発中に実行されたコドン最適化の結果であり、明らかに二次構造、特にグアニン四重鎖 (G四重鎖) 形成の影響を考慮していない⁸⁰⁾。

コドン最適化は、バイオテクノロジー治療で使用されるコドン最適化された合成ポリペプチドおよびタンパク質 (SARS-CoV-2ワクチン接種に使用される合成mRNAなど) の生成のことを言う。mRNAテンプレート内の変更されたコドン割り当てにより、生成されるポリペプチドおよび/またはタンパク質の量が劇的に増加する⁸¹⁾。同義コドンの置換は、結果として得られるタンパク質の多機能の調節および構造的役割にも変化をもたらす⁸²⁾ため、コドンの最適化は、結果として生じる変化がタンパク質産物の二次コンフォメーションの摂動を引き起こし、結果として生じる免疫原性、有効性、および機能に壊滅的な影響を与える可能性があり、警告されてきた^{83), 84)}。特に、様々なヒトの病気は、同義のヌクレオチド多型の結果である⁸⁵⁾。

ヒートショック蛋白70のmRNA転写産物のGCが豊富なバージョンとGCが少ないバージョンが、同一のプロモーターとUTR配列のコンテキストで構成された実験では、GCが豊富な遺伝子が数倍から100を超えて発現されることがわっている。GCが不十分な物よりも効率的にフォールドする⁸⁶⁾。これは、哺乳動物の好ましいコドンのすべてが3番目の位置にGまたはCヌクレオチドを有するためである。また、3' UTRのAUに富む要素がmRNAを不安定化する可能性があることも十分に実証されている⁸⁷⁾。特に懸念されるのは、ワクチンmRNAのGC濃縮量が、これらの構造における潜在的なG-四重鎖（以下、pG4）形成の能力を高め、これが神経疾患の発症を引き起こす可能性があるという事実だ⁸⁸⁾。注目すべきことに、ヒトプリオンタンパク質（PrP）遺伝子配列には複数のG4形成モチーフが含まれており、それらの存在は、PrPからミスフォールド型PrP^{Sc}への最初の変換におけるミッシングリンクを形成する可能性がある⁸⁹⁾。PrPが自身のmRNAに結合することが、タンパク質のミスフォールディングの原因となる可能性がある。この観察結果は、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質がプリオン様の特徴を持っているという事実に照らして特に懸念される⁹⁰⁾。

一方で、GC含有量は、哺乳類における翻訳効率の調節とmRNA発現の制御において重要な役割を果たす⁹¹⁾。特に翻訳開始時に、シス作用性mRNAエレメントとして機能するGC量は、43Sリボソーム開始前複合体の結合を調整し、その後、真核生物の翻訳開始因子4F（以下、eIF4F）複合体の組み立てを調整する。作動中のこのシステムの代表的な例の1つは、5' 非翻訳領域（5' UTR）を介した α および β グロビンmRNA発現の調節である⁹¹⁾。

一方、RNA中のpG4の存在は、ヘリカーゼなどのG4 RNA結合タンパク質の調節の重要な決定要因として、癌の生物学に関与している⁹²⁾。一般に、RNAのG-四重鎖は、a) 遺伝子発現の調節、b) リボ核タンパク質の局在化、c) mRNAの局在化、および d) 癌原遺伝子の発現の調節において重要な役割を果たす⁹³⁾。

SARS-CoV-2に関しては、関連する研究により、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質をコードするmRNAを含むSARS-CoV-2 pG4と、ヒトのトランスクリプトームで配列決定されたものとの間の圧倒的な類似性が明らかになった⁹⁴⁾。従って、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質のコード配列により多くのpG4構造を持つワクチン中の合成mRNAは、自然なSARS-CoV-2の間にG4濃厚RNAによる潜在的な転写後解体を増幅し、悪化させると推測できる。さらに、ヒトの感染細胞のSARS-CoV-2 RNAゲノムに結合する主な細胞タンパク⁹⁵⁾である細胞の核酸結合タンパク（以下、CNBP）はSARS-CoV-2 RNAゲノムのポジティブあるいはネガティブセンステンプレートストランドによって作られるSARS-CoV-2 G4sに結合し、アンフォールドする。ワクチンmRNA G4でのCNBPの同様の調節と、展開されたコンフォメーションへのG4平衡の促進により、miRNA結合に有利な条件が作成され、これは遺伝子発現のmiRNA依存性調節に直接影響を与える⁹⁶⁾。

ネガティブセンスRNAは、コロナウイルス（SARS-CoV-2を含む）の非構造タンパク質によって形成されるレプリカーゼ転写酵素複合体（以下、RTC）によって生成される中間分子であり、複製と転写を効率化する⁹⁷⁾。しかし、これは、ワクチン接種に関連する別の潜在的に深刻な合併症をもたらす。C型肝炎などの他のネガティブセンスRNAウイルスとの同時感染⁹⁸⁾、またはワクチン接種期間と同時期の他のコロナウイルスによる感染は、合成mRNAからネガティブセンス中間体を再現するために必要なRTCの機構を提供し、従って、負のセンステンプレートによってpG4sの存在を増幅する。これは、さらなるエピトランスクリプトーム調節不全をもたらすだろう⁹⁹⁾。

この時点までのトピックを要約すると、ワクチンmRNAのGC含有量の濃縮は、必然的にワクチンのpG4含有量の増加につながる。これは、次に、G4-RNAタンパク質結合システムの調節不全と、自然免疫の抑制、神経変性、および悪性形質転換を含む幅広い潜在的な疾患関連の細胞病理につながる¹⁰⁰⁾。

ワクチン接種によって導入された新しいG4構造の出現による翻訳後調節不全に関して、miRNA調節とpG4に関連するもう1つの重要な問題が発生する。miRNA構造では、何百ものpG4配列が特定されている¹⁰¹。折りたたまれていない立体構造では、mRNAの3'から5'配列のそれぞれのターゲットに結合する際に、miRNAはそれぞれのターゲットmRNAの翻訳をオフにする。あるいは、G4リガンドの存在下では、標的mRNAの翻訳が促進される¹⁰²。さらに、これらのG4の少なくとも1つに結合すると予測される特異的なmiRNAが少なくとも521あるため、膨大な数の推定上のmiRNA結合部位がmRNAの3' UTRのG4と重複している。全体で、44,294の潜在的なG4-miRNA結合部位が追跡されており、ヒトで推定上の重複G4を保有している¹⁰¹。

他の場所で説明されているように、ワクチンmRNAの細胞翻訳中に、eIF4Gに結合したeIF4Aなどの多くのRNA結合タンパク質ヘリカーゼの集合が増加する¹⁰³。合成mRNAに増加したpG4が存在すると、RNA結合タンパク質とmiRNAの結合が増幅される可能性がある。G4結合に対する親和性が高いタンパク質成分（ヘリカーゼ）のこの形態の分子クラウディング⁹⁶は、通常miRNA調節に利用可能なG4に結合するRNA結合タンパク質の数を減少させる。このRNA結合タンパク質の喪失と、G4への結合による調節のためのmiRNAの利用可能性は、細胞内に存在するmiRNAの翻訳調節を劇的に変化させ、それによって癌遺伝子発現の本質的な調節を混乱させる可能性がある。例として、p53腫瘍抑制タンパク質のp16依存性調節がある⁹⁶、¹⁰⁴。このプロセスは非常に複雑だ。ワクチンmRNAのGC含有量の増加で予想されるように、pG4が蓄積すると、翻訳中に利用可能な潜在的なG4構造が増加する効果があり、これはmiRNA転写後調節に影響を与える可能性がある。これは、今度は、様々な癌に関連する癌遺伝子の発現を促進するか、細胞をアポトーシスと細胞死に向かわせる¹⁰⁵。この論文で前述した事例研究は、これらの接種が濾胞性B細胞のリンパ腫の進行を加速させるという仮説を強く支持している⁴⁸。

miRNA結合認識パターンは、その標的領域と完全に相補的ではない。このため、1つのmiRNAが多数の異なる標的に影響を与えるため、「マスター レギュレーター」と呼ばれる¹⁰⁶。ワクチンのmRNA中の多数のpG4は、ヒトタンパク質発現を調節する通常機能からmiRNAをそらす囷として作用すると予想される。ワクチンによるG4標的の増加は、遺伝子発現の調節のためにヒト発現G4を標的とするmiRNAの利用可能性を低下させるだろう。これにより、心血管¹⁰⁷、神経変性¹⁰⁸、および/または癌の進行¹⁰⁹に関与するmiRNA発現の下方制御が生じる可能性がある。

エピトランスクリプトーム***機構内のほとんどの点で、miRNAは翻訳抑圧に関与している。細胞の正常なハウスキーピングに不可欠な1つの例は、p53の物理的な負の調節タンパク質であるマウス ダブル ミニッツ 2 ホモログ（以下、MDM2）だ。P53自体は、遺伝子の細胞腫瘍抑制ネットワークのマスター レギュレーターと見なされている。P16は多くのmiRNAの発現を制御し、miR-141およびmiR-146b-5pがMDM2 mRNAに結合することにより、MDM2の負の調節を誘導し、p53のユビキチン化とDNA損傷時の細胞生存の促進を可能にする¹⁰⁴。p53のMDM2抑制を制御するmiRNAの調節不全は、予想通り、様々な癌のリスク増加につながる¹¹⁰。

5. Type I IFNs and COVID-19

5. Type I IFNとCOVID-19

I型IFNは、ウイルス感染との闘いにおいて重要な役割を果たしており、**I型IFNシグナル伝達の欠乏は、複数の研究でCOVID-19の予後不良と関連付けられている**。これらの症例は多くの場合、I型IFNに対する自己抗体に関連している。以下に概観するように、タイプI IFNは、**特に疾患プロセスの非常に早い段階で投与された場合に、重度のCOVID-19患者の治療にある程度の成功を収めている**。上記のように、mRNAワクチンがI型IFNシグナル伝達を妨害する場合、**最初のワクチン接種後2週間で、抗体反応が開始される前にCOVID-19に対する感受性が高まる可能性がある**。

ウイルスに感染した細胞は、多数のPRRを介してウイルス複製の存在を検出する。PRRは、ウイルス複製中に形成されることが多い異常なRNA構造を感知するセンチネルとして機能する。これらの受容体は、I型IFNをオリゴマー化し、その後誘導することで応答し、最終的にウイルス増殖の抑制に関与する多数のタンパク質を上方制御する¹¹¹⁾。

フランスの複数著者による研究では、様々な程度の疾患重症度を持つ50人のCOVID-19患者のコホートで、重症疾患の患者は**I型IFN応答の高度な障害によって特徴付けられることが明らかになった**¹¹²⁾。これらの患者は本質的に**IFN-βがなく、IFN-αの産生と活性が低かった**。これは、**持続的な血中ウイルス負荷と、高レベルの腫瘍壊死因子α (TNF-α) およびIL-6によって特徴付けられる炎症反応の悪化と関連していた**。著者らは、潜在的な治療オプションとしてI型IFN療法を提案した。米国の数人の研究者による論文では、重度のCOVID-19患者における独特で不適切な炎症反応も特定されており、I型とIII型の両方のIFNのレベルが低く、**ケモカインの上昇とIL-6の発現の上昇**を特徴としている¹¹³⁾。

I型IFNは、重度のCOVID-19の治療オプションとして提案されている。ハムスターモデルでは、研究者はハムスターをSARS-CoV-2に曝露し、肺の炎症反応と遠位組織の全身性炎症を誘発した。彼らは、**組換えIFN-αの鼻腔内投与がウイルス量の減少と症状の緩和をもたらすことを発見した**¹¹⁴⁾。446人のCOVID-19患者を対象としたレトロスペクティブ コホート研究では、**IFN-α 2bの早期投与が院内死亡率の低下と関連していることが判明した**。しかし、**IFN療法が遅れると死亡率が増加し、回復が遅れることから、良好な反応を得るにはインターフェロン療法の早期投与が不可欠であることが明らかになった**¹¹⁵⁾。

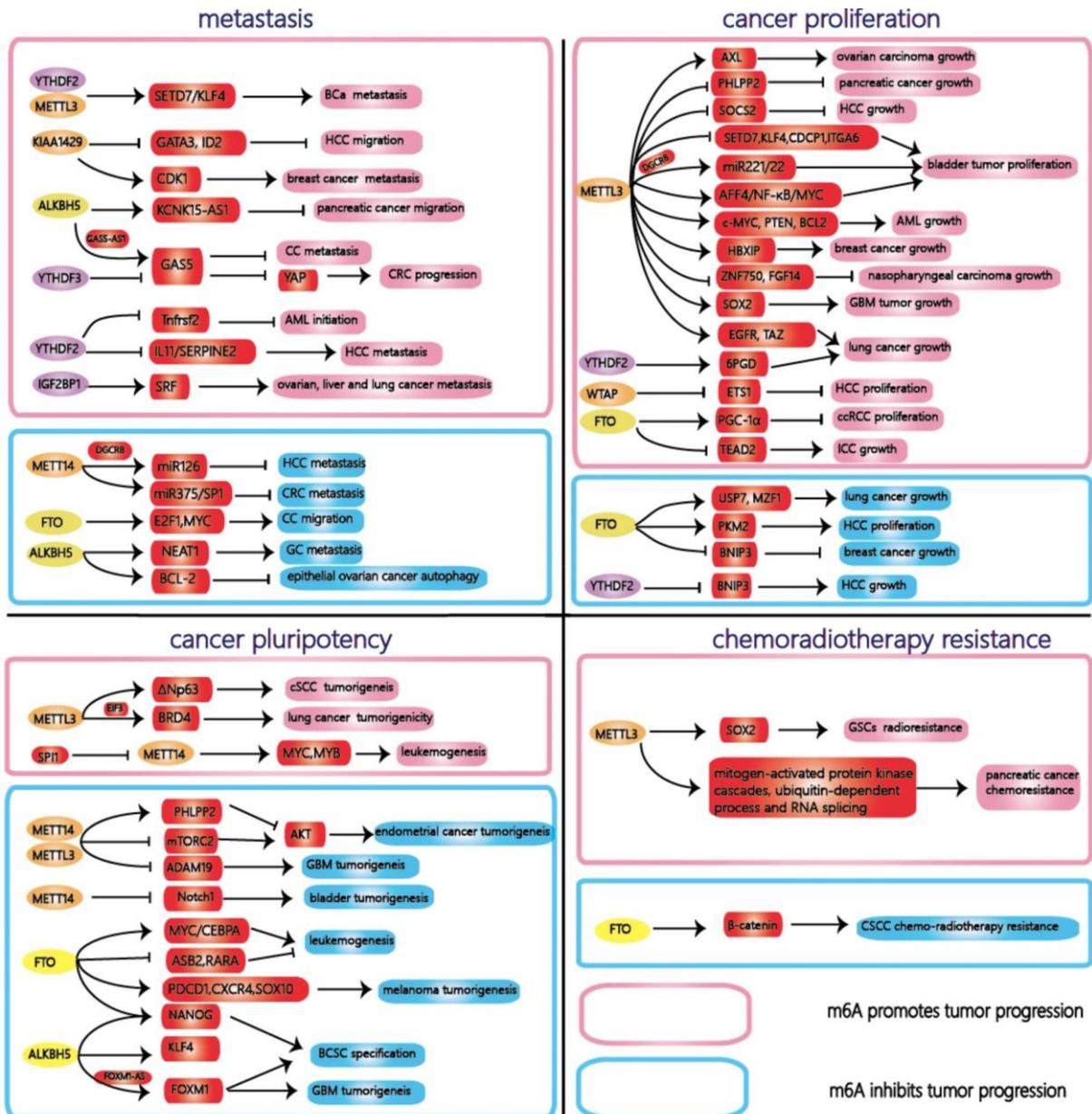
驚くべき数の人々が**I型IFNに対する中和自己抗体を持っている**が、この現象の根底にある病因は理解されていない。COVID-19患者54人と対象26人の600,000を超える末梢血単核細胞の縦断的プロファイリングとトランスクリプトーム シーケンスを使用した研究では、**重篤な疾患を持つ患者の骨髄細胞で、I型IFN刺激による遺伝子応答が著しく欠如していることがわかった**¹¹⁶⁾。**I型IFNに対する中和自己抗体は、重症患者の19%、重症患者の6%、中等症患者の0%で発見された**。スペインのマドリッドに拠点を置く別の研究では、**重度のCOVID-19疾患の患者の10%がI型IFNに対する自己免疫抗体を持つことがわかった**¹¹⁷⁾。フランスに拠点を置く複数の著者による研究では、**COVID-19による死亡率は、I型インターフェロンに対する中和自己抗体を持つ患者では、中和抗体を持たない患者よりも有意に高いことがわかった (5.5% 対 23%)**¹¹⁸⁾。StertzとHale¹¹⁹⁾は、インターフェロン システム遺伝子に関連する自己抗体または、おそらく機能喪失型多型のいずれが原因であるかにかかわらず、**生命を脅かすCOVID-19症例全体の15%にインターフェロン産生の欠乏が関連していると指摘している**¹¹⁹⁾。

6. Are the methylation strategies for cellular housekeeping generally omitted by vaccine mRNAs?

6. 細胞のハウスキーピングのためのメチル化戦略は、一般的にワクチンのmRNAでは省略されているか?

