

[Immunol Res.](#) 2023; 71(3): 356–372.

Published online 2023 Jan 6. doi: [10.1007/s12026-023-09357-5](https://doi.org/10.1007/s12026-023-09357-5)

PMCID: PMC9821369

PMID: [36607502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36607502/)

# COVID-19 vaccines adverse events: potential molecular mechanisms

## COVID-19 ワクチンの有害事象:考えられる分子機序

[Malamatenia Lamprinou](#),<sup>1</sup> [Athanasios Sachinidis](#),<sup>2</sup> [Eleni Stamoula](#),<sup>1</sup> [Theofanis Vavilis](#),<sup>3,4</sup> and [Georgios Papazisis](#)<sup>1,5</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC9821369/>

### 抄録

---

COVID-19 は、SARS-CoV-2 として知られる一本鎖 RNA(ssRNA)ウイルスによって引き起こされる感染症である。この疾患は、2019 年 12 月に中国の武漢で最初のアウトブレイクが発生して以来、世界的なパンデミックを引き起こしている。製薬業界では、このウイルスに対するいくつかのワクチン(ベクター技術の異なるもの)が開発されている。注目すべきことに、これらのワクチンのうち 7 つは WHO によって完全に承認されている。しかしながら、COVID-19 ワクチン接種の有益性にもかかわらず、いくつかのまれな有害作用が報告されており、SARS-CoV-2 に対して開発されたワクチン、特に mRNA および非複製ウイルスベクター技術に基づくワクチンの使用との関連が報告されている。報告されたまれな有害事象としては、アレルギー反応、アナフィラキシー反応、血栓症および血小板減少症、心筋炎、ベル麻痺、一過性脊髄炎、ギレン-バレー症候群、带状疱疹の再発、自己免疫の再燃、てんかん、頻脈などがある。このレビューでは、これらのまれな興味深い有害事象を引き起こす可能性のある分子機序について議論するとともに、様々なワクチンの構成要素およびプラットフォームとの関連性についても検討する。医薬品安全性監視の観点から、ワクチンが副作用を引き起こす基礎的な機序をよりよく理解するとともに、それらの反応に参与するワクチン成分および/またはプラットフォームを同定することで、COVID-19 やその他の病態に対する将来のワクチンの改良が可能になると考えられる。

**Keywords:** COVID-19 vaccines, Adverse events, Side effects, Adverse drug reactions, Pharmacovigilance, Mechanisms

## はじめに

---

COVID-19 は、一本鎖 RNA(ssRNA)ウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされる感染症である。このウイルスは 2019 年 12 月に中国の武漢で最初に観察され、その後すぐに世界の他の地域に拡大した。2020 年 3 月 11 日、世界保健機関 (World Health Organization:WHO)は世界的なパンデミックを宣言した。幸いなことに、現在この疾患に対処するために広く利用可能なワクチンがいくつかある。現在までに、20 を超えるワクチンが緊急使用のために承認されている。これらのワクチンのうち、7 つは WHO によって完全に承認されている。完全に承認されているワクチンは、Moderna 社の mRNA-1273,Pfizer/Biontech 社の BNT16b2,Janssen/Johnson and Johnson 社の Ad26.CoV2.S,Oxford/Astrazeneca 社の AZD1222(ChAdOx1 nCoV-19 と呼ばれる),Covishield として知られる Oxford/Astrazeneca 社の製剤、Sinopharm 社の BBIBP-CorV,そして最後に Sinovac 社の CoronaVac で構成されている[1].

COVID-19 ワクチンは新技術(主に mRNA およびウイルスベクターベースのプラットフォーム)に基づいているため、特に報告された有害事象を理由に、多くの人々がワクチン接種を躊躇している。報告されている主な副作用は、疲労、頭痛、筋肉痛、発熱、疼痛、注射部位の発赤であり、軽度または中等度の症状を伴う[2,3].一方で、mRNA ワクチン接種後のアレルギー反応やアナフィラキシー反応、複製を伴わないウイルスベクターワクチン接種後の血栓症や血小板減少症など、まれな有害事象も報告されている[4-6].報告されたその他のまれな有害事象は、心筋炎、ベル麻痺、一過性脊髄炎、ギレン-バレー症候群、帯状疱疹の再発、自己免疫の再燃、てんかん、および起立性頻脈であった。注目すべきことに、これらの有害事象のほとんどは軽度から中等度と考えられており、COVID-19 ワクチンが実際に安全であることを示している[7-14].