※epitranscriptomeとは: <https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/book/9784758125147/3200.html>

mRNAのメチル化は、転写産物の翻訳を制御するために進化的に考案されたものであり、メチル化剤（ライター）、脱メチル化剤（イレーザ）、およびリーダータンパク質の複雑なカスケードによって遺伝子の発現を制御する。アデノシンのメチル化は、最も豊富なエピトランスクリプトーム^{*} mRNA修飾であり、mRNA分子全体の複数の部位で発生する¹²⁰⁾。特に重要なmRNAの5' UTRにあるアデノシン「N6-メチルアデノシン（以下、m6A）」は、正常な細胞生理機能、炎症反応、および癌の進行を調節する。ヒト疾患におけるm6Aの役割とメカニズムは広範であり、他の包括的なレビューで見事にカバーされている¹²¹⁾（下図）。これらの中で最も重要なのは、SARS-CoV-2分子ワクチン接種は、ワクチン接種後のNF-κBシグナル伝達の上昇によって説明されるように、細胞ストレス状態を誘発することだ¹²²⁾、¹²³⁾。



<https://www.nature.com/articles/s41419-020-03143-z>

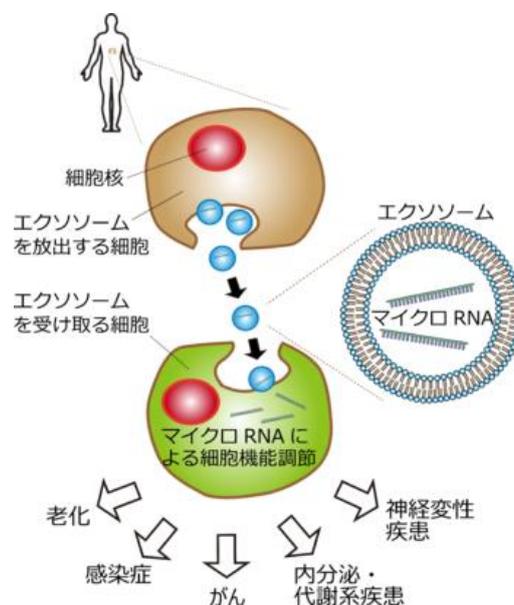
ウイルス感染や癌などの疾患状態によって誘発される可能性のある細胞ストレスの条件下では、m6AはmRNAを仲介してキャップに依存しない方法で優先的に翻訳を受ける¹²⁴⁾。前述のように、これはSARS-CoV-2のmRNAワクチン接種の影響とは反対であり、細胞をキャップ依存性の翻訳に向かわせる。さらに、細胞ストレスの多様な条件下では、トランスクリプトーム全体にわたるm6Aの付加が圧倒的に誘導され、m6Aが豊富な5' UTRを持つmRNAの数が増加する¹²⁴⁾。

真核生物の翻訳開始因子4E（以下、eIF4E）は、タンパク質への翻訳を開始するために、リボソームをmRNAのキャップ構造に誘導する最初のmRNAキャップ結合タンパク質だ。ワクチンmRNAのキャップ依存性翻訳への依存は、不自然に多数の合成mRNAを翻訳するために必要なeIF4Eの余剰分を消費する。ただし、キャップに依存しない変換は、eIF4EをeIF4Fに結合することなく行われる。キャップ非依存性翻訳を受けるmRNAは、内部リボソーム侵入部位（以下、IRES）とは別に、活性因子に結合する特別な結合モチーフを備えているため、リボソームの競合は、転写物のキャップ非依存性翻訳にシフトする。リボソーム キャップ非依存性翻訳エンハンサー（CITE）にmRNAを動員する¹²⁵⁾。

さらに、これはまた、強力な癌遺伝子調節因子および細胞増殖調節因子であるeIF4Eが、この競争によって不自然に長期間にわたってその活性を維持し、ワクチンの堅牢にキャップされたmRNAとIRES含有mRNAとの間の競争を相殺しようとすることも意味する¹²⁶⁾、¹²⁸⁾。このタイプの状態は、共転写m6A mRNA修飾の調節不全を引き起こし、様々な癌の分子進行に深刻に関連し¹²⁷⁾、その後のウイルス感染の素因となる状態を作り出す¹²⁸⁾。

7. Exosomes and MicroRNAs

7. エキソソームとmiRNA



<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000148.000007141.html>

<https://ja.m.wikipedia.org/wiki/MiRN>

細胞間の重要な通信ネットワークは、細胞外小胞（EV）で構成されている。EVは、ある細胞から絶えず放出され、その後、離れた臓器にある可能性のある別の細胞によって取り込まれる。エンドソーム内に形成されたエクソソームと呼ばれる小さな小胞は、ウイルスに似たサイズであり、エクソサイトシスによって細胞外空間に放出され、その後、体全体を循環する¹²⁹。エクソソームは、mRNA、マイクロRNA（miRNA）、タンパク質、脂質など、生物学的に活性な分子の多様な物質を運ぶことができる¹³⁰。ウイルス感染の間、感染した細胞は大量のエクソソームを分泌し、細胞間の通信ネットワークとして機能し、感染に対する反応を調整する¹³¹。

アリゾナ州とコネチカット州の研究者チームによる共同研究で、mRNAワクチンを接種した人々は、ワクチン接種後14日目までに、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質を含む循環エクソソームを獲得したことがわかった¹³²。彼らはまた、最初のワクチン接種から14日後に、スパイク糖タンパク質に対する循環抗体が存在しないことも発見した。しかし、2回目のワクチン接種後、循環するスパイク糖タンパク質を含むエクソソームの数は最大12倍に増加した。さらに、抗体は14日目に初めて出現した。エクソソームはその表面にスパイク糖タンパク質を提示し、抗体産生を促進する。ワクチン接種を受けた人由来のエクソソームをマウスを曝露すると、スパイク糖タンパク質に対する抗体が発生した。興味深いことに、ピーク発現に続いて、スパイク糖タンパク質に対する抗体レベルの低下とともに、循環するスパイク糖タンパク質含有エクソソームの数も減少した。

エクソソームは、ストレス顆粒（SG）およびP-体（PB）と密接に関連して、mRNA崩壊メカニズムの一部として機能する¹³³、¹³⁴。「キャップ依存性翻訳への過度の依存」と呼ぶことができるワクチンmRNA誘導性翻訳の条件下では、大きなデキャッピング複合体の形成促進と組み立てに対する抵抗⁶⁷、すなわちmRNAの分解に対する抵抗を示す¹³³。これは、そうでなければメッセンジャーリボヌクレオタンパク質（mRNP）を含むmRNAターンオーバーの一般的な細胞戦略によって決定される特定の合成mRNAの運命が省略されていることを意味する¹³⁵。

さらに、SARS-CoV-2ワクチンの合成mRNAによるキャップ依存性翻訳に過度に依存する条件下では⁶⁷、多くのネイティブmRNAは、その構造にかなりのIRESと特定のメチル化（m6A）を保持するmRNA分解の品質管理メカニズムに強く関連しているキャップに依存しない翻訳を優先的に選択する¹³⁶。この意味で、かなりの脱デニル化されたmRNA産物とmRNA代謝（崩壊）に由来する産物は、エクソソームカーゴに直接リンクされている¹³⁵。

キャップ依存性翻訳への依存の例は、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）に見られる。T-ALLではラパマイシンC（mTORC）-1の機械的標的が過剰に機能しているため、細胞は完全にキャップ依存性の翻訳に向けられる¹³⁷。KyriakopoulosとMcCullough¹³⁵も同様の報告をしている。この非常に攻撃的な癌状態であっても、T-ALL細胞のキャップ依存性翻訳の阻害中に、キャップ非依存性翻訳へ急速に変向する¹³⁷。同様に、ピコルナウイルス感染¹³⁸は、eIF4F複合体の成分の阻害とウイルスRNAのIRESの多元性により、細胞をキャップ非依存性翻訳に向かわせる。

ヒトでは、サフォードウイルスのようなほとんど無症候性のピコルナウイルス感染症が豊富にあり、幼児と成人の血清有病率は90%を超えている¹³⁹。いずれの場合も、ストレスのような状態によるアポトーシスイベント¹⁴⁰であれ、mRNAキャップ駆動のような癌作用によるものであれ¹⁴¹、miRNAレベルは、エピトランスクリプトームの機能増加とmRNAの分解促進により、増加する。遺伝子発現に対する需要が高いため、高レベルの特定のmiRNAがP-体を介してエクソソームに含まれると予想される¹⁴²。

また、SARS-CoV-2分子ワクチン接種によるSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質の圧倒的な生産の条件下では、当然ながら、過剰な細胞内スパイク糖タンパク質のかなりの割合がエクソ

ソームカーゴを介して輸出されることも予想される¹⁴³⁾。また、MishraらはSARS-CoV-2遺伝子産物であるスパイクが、宿主のエキソソームカーゴを改変することができ、感染していない離れた組織や臓器に輸送され、中枢神経系（CNS）内で壊滅的な免疫カスケードを開始できることを示唆した¹⁴⁷⁾。彼らはヒトHEK293T細胞を培養して増殖させ、それらをSARS-CoV-2スパイク遺伝子プラスミドに曝露し、細胞内でスパイク糖タンパク質の合成を誘導した。彼らは実験的に、これらの細胞が特定のmiRNAとともにスパイク糖タンパク質を収容する豊富なエキソソームを放出することを発見した。次に、エキソソームを採取し、ヒトミクログリア（脳に存在する免疫細胞）の細胞培養に移した。彼らは、ミクログリアがエキソソームを容易に取り込み、急性炎症反応を開始することでmiRNAに反応することを突き止めた。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、日本脳炎ウイルス（JEV）、デング熱などの様々なウイルス性疾患における神経炎症の原因におけるミクログリアの役割は、十分に確立されている。彼らは、エキソソームを介した長距離の細胞間コミュニケーションが、COVID-19の重症例で神経学的症状が現れるメカニズムである可能性があるとした。さらに研究を進めた結果、著者らはエキソソームに高濃度で存在する2つのmiRNA、miR-148aとmiR-590を特定した。彼らは、経路を制御する2つの重要なタンパク質であるユビキチン特異的ペプチダーゼ33（USP33）とIRF9の抑制を通じて、これら2つのmiRNAがI型IFNシグナル伝達を特異的に妨害する特定のメカニズムを提案した。リン酸化されたSTAT1およびSTAT2ヘテロ二量体は、IFN刺激応答要素に結合するためにIRF9を必要とし、従ってIRF9はシグナル伝達応答において重要な役割を果たす。著者らは、HEK293培養液から抽出されたエキソソームに曝露されたミクログリアでは、USP33の細胞発現が50%減少し、IRF9が60%減少することを実験的に示した。彼らはさらに、miR-148aがUSP33を特異的にブロックし、miR-590がIRF9を特異的にブロックすることを発見した。USP33はIRF9からユビキチンを除去し、そうすることで分解から保護する。従って、2つのmiRNAが協働してIRF9に干渉し、I型インターフェロンに対する受容体の応答をブロックする。

de Gonzalo-Calvoらは¹⁴⁵⁾、COVID-19患者の血液中のmiRNAプロファイルと、疾患の重症度に基づくそれらの量的な分布を調べた。その結果、複数のmiRNAが上方制御および下方制御されていることがわかった。これらの中には、miR-148aのガイド鎖前駆体であるmiR-148a-3pがあった。ただし、miR-148a自体は、彼らの研究で過剰または不足としてカタログ化されたmiRNAには含まれておらず、miR-590もそうではなかった。これらの発見から、miR148aとmiR-590およびそれらの炎症作用は、ワクチン接種誘発性SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質産生に特有のものであると思われる。

トレーサー研究では、腕の筋肉への接種後、mRNAワクチンのmRNAが免疫細胞によってリンパ系に運ばれ、最終的に高濃度で脾臓に蓄積されることが示されている¹⁴⁶⁾。他の研究では、脾臓の胚中心にあるストレスを受けた免疫細胞が、迷走神経に沿って脳幹核に移動する大量のエキソソームを放出することの報告がある¹⁴⁷⁾。迷走神経は第10脳神経で、喉頭近くの脳幹に入る。上喉頭神経と反回喉頭神経は迷走神経の枝であり、嚥下と発話に参与する構造を神経支配する。これらの神経の病変は、嚥下困難（嚥下障害）、発声困難（発声障害）および/または息切れ（呼吸困難）に関連する声帯麻痺を引き起こす¹⁴⁸⁾。以下のVAERSデータのレビューで、これらの特定の病状を概観する。

HEK293細胞はもともと、数十年前にヒト胎児の腎臓から採取された培養物に由来し、アデノウイルスDNAの感染によって不死化された。それらは腎臓から抽出されたものだが、細胞はタンパク質発現プロファイルを通じて、ニューロン起源である可能性が高いことを示している¹⁴⁹⁾。これは、迷走神経のニューロンがSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質に同様に反応することを示唆している。従って、入手可能な証拠は、内因的に産生されたSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質がSARS-CoV-2の自然感染とは異なるmiRNAプロファイルを作成することを強く示唆しており、それらの違いは潜在的に広範囲の有害な影響を伴う。

以下の分析の中心点は、I型IFNに対するワクチン接種と自然感染の影響の重要な違いだ。ワクチン接種はI型IFNの産生を積極的に抑制するが、自然感染は疾患サイクルの非常に早い段階で産生を促進する。既往症のある人は、I型IFNシグナル伝達の障害を示すことが多く、これがより深刻で重大な、さらには致命的なCOVID-19につながる。抗体レベルが時間の経過とともに低下するにつれて、ワクチンによって誘発された障害が維持される場合、ワクチンが存在しない場合よりも深刻な疾患発現を引き起こす状況につながる可能性がある。

セクション9で説明したように、I型IFNを抑制することで予想されるもう1つの結果は、既存の慢性ウイルス感染の再活性化だ。

8. Impaired DNA repair and adaptive immunity

8. DNAの修復と養子免疫

免疫システムとDNA修復システムは、高等生物が様々な脅威に対する防御のために依存する2つの主要なシステムであり、共通の要素を共有している。主要なDNA修復タンパク質の機能が失われると、機能的なB細胞およびT細胞の産生を阻害する修復の欠陥が生じ、免疫不全が生じる。非相同末端結合（以下、NHEJ）修復は、リンパ球特異的なV(D)J組換えにおいて重要な役割を果たす。これは、抗原曝露に応答してB細胞抗体の非常に多様なレパートリーを生成するために不可欠だ¹⁵⁰⁾。DNA修復の障害は、癌への直接的な経路でもある。

2021年のLiuらの報告¹⁵¹⁾では、弱毒化したCOVID-19ワクチンを投与した患者集団の免疫機能に関連するいくつかのパラメーターを、接種前と28日前に採取した末梢血単核細胞（PBMC）の単一細胞mRNA配列決定を行うことによってモニターした。これらのワクチンはmRNAワクチンとは異なるが、粘膜と血管の障壁を迂回すべく、三角筋に接種した。著者らは、多くの異なる免疫細胞タイプにおいて、ワクチン接種後の遺伝子発現の一貫した変化を発見した。さらにNF- κ Bシグナル伝達の増加とI型IFN応答の減少が確認された。他の研究同様、STAT2とIRF7がワクチン接種の28日後に有意に下方制御され、I型IFN応答が損なわれていた。これらのデータは、ワクチン接種後、少なくとも28日目までは、中和抗体の生成を除いて、リンパ球や単球を含む人々の免疫系がおそらくより脆弱な状態にあることを示唆している¹⁵¹⁾。

著者らはまた、DNA修復能力の障害を示唆する遺伝子発現の不穏な変化を特定した。成長中の細胞における総転写活性の最大60%は、リボソームDNA（rDNA）の転写に関与し、リボソームRNA（rRNA）を生成する。リボソームDNAをRNAに転写する酵素は、RNAポリメラーゼI（Pol I）だ。Pol IはrDNAの完全性も監視し、細胞の生存に影響を与える¹⁵²⁾。転写中、RNAポリメラーゼ（RNAP）は積極的にDNAをスキャンして、かさばる病変（二本鎖切断）を見つけ、修復を開始する。成長中の真核細胞では、ほとんどの転写にPol IによるリボソームRNAの合成が関与する。従って、Pol IはDNA損傷後の生存を促進する¹⁵²⁾。Liuらによって特定された下方制御された遺伝子の多くは、細胞周期、テロメアの維持、およびDNA修復プロセスの障害を示すPOL Iのプロモーターの開始と転写の両方に関連していた。

抑制された遺伝子セットの1つは、「セントロメアでのヌクレオソームを含む新しいCENPA（セントロメアプロテインA）の沈着」によるものだった。新たに合成されたCENPAは、細胞周期の後期終期／初期G1期にセントロメアのヌクレオソームに沈着する。これは、不活化SARS-CoV-2ワクチンに対する反応の特徴として、細胞周期がG1期で停止していることを示している。G1期（複製開始前）における多能性胚性幹細胞の停止は、自己複製の障害および多能性の維持をもたらす¹⁵³⁾。

DNA修復と適応免疫に決定的に関与する2つのチェックポイントタンパク質はBRCA1と53BP1であり、これらは相同組換え (HR) とNHEJの両方を促進する。ヒト細胞の*in vitro*実験では、SARS-CoV-2の全長スパイク糖タンパク質が核に入り、これら2つの修復タンパク質が二本鎖切断部位に動員されるのを妨げることが明確に示された¹⁵⁴⁾。つまり、彼らは機構的に、スパイクタンパク質は核内に局在し、重要なDNA修復タンパク質であるBRCA1と53BP1の損傷部位への動員を妨げることにより、DNA損傷修復を阻害することを発見した。

Another mechanism by which the mRNA vaccines could interfere with DNA repair is through miR-148. This microRNA has been shown to downregulate HR in the G1 phase of the cell cycle (Choi et al., 2014).

mRNAワクチンがDNA修復を妨害するもう1つのメカニズムは、miR-148によるものである。このmiRNAは、細胞周期のG1期でHRを下方制御することが示されている¹⁵³⁾。この論文の前半で述べたように、これは、MishraとBanerjee⁴²⁾による実験で、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質の合成後にヒト細胞によって放出されたエクソソームで見つかった2つのmiRNAの1つだった¹⁵⁵⁾。

9. Reactivation of varicella-zoster

9. 水痘帯状疱疹の再活性化

CD8⁺ T細胞におけるI型IFN受容体シグナル伝達は、ウイルス感染に応答したエフェクターおよび記憶細胞の生成に重要である¹⁵⁶⁾。CD8⁺ T細胞は、感覚ニューロンにおける潜在的なヘルペス感染の再活性化をブロックすることができる¹⁵⁷⁾。これはワクチン接種後に起こるが、SARS-CoV-2の自然感染後には起こらない。I型IFNシグナル伝達が損なわれると、ヘルペスを抑えるCD8⁺ T細胞の能力も損なわれる。これがワクチンに反応して働いているメカニズムかもしれない。

帯状疱疹は、潜在性帯状ヘルペスウイルス (HZV) の再活性化によって引き起こされる状態であり、小児期の水痘の原因でもある。Katsikas Triantafyllidisらによる系統的レビュー¹⁵⁸⁾では、mRNAワクチン接種後平均5.8日で帯状疱疹の91症例が発生したことを確認した。因果関係がまだ確認されていないことは認めているが、「帯状疱疹は、医師やその他の医療専門家がCOVID-19ワクチンを接種している患者に見られる可能性がある状態である可能性がありうる¹⁵⁹⁾」。2021年9月2日に発行された編集者へのレターで、Fathyら¹⁵⁹⁾は、帯状疱疹および/または単純ヘルペスの再活性化の40例を含む、おそらくワクチンに関連した672例の皮膚反応について報告した。これらの症例は、米国皮膚科学会および国際皮膚科学会連盟のCOVID-19皮膚科レジストリに報告されている。このレジストリは、ワクチンによる皮膚科の後遺症を追跡するために特別に設立されたものだ。文献には、COVID-19ワクチン接種後の帯状疱疹の再活性化に関する複数の追加の症例報告がある¹⁶⁰⁾。Lladoら¹⁶¹⁾は、帯状ヘルペス感染の再活性化に関する52件の報告のうち51件がmRNAワクチン接種後に発生したことを指摘した。帯状疱疹自体も、STAT2リン酸化の妨害とIRF9分解の促進の両方を通じて、感染細胞のIFN- α シグナル伝達を阻害する¹⁶¹⁾。

ウイルス再活性化の追加症例も注目に値する。その報告では、2007年にC型肝炎ウイルス (HCV) に感染した82歳の女性が、mRNA Pfizer/BioNTechワクチンによるワクチン接種の数日後に、黄疸の出現とともに、HCV量の大幅な増加が起こり、ワクチン接種の3週間後に肝不全で死亡したと報告されている¹⁶²⁾。

10. Immune thrombocytopenia

10. 免疫性血小板減少症

免疫性血小板減少症（以下、ITP）は、免疫系が循環血小板を攻撃する自己免疫疾患である。免疫性血小板減少性紫斑病は、はしか、おたふくかぜ、風疹（MMR）、A型肝炎、水痘、ジフテリア、破傷風、百日咳（DPT）、口腔ポリオ、インフルエンザなど、いくつかの予防接種に関連している¹⁶³。アデノウイルスDNAベースのワクチンがワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症（以下、VITT）を引き起こす可能性があることは広く認識されているが¹⁶⁴、生命を脅かす致命的な脳静脈洞血栓症の発症が報告されており、mRNAワクチンもVITTのリスクがないわけではない¹⁶⁵、¹⁶⁶、¹⁶⁷。このメカニズムには、血小板因子4（PF4）に結合し、血小板活性化を誘導する免疫複合体を形成するVITT抗体が関与していると考えられている。その後の凝固カスケードにより、脳、肺、肝臓、脚などにびまん性のマイクロクロットが形成され、血小板数が劇的に減少する¹⁶⁸。ワクチンに対する反応は、ヘパリン投与が特に関与していないことを除いて、ヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）に非常に似ていると説明されている¹⁶⁹。

mRNAワクチンは、主に免疫グロブリンG（IgG）免疫応答を誘発し、誘導されるIgAの量は少なく、¹⁷⁰ IgM産生はさらに少ないことが示されている¹⁷¹。産生されるIgG抗体の量は、COVID-19の重症例で見られる反応に匹敵する。HITを誘発するのは、ヘパリンと複合体を形成したIgG抗体だ。IgGはSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質と複合体を形成し、PF4はmRNAワクチンに応答してVITTを誘導する複合体であるという仮説を立てることができる。実際、スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）がPF4に結合することが実験的に示されている¹⁷²。

HITの背後にある基本的なメカニズムは、ヒト化マウスモデルの使用を含め、よく研究されている。興味深いことに、マウスの血小板ではなく、ヒトの血小板がFc γ RIIA受容体を発現している。この受容体は、チロシンリン酸化カスケードを介してPF4/ヘパリン/IgG複合体に反応し、血小板の活性化を誘導する。活性化されると、血小板は顆粒を放出し、凝固促進微粒子を生成する。また、カルシウムを取り込み、プロテインキナーゼCを活性化し、凝集して微小血栓を形成し、カルパインの活性化を介して細胞死カスケードを開始する。これらの活性化された血小板はPF4を細胞外空間に放出し、この追加のPF4もヘパリンおよびIgG抗体に結合して血小板の活性化をさらに促進するため、悪循環を促進する。従って、Fc γ RIIAは疾患プロセスの中心と言える¹⁷³。

ヒトFc γ RIIA受容体を発現するように操作されたマウスに関する研究では、これらのトランスジェニックマウスは、対応する野生型マウスよりもはるかに血小板減少症になりやすいことが示されている¹⁷⁴。血小板は、抗原を血栓に閉じ込める、および/または免疫細胞による除去のために脾臓に運ぶことにより、抗体-抗原複合体のクリアランスに重要な役割を果たしている可能性があることが示唆されている。血小板は明らかに急速に消費され、その結果、血小板数が減少する（血小板減少症）。

血小板は通常、平均寿命がわずか5~9日で入れ替わるため、骨髄で絶えず合成され、脾臓で除去される。抗体に結合した血小板は、Fc γ 受容体を介した血小板の活性化に続いて脾臓に移動し、そこでマクロファージによる貪食作用によって捕捉および除去される¹⁷⁵。脾臓には、全身の血小板の3分の1が存在する。mRNAワクチンは、最初に腕の筋肉の接種部位に引き付けられた免疫細胞によって脾臓に運ばれるため、スパイクタンパク質を合成する脾臓の樹状細胞によってスパイク糖タンパク質含有エキソソームが放出される可能性が非常に高くなる。脾臓におけるPF4/IgG/スパイクタンパク質複合体の形成に続く血小板活性化は、毒性のスパイク糖タンパク質を除去しようとするメカニズムの一部であると推測できる。

既述のとおり、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質に曝露されたヒト細胞によって放出されたエクソソームで高度に発現する2つのmiRNAの1つはmiR-148aである。miR-148aは、血小板上のFc γ RIIA発現の調節において中心的な役割を果たすタンパク質の発現を抑制することが実験的に示されている。T細胞ユビキチンリガンド-2 (TULA-2) と呼ばれるこのタンパク質は、血小板Fc γ 受容体の活性を特異的に阻害する。miR-148aはTULA-2 mRNAを標的とし、その発現を下方制御する。従って、ワクチンによってSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質を合成するように強制されるマクロファージによって放出されるエクソソームに存在するmiR-148aは、スパイク糖タンパク質抗原およびそれに対して産生されるIgG抗体によって形成される免疫複合体に反応して、血小板減少症のリスクを高めるように作用する。

11. PPAR- α , sulfatide and liver disease

11. PPAR- α 、スルファチドと肝疾患

既に述べたように、MishraとBanerjee¹⁴⁴による実験では、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質が、IRF9合成を特異的に妨害するmiRNAを含むエクソソームの放出を誘導することが実証された。このセクションでは、IRF9の抑制の結果の1つは、核内受容体ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR- α)によって媒介される、肝臓でのスルファチド合成の減少であることを示している。スルファチドは、主に肝臓から合成および分泌される主要な哺乳動物血清スフィンゴ糖脂質だ¹⁷⁶。それらは、体内で唯一のスルホン化スフィンゴ脂質である。スルファチドは、セラミドからガラクトセレブロシドへの変換とそれに続く硫酸化を含む2段階のプロセスによって形成される。スルファチドは、血小板、赤血球、リンパ球の表面に発現する。血清スルファチドは、抗凝固機能と抗血小板活性化機能の両方を発揮する。スルファチドを合成する肝臓の酵素であるセレブロシド スルホトランスフェラーゼは、マウスのPPAR- α の活性化によって誘導されることが明確にわかっている¹⁷⁷。従って、PPAR- α の発現低下は、スルファチド欠乏症につながる。

PPAR- α リガンドは抗炎症効果と抗線維化効果を示すが、PPAR- α 欠乏症は脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪線維症、および肝臓癌を引き起こす¹⁷⁸。2019年、日本の研究者チームによって、PPAR- α の欠損遺伝子を持つマウスで実験が行われた¹⁷⁶。これらのマウスは、高コレステロール食を与えられた場合、過剰なトリグリセリド蓄積の影響を受けやすく、肝臓の炎症と酸化ストレスが悪化し、凝固因子のレベルが上昇した。マウスはまた、肝臓と血清の両方でスルファチドのレベルの低下を示した。著者らは、コレステロール過負荷が、異常な肝脂質代謝と酸化ストレスに続いて、血栓症を促進することによって、その毒性効果を部分的に発揮するという仮説を立てた。彼らは、肝疾患を改善する効果に加えて、PPAR- α が凝固因子の転写調節およびスルファチド合成の上方制御を通じてこれらの毒性効果を軽減できることを示した。彼らは、PPAR- α の活性化を目的としたフィブラートなどの治療法が、高コレステロール食によって誘発される心血管疾患を予防する可能性があるとして提案した。

トレーサーを使った研究では、mRNAワクチンからのmRNAが優先的に肝臓と脾臓に移動し、他の臓器よりも高い濃度に達することを示している¹⁷⁹。従って、ワクチンによって肝臓のIRF9が抑制される可能性がある。IRF9は肝細胞で高発現し、そこでPPAR- α と相互作用してPPAR- α 標的遺伝子を活性化する。IRF9ノックアウト マウスに関する研究は、これらのマウスが高脂肪食にさらされた時に脂肪症と肝臓のインスリン抵抗性を発症したことを示した。これとは対照的に、肥満マウスにおけるアデノウイルス媒介性肝臓IRF9過剰発現は、インスリン感受性を改善し、脂肪症および炎症を改善した¹⁸⁰。複数の症例報告では、mRNAワクチン接種後の肝障害について報告されている^{181, 182, 183}。これらの結果につながる考えうる要因は、IRF9の下方制御によるPPAR- α の抑制であり、それに続く肝臓でのスルファチド合成減少である。

12. Guillain Barre syndrome and neurologic injury syndromes

12. ギランバレー症候群と神経損傷症候群

ギランバレー症候群（以下、GBS）は急性の炎症性脱髄神経障害であり、長期にわたる罹患率と重大な死亡リスクを伴う¹⁸⁴。この疾患は、炎症誘発性サイトカインの放出に関連する神経に対する自己免疫攻撃を伴う。GBSは、しばしばスルファチドや他のスフィンゴ脂質に対する自己抗体と関連している¹⁸⁵。活性化されたT細胞は、マクロファージによる抗原提示に応答してサイトカインを産生し、これらのサイトカインはエピトープ拡散を通じて自己抗体産生を誘導することができる¹⁸⁶。次に、抗体は補体活性化を誘導し、脱髄と軸索損傷を引き起こし、末梢ニューロンに重度の損傷を引き起こす¹⁸⁷。SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質は、スルファチドの硫酸化ガラクトースに似た硫酸化アミノ糖複合体であるヘパラン硫酸に結合することが示されている¹⁸⁸。従って、スパイク糖タンパク質もスルファチドに結合し、これがスパイク糖タンパク質-スルファチド複合体に対する免疫反応を引き起こす可能性があると考えられる。

前のセクションで説明したように、IRF9の抑制による肝臓でのスルファチド合成の障害は、時間の経過とともに全身のスルファチド欠乏症につながる。スルファチド欠乏症は、脳と神経系に大きな影響を与える可能性がある。ミエリン鞘に見られるガラクト脂質の20%はスルファチドだ。スルファチドは神経系の主要成分であり、末梢神経系と中枢神経系の両方のミエリン鞘に特に高濃度で存在する。スルファチドが不足すると、GBSの一般的な症状である筋力低下、震え、運動失調を引き起こす可能性がある¹⁸⁹。脳内のミクログリアと星状細胞によって媒介される慢性的な神経炎症は、脳のスルファチドの劇的な損失につながり、スルファチドの脳欠乏はアルツハイマー病の主要な特徴だ¹⁹⁰。セラミドからスルファチドを合成する能力に欠陥のあるマウスは、年を取るにつれて軸索の健康を維持する能力が損なわれる。時間が経つにつれて、それらは冗長で圧縮されていない変性したミエリン鞘を発達させ、軸索のランビエの結節で構造を悪化させ、機能的に適格な軸グリア接合部の喪失を引き起こす¹⁹¹。

アンジオテンシンII（以下、Ang II）は、心血管疾患に対するその深い影響に加えて、神経変性疾患につながる脳内の炎症にも関与している¹⁹²。SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質には、SARS-CoVには見られない独自のフリン切断部位が含まれており、細胞外酵素のフリンがスパイク糖タンパク質のS1セグメントを切り離して循環に放出することを可能にしている¹⁹³。S1は、マウスの血液脳関門を通過することが示されている¹⁹⁴。S1には、ACE2受容体に結合してそれらを無効にする受容体結合ドメインが含まれている。ACE2受容体シグナル伝達が減少すると、Ang II合成が増加する。脳内のニューロンは、スパイク糖タンパク質を含むエキソソームまたはワクチン内のナノ粒子を取り込んだスパイク糖タンパク質産生細胞から放出されるS1による破壊を受けやすいACE2受容体を持っている。Ang IIはミクログリアのTLR4を介したシグナル伝達を増強し、ミクログリアの活性化を誘導し、脳の傍室核内で組織損傷につながる活性酸素種の産生を増加させる¹⁹⁵。

Ang IIレベルの上昇は、視神経の神経変性の原因因子であり、視神経炎を引き起こし、重度の不可逆的な視覚障害を引き起こす可能性がある¹⁹⁶。複数の症例報告で、COVID-19のmRNAワクチン接種直後に出現した視神経症の症例が報告されている¹⁹⁷、¹⁹⁸。他の因果関係が疑われる、衰弱性の神経学的状態もワクチン接種直後に現れている。COVID-19ワクチン接種後の神経学的症状を追跡するヨーロッパに基づく症例研究では、ワクチン接種後中央値11日以内に発症する21症例が特定された。症例は、脳静脈洞血栓症、神経系脱髄疾患、炎症性末梢神経障害、筋炎、筋無力症、辺縁系脳炎、巨細胞性動脈炎など、様々な診断を受けていた¹⁹⁹。Khatayat-Khoeiら²⁰⁰は1回目または2回目のmRNAワクチン接種から21日以内に脱髄疾患を呈した24歳から64歳までの年齢の7人の患者の一連の症例について説明している。4人は（制御された）MSの既往歴があり、3人は以前は健康だった。

難聴と耳鳴りも、COVID-19のよく知られた副反応だ。症例研究には、難聴、前庭機能障害、耳鳴りなどの聴覚前庭症状に苦しんでいる一連の10人のCOVID-19患者が含まれていた²⁰¹⁾。著者らは、ヒトの内耳組織が、ウイルスの侵入を促進するACE2、フリリン、および膜貫通型プロテアーゼ セリン2 (TMPRSS2) を発現することを実証した。彼らはまた、SARS-CoV-2が特定のヒト内耳細胞型に感染できることも示した。SARS-CoV-2ウイルスが耳に感染する可能性を評価する別の研究では、マウスの中耳と内耳の様々な種類の細胞の受容体ACE2と酵素フリリンおよびTM-PRSS2の発現を特異的に調べた。彼らは、ACE2とフリリンが耳管、中耳腔、蝸牛にびまん性に存在し、これらの組織がSARS-CoV-2感染の影響を受けやすいことを発見した。²⁰²⁾。耳鳴りは、高レベルのAng IIによって誘発される高血圧と正の相関がある²⁰³⁾。