このレビューでは、前述のまれな有害事象を引き起こす可能性のある分子機序について議論するとともに、それらを様々なワクチン成分およびベクターと関連付けている。mRNA-1273 および BNT16b2 RNA ワクチン、ならびに Ad26.CoV2.S および AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 の複製能のないウイルスベクターベースのワクチンに重点が置かれており、これら 4 つの COVID-19 ワクチンは(少なくとも欧州では)最も広く使用されている。PubMed および Google Scholar のデータベースを用いて文献検索を行った。この検索は 2019 年 12 月から 2021 年 12 月までの期間を対象とし、「COVID-19 ワクチン」、「有害事象」、「有害作用」、「薬物有害反応」、「副作用」、「機序」などのキーワードに基づいて行われた。WHO の用語集では、「有害事象(adverse event)」とは「薬剤による治療中に生じた可能性があるが、必ずしも当該治療と因果関係があるとは限らないあらゆる好ま

しくない医療上の出来事、すなわち、患者が薬剤を服用している間に生じたが、薬剤に起因するものではない、または必然的に起因するものではない望ましくない転帰」と定義されていることから、本稿ではこの用語を一貫して使用した[15].

## COVID-19 ワクチンのプラットフォーム

### RNA ワクチン

mRNA ワクチンが初めてヒトへの使用が承認された。これらのワクチンは、脂質ナノ粒子(LNP)に封入された SARS-CoV-2 のスパイク(S)タンパク質をコードする mRNA を利用している[16,17]。mRNA-1273 はヌクレオシド修飾 mRNA で構成され、SARS-CoV-2 の P 抗原として知られる灌流安定型をコードしており、活発な免疫応答を誘導する[17-19]。LNP は 4 つの負に荷電した脂質からなり、mRNA と脂質の比率が一定である。LNP に被包された mRNA が細胞内に入ると、LNP 表面が正に帯電し、mRNA の細胞質への放出が促進される[17,18,20]。BNT16b2 ワクチンも、脂質ナノ粒子に埋め込まれた一本鎖 mRNA から構成される。この mRNA は、灌流が安定化し、膜に固定された SARS-CoV-2 の全長スパイクタンパク質をコードしており、このタンパク質は中心のらせんに 2 つの点突然変異を有している[18,19]。

### 複製能のないウイルスベクターワクチン

これらのワクチンは、アデノウイルスが宿主細胞の機構を利用してウイルス mRNA に感染して産生する能力を利用したものである[16]。より詳細には、Ad26.CoV2.S ワクチンでは、全長の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードする組換え型非複製アデノウイルス血清型 26(Ad26)ベクターが使用され[3,18]、一方、ChAdOx1 nCoV-19 としても知られる AZD1222 ワクチンは、サルスの非複製アデノウイルス(ChAdOx1)ベクターであり、組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)リーダー配列とともに SARS-CoV-2 S 糖タンパク質をコードする[19,21]。

### その他のワクチンプラットフォーム

mRNA および複製能のないウイルスベクターDNA ワクチンとは別に、SARS-CoV-2 に対する緊急使用が承認されているワクチンプラットフォームとしては、タンパク質サブユニットワクチン、不活化ワクチン、環状 DNA ワクチンなどがある[1]。これらの後者のタイプのワクチンプラットフォームは、欧州では広く使用されていないため、本レビューでは広範に言及することはない。しかし、完全に正確であるためには、その存在についても言及することが重要である。

## COVID-19 ワクチンの有害事象

### アレルギー反応およびアナフィラキシー

COVID-19 ワクチン、特に mRNA プラットフォームは、アレルギー反応およびアナフィラキシーとの関連が報告されている。アナフィラキシー報告の発生率は、BNT16b2 ワクチンで 100 万人当たり 11.1 例、mRNA-1273 ワクチンで 100 万人当たり 2.5 例であった[22]。これらの反応の中には、mRNA-1273 を接種してから中央値で 8 日後に発現した注射部位の遅延型局所反応(有痛性浮腫性プラーク)に関するものもあることは注目に値する[23,24]。これらの皮膚反応は発症直後には軽減するため、重度の有害事象とはみなされない[23,24]。アデノウイルスベクターワクチンに関する限り、米国疾病予防管理センター(Center for Disease Control and Prevention: CDC)が発表したアレルギー反応の報告はこれまでのところない。