頭痛は、COVID-19 mRNAワクチンに対する非常に一般的な副反応であり、特に既に頭痛にかかりやすい人にとってはなおさらだ。171人の参加者を対象としたアンケートに基づく研究では、頭痛の発生率は1回目のワクチン接種後に20.5%であることが判明し、2回目の接種後には45.6%に上昇した²⁰⁴⁾。症例研究では、2回目のPfizer/BioNtech mRNAワクチン接種後、11日間続く衰弱性の片頭痛発作に苦しむ37歳の女性について報告された²⁰⁵⁾。

ステロイドは、片頭痛を治療するための補助療法としてよく使用される²⁰⁶⁾。デキサメタゾンおよび他のステロイドは、ステロイド受容体を介して肝臓のPPAR- α 受容体を刺激し、IRF9抑制の影響を相殺する²⁰⁷⁾。片頭痛の起源に関する理論には、脳幹、主に三叉神経ニューロンにおける感覚入力の変化が関与している²⁰⁸⁾。三叉神経は脳幹の迷走神経に近接しているため、スパイク糖タンパク質を運ぶエキソソームは、迷走経路に沿って簡単に到達できる。磁気共鳴画像法は、異常な微細構造と脱髄を反映する三叉神経の構造変化が、頻繁な片頭痛に苦しむ人々の特徴であることを明らかにした²⁰⁹⁾。SARS-CoV-2感染またはmRNAワクチン接種のいずれかに関連する潜在的な要因は、ACE2受容体をSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質が阻害することによる脳幹の過剰なレベルのAng IIだ。ACE阻害剤とAng II受容体拮抗薬は、片頭痛を適応外で治療するための一般的な薬になっている²¹⁰⁾、²¹¹⁾。従って、片頭痛は、スパイク糖タンパク質によるACE2受容体の破壊と、ミクログリアの炎症反応とスルファチドの喪失による重要な顔面神経を覆うミエリン鞘の破壊の両方から発生する可能性がある。そのスパイク糖タンパク質の供給源は、外因性または内因性のいずれかである可能性がある。

13. Bell's palsy

13. ベル麻痺

ベル麻痺は、片側の顔面麻痺を引き起こす一般的な頭蓋神経障害だ。第III相臨床試験でさえ、ベル麻痺は際立っており、プラセボ群では1例のみであったのに対し、治療群では7例が出現した²¹²⁾。文献で報告された症例研究には、36歳の男性が関与しており、ワクチン接種の1日後に左腕に脱力感が生じ、腕のしびれとうずきに進行し、その後数日間にわたってベル麻痺の症状が現れた。ベル麻痺の一般的な原因は、膝状神経節を中心とした単純ヘルペスウイルス感染の再活性化だ²¹³⁾。これは、I型IFNシグナル伝達の中断によって引き起こされる可能性がある。

14. Myocarditis

14. 心筋炎

COVID-19ワクチンが心筋炎および心膜炎を引き起こし、特に50歳未満の男性のリスクが増加するという事実にかかなりのメディアの注目が集まっている²¹⁴⁾、²¹⁵⁾。SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質は、毛細血管と心筋細胞を支える心臓周皮細胞を損傷することが実証されている²¹⁶⁾。心筋炎は血小板の活性化と関連しているため、これはワクチンに対する反応における1つの要因である可能性がある²¹⁷⁾。しかし、別の要因は、mRNAナノ粒子を取り込んだマク

ロファージによって放出されたエクソソームと、それらのエクソソームで見つかった特定のmiRNAに関連している可能性がある。重度のCOVID-19疾患に苦しむ患者を対象とした研究では、インフルエンザに苦しむ患者や健康な対照と比較して、循環miRNAの発現を具体的に調べた。COVID-19に関連して一貫して上方制御されたmiRNAの1つはmiR-155であり、著者らは、これが慢性心筋損傷および炎症の予測因子である可能性があることを示唆した。対照的に、インフルエンザ感染はmiR-155発現の増加と関連していなかった。Gargら²¹⁸⁾によると「私たちの研究では、COVID-19患者の心臓関連miR[microRNA]のレベルが大幅に変化していることが確認された。これは、COVID-19と心血管疾患およびそれぞれのバイオマーカーとの強い関連性を示している」。

心血管疾患の300人の患者を健康な対照と比較した研究では、対照と比較して、患者のmiR-155の循環レベルが統計的に有意に増加していることが示された。さらに、Gensiniスコアによる動脈硬化が強い人は、少ない人よりも高いレベルだった²¹⁹⁾。重要なことに、エクソソームは心臓病に関連する炎症に関与している。心筋梗塞の間、miR-155は心筋のマクロファージで急激に上方制御され、エクソソーム内の細胞外環境に放出される。これらのエクソソームは線維芽細胞に送達され、miR-155は炎症から保護し、線維芽細胞の増殖を促進する線維芽細胞のタンパク質を下方制御する。結果として生じる障害は、心破裂につながる²²⁰⁾。

SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質のS1セグメントがフリンによってどのように切断され、循環に放出されるかについては既に説明したように、受容体結合ドメイン (RBD) を介してACE2受容体に結合し、その機能を阻害する。ACE2はAng IIを分解するため、ACE2を無効にすると直接Ang IIが過剰発現し、心血管疾患のリスクがさらに高まる。Ang II誘発性血管収縮は、冠状動脈閉塞が存在しない場合でも永久的な心筋損傷を誘発する独立したメカニズムだ。Ang IIによる心動脈の突然の収縮が繰り返されると、最終的には心不全や突然死に至る可能性がある²²¹⁾。Choiらによって、COVID-19ワクチンの致死例が報告されている^{222)、223)}。

ACE2抑制は、元のSARS-CoVウイルスに関する研究で既に見られていた。SARS-CoVで死亡した患者の剖検研究により、心臓の損傷を促進する上でのACE2阻害の重要な役割が明らかになった。SARS-CoVウイルスRNAは、死亡した患者から採取された20の検死された人間の心臓サンプルの35%で検出された。心臓がSARS-CoVに感染した患者では、心筋損傷に関連するマクロファージ浸潤が著しく増加した。重要なことに、心臓におけるSARS-CoVの存在は、ACE2タンパク質発現の顕著な減少と関連していた²²⁴⁾。

15. Considerations regarding the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 15. ワクチン有害事象報告システム (VAERS) に関する考慮事項

食品医薬品局のワクチン有害事象報告システム (以下、VAERS) は不完全だが、ワクチンに対する潜在的な有害反応を特定するための貴重な情報源だ。CDCとFDAの協力によって設立されたVAERSは「米国が認可したワクチンの潜在的な安全性の問題を検出するための全国的な早期警告システム」だ。CDCによると「ワクチンの安全性の問題の可能性を示す可能性のある有害事象報告の異常または予期しないパターンを検出するのに特に役立つ。」 (<https://vaers.hhs.gov/about.html>) CDCでさえ、VAERSに報告された有害事象は「実際の有害事象のほんの一部」であることを認識している²²⁵⁾。広く引用されている報告によると、VAERSに報告されたワクチン関連の有害事象は全体の1%未満である²²⁶⁾。ただし、その主張には引用がないため、主張の根拠は不明だ。Roseは、VAERSデータの分析を発表し、31分の1の過少報告の見積もりを報告した²²⁷⁾。過少報告を正確に判断することは不可能だが、入手可能な証拠は、過小報告がVAERSデータを非常に強く特徴付けているということだ。以下に示す情報は、その観点から理解する必要がある。

mRNAワクチン接種に対する有害反応 (以下、AE) を示す可能性のある「シグナル」についてVAERSを「発掘」する際、VAERSへの報告でワクチン接種との因果関係を確立していないこ

とを認めなければならない。とはいえ、**因果関係の可能性は、この論文で説明した因果経路と、接種と報告された有害事象との間の強い時間的関連の両方を通じて強化された。**すべてのmRNA接種関連のAEのほぼ60%が接種後48時間以内に発生した (<https://medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=ONS&EVENTS=ON&VAX=COVID19&VAXTYPES=COVID-19&STATE=NOTFR>)。

VAERSデータの分析に関する2つの重要な注意事項に注意する必要がある。1つ目は、ヘルスケアの専門家が報告書を提出することに加えて、**VAERSは一般の提出者にも開かれている**ということだ。一般の人々は、**症状を適切に評価してVAERSエントリーに値するかどうかを判断するのに必要なスキルを欠いている可能性がある**。2つ目の注意点は、パブリック アクセスにより、**反ワクチン活動家がVAERSに誤った報告を入力してAEの出現を誇張する可能性もある**ということだ。以前に引用された死亡のリスク分析では、分析されたレポートの67%で医療サービスの従業員がVAERSのレポーターであることがわかった²²⁸⁾。この調査結果はまた、**反ワクチン活動家がワクチンの損傷に関する非常に多くのひどい報告を提出しているという考えを否定している**。

このセクションで報告されているすべてのデータは、オンライン リソース (<http://wonder.cdc.gov/vaers.html>) にクエリ (データベースに対する問い合わせ) を実行して取得したものだ。**2022年2月3日までのVAERSの31年間の歴史で、ワクチンに関連する「症状」として報告された合計10,321人の死亡があり、それらの死亡のうち8,241 (80%) がCOVID-19に関連していた。**重要なことに、2021年6月の時点でCOVID-19VAERSが報告した死亡のうち、**ワクチン接種が原因として除外された可能性があるのはわずか14%だった**²²⁹⁾。これは、これらの前例のないワクチンが、**従来のワクチンで見られるものをはるかに超える異常な毒性メカニズムを強く示唆している**。

COVID-19ワクチンに関連する有害事象の重要性を特徴付ける合理的な方法は、2021年に発生した事象に焦点を当て、COVID-19ワクチンに関連する事象の「症状」フィールド (データベースの「項目」の一つ) の数と同じ年のすべてのワクチン接種後の同じ症状の合計数とを比較することであると判断した。**2021年にVAERSで報告されたCOVID-19ワクチンのイベント数は計737,689件あり、同年に報告されたワクチンの合計症例数の93%を占めている。**COVID-19ワクチンの一部がmRNA技術ではなくDNAベクター技術に基づいていることは認識しているが、このクラス (つまり、ジョンソン & ジョンソン ワクチン) はCOVID-19報告の9%未満を占めており、**その反応プロファイルは、他のすべてのワクチンよりもmRNAワクチンにはるかに似ている**。

Rose²²⁷⁾が示すように、**COVID-19接種の有害事象報告の総数は、それ以前のすべての年を合わせた年次ワクチン有害事象報告の累積数よりもはるかに多い**。インフルエンザワクチンは、比較するのに適したワクチンだ。mRNAワクチンのプロトコルでは2回の接種が必要であり、多くの人々がブースター接種も受けるよう説得されていることを考えると、投与されたCOVID-19ワクチンの数が他のワクチンに比べて多いことは明らかだ。実際に、2021年の有害反応の何%がCOVID-19ワクチンに関連すると予想されるかを推定することができる。CDCは、米国人人口の52%が2021年にインフルエンザの予防接種を受けた (<https://usafacts.org/visualizations/covid-vaccine-tracker-states/>)。彼らが2021年12月30日に報告した数値は、73%が単回投与、62%が完全にワクチン接種済み、21%がブーストとされている。これは、投与されたCOVID-19ワクチンの総数として、人口の最大156%に相当し、**COVID-19ワクチンの投与回数は、インフルエンザワクチンのちょうど3倍に相当する**。

VAERSから、2021年の米国限定VAERSデータについて、COVID-19ワクチンに関連する有害反応の総数、インフルエンザワクチンに関連する総数、およびすべてのワクチンに関連する総数を簡単に取得できる。調べてみると、**COVID-19:737,587、FLU:9,124、ALL:792,935**と出てくる。**報告されたすべてのイベントの93%がCOVID-19ワクチンに関連している**ことを確認できる。COVID-19のカウントを削除し、インフルエンザの3倍のカウントに置き換えると (COV

ID-19ワクチンは3倍の頻度で投与されたため)、COVID-19はすべてのイベントの32.6%を占めるはずであることがわかる。これは実際の結果である93%とほぼ同じだ。また、他のすべてのワクチンと比較して、COVID-19ワクチンで93%以上の頻度で現れるイベントは、これらのワクチンの潜在的な毒性効果として特に重要であると結論付けられる。最後に、COVID-19ワクチンの副反応がインフルエンザワクチンと同等であるとした場合に予想される報告の27倍の報告があることがわかった。

15.1. VAERS data indicative of nerve damage and vagus nerve involvement

15.1. 神経損傷および迷走神経の関与を示す VAERS データ

表1に、体の様々な主要な神経、特に頭部の神経の炎症または損傷に関連する可能性があるVAERSの多くの症状を示す。驚くべきことに、COVID-19ワクチンは、これらの症状のそれぞれに関連する2021年の報告の96~98%を占めていた。迷走神経の刺激または損傷の一般的な症状である嘔気または嘔吐の症例が10万件近く見られた²³¹⁾。COVID-19ワクチンに関連する失神の14,701例は、迷走神経機能不全の十分に確立された特徴である失神全症例の96.3%を占めていた²³²⁾。3,657例の無嗅覚症（嗅覚喪失）があり、腕への注射からのSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質が嗅神経に到達していたことを明確に示している。呼吸困難（息切れ）は肺の迷走神経障害に関連しており、2021年にはCOVID-19ワクチンに関連した呼吸困難の症例が39,551件あった。全体として、これらのイベントは合計で200,000を超え、2021年のワクチンに関連するすべてのエントリーの97.2%に相当する。これは、COVID-19ワクチンに関連して2021年にリストされたすべてのイベントの27.2%にもなる。

Symptom	Inflamed Nerve(s)	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Anosmia	olfactory nerve	3,657	3,677	99.5
Tinnitus	vestibulo-cochlear nerve	13,275	13,522	98.2
Deafness	cochlea	2,895	3,033	95.5
Bell's Palsy/ facial palsy	facial nerve	5,881	6,129	96.0
Vertigo	vestibular nerve	7,638	7,819	97.7
Migraine headache	trigeminal nerve	8,872	9,059	97.9
Dysphonia	glossopharyngeal nerve	1,692	1,751	96.6
Dysphagia	several lower cranial nerves	4,711	4,835	97.4
Nausea	vagus nerve	69,121	71,275	97.0
Vomiting	vagus nerve	27,885	28,955	96.3
Dyspnea	vagus nerve	39,551	40,387	97.9
Syncope	vagus nerve	14,701	15,268	96.3
Bradycardia	vagus nerve	673	699	96.3
TOTAL	-	200,552	206,409	97.2

表1 関連する主要な神経の炎症によって引き起こされる可能性のある様々な悪影響について、2021年に米国でVAERSに報告された数。COVID-19ワクチンとすべてのワクチンにおける数、及びCOVID-19関連の症状が占める割合を示す。

15.2. VAERS data on the heart and liver

15.2. 心臓と肝臓に関するVAERSデータ

この論文では、**心臓と肝臓の両方がmRNAワクチンの影響を受けると予想される臓器**として特定された。VAERSデータベースは、両方の臓器に強いシグナルを示している。表2は、心筋炎、心停止（心停止、心肺停止、洞停止）、不整脈（上室性、結節性、洞性、頻脈性不整脈、心室性不整脈を含む）、心筋梗塞（急性および無症候性を含む）、および心不全（急性、慢性およびうっ血性を含む）を含む、心臓の主要な障害に関する2021年の統計を示したものだ。全体として、これらの**心臓病に関連するCOVID-19イベントは合計8,090件あり、2021年のこれらの症状に対するすべてのワクチンのすべてのイベントのほぼ98%を占める。**

VAERSで肝障害に関連するすべての症状を見つけることは困難だが、関心を引くのに十分な数があり、深刻な肝障害を明確に表している数値を選択した。表3に示すように、COVID-19ワクチンのこれらのカテゴリには**合計で731のイベントがあり、2021年のこれらの状態を任意のワクチンに関連付けるすべてのケースの97%以上を占めている。**

Symptom	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Myocarditis	2,322	2,361	98.3
Arrest	1,319	1,371	96.2
Arrhythmia	1,069	1,087	98.3
Myocardial infarction	2,224	2,272	97.9
Cardiac failure	1,156	1,190	97.1
TOTAL	8,090	8,281	97.7

表2 VAERSで報告された2021年の米国における、様々な心臓障害の症状ごとに、COVID-19ワクチンとすべてのワクチンにおける、及びCOVID-19関連の症状が占める割合を示す。

Symptom	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Liver disorder	83	87	95.4
[Drug-induced] liver injury	65	65	100
[Acute] hepatic failure	86	88	97.7
Hepatic cancer [metastatic]	12	12	100
Hepatic cirrhosis	67	69	97.1
Hepatic cyst	33	34	97.0
Liver function test increased	238	245	97.1
Liver function test abnormal	90	94	95.7
Hepatic function abnormal	34	34	100
Haemangioma of liver	10	10	100
Liver abscess	7	7	100
Liver transplant	6	6	100
TOTAL	731	751	97.3