承認されている mRNA ワクチンには、ポリエチレングリコール(PEG)(エチレンオキシドの親水性ポリマーの一種)のほか、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)として知られるリン脂質が含まれている。Moderna 社のワクチンには添加剤としてトコメタモールも含まれているのに対し、AstraZeneca 社および Johnson&Johnson 社のワクチンには、食品や化粧品にしばしば使用される非イオン性界面活性剤および乳化剤であるポリソルベート 80 が含まれている。AstraZeneca 社のワクチンにはエチレンジアミン四酢酸(EDTA)も含まれている[25,26]。

PEG は化粧品、食品、医薬品などの日常製品に広く使用されている。PEG の分子量(MW)は 300 ~10,000 g/mol と様々であり、過敏反応を惹起する可能性がある[27]。より具体的には、低分子量(LMW)PEG は反復曝露により接触皮膚炎または発疹を引き起こす可能性があり、一方で緩下剤に含まれるような高分子量(HMW)PEG は全身反応を誘発する可能性がある[27,28]。Pfizer 社と Moderna 社のワクチンに含まれる PEG 2000 は、すでに感作されている患者に対して過敏反応を引き起こす可能性がある[29,30]。女性被験者は、化粧品による過去の感作の可能性や、mRNA ワクチンの mRNA が TLR7 受容体を刺激し、その発現がエストロゲンによって増強され、より強い免疫反応が生じることにより、アレルギーを発症しやすい可能性がある[31-33]。

ワクチン誘発性関連アレルギーについて提唱されている機序を以下に記載する。アレルギー特異的 IgE 抗体が肥満細胞および好塩基球上の FcεRI 受容体に結合すると、肥満細胞の活性化および脱顆粒を介した IgE 媒介性反応が起こる可能性がある[25,31,34,35](図 1)。一方、IgE を介さない反応である補体活性化関連偽アレルギー(complement activation-related pseudoallergy: CARPA)では、補体の活性化と C1q, C3a, C4, アナフィラトキシン、C5a, 補体 B 因子などの炎症刺激物質の産生を介して肥満細胞の脱顆粒が起こるが、PEG が mRNA ワクチンに含まれ、過敏反応に関与していることを考慮すると、後者の機序が最も妥当であると考えられる[25,31,34-36]。別の可能性のあ

るシナリオとして、LNP を介して Mas 関連 G タンパク質共役受容体 X2 が活性化され、それにより肥満細胞が活性化されることが示唆されている[31,34,35,37]。アレルギーは、T 細胞およびマクロファージの過剰刺激によって引き起こされる細胞性過敏反応の結果である場合もある[34,35]。以前に LNP/PEG(IgM,IgG,IgE)に対する抗体が形成されていると、再曝露後に過敏反応が生じる可能性がある[31,38]。LNP 製剤は、細胞内で分解された裸の RNA が貪食後にペイロードを放出することで、その炎症促進作用をある程度まで防御することができる[31,39]。また、新たな研究によると、アミノ酸残基(スパイクタンパク質の 437-508 番目の塩基配列)がアナフィラキシーを引き起こす可能性があることにも言及する必要がある[40]。さらに、遺伝因子および環境因子が肥満細胞の過剰な活性化につながる可能性がある[31]。例えば、エストロゲンは Th2 応答を活性化するが、テストステロンはこれを減弱させる[33,40]。ストレスや非ステロイド系抗炎症薬やオピオイドなどの薬物も、肥満細胞の脱顆粒に影響を及ぼす可能性がある[41,42]。肥満細胞症、特発性肥満細胞活性化症候群、遺伝性 αtryptasemia, および二重局在性リシル tRNA 合成酵素である KARS のまれな突然変異など、他の遺伝因子も考慮に入れるべきである[31,35,43,44]。

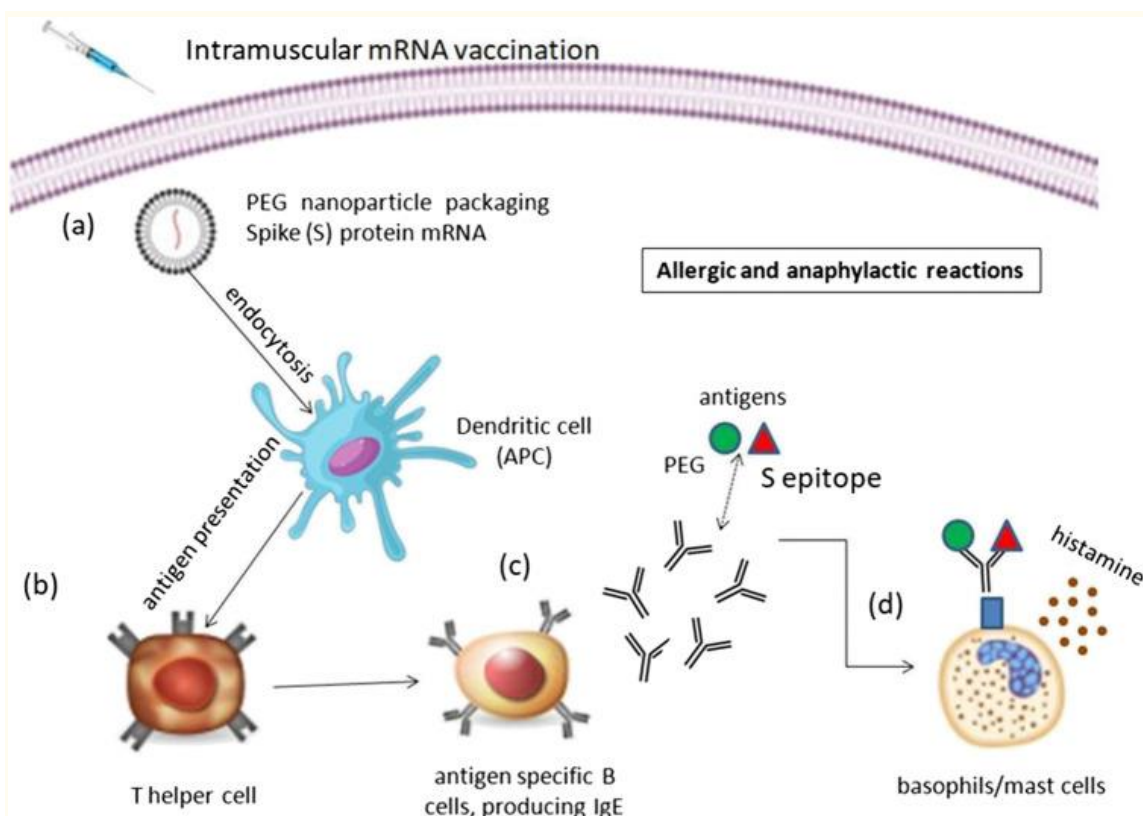


図 1

mRNA ワクチン接種後に想定されるアレルギー反応およびアナフィラキシー反応の機序。S タンパク質 mRNA を封入した PEG ナノ粒子が、エンドサイトーシスによって樹状細胞などの APC 細胞に侵入する。その後、mRNA はリボソーム内で S タンパク質に翻訳される。b APC は遊離した浮動性 PEG または S 蛋白エピトープを抗原としてヘルパー T 細胞に提示する。後者はサイトカインを分泌

し、それによって B 細胞の活性化をもたらす。c B 細胞は、PEG または S タンパク質エピトープに対する IgE 抗体を産生する。d 抗原特異的 IgE 抗体が FcεRI 受容体に結合する。前述の受容体が関与することにより、好塩基球および/または肥満細胞からヒスタミンが放出され、アレルギー/アナフィラキシー反応が引き起こされる

AstraZeneca 社と Janssen 社(Johnson&Johnson 社)のワクチンには、安定化剤と乳化剤(ポリソルベート 80 と呼ばれる PEG のアナログ製剤)が含まれている。ポリソルベート 80 は、PEG と交差反応することから、ウイルスベクターワクチンによる過敏反応との関連が報告されている。これらの添加剤は、共通のアレルギー誘発性エピトープであるポリエーテルドメインを共有している。即時型過敏反応は、以前に PEG により感作された後に起こることがある[26,29,45]。

過敏反応に関連する他の添加剤として、核酸溶液の pH を調節する Moderna 社のワクチン成分であるトロメタモールがある[29,45]。DSPC は mRNA ワクチンに含まれるもう 1 つの成分であり、炎症メディエータであるホスホリパーゼ A2 の基質であることから、アレルギー誘発性を有する可能性がある[26,29]。さらに、AstraZeneca 社のワクチンには EDTA が含まれており、全身性アレルギー反応を引き起こす可能性がある[26,29,35,46]。最後に、注射部位の消毒に使用されるクロルヘキシジンもアレルギー反応を引き起こす可能性がある[45]。