表3 2021年の米国で報告されたVAERSの症例から、COVID-19ワクチンとすべてのワクチンによる様々な肝臓疾患に関する有害事象の合計数、及びCOVID-19関連の症状が占める割合を示す。

15.3. VAERS data related to thrombosis

15.3. 血栓症に関するVAERSデータ

様々な動脈と静脈の、**血栓症を含むVAERSに78の固有の症状が認められた**。表4は、**合計7,356のイベント**で、**頻度が最も高い9つの症状を示している**。3つの主要なもの（**血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓症**）の発症までの時間を調査したところ、**これらはすべてワクチン接種後、15～30日の範囲に鋭いピークがあることがわかった**。これは、命にかかわる**肺塞栓症の急激なピークと一致しており、これも15～30日間隔で発生している**。全体として、これら9つの血栓症の症状について、2021年から無作為抽出すると、他のワクチンとは対照的に、**98.7%の確率でCOVIDワクチンと関係していた**。肺に移動する血栓によって引き起こされる可能性がある**肺塞栓症の確率は98.8%とわずかに高く、COVID-19には3,100例がリストされていた**。

Symptom	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Thrombosis	3,899	3,951	98.7
Deep vein thrombosis	2,275	2,297	99.0
Pulmonary thrombosis	631	646	97.7
Cerebral thrombosis	211	215	98.1
Portal vein thrombosis	89	90	98.9
Superficial vein thrombosis	81	81	100
Peripheral artery thrombosis	74	74	100
Mesenteric vein thrombosis	55	56	98.2
Venous thrombosis	41	41	100
TOTAL	7,356	7,451	98.7
Pulmonary embolism	3,100	3,137	98.8

表4 2021年に米国のVAERSで報告された様々な特定の種類の血栓症の症状ごとの数。COVID-19ワクチンとすべてのワクチンの合計数、及びCOVID-19関連の症状が占める割合を示している。関連性の高い症状である肺塞栓症も含む。

15.4. VAERS data related to neurodegenerative disease

15.4. 神経変性疾患に関連する VAERS データ

表5に、神経変性疾患に関連するいくつかの状態の結果を示す。運動能力の低下はパーキンソン病が原因である可能性があり、**2021年のCOVID-19ワクチンについては8,975件という驚くべき症例がリストされた**。**アルツハイマー病とパーキンソン病は、通常、発症するのに数十年かかる病気であり、通常、ワクチンはそれとは何の関係もないと考えるだろうが、数は少ないが、VAERSの症例のほとんどはCOVID-19ワクチンに関連していた**。同じく迷走神経の表に含まれる**無嗅覚症は、パーキンソン病のよく知られた初期徴候であり、SARS-CoV-2感染のよく特定された特徴でもあるため、特に興味深いものだ**。症状として**無嗅覚症を伴う症例の99.5%は、COVID-19ワクチンに関連していた**。全体として、この表の症状は、**ほぼ95%の確率でCOVID-19ワクチンに関連していた**。

Symptom	Covid-19 Vaccines	All Vaccines	Percent COVID-19
Alzheimer's dementia	37	39	94.9
Parkinsonian symptoms	83	89	93.3
Memory impairment	1,681	1,720	97.7
Anosmia	3,657	3,677	99.5
Mobility decreased	8,975	9,743	92.1
Cognitive disorder	779	815	92.1
TOTAL	15,212	16,083	94.6

表5 2021年に米国のVAERSで報告された神経変性疾患に関連する様々な症状の数。症状ごとにCOVID-19ワクチンとすべてのワクチンの合計数、及びCOVID-19関連の症状が占める割合を示す。

15.5. VAERS signal for cancer

15.5. 癌のVAERSシグナル

癌は、細胞内の最初の悪性転換から臨床的に認識される状態の発生まで進行するのに数か月またはより一般的には数年かかると一般に理解されている疾患である。VAERSによる有害事象の報告は、主にワクチン接種後1か月以内または最初の数日以内に発生しているため²²⁷⁾、ワクチン接種後の癌進行の加速は、認識するのが難しいシグナルである可能性が高いと思われる。さらに、ほとんどの人は、癌がワクチンによって引き起こされる可能性のある有害事象であるとは考えていないため、ワクチン接種直後に癌が発生した場合、報告書に記入することができない。しかし、論文で概説したように、mRNAワクチン接種が癌遺伝子制御、細胞周期調節、およびアポトーシスの広範な調節不全につながる場合、VAERSレポートは、他のワクチンと比較して、数は少ないながらも、癌の報告の増加を反映するはずだ。in vitro研究でSARS-CoV-2スパイクタンパク質によるDNA修復メカニズムの障害を示す実験は、ワクチンがDNA突然変異の速度を加速し、癌のリスクを高める可能性があるという説得力のある証拠を提供している²³³⁾。

VAERSにおける癌リスク増加のエビデンスを分析するために、2つのやや異なるアプローチに焦点を当てた。1つは、表6の結果に示されているように、癌に明確に関連するキーワード、つまり「癌」、「リンパ腫」、「白血病」、「転移」、「癌」、および「癌」を含む用語のカウントを収集することだった。新生物。全体として、これらの用語をCOVID-19ワクチンに関連付ける1,474のエントリーが見つかった。これは、その年の任意のワクチンのこれらの用語のすべてのエントリーの96%を占める。補完的なアプローチとして、表7に示すように、乳房、前立腺、膀胱、結腸、脳、肺、膵臓、卵巣などの特定の臓器の癌に関連する用語を検索した。乳癌は246件であり、2番目に多いタイプの肺癌の約4倍がヒットした。膵臓癌、卵巣癌、膀胱癌の症例はすべてCOVID-19ワクチンに関連しており、他のワクチンの症例はゼロだった。全体として、COVID-19ワクチンに関連する特定臓器の癌の534例を集計した。これは、2021年のワクチンの全症例の97.3%に相当する。

Symptom	Counts COVID-19 vaccines	Counts All Vaccines	Percent COVID-19
Cancer	396	403	98.3
Lymphoma	144	153	94.1
Leukaemia	155	161	96.3
Metastatic/ metastasis	175	179	97.8
Carcinoma	176	187	94.1
Neoplasm	428	452	94.7
TOTAL	1,474	1,535	96.0

表6 2021年の米国のVAERSで報告された症状の数を、様々な癌関連用語について、COVID-19 ワクチンとすべてのワクチンの合計数、及びCOVID-19関連の症状が占める割合で示す。

Symptom	Counts COVID-19 vaccines	Counts All Vaccines	Percent COVID-19
Breast cancer	246	254	96.8
Prostate cancer	50	52	96.2
Bladder cancer	30	30	100
Colon cancer	40	41	97.6
Brain neoplasm	53	55	96.4
Lung cancer	64	66	97.0
Pancreatic cancer	24	24	100
Ovarian cancer	27	27	100
Total	534	549	97.3

表7 2021年の特定の臓器の癌について、2021年の米国のVAERSで報告された症状の数、及びCOVID-19関連の症状が占める割合。

16. Conclusions

16. 結語

米国および世界中の公衆衛生機関から、SARS-CoV-2に対するmRNAワクチン接種の安全性と有効性についての揺るぎないメッセージがあった。Günter Kampf²³⁰⁾によるLancet Regional Healthへの最近のレターに示されているように、**有効性は益々疑わしいものになっている**。Kampfは、**ワクチンを接種した人がワクチンを接種していない人と同じくらい病気を広める可能性が高い**ことを示すデータを提供した。彼は次のように結論付けている：「公衆衛生管理措置について決定する際に、ワクチン接種を受けた集団を感染の可能性のある適切なソースとして無視することは、ひどく怠慢であるように思われる。」さらに、mRNA遺伝子ワクチンによる中期および長期の副反応を評価するためのフェーズI、II、およびIII試験の不十分さは、ワクチン接種者の自然免疫に対する抑制効果について誤解を招く可能性がある。

この論文では、これらのワクチン接種の安全性プロファイルの3つの非常に重要な側面に注意を喚起している。第1に、主にIFN- α とそれに関連するシグナル伝達カスケードの抑制による、自然免疫の破壊について広く報告されていることだ。この抑制は、潜在的なウイルス感染の再活性化や、将来の感染と効果的に戦う能力の低下を含む、幅広い結果をもたらす。第2に、細胞内で遺伝的に引き起こされた悪性形質転換を防止および検出するためのシステムの調節不全と、その結果、ワクチン接種がそれらの形質転換を促進する可能性があることだ。第3に、mRNAワクチン接種は、エキソソームによって行われる細胞内コミュニケーションを妨害する可能性があり、スパイク糖タンパク質mRNAを取り込む細胞を誘導して、スパイク糖タンパク質を運ぶエキソソームを高レベルで生成させ、深刻な炎症をもたらす可能性がある。これらの可能性のいずれかが完全に現実になった場合、世界中の何十億もの人々への影響は甚大であり、私たちの医療システムが直面する短期的および長期的な病気の負担につながる可能性がある。

現在、mRNAの翻訳とストレス顆粒を介したクリアランスの調節におけるG4の複数の役割についての認識が急速に拡大していることを考えると、コドン最適化の結果、GCの高密度化によるpG4が増加するかどうかは不明ではあるものの、その影響が広範囲に及ぶ可能性はある。潜在的な発現を同定するための質量分析や、RNAおよびDNA結合タンパク質の必須活性の妨害または干渉の可能性を評価するための免疫沈降研究を含む、ワクチンにおけるこれらの構造の安全性に関する分析的評価が急務だ。

この論文で概説されている潜在的な病理学的影響の程度を判断するために、さらなる研究を実施することが不可欠と言える。これらの予防接種が公衆衛生キャンペーンの一部と見なされることは、潜在的な巻き添え被害の人間への影響を詳細に分析することなしに現実的ではありえない。VAERSおよびその他の監視システムは、私たちが概説したmRNAワクチン接種の健康への影響に関連する信号を検出するように最適化する必要がある。Harvard Pilgrim Health Care, Inc.の研究で説明されているアップグレードされたVAERS監視システムは、残念ながらCDCによってサポートされていないが、この点で価値のある出発点になると考える²²⁶⁾。

最終的に、SARS-CoV-2 mRNAワクチンを接種された多くの人がいることと、私たちが説明した幅広い有害な結果を考えると、何十億もの命が危険にさらされる可能性がある。私たちは、公衆衛生機関に対し、この論文で議論されている問題が公衆衛生に関係しない理由を証拠とともに示すか、または関係があることを認め、それに応じて行動することを求めたい。さらに、私たちはすべての個人が、この情報を決定の一因として自分の健康管理に関する決定を下すことを勧める。

参考文献

- 1) Bhurani, V., Mohankrishnan, A., Morrot, A., Dalai, S.K., 2018. Developing effective vaccines: cues from natural infection. *Int. Rev. Immunol.* 37 (5), 249-265. <https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1471479>.
- 2) Psychogiou, M., Karabinis, A., Poulakou, G., Antoniadou, A., Kotanidou, A., Degiannis, D., Pavlopoulou, I.D., Chaidaroglou, A., Roussos, S., Mastrogianni, E., et al., 2021a. Comparative immunogenicity of BNT162b2 mRNA vaccine with natural COVID-19 infection. *Vaccines (Basel)* 9 (9), 1017. <https://doi.org/10.3390/vaccines9091017>.
- 3) Jhaveri, R., 2021. The COVID-19 mRNA vaccines and the pandemic: do they represent the beginning of the end or the end of the beginning? *Clin. Therapeutics.* 43 (3), 549-556. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.014>.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention, 2021a. Coronavirus Disease 2019 (covid-19) [online] Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#anch_or_1635540449320. (Accessed 28 November 2021) .
- 5) Ivanova, E.N., Devlin, J.C., Buus, T.B., Koide, A., Cornelius, A., Samanovic, M.I., Herrera, A., Zhang, C., Desvignes, L., Odum, N., Ulrich, R., Mulligan, M.J., Koide, S., Ruggles, K.V., Herati, R.S., Koralov, S.B., 2021. Discrete immune response signature to SARS-CoV-2 mRNA vaccination versus infection. medRxiv preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.20.21255677v1>.
- 6) Kwok, H.F., 2021. Review of COVID-19 vaccine clinical trials - A puzzle with missing pieces. *Int. J. Biol. Sci.* 7 (6), 1461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907509/>.
- 7) Shrotri, M., Navaratnam, A.M., Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., Beale, S., Fong, W.L.E., Patel, P., Kovar, J., et al., 2021. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* 398 (10298), 385-387. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01642-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01642-1/fulltext).
- 8) Centers for Disease Control and Prevention, 2021b. COVID-19 Booster Shot [online] Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>. (Accessed 28 November 2021).
- 9) Yahi, N., Chahinian, H., Fantini, J., 2021. Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination? *J. Infect.* 83 (5), 607-635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384810/>.
- 10) Subramanian, S.V.; Kumar, A. Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States. *Eur. J. Epidemiol.* 2021, 1-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481107/>.

- 11) Shitrit, P., Zuckerman, N.S., Mor, O., Gottesman, B.-S., Chowers, M., 2021. Nosocomial outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant in a highly vaccinated population, Israel, July 2021. *Euro Surveill.* 26 (39), 2100822 <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822>.
- 12) Brosh-Nissimov, T., Orenbuch-Harroch, E., Chowers, M., Elbaz, M., Neshet, L., Stein, M., Maor, Y., Cohen, R., Hussein, K., Weinberger, M., et al., 2021. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin. Microbiol. Infect.* 27 (11), 1652-1657. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036>.
- 13) Wang, H., Hu, H., Zhang, K., 2017a. Overview of interferon: characteristics, signaling and anti-cancer effect. *Arch. Biotechnol. Biomed.* 1, 1-16. <https://www.heighpubs.org/hjb/abb-aid1001.php>.
- 14) Passegu, E., Ernst, P.A., 2009. IFN-alpha wakes up sleeping hematopoietic stem cells. *Nat. Med.* 15 (6), 612-613 <https://doi.org/10.1038/nm0609-612>.
- 15) Kaur, A., Fang, C.M., 2020. An overview of the human immune system and the role of interferon regulatory factors (IRFs). *Prog. Microb. Mol. Biol.* 3 (1) <https://journals.hh-publisher.com/index.php/pmb/article/view/338>.
- 16) Alsamman, K., El-Masry, O.S., 2018. Interferon regulatory factor 1 inactivation in human cancer. *Biosci. Rep.* 38 (3), BSR20171672 <https://doi.org/10.1042/BSR20171672>, 2018.
- 17) Huang, F.T., Sun, J., Zhang, L., He, X., Zhu, Y.H., Dong, H.J., Wang, H.-Y., Zhu, L., Zou Huang, J.W., et al., 2019. Role of SIRT1 in hematologic malignancies. *J. Zhejiang Univ. - Sci. B* 20 (5), 391-398. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900148>.
- 18) Zitvogel, L., Galluzzi, L., Kepp, O., Smyth, M.J., Kroemer, G., 2015. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 15 (7), 405-414. <https://doi.org/10.1038/nri3845>.
- 19) Jego, G.A., Palucka, K., Blanck, J.-P., Chalouni, C., Pascual, V., Banchereau, J., 2003. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity* 19, 225-234. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(03\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00208-5).
- 20) De Andrea, M., Ravera, R., Gioia, D., Gariglio, M., Landolfo, S., 2002. The interferon system: an overview. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 6, A41-A46. <https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0573>.
- 21) Musella, M., Manic, G., de Maria, R., Vitale, I., Sistig, A., 2017. Type I-interferons in infection and cancer: unanticipated dynamics with therapeutic implications. *OncoImmunology* 6 (5), e1314424. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1314424>.

- 22) Heise, R., Amann, P.M., Ensslen, S., Marquardt, Y., Czaja, K., Jousen, S., Beer, D., Abele, R., Plewnia, G., Tamp ´e, R., et al., 2016. Interferon alpha signaling and its relevance for the upregulatory effect of transporter proteins associated with antigen processing (TAP) in patients with malignant melanoma. *PLoS One* 11 (1), e0146325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146325>.
- 23) Schneider, W.M., Chevillotte, M.D., Rice, C.M., 2014. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Anni. Rev. Immunol.* 32, 513-545. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>.
- 24) Asmana Ningrum, R., 2014. Human interferon α -2b: a therapeutic protein for cancer treatment. *Sci. Tech. Rep.*, 970315 <https://doi.org/10.1155/2014/970315>, 2014.
- 25) Takaoka, A., Tamura, T., Taniguchi, T., 2008. Interferon regulatory factor family of transcription factors and regulation of oncogenesis. *Cancer Sci.* 99 (3), 467-478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18190617/>.
- 26) Tsuno, T., Mejido, J., Zhao, T., Morrow, A., Zoon, K.C., 2009. IRF9 is a key factor for eliciting the antiproliferative activity of IFN- α . *J. Immunother.* 32 (8), 803. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181ad4092>.
- 27) Honda, K., Takaoka, A., Taniguchi, T., 2006. Type I interferon [corrected] gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. *Immunity* 25 (3), 349-360. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.009>.
- 28) Sayers, T.J., 2011. Targeting the extrinsic apoptosis signaling pathway for cancer therapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 60 (8), 1173-1180. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1008-4>.
- 29) Testa, U., 2010. TRAIL/TRAIL-R in hematologic malignancies. *J. Cell. Biochem.* 110 (1), 21-34. <https://doi.org/10.1002/jcb.22549>.
- 30) Dunn, G.P., Bruce, A.T., Sheehan, K.C.F., Shankaran, V., Uppaluri, R., Buji, J.D., Diamond, M.S., Koebel, C.M., Arthur, C., White, J.M., et al., 2005. A critical function for type I interferons in cancer immunoeediting. *Nat. Immunol.* 6 (7), 722-729. <https://doi.org/10.1038/ni1213>.
- 31) Erb, H.H., Langlechner, R.V., Moser, P.L., Handle, F., Casneuf, T., Verstraeten, K., Schlick, B., Sch ¨afer, G., Hall, B., Sasser, K., Culig, Z., Santner, F.R., et al., 2013. IL6 sensitizes prostate cancer to the antiproliferative effect of IFN α 2 through IRF9. *Endocr. Relat. Cancer* 20 (5), 677. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0222>.
- 32) Tian, W.-L., Guo, R., Wang, F., Jiang, Z.-X., Tang, P., Huang, Y.-M., Sun, L., 2018. The IRF9-SIRT1-P53 axis is involved in the growth of human acute myeloid leukemia. *Exp. Cell Res.* 365, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.02.036>.

- 33) Bidwell, B.N., Slaney, C.Y., Withana, N.P., Forster, S., Cao, Y., Loi, S., Andrews, D., Mikeska, T., Mangan, N.E., Samarajiwa, S.A., et al., 2012. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat. Med.* 18 (8), 1224-1231. <https://doi.org/10.1038/nm.2830>.
- 34) Li, Y., Huang, R., Wang, L., Hao, J., Zhang, Q., Ling, R., Yun, J., 2015. Micro RNA-762 promotes breast cancer cell proliferation and invasion by targeting IRF7 expression. *Cell Prolif* 48 (6), 643-649. <https://doi.org/10.1111/cpr.12223>.
- 35) Zhao, Y., Chen, W., Zhu, W., Meng, H., Chen, J., Zhang, J., 2017. Overexpression of interferon regulatory factor 7 (IRF7) reduces bone metastasis of prostate cancer cells in mice. *Oncol. Res.* 25 (4), 511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733217/>.
- 36) Solis, M., Goubau, D., Romieu-Mourez, R., Genin, P., Civas, A., Hiscott, J., 2006. Distinct functions of IRF-3 and IRF-7 in IFN- α gene regulation and control of anti-tumor activity in primary macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 72 (11), 1469-1476. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.06.002>.
- 37) Erb, H.H., Langlechner, R.V., Moser, P.L., Handle, F., Casneuf, T., Verstraeten, K., Schlick, B., Schwafer, G., Hall, B., Sasser, K., Culig, Z., Santner, F.R., et al., 2013. IL6 sensitizes prostate cancer to the antiproliferative effect of IFN α 2 through IRF9. *Endocr. Relat. Cancer* 20 (5), 677. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0222>.
- 38) Tian, W.-L., Guo, R., Wang, F., Jiang, Z.-X., Tang, P., Huang, Y.-M., Sun, L., 2018. The IRF9-SIRT1-P53 axis is involved in the growth of human acute myeloid leukemia. *Exp. Cell Res.* 365, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.02.036>.
- 39) Mittal, M.K., Chaudhuri, G., 2009. In: Abstracts: First AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research-Oct 8-11, 2009. Boston, M A. https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/23_Supplement/A16.short.
- 40) Buckley, N.E., Hosey, A.M., Gorski, J.J., Purcell, J.W., Mulligan, J.M., Harkin, D.P., Mullan, P.B., 2007. BRCA1 regulates IFN- γ signaling through a mechanism involving the type I IFNs. *Mol. Cancer Res.* 5 (3), 261-270. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0250>.
- 41) Rasmussen, S.A., Abul-Husn, N.S., Casanova, J.L., Daly, M.J., Rehm, H.L., Murray, M.F., 2021. The intersection of genetics and COVID-19 in 2021: preview of the 2021 Rodney Howell Symposium. *Genet. Med.* 23 (6), 1001-1003. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01113-0>.
- 42) Mishra, R., Banerjee, A.C., 2021. SARS-CoV-2 Spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front. Immunol.* 12, 656700 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700>.

- 43) National Cancer Institute, 2021. BRCA gene mutations: cancer risk and genetic testing fact sheet [online] Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>. (Accessed 27 November 2021).
- 44) Liu, J., Wang, J., Xu, J., Xia, H., Wang, Y., Zhang, C., Chen, W., Zhang, H., Liu, Q., Zhu, R., et al., 2021. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines. *Cell Discov.* 7 (1), 99. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00329-3>.
- 45) Cancer risk and BRCA1 gene mutations. Available at: <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk>. (Accessed 27 November 2021).
- 46) Zhang, W., Luo, J., Yang, F., Wang, Y., Yin, Y., Strom, A., Gustafsson, J.A., Guan, X., 2016. BRCA1 inhibits AR-mediated proliferation of breast cancer cells through the activation of SIRT1. *Sci. Rep.* 6, 22034. <https://doi.org/10.1038/srep22034>.
- 47) Suberbielle, E., Djukic, B., Evans, M., Kim, D.H., Taneja, P., Wang, X., Finucane, M., Knox, J., Ho, K., Devidze, N., et al., 2015. DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice. *Nat. Commun.* 6, 8897. <https://doi.org/10.1038/ncomms9897>.
- 48) Röltgen, K., Nielsen, S.C.A., Silva, O., Younes, S.F., Zaslavsky, M., Costales, C., Yang, F., Wirz, O.F., Solis, D., Hoh, R.A., 2022. Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018>. Jan 25; S0092-8674 (22)00076-9. [Epub ahead of print].
- 49) MacFarlane, M., Kohlhaas, S.L., Sutcliffe, M.J., Dyer, M.J., Cohen, G.M., 2005. TRAIL receptor-selective mutants signal to apoptosis via TRAIL-R1 in primary lymphoid malignancies. *Cancer Res.* 65 (24), 11265-11270. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2801>.
- 50) Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., Weissman, D., 2018. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 17 (4), 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>.
- 51) Van Lint, S., Renmans, D., Broos, K., Dewitte, H., Lentacker, I., Heirman, C., Breckpot, K., Thielemans, K., 2015. The Renaissance of mRNA-based cancer therapy. *Expert Rev. Vaccines* 14 (2), 235-251. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.957685>.
- 52) Martini, P.G.V., Guey, L.T., 2019. A new era for rare genetic diseases: messenger RNA therapy. *Hum. Gene Ther.* 30 (10), 1180-1189. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.090>.

- 53) Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., Weissman, D., 2018. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 17 (4), 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>.
- 54) Douberis, M., Papaefthymiou, A., Kotronis, G., Gialamprinou, D., Soteriades, E.S., Kyriakopoulos, A., et al., 2021. Does COVID-19 vaccination warrant the classical principle "ofelein i mi vlaptin. *Medicina (Kaunas)*. 57 (3), 253. <https://doi.org/10.3390/medicina57030253>.
- 55) Gordon, D.E., Hiatt, J., Bouhaddou, M., Rezelj, V.V., Ulferts, S., Braberg, H., et al., 2020. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science* 370 (6521), eabe9403. <https://doi.org/10.1126/science.abe9403>.
- 56) Kaczmarek, R., El Ekiaby, M., Hart, D.P., Hermans, C., Makris, M., Noone, D., O'Mahony, B., Page, D., Peyvandi, F., Pipe, S.W., et al., 2021. Vaccination against COVID-19: rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 27 (4), 515-518. <https://doi.org/10.1111/hae.14271>.
- 57) Wisniewski, A.V., Campillo Luna, J., Redlich, C.A., 2021. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLoS One* 16 (6), e0249499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249499>.
- 58) Kariko, K., Buckstein, M., Ni, H., Weissman, D., 2005. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23, 165175. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>.
- 59) Goldman, S., Bron, D., Tousseyn, T., Vierasu, I., Dewispelaere, L., Heiman, P., Cogan, E., Goldman, M., 2021. Rapid progression of angioimmunoblastic T cell lymphoma following BNT162b2 mRNA vaccine booster shot: a case report. *Front. Med.* 8, 798095 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095>.
- 60) Andries, O., McCafferty, S., De Smedt, S.C., Weiss, R., Sanders, N.N., Kitada, T., 2015. N1-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. *J. Contr. Release* 217, 337-344. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.051>.
- 61) Park, J.W., Lagniton, P., Liu, Y., Xu, R.H., 2021. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int. J. Biol. Sci.* 17 (6), 1446-1460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071766/>.
- 62) Forni, G., Mantovani, A., 2021. COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 28 (2), 626-639. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9>.

- 63) Mulligan, M.J., Lyke, K.E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Raabe, V., Bailey, R., Swanson, K.A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P.-Y., Türeci, Ö., Tompkins, K.R., Walsh, E.E., Frenck, R., Falsey, A.R., Dormitzer, P.R., Gruber, W.C., Şahin, U., Jansen, K.U., 2020. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 586 (7830), 589-593. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>.
- 64) Collier, D.A., De Marco, A., Ferreira, I.A.T.M., Meng, B., Datir, R.P., Walls, A.C., et al., 2021. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature* 593, 136-141. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7>.
- 65) Katalin Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F.A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S., Weissman, D., 2008. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol. Ther.* 16, 1833-1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>.
- 66) Timmers, L.F.S.M., Peixoto, J.V., Ducati, R.G., Bachega, J.F.R., de Mattos Pereira, L., Caceres, R.A., Majolo, F., da Silva, G.L., Anton, D.B., Dellagostin, O.A., Henriques, J. A.P., Xavier, L.L., Goettert, M.I., Laufer, S., 2021. SARS-CoV-2 mutations in Brazil: from genomics to putative clinical conditions. *Sci. Rep.* 11, 11998. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91585-6>.
- 67) Kyriakopoulos, A.M., McCullough, P.A., 2021. Synthetic mRNAs; their analogue caps and contribution to disease. *Diseases* 9 (3), 57. <https://doi.org/10.3390/diseases9030057>.
- 68) Jiang, H., Mei, Y.-F., 2021. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro. *Viruses* 13 (2056). <https://doi.org/10.3390/v13102056>.
- 69) Hou, X., Zaks, T., Langer, R., Dong, Y., 2021. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat. Rev. Mater.* 6, 1078-1094. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0>.
- 70) Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., Graham, B. S., McLellan, J.S., 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367 (6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
- 71) Kyriakopoulos, A.M., McCullough, P.A., 2021. Synthetic mRNAs; their analogue caps and contribution to disease. *Diseases* 9 (3), 57. <https://doi.org/10.3390/diseases9030057>.
- 72) Orlandini von Niessen, A.G., Poleganov, M.A., Rechner, C., Plaschke, A., Kranz, L.M., Fesser, S., Diken, M., Löwer, M., Vallazza, B., Beissert, T., et al., 2019. Improving mRNA-based therapeutic gene delivery by expression-augmenting 3' UTRs identified by cellular library screening. *Mol. Ther.* 27 (4), 824-836. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.011>.

- 73) Xia, X., 2021. Detailed dissection and critical evaluation of the Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA vaccines. *Vaccines* 9, 734. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070734>.
- 74) de Beuckelaer, A., Pollard, C., Van Lint, S., Roose, K., Van Hoecke, L. V., Naessens, T., Udhayakumar, V.K., Smet, M., Sanders, N., Lienenklaus, S., et al., 2016. Type I interferons interfere with the capacity of mRNA lipoplex vaccines to elicit cytolytic T cell responses. *Mol. Ther.* 24 (11), 2012-2020. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.161>.
- 75) Kyriakopoulos, A.M., McCullough, P.A., 2021. Synthetic mRNAs; their analogue caps and contribution to disease. *Diseases* 9 (3), 57. <https://doi.org/10.3390/diseases9030057>.
- 76) Williams, G.D., Gokhale, N.S., Snider, D.L., Horner, S.M., 2020. The mRNA cap 2' -O- methyltransferase CMTR1 regulates the expression of certain interferon-stimulated genes. *mSphere* 5 (3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404510/>.
- 77) Leung, D.W., Amarasinghe, G.K., 2016. When your cap matters: structural insights into self vs non-self recognition of 5' RNA by immunomodulatory host proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 36, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.02.001>.
- 78) Chaudhary, N., Weissman, D., Whitehead, K.A., 2021. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 20, 817-838. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>.
- 79) Röltgen, K., Nielsen, S.C.A., Silva, O., Younes, S.F., Zaslavsky, M., Costales, C., Yang, F., Wirz, O.F., Solis, D., Hoh, R.A., 2022. Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018>. Jan 25; S0092-8674 (22)00076-9. [Epub ahead of print].
- 80) McKernan, K., Kyriakopoulos, A.M., McCullough, P.A., 2021. Differences in vaccine and SARS-CoV-2 replication derived mRNA: implications for cell biology and future disease. *OSF Prepr.* <https://osf.io/bcsa6/>.
- 81) Mauro, V.P., Chappell, S.A., 2014. A critical analysis of codon optimization in human therapeutics. *Trends Mol. Med.* 20 (11), 604-613. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.09.003>.
- 82) Shabalina, S.A., Spiridonov, N.A., Kashina, A., 2013. Sounds of silence: synonymous nucleotides as a key to biological regulation and complexity. *Nucleic Acids Res.* 41 (4), 2073-2094. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1205>.
- 83) Zhou, M., Guo, J., Cha, J., Chae, M., Chen, S., Barral, J.M., Sachs, M.S., Liu, Y., 2013. Non-optimal codon usage affects expression, structure and function of clock protein FRQ. *Nature* 495 (7439), 111-115. <https://doi.org/10.1038/nature11833>.

- 84) Agashe, D., Martinez-Gomez, N.C., Drummond, D.A., Marx, C.J., 2013. Good codons, bad transcript: large reductions in gene expression and fitness arising from synonymous mutations in a key enzyme. *Mol. Biol. Evol.* 30, 549-560. <https://doi.org/10.1093/molbev/mss273>.
- 85) McCarthy, C., Carrea, A., Diambra, L., 2017. Bicodon bias can determine the role of synonymous SNPs in human diseases. *BMC Genom.* 18 (1), 227. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3609-6>.
- 86) Kudla, G., Lipinski, L., Caffin, F., Helwak, A., Zylicz, M., 2006. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. *PLoS Biol.* 4 (6), e180 <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040180>.
- 87) Otsuka, H., Fukao, A., Funakami, Y., Duncan, K.E., Fujiwara, T., 2019. Emerging evidence of translational control by AU-rich element-binding proteins. *Front. Genet.* 10, 332. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00332/full>.
- 88) Wang, E., Thombre, R., Shah, Y., Latanich, R., Wang, J., 2021. G-Quadruplexes as pathogenic drivers in neurodegenerative disorders. *Nucleic Acids Res.* 49 (9), 4816-4830. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab164>.
- 89) Olsthoorn, R.C., 2014. G-quadruplexes within prion mRNA: the missing link in prion disease? *Nucleic Acids Res.* 42, 9327-9333. <https://doi.org/10.1093/nar/gku559>.
- 90) Tetz, G., Tetz, V., 2022. Prion-like domains in spike protein of SARS-CoV-2 differ across its variants and enable changes in affinity to ACE2. *Microorganisms* 10, 280. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020280>.
- 91) Babendure, J.R., Babendure, J.L., Ding, J.H., Tsien, R.Y., 2006. Control of mammalian translation by mRNA structure near caps. *RNA* 12 (5), 851-861. <https://doi.org/10.1261/rna.2309906>.
- 92) Herdy, B., Mayer, C., Varshney, D., Marsico, G., Murat, P., Taylor, C., D' Santos, C., Tannahill, D., Balasubramanian, S., 2018. Analysis of NRAS RNA G-quadruplex binding proteins reveals DDX3X as a novel interactor of cellular G-quadruplex containing transcripts. *Nucleic Acids Res.* 46 (21), 11592-11604. <https://doi.org/10.1093/nar/gky861>.
- 93) Fay, M.M., Lyons, S.M., Ivanov, P., 2017. RNA G-quadruplexes in biology: principles and molecular mechanisms. *J. Mol. Biol.* 429 (14), 2127-2147. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.05.017>.
- 94) Zhang, R., Xiao, K., Gu, Y., Liu, H., Sun, X., 2020. Whole genome identification of potential G-quadruplexes and analysis of the G-quadruplex binding domain for SARS-CoV-2. *Front. Genet.* 11, 587829 <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.587829>.
- 95) Schmidt, N., Lareau, C.A., Keshishian, H., Ganskih, S., Schneider, C., Hennig, T., Melanson, R., Werner, S., Wei, Y., Zimmer, M., et al., 2021. The SARS-CoV-2 RNA-protein interactome in infected human cells. *Nat. Microbiol.* 6 (3), 339-353. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00846-z>.