#### 血栓症および血小板減少症

COVID-19 アデノウイルスベクターワクチンである Ad26.CoV2.S および AZD1222(ChAdOx1 nCoV-19)は、血栓症および血小板減少症との関連が報告されている[5,6,47-51]。COVID-19 mRNA ワクチン接種後に血栓症および血小板減少症が発生した例も報告されているが、これまでのところ関連性は確立されていない[52,53]。以下では、アデノウイルスベクターによるワクチン接種後に血栓現象が生じる可能性のある様々な分子機序を提示する。

血栓現象の誘発機序として最も広く認められているのは、ワクチン誘発性免疫性血小板減少症(vaccine-induced immune thrombotic thrombolytic syndrome: VITT)症候群[47-49]である(図 2)。この症候群はヘパリン起因性血小板減少(HIT)に類似しており、血小板因子 4(PF4)(陰イオン)およびヘパリン(陽イオン)に対する IgG 特異抗体が複合体を形成し、FcγRIIA 受容体を介して血小板の活性化を引き起こす[54]。VITT では、患者はヘパリンの投与を受けていないため、ワクチンにより誘導された免疫応答および/またはワクチン自体によっても抗 PF4 抗体(IgG)の産生が誘発される可能性がある。上記のことを支持する事実として、アデノウイルスは PF4 と直接相互作用して血小板凝集を引き起こすことが知られている[55,56]。重要な点として、HIT の既往がある患者で VITT 症候群のリスクが増大するという確証は今のところ得られていない[57,58]。