- 96) Rouleau, S., Glouzon, J.S., Brumwell, A., Bisailon, M., Perreault, J.P., 2017. 3' UTR G- quadruplexes regulate miRNA binding. *RNA* 23 (8), 1172-1179. <https://doi.org/10.1261/rna.060962.117>.
- 97) Bezzi, G., Piga, E.J., Binolfi, A., Armas, P., 2021. CNBP binds and unfolds in vitro G- quadruplexes formed in the SARS-CoV-2 positive and negative genome strands. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (5), 2614. <https://doi.org/10.3390/ijms22052614>.
- 98) Jaubert, C., Bedrat, A., Bartolucci, L., Di Primo, C., Ventura, M., Mergny, J.-L., Amrane, S., Andreola, M.-L., 2018. RNA synthesis is modulated by G- quadruplex formation in Hepatitis C virus negative RNA strand. *Sci. Rep.* 8, 8120. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26582-3>.
- 99) Spiegel, J., Adhikari, S., Balasubramanian, S., 2020. The structure and function of DNA G-quadruplexes. *Trend. Chem.* 2 (2), 123-136. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.07.002>.
- 100) Herdy, B., Mayer, C., Varshney, D., Marsico, G., Murat, P., Taylor, C., D' Santos, C., Tannahill, D., Balasubramanian, S., 2018. Analysis of NRAS RNA G-quadruplex binding proteins reveals DDX3X as a novel interactor of cellular G-quadruplex containing transcripts. *Nucleic Acids Res.* 46 (21), 11592-11604. <https://doi.org/10.1093/nar/gky861>.
- 101) Rouleau, S.G., Garant, J.-M., Balduc, F., Bisailon, M., Perreault, J.-P., 2018. G- Quadruplexes influence pri-microRNA processing. *RNA Biol.* 15 (2), 198-206. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1405211>.
- 102) Chan, K.L., Peng, B., Umar, M.I., Chan, C.Y., Sahakyan, A.B., Le, M.T.N., Kwok, C.K., 2018. Structural analysis reveals the formation and role of RNA G-quadruplex structures in human mature microRNAs. *Chem. Commun.* 54 (77), 10878-10881. <https://doi.org/10.1039/c8cc04635b>.
- 103) Kyriakopoulos, A.M., McCullough, P.A., 2021. Synthetic mRNAs: their analogue caps and contribution to disease. *Diseases* 9 (3), 57. <https://doi.org/10.3390/diseases9030057>.
- 104) Al-Khalaf, H.H., Aboussekhra, A., 2018. p16 controls p53 protein expression through miR-dependent destabilization of MDM2. *Mol. Cancer Res.* 16 (8), 1299-1308. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0017>.
- 105) Weldon, C., Dacanay, J.G., Gokhale, V., Boddupally, P.V.L., Behm-Ansmant, I., Burley, G. A., Branlant, C., Hurley, L.M., Dominguez, C., Eperon, I.C., 2018. Specific G- quadruplex ligands modulate the alternative splicing of Bcl-X. *Nucleic Acids Res.* 46 (2), 886-896. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1122>.
- 106) Rouleau, S.G., Garant, J.-M., Balduc, F., Bisailon, M., Perreault, J.-P., 2018. G- Quadruplexes influence pri-microRNA processing. *RNA Biol.* 15 (2), 198-206. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1405211>.

- 107) Small, E.M., Olson, E.N., 2011. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 469 (7330), 336-342. <https://doi.org/10.1038/nature09783>.
- 108) Abe, M., Bonini, N.M., 2013. MicroRNAs and neurodegeneration: role and impact. *Trends Cell Biol.* 23 (1), 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2012.08.013>.
- 109) Farazi, T.A., Hoell, J.I., Morozov, P., Tuschl, T., 2013. MicroRNAs in human cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 774, 1-20. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5590-1_1.
- 110) Ozaki, T., Nakagawara, A., 2011. Role of p53 in cell death and human cancers. *Cancers* 3 (1), 994-1013. <https://doi.org/10.3390/cancers3010994>.
- 111) Janeway Jr., C.A., Medzhitov, R., 2002. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 20, 197-216. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>.
- 112) Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., P´er´e, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., et al., 2020. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369 (6504), 718-724. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
- 113) Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B.E., Liu, W.C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T.X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., et al., 2020. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181 (5), 1036-1045 e9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416070/>
- 114) Hoagland, D.A., Møller, R., Uhl, S.A., Oishi, K., Frere, J., Golynger, T., Horiuchi, S., Panis, M., Blanco-Melo, D., Sachs, D., et al., 2021. Leveraging the antiviral type I interferon system as a first line of defense against SARS-CoV-2 pathogenicity. *Immunity* 54, 557-570. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.017>.
- 115) Wang, N., Zhan, Y., Zhu, L., Hou, Z., Liu, F., Song, P., Qiu, F., Wang, X., Zou, X., Wan, D., et al., 2020a. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe* 28 (3), 455-464. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005> e2.
- 116) van der Wijst, M.G.P., Vazquez, S.E., Hartoularos, G.C., Bastard, P., Grant, T., Bueno, R., Lee, D.S., Greenland, J.R., Sun, Y., Perez, R., et al., 2021. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 13 (612), eabh2624 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh2624>.
- 117) Troya, J., Bastard, P., Planas-Serra, L., Ryan, P., Ruiz, M., de Carranza, M., Torres, J., Martinez, A., Abel, L., Casanova, J.-L., Pujol, A., 2021. Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in >10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain. *J. Clin. Immunol.* 41, 9149-22 <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01036-0>.

- 118) Chauvineau-Grenier, A., Bastard, P., Servajean, A., Gervais, A., Rosain, J., Jouanguy, E., Cobat, A., Casanova, J.-L., Rossi, B., 2022. Autoantibodies neutralizing type I interferons in 20% of COVID-19 deaths in a French hospital. *January J. Clin. Immunol.* 27. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01203-3> [Epub ahead of print].
- 119) Stertz, S., Hale, B.G., 2021. Interferon system deficiencies exacerbating severe pandemic virus infections. *Trends Microbiol.* 29 (11), 973-982. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.001>.
- 120) Zaccara, S., Ries, R.J., Jaffrey, S.R., 2019. Reading, writing and erasing mRNA methylation. *Nat. Rev.* 20, 608-624. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0168-5>.
- 121) Yang, C., Hu, Y., Zhou, B., Bao, Y., Li, Z., Gong, C., Yang, H., Wang, S., Xiao, Y., 2020. The role of m6A modification in physiology and disease. *Cell Death Dis.* 11, 960. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03143-z>.
- 122) Liu, J., Wang, J., Xu, J., Xia, H., Wang, Y., Zhang, C., Chen, W., Zhang, H., Liu, Q., Zhu, R., et al., 2021. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines. *Cell Discov.* 7 (1), 99. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00329-3>.
- 123) Koo, J.W., Russo, S.J., Ferguson, D., Nestler, E.J., Duman, R.S., 2010. Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107 (6), 2669-2674. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910658107>.
- 124) Meyer, K.D., Patil, D.P., Zhou, J., Zinoviev, A., Skabkin, M.A., Elemento, O., Pestova, T. V., Qian, S.-B., Jaffrey, S.R., 2015. 5' UTR m(6)A promotes cap-independent translation. *Cell* 163 (4), 999-1010. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.012>.
- 125) Shatsky, I.N., Terenin, I.M., Smirnova, V.V., Andreev, D.E., 2018. Cap-independent translation: what's in a name? *Trends Biochem. Sci.* 43 (11), 882-895. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.04.011>.
- 126) Kyriakopoulos, A.M., McCullough, P.A., 2021. Synthetic mRNAs; their analogue caps and contribution to disease. *Diseases* 9 (3), 57. <https://doi.org/10.3390/diseases9030057>.
- 127) Han, S.H., Choe, J., 2020. Diverse molecular functions of m6A mRNA modification in cancer. *Exp. Mol. Med.* 52 (5), 738-749. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0432-y>.
- 128) Svitkin, U.V., Herdy, B., Costa-Mattioli, M., Gingras, A.-C., Raught, B., Sonenberg, N., 2005. Eukaryotic translation initiation factor 4E availability controls the switch between cap-dependent and internal ribosomal entry site-mediated translation. *Mol. Cell Biol.* 25 (23), 10556-10565. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.23.10556-10565.2005>.

- 129) Yoshikawa, F.S., Teixeira, F.M., Sato, M.N., Oliveira, L.M., 2019. Delivery of microRNAs by extracellular vesicles in viral infections: could the news be packaged? *Cells* 8 (6), 611. <https://doi.org/10.3390/cells8060611>.
- 130) Ratajczak, M.Z., Ratajczak, J., 2016. Horizontal transfer of RNA and proteins between cells by extracellular microvesicles: 14 years later. *Clin. Transl. Med.* 5, 7. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0087-4>.
- 131) Chahar, H.S., Bao, X., Casola, A., 2015. Exosomes and their role in the life cycle and pathogenesis of RNA viruses. *Viruses* 7, 3204-3225. <https://doi.org/10.3390/v7062770>.
- 132) Bansal, S., Perincheri, S., Fleming, T., Poulson, C., Tiffany, B., Bremner, R.M., Mohanakumar, T., 2021. Cutting edge: circulating exosomes with COVID spike protein are induced by BNT162b2 (PfizerBioNTech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines. *J. Immunol.* 207 (10), 2405-2410. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637>.
- 133) Decker, C.J., Parker, R., 2012. P-bodies and stress granules: possible roles in the control of translation and mRNA degradation. *Cold Spring Harbor Perspectives Biol.* 4 (9), a012286. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012286>.
- 134) Kothandan, V.K., Kothandan, S., Kim, D.H., Byun, Y., Lee, Y.-K., Park, I.-K., Hwang, S.R., 2020. Crosstalk between stress granules, exosomes, tumour antigens, and immune cells: significance for cancer immunity. *Vaccines* 8 (2), 172. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020172>.
- 135) Borbolis, F., Syntichaki, P., 2015. Cytoplasmic mRNA turnover and ageing. *Mech. Ageing Dev.* 152, 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.09.006>.
- 136) Han, S.H., Choe, J., 2020. Diverse molecular functions of m6A mRNA modification in cancer. *Exp. Mol. Med.* 52 (5), 738-749. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0432-y>.
- 137) Girardi, T., De Keersmaecker, K., 2015. T-ALL: ALL a matter of translation? *Haematologica* 100 (3), 293-295. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.118562>.
- 138) Jang, S.K., Pestova, T.V., Hellen, C.U.T., Witherell, G.W., Wimmer, E., 1990. Cap-independent translation of picornavirus RNAs: structure and function of the internal ribosomal entry site. *Enzyme* 44, 292-309. <https://doi.org/10.1159/000468766>.
- 139) Zoll, J., Erkens Hulshof, S., Lanke, K., Verduyn Lunel, F., Melchers, W.J., Schoondermark-van de Ven, E., Roivainen, M., Galama, J.M., van Kuppeveld, F.J., 2009. Saffold virus, a human Theiler's-like cardiocivirus, is ubiquitous and causes infection early in life. *PLoS Pathog.* 5 (5), e1000416 <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000416>.

- 140) Rusk, N., 2008. When microRNAs activate translation. *Nat. Methods* 5, 122-123. <https://doi.org/10.1038/nmeth0208-122a>.
- 141) De Paolis, V., Loreface, E., Orecchini, E., Carissimi, C., Laudadio, I., Fulci, V., 2021. Epitranscriptomics: a new layer of microRNA regulation in cancer. *Cancers* 13 (13), 3372. <https://doi.org/10.3390/cancers13133372>.
- 142) Yu, X., Odenthal, M., Fries, J.W.U., 2016. Exosomes as miRNA carriers: formation-function-future. *Int. J. Mol. Sci.* 17, 2028. <https://doi.org/10.3390/ijms17122028>.
- 143) Wei, H., Chen, Q., Lin, L., Sha, C., Li, T., Liu, Y., Yin, X., Xu, Y., Chen, L., Gao, W., Li, Y., Zhu, X., 2021. Regulation of exosome production and cargo sorting. *Int. J. Biol. Sci.* 17 (1), 163-177. <https://doi.org/10.7150/ijbs.53671>.
- 144) Mishra, R., Banerjee, A.C., 2021. SARS-CoV-2 Spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front. Immunol.* 12, 656-700 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700>.
- 145) de Gonzalo-Calvo, D., Benítez, I.D., Pinilla, L., Carratalá, A., Moncusí-Moix, A., Gort-Paniello, C., Molinero, M., González, J., Torres, G., Bernal, M., et al., 2021. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *Transl. Res.* 236, 147-159. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.004>.
- 146) Bahl, K., Senn, J.J., Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, L.A., Hassett, K.J., Laska, M.E., Smith, M., Almarsson, Ö., Thompson, J., et al., 2017. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol. Ther.* 25 (6), 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>.
- 147) Seneff, S., Nigh, G., 2021. Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vaccines against COVID-19. *IJVTPr* 2 (1), 38-79. <https://dpbh.nv.gov/uploadedFiles/dpbhnavgov/content/Boards/BOH/Meetings/2021/SENEFF~1.PDF>
- 148) Gould, F.D.H., Lammers, A.R., Mayer, C.J., German, R.Z., 2019. Specific vagus nerve lesion have distinctive physiologic mechanisms of dysphagia. *Front. Neurol.* 10, 1301. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01301>.
- 149) Shaw, G., Morse, S., Ararat, M., Graham, F.L., 2002. Preferential transfection of human neuronal cells by human adenoviruses and the origin of HEK 293 cells. *Faseb. J.* 16 (8), 869-871. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0995fje>.
- 150) Jiang, H., Mei, Y.-F., 2021. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro. *Viruses* 13 (2056) . <https://doi.org/10.3390/v13102056>.

- 151) Liu, J., Wang, J., Xu, J., Xia, H., Wang, Y., Zhang, C., Chen, W., Zhang, H., Liu, Q., Zhu, R., et al., 2021. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines. *Cell Discov.* 7 (1), 99. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00329-3>.
- 152) Kakarougkas, A., Ismail, A., Klement, K., Goodarzi, A.A., Conrad, S., Freire, R., Shibata, A., Lobrich, M., Jeggo, P.A., 2013. Opposing roles for 53BP1 during homologous recombination. *Nucleic Acids Res.* 41 (21), 9719-9731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt729>.
- 153) Choi, H.S., Lee, H.M., Jang, Y.-J., Kim, C.-H., Ryua, C.J., 2013. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 regulates the self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells via the control of the G1/S transition. *Stem Cell.* 31, 2647-2658. <https://doi.org/10.1002/stem.1366>.
- 154) Jiang, H., Mei, Y.-F., 2021. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro. *Viruses* 13 (2056). <https://doi.org/10.3390/v13102056>.
- 155) Choi, Y.E., Pan, Y., Park, E., Konstantinopoulos, P., De, S., D'Andrea, A., Chowdhury, D., 2014. MicroRNAs downregulate homologous recombination in the G1 phase of cycling cells to maintain genomic stability. *Elife* 3, e02445. <https://doi.org/10.7554/eLife.02445>.
- 156) Kolumam, G.A., Thomas, S., Thompson, L.J., Sprent, J., Murali-Krishna, K., 2005. Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection. *J. Exp. Med.* 202 (5), 637650 <https://doi.org/10.1084/jem.20050821>.
- 157) Liu, T., Khanna, K.M., Chen, X., Fink, D.J., Hendricks, R.L., 2000. CD8 (+) T cells can block herpes simplex virus type 1 (HSV-1) reactivation from latency in sensory neurons. *J. Exp. Med.* 191 (9), 1459-1466. <https://doi.org/10.1084/jem.191.9.1459>.
- 158) Katsikas Triantafyllidis, K., Giannos, P., Mian, I.T., Kyrtsionis, G., Kechagias, K.S., 2021. Varicella zoster virus reactivation following COVID-19 vaccination: a systematic review of case reports. *Vaccines* 9 (9), 1013. <https://doi.org/10.3390/vaccines9091013>.
- 159) Fathy, R.A., McMahon, D.E., Lee, C., Chamberlin, G.C., Rosenbach, M., Lipoff, J.B., Tyagi, A., Desai, S.R., French, L.E., Lim, H.W., et al., 2022. Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry. *J EADV* 36 (1), e6-e9. <https://doi.org/10.1111/jdv.17646>.
- 160) Psychogiou, M., Samarkos, M., Mikos, N., Hatzakis, A., 2021b. Reactivation of Varicella zoster virus after vaccination for SARS-CoV-2. *Vaccines* 9, 572. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060572>.