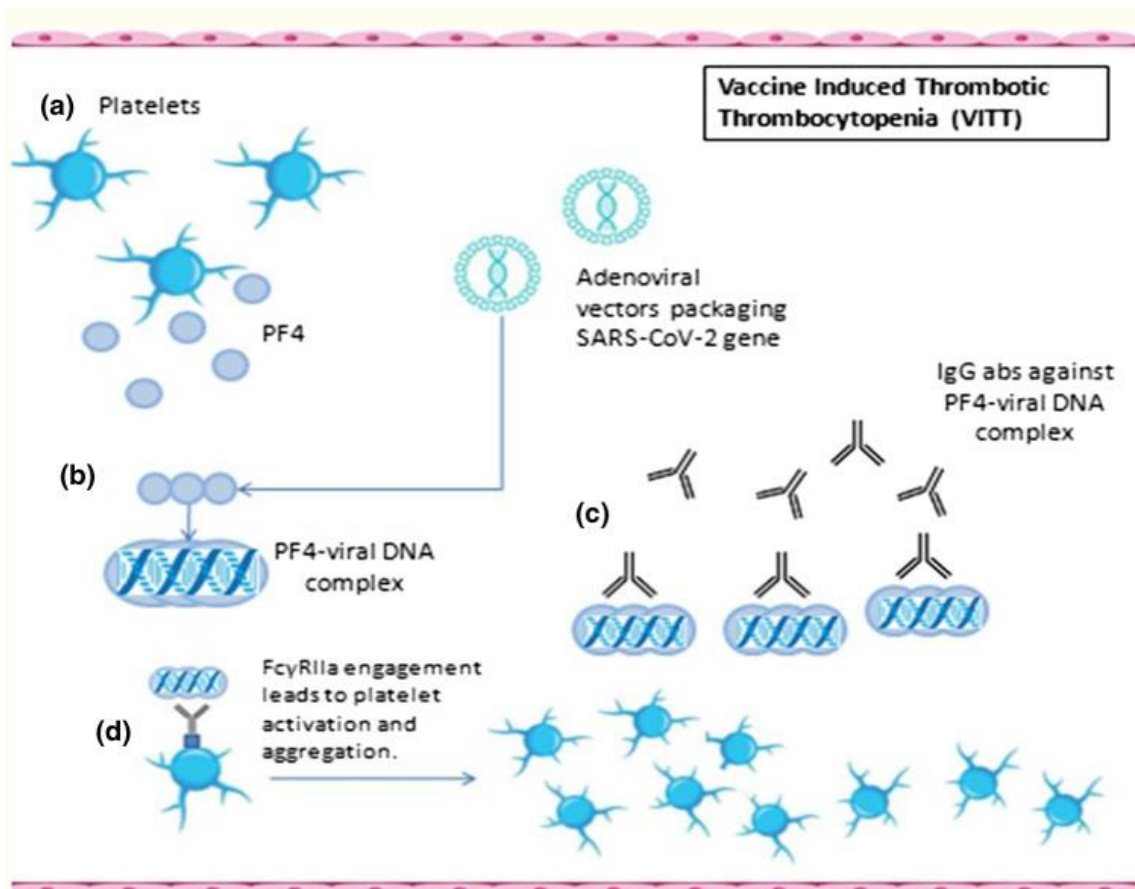


図 2

ウイルスベクターDNA ワクチンを接種した後の VITT 症候群の発症機序 a および b 血小板は PF4(陰イオン)を分泌し、これがウイルスベクターDNA(陽イオン)と複合体を形成する可能性がある。c PF4-ウイルス DNA 複合体に対する IgG 抗体が産生される。d IgG 抗体が FcγRIIIa 受容体に結合し、その結合が血小板の活性化と凝集につながる

アデノウイルスの二本鎖 DNA は負に帯電して PF4 と相互作用し、DNA-PF4 複合体を形成する。これらの複合体は TLR9 およびインターフェロン  $\alpha$ (IFN $\alpha$ )の産生を増幅するため、免疫血栓症につながる[59,60].注目すべきことに、RNA ワクチンはパターン認識受容体として TLR7 を利用するのに対し、ウイルスベクターワクチンは TLR9 を介してスパイクタンパク質に対する細胞性および液性免疫を促進するという点で優れている[61].ここで重要なことは、DNA だけでなく RNA もエンドサイトーシスによって血小板に輸送され、PF4 と複合体を形成してマウスに PF4/ヘパリン抗体を誘導することである[55,62,63].さらに、DNA と PF4 の相互作用が抗ウイルス自然免疫系の一部であり、まれに自己免疫や血栓症を引き起こす可能性があるという仮説も提唱されている[59].興味深いことに、注射部位で DNA と PF4 の相互作用が確認されており、これにより抗原提示細胞(APC)への取り込みとメモリーB 細胞の活性化が促進され、その結果として抗 PF4 抗体の産生または T 細胞依存性の持続性自己抗体応答が誘導されることが報告されている[59,64].VITT は COVID-19 感染

症の非定型型である可能性もあり、いずれも血小板活性化、血栓症、および抗 PF4 抗体の存在を伴う血小板減少症を特徴とする[64]。別の仮説では、血栓症が誘発されるためには 3 つの要件を満たす必要があると示唆されている。1 つ目は、注射部位からのアデノウイルスの漏出に言及したもので、アデノウイルス血症およびスパイクタンパク質の高産生につながる可能性がある。2 つ目と 3 つ目の要件は、それぞれ特異的抗体と交差性抗体が存在することと、糖化抗体の力価が高いことである(抗 SARS-COV-2 IgG の糖化は血小板に対する血栓形成促進因子である)[65]。

損傷部位で好中球細胞外トラップ(NETS)から放出された自己 DNA はシトルリン化されるため、DNA-タンパク相互作用が排除されて電荷の再均衡がもたらされる[59,66]。この過程は NETosis と呼ばれ、physiological で病原体を捕捉する過程である。NETS の過剰な形成は炎症の一因となる。PF 4/ヘパリン抗体で構成される免疫複合体は、血小板の刺激後にネトーシスを活性化し、さらに凝固亢進に寄与する[67-69]。

血小板は CAR(コクサッキー/アデノウイルス受容体)を発現する;したがって、アデノウイルスワクチンは巨核球に「感染」できるという仮説が立てられる[70,71]。アデノウイルスは、von Willebrand 因子または P-セレクチン依存的に循環血小板にも結合することがあり、その活性化と血栓形成促進現象の増強を引き起こす[70,72,73]。この機序を裏付ける事実として、血中のアデノウイルス負荷が高くなると血小板減少症を来すことがある[63,74]。さらに、COVID-19 のスパイクタンパク質が発現すると、血小板が抗体の標的になったり、トロンボキサン A2 の産生を増強したりする可能性がある[63]。肥満細胞も CAR を発現する。肥満細胞活性化症候群(MCAS)は遺伝性疾患であり、慢性的で異常な肥満細胞の活性化、炎症、およびヘパリンの放出を引き起こすことがあり、抗 PF 4/ヘパリン抗体の産生を特徴とする[75]。抗 PF4 抗体は好中球、単球または内皮細胞に直接結合することができ、その後の血栓イベントを促進する[70]。