- 161) Llado ´, I., Ferna ´ndez-Bern ´aldez, A., Rodr´ıguez-Jim ´enez, P., 2021. Varicella zoster virus reactivation and mRNA vaccines as a trigger. *JAAD. Case Rep.* 15, 62-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34316507/>
- 162) Lensen, R., Netea, M.G., Rosendaal, F.R., 2021. Hepatitis C virus reactivation following COVID-19 vaccination - A case report. *Int. Med. Case Rep. J.* 14, 573-575. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S328482>.
- 163) Perricone, C., Ceccarelli, F., Neshet, G., Borella, E., Odeh, Q., Conti, F., Shoenfeld, Y., Valesini, G., 2014. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol. Res.* 60, 226-235. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8597-x>.
- 164) Kelton, J.G., Arnold, D.M., Nazy, I., 2021. Lessons from vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat. Rev. Immunol.* 21 (12), 753-755. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00642-8>.
- 165) Lee, E.-J., Cines, D.B., Gernsheimer, T., Kessler, C., Michel, M., Tarantino, M.D., Semple, J.W., Arnold, D.M., Godeau, B., Lambert, M.P., Bussel, J.B., 2021. Thrombocytopenia following pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am. J. Hematol.* 96 (5), 534-537. <https://doi.org/10.1002/ajh.26132>.
- 166) Atoui, A., Jarrah, K., Al Mahmasani, L., Bou-Fakhredin, R., Taher, A.T., 2022. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination. *Ann. Hematol.* 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04743-1> [Epub ahead of print].
- 167) Zakaria, Z., Sapiai, N.A., Izaini Ghani, A.R., 2021. Cerebral venous sinus thrombosis 2 weeks after the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Acta Neurochir.* 163 (8), 2359-2362. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04860-w>.
- 168) Kelton, J.G., Arnold, D.M., Nazy, I., 2021. Lessons from vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat. Rev. Immunol.* 21 (12), 753-755. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00642-8>.
- 169) Cines, D.B., Bussel, J.B., 2021. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 384, 2254-2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315>.
- 170) Wisniewski, A.V., Campillo Luna, J., Redlich, C.A., 2021. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLoS One* 16 (6), e0249499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249499>.
- 171) Danese, E., Montagnana, M., Salvagno, G.L., Peserico, D., Pighi, L., De Nitto, S., Henry, B. M., Porru, S., Lippi, G., 2021. Comprehensive assessment of humoral response after Pfizer BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination: a three-case series. *Clin. Chem. Lab. Med.* 59 (9), 1585-1591. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0339>

- 172) Passariello, M., Vetrei, C., Amato, F., De Lorenzo, C., 2021. Interactions of spike-RBD of SARS-CoV-2 and platelet factor 4: new insights in the etio pathogenesis of thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 8562. <https://doi.org/10.3390/ijms22168562>.
- 173) Nevzorova, T.A., Mordakhanova, E.R., Daminova, A.G., Ponomareva, A.A., Andrianova, I.A., Minh, G.L., Rauova, L., Litvinov, R.L., Weisel, J.W., 2019. Platelet factor 4-containing immune complexes induce platelet activation followed by calpain-dependent platelet death. *Cell Death Dis.* 5, 106. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0188-0>.
- 174) McKenzie, S.E., Taylor, S.M., Malladi, P., Yuhan, H., Cassel, D.L., Chien, P., Schwartz, E., Schreiber, A.D., Surrey, S., Reilly, M.P., 1999. The role of the human Fc receptor FcRIIA in the immune clearance of platelets: a transgenic mouse model. *J. Immunol.* 162, 4311-4318. <http://www.jimmunol.org/content/162/7/4311>.
- 175) Crow, A.R., Lazarus, A.H., 2003. Role of Fcγ receptors in the pathogenesis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25 (Suppl. 1), S14S18. <https://doi.org/10.1097/00043426-200312001-00004>.
- 176) Lu, Y., Harada, M., Kamijo, Y., Nakajima, T., Tanaka, N., Sugiyama, E., Kyogashima, M., Gonzalez, F.J., Aoyama, T., 2019. Peroxisome proliferator-activated receptor attenuates high-cholesterol diet-induced toxicity and pro-thrombotic effects in mice. *Arch. Toxicol.* 93 (1), 149161 <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2335-4>.
- 177) Kimura, T., Nakajima, T., Kamijo, Y., Tanaka, N., Wang, L., Hara, A., Sugiyama, E., Tanaka, E., Gonzalez, F.J., Aoyama, T., 2012. Hepatic cerebroside sulfotransferase is induced by PPAR activation in mice. *PPAR Res.*, 174932 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22645601/>.
- 178) Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F.J., Tanaka, N., 2020b. PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 2061. <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>.
- 179) Bahl, K., Senn, J.J., Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, L.A., Hassett, K.J., Laska, M.E., Smith, M., Almarsson, Ö., Thompson, J., et al., 2017. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol. Ther.* 25 (6), 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.mthe.2017.03.035>.
- 180) Wang, X.-A., Zhang, R., Jiang, D., Deng, W., Zhang, S., Deng, S., Zhong, J., Wang, T., Zhu, L.-H., Yang, L., et al., 2013. Interferon regulatory factor 9 protects against hepatic insulin resistance and steatosis in male mice. *Hepatology* 58 (2), 603-616. <https://doi.org/10.1002/hep.26368>.
- 181) Zin Tun, G.S., Gleeson, D., Al-Joudeh, A., Dube, A., 2021. Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J. Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.031>. Oct 5. [Epub ahead of print].

- 182) Dumortiera, J., 2022. Liver injury after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination in a liver transplant recipient. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 46, 101743 <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101743>.
- 183) Mann, R., Sekhon, S., Sekhon, S., 2021. Drug-induced liver injury after COVID-19 vaccine. *Cureus* 13 (7), e16491. <https://doi.org/10.7759/cureus.16491>.
- 184) Créange, A., 2000. A role for interferon-beta in Guillain-Barré Syndrome? *BioDrugs* 14 (1), 1-11. <https://doi.org/10.2165/00063030-200014010-00001>.
- 185) Ilyas, A.A., Mithen, F.A., Dalakas, M.C., Wargo, M., Chen, Z.W., Bielory, L., Cook, S.D., 1991. Antibodies to sulfated glycolipids in Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Sci.* 105 (1), 108-117. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(91\)90126-r](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90126-r).
- 186) Vanderlugt, C.L., Miller, S.D., 2002. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 85-95. <https://doi.org/10.1038/nri724>.
- 187) Kuwahara, M., Kusunoki, S., 2018. Mechanism and spectrum of anti-glycolipid antibody-mediated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin. Exper. Neuroimmunol.* 9 (1), 65-74. <https://doi.org/10.1111/cen3.12452>.
- 188) Kalra, R.S., Kandimalla, R., 2021. Engaging the spikes: heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection. *Signal Transduct. Targeted Ther.* 6, 39. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00470-1>.
- 189) Honke, K., 2013. Biosynthesis and biological function of sulfoglycolipids. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 89 (4), 129138 <https://doi.org/10.2183/pjab.89.129>.
- 190) Qiu, S., Palavicini, J.P., Wang, J., Gonzalez, N.S., He, S., Dustin, E., Zou, C., Ding, L., Bhattacharjee, A., Van Skike, C.E., et al., 2021. Adult-onset CNS myelin sulfatide deficiency is sufficient to cause Alzheimer's disease-like neuroinflammation and cognitive impairment. *Mol. Neurodegener.* 16, 64. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00488-7>.
- 191) Marcus, J., Honigbaum, S., Shroff, S., Honke, K., Rosenbluth, J., Dupree, J.L., 2006. Sulfatide is essential for the maintenance of CNS myelin and axon structure. *Glia* 53 (4), 372-381. <https://doi.org/10.1002/glia.20292>.
- 192) Lanz, T.V., Ding, Z., Ho, P.P., Luo, J., Agrawal, A.N., Srinagesh, H., Axtell, R., Zhang, H., Platten, M., Wyss-Coray, T., Steinman, L., 2010. Angiotensin II sustains brain inflammation in mice via TGF-beta. *J. Clin. Invest.* 120 (8), 2782-2794. <https://doi.org/10.1172/JCI41709>.
- 193) Letarov, A.V., Babenko, V.V., Kulikov, E.E., 2021. Free SARS-CoV-2 spike protein S1 particles may play a role in the pathogenesis of COVID-19 infection. *Biochemistry (Mosc.)* 86 (3), 257-261. <https://doi.org/10.1134/S0006297921030032>.

- 194) Rhea, E.M., Logsdon, A.F., Hanse, K.M., Williams, L.M., Reed, M.J., Baumann, K.K., Holden, S.J., Raber, J., Banks, W.A., Erickson, M.A., 2021. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 24, 368-378. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8>.
- 195) Rodriguez-Perez, A.I., Borrajo, A., Rodriguez-Pallares, J., Guerra, M.J., Labandeira-Garcia, J.L., 2015. Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation. *Glia* 63, 466e482. <https://doi.org/10.1002/glia.22765>.
- 196) Guo, X., Namekata, K., Kimura, A., Harada, C., Harada, T., 2017. The renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of optic neuritis. *Am. J. Pathol.* 187 (12), 2876-2885. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.08.012>
- 197) Maleki, A., 2021. COVID-19 recombinant mRNA vaccines and serious ocular inflammatory side effects: real or coincidence? *J. Ophthalmic Vis. Res.* 16 (3), 490501 <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9443>.
- 198) Barone, V., Camilli, F., Crisci, M., Scandellari, C., Barboni, P., Lugarisia, A., 2021. Inflammatory optic neuropathy following SARS-CoV-2 mRNA vaccine: description of two cases. *J. Neurol. Sci.* 429, 118186. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118186>.
- 199) Kaulen, L.D., Doubrovinskaia, S., Mooshage, C., Jordan, B., Purruicker, J., Haubner, C., Seliger, C., Lorenz, H.-M., Nagel, S., Wildemann, B., Bendzus, M., Wick, W., Schenberger, S., 2021. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur. J. Neurol.* 1-9. <https://doi.org/10.1111/ene.15147> [Epub ahead of print].
- 200) Khayat-Khoei, M., Bhattacharyya, S., Katz, J., Harrison, D., Tauhid, S., Bruso, P., Houtchens, M.K., Edwards, K.R., Bakshi, R., 2021 Sep 4. COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *J. Neurol.* 1-14. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10780-7> [Epub ahead of print].
- 201) Jeong, M., Ocwieja, K.E., Han, D., Wackym, P.A., Zhang, Y., Brown, A., Moncada, C., Vambutas, A., Kanne, T., Crain, R., et al., 2021. Direct SARS-CoV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audiovestibular dysfunction. *Commun. Med.* 1, 44. <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00044-w>.
- 202) Uranaka, T., Kashio, A., Ueha, R., Sato, T., Bing, H., Ying, G., Kinoshita, M., Kondo, K., Yamasoba, T., 2021. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue, and the implications for SARS-CoV-2 infection. *Laryngoscope* 131 (6), E2013-E2017. <https://doi.org/10.1002/lary.29324>.
- 203) Rodrigues Figueiredo, R., Aparecida Azevedo, A., De Oliveira Penido, N., 2016. Positive association between tinnitus and arterial hypertension. *Front. Neurol.* 7, 171. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00171>.

- 204) Sekiguchi, K., Watanabe, N., Miyazaki, N., Ishizuchi, K., Iba, C., Tagashira, Y., Uno, S., Shibata, M., Hasegawa, N., Takemura, R., et al., 2021. Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with history of headache: a cross-sectional study. *Cephalalgia*, 3331024211038654. <https://doi.org/10.1177/03331024211038654> [Epub ahead of print.
- 205) Consoli, S., Dono, F., Evangelista, G., D' Apolito, M., Travaglini, D., Onofrj, M., Bonanni, L., 2021. Status migrainosus: a potential adverse reaction to Comirnaty (BNT162b2, BioNtech/Pfizer) COVID-19 vaccine: a case report [Epub ahead of print] *Neurol. Sci.* 22, 1-4. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1530332>.
- 206) Huang, F.T., Sun, J., Zhang, L., He, X., Zhu, Y.H., Dong, H.J., Wang, H.-Y., Zhu, L., Zou Huang, J.W., et al., 2019. Role of SIRT1 in hematologic malignancies. *J. Zhejiang Univ. - Sci. B* 20 (5), 391-398. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900148>.
- 207) Lemberger, T., Staels, B., Saladin, R., Desvergne, B., Auwerx, J., Wahli, W., 1994. Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids. *J. Biol. Chem.* 269 (40), 24527-24530. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn260>.
- 208) Dodick, D., Silberstein, S., 2006. Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache* 46 (Suppl. 4), S18291. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00602.x>.
- 209) Mungoven, T.J., Meylakh, N., Marciszewski, K.K., Macefield, V.G., Macey, P.M., Henderson, L.A., 2020. Microstructural changes in the trigeminal nerve of patients with episodic migraine assessed using magnetic resonance imaging. *J. Headache Pain* 21, 59. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01126-1>.
- 210) Tronvik, E., Stovner, L.J., Helde, G., Sand, T., Bovim, G., 2003. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor-blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 289 (1), 65-69. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.65>.
- 211) Nandha, R., Singh, H., 2012. Renin angiotensin system: a novel target for migraine prophylaxis. *Indian J. Pharmacol.* 44 (2), 157160 <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93840>.
- 212) FDA, 2021a. In: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement>
- 213) Eviston, T., Crosson, G.R., Kennedy, P.G.E., Hadlock, T., Krishnan, A.V., 2015. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 13561361. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309563>.

- 214) Simone, A., Herald, J., Chen, A., 2021. Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older. *JAMA Intern. Med.* 181 (12), 1668-1670. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511>.
- 215) Jain, S.S., Steele, J.M., Fonseca, B., Huang, S., Shah, S., Maskatia, S. A., Buddhe, S., Misra, N., Ramachandran, P., Gaur, L., et al., 2021. COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents. *Pediatrics* 148 (5), e2021053427. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053427>.
- 216) Avolio, E., Gamez, M., Gupta, K., Foster, R., Berger, I., Caputo, M., Davidson, A., Hill, B., Madeddu, P., 2020. The SARS-CoV-2 spike protein disrupts the cooperative function of human cardiac pericytes - endothelial cells through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *bioRxiv preprint*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807265/>.
- 217) Weikert, U., Kühl, U., Schultheiss, H.-P., Rauch, U., 2002. Platelet activation is increased in patients with cardiomyopathy: myocardial inflammation and platelet reactivity. *Platelets* 13 (8), 487-491. <https://doi.org/10.1080/0953710021000057857>.
- 218) Garg, A., Seeliger, B., Derda, A.A., Xiao, K., Gietz, A., Scherf, K., Sonnenschein, K., Pink, I., Hoepfer, M.M., Welte, T., et al., 2021. Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients. *Eur. J. Heart Fail.* 23 (3), 468-475. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2096>.
- 219) Qiu, X.-K., Ma, J., 2018. Alteration in microRNA-155 level correspond to severity of coronary heart disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 78 (3), 219-223. <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1435904>.
- 220) Wang, C., Zhang, C., Liu, L., A, X., Chen, B., Li, Y., Du, J., 2017b. Macrophage-derived mir-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury. *Mol. Ther.* 25 (1), 192-204. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.09.001>.
- 221) Gavras, I., Gavras, H., 2002. Angiotensin II as a cardiovascular risk factor. *J. Hum. Hypertens.* 16 (Suppl. 2), S2-S6. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001392>.
- 222) Choi, S., Lee, S., Seo, J.-W., Kim, M.-J., Jeon, Y.H., Park, J.H., Lee, J.K., Yeo, N.S., 2021. Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: case report focusing on histopathological findings. *J. Kor. Med. Sci.* 36 (40), e286. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e286>.
- 223) Verma, A.K., Lavine, K.J., Lin, C.-Y., 2021. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *NEJM* 385, 1332-1334. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975>.

- 224) Oudit, G.Y., Kassiri, Z., Jiang, C., Liu, P.P., Poutanen, S.M., Penninge r, J.M., Butany, J., 2009. SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 39 (7), 618625 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153>.
- 225) Vaers Home. VAERS. n.d.) . Retrieved December 5, 2021, from. <https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html>.
- 226) Lazarus, R., Klompas, M., Bernstein, S., 2010. Electronic Support for Public Health-Vaccine Adverse Event Reporting System (ESP: VAERS). Grant. Final Report, Grant ID: R18 HS, p. 17045. <https://digital.ahrq.gov/ahrq-funded-projects/electronic-support-public-health-vaccine-adverse-event-reporting-system>
- 227) Rose, J., 2021. Critical appraisal of VAERS pharmacovigilance: is the U. S. vaccine adverse events reporting system (VAERS) a Functioning pharmacovigilance system? *Sci. Publ. Health Pol. the Law* 3, 100-129. <https://www.bibsonomy.org/bibtex/201b20290bc198e3ff717589bddd32060/fordham1>
- 228) Nandha, R., Singh, H., 2012. Renin angiotensin system: a novel target for migraine prophylaxis. *Indian J. Pharmacol.* 44 (2), 157160 <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93840>.
- 229) McLachlan, S., Osman, M., Dube, K., Chiketero, P., Choi, Y., Fenton, N., 2021. Analysis of COVID-19 vaccine death reports from the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database. Preprint. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26987.26402>.
- 230) Kampf, G., 2021b. The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing. *Lancet Reg. Health - Europ.* 11, 100272 <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100272>.
- 231) Babic, T., Browning, K.N., 2014. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *Eur. J. Pharmacol.* 722, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047>.
- 232) Fenton, A.M., Hammill, S.C., Rea, R.F., Low, P.A., Shen, W.-K., 2000. Vagovagal syncope. *Ann. Intern. Med.* 133 (9), 714-725. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00014>.
- 233) Jiang, H., Mei, Y.-F., 2021. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V (D)J recombination in vitro. *Viruses* 13 (2056). <https://doi.org/10.3390/v13102056>.