アデノウイルス 26 型(Ad26)の細胞侵入は CAR 受容体に依存しない。CD46 分子がウイルスの主要な細胞受容体であると最初に提唱されたが、このシナリオは最近除外されている。新しいデータによると、シアル酸が主要な細胞受容体であることが証明されている。ヒトの血小板ではシアル酸の含量に差があり、Ad26.CoV2.S ワクチン接種後のアデノウイルスと血小板の相互作用が血小板凝集を引き起こす可能性があると考えられている[63,76]。さらに、Ad26 ベクターが CD46 に結合すると、補体経路がアップレギュレートされ、血栓症に至る[62,77]。

AstraZeneca 社のワクチンに含まれる EDTA は、注射部位の局所的な血管透過性を亢進させることで血清病様の病態を引き起こし、抗 PL 4 抗体を活性化させる可能性がある[70,75,78]。スパイクタンパク質の DNA ペイロードは EDTA の電荷にも影響を及ぼし、DNA/PF4 の相互作用を促進する可能性がある[59]。さらに、不死化した腎細胞系(ReX-HEK293)を用いてチンパンジーアデノウイルス



スペクターを培養すると、精製された産物であっても、一部のワクチン製剤には血小板と相互作用を起こす可能性のある DNA やタンパクが混入していることがある[75].

ウイルス DNA ベクターから RNA への転写(mRNA の直接転写ではみられない過程)に続いてスプライシングが起こることが実証されており、その結果、スパイクタンパク質の短い変異体がアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)受容体に結合して血栓症を引き起こす[70,79]。新たに合成されたスパイクタンパク質は、血小板を直接活性化することもあるため、血栓形成を促進する。このスパイクタンパク質は、ウイルスベクターまたは mRNA ワクチンのいずれかの産物である可能性がある[18,63,75,80]。まだ確認はされていないが、スパイクタンパク質と PF4 との間に分子擬態が存在する可能性があることに注目すべきである[63].

血小板微粒子(PMPs)は、血小板と比較して粒子径が小さく、到達不能部位への拡散が良好であることから、血栓形成促進イベントに関与している可能性がある。さらに、PMPs には凝固因子の結合に関与する phosphatidylserine タンパク質と膜タンパク質の両方が濃縮されている[72].この状況を悪化させるもう 1 つの要因は、炎症時に DNA とヒストンが放出され、それが凝固と血栓症を促進する可能性があることである[72].

歯周病原体感染と自然循環抗 PF 4/ヘパリン抗体との関連が報告されている。関与する歯周病原体は主要な免疫原として機能する[81]。ワクチン接種後の血栓症および血小板減少症では、抗リン脂質自己抗体および/または他の自己抗体が検出されることがある[72].観察された VITT にはワクチン接種後の抗ベクター抗体も関与している可能性があるが、この仮説についてはさらなる検討が必要である[63].FcγRIIA 受容体遺伝子の多型は血栓症の発症とも関連している[72,82].T 細胞死関連遺伝子 8 の一塩基多型(SNP)や HLA クラス IIα 鎖遺伝子(HLA-DRA)の SNP など、他の遺伝因子も考慮する必要があるが、これらはヘパリン非投与患者における抗 PF 4/ヘパリン抗体産生に関連するものである[72,83].血小板内皮細胞接着分子 1 遺伝子(PECAM-1)は血小板および好中球に発現しており、その遺伝子多型は HIT と関連している。ヒト血小板抗原の遺伝子型(HPA-1a/b)も HIT と関連している。最後に、CXADR(コクサッキーとアデノウイルス受容体をコードする)は、アデノウイルスの血小板への親和性を高める[84].

アデノウイルスベクターワクチンには tPA リーダー配列が含まれており、以前から血栓症との関連が報告されているが、症例の割合が低いため、このようなインシデントが発生する可能性は低い[62,85]。RNA およびウイルスベクター-DNA ワクチンはいずれも、スパイクタンパク質が宿主細胞表面上のヘパラン硫酸プロテオグリカン、C 型レクチン受容体、および/または CD147 と相互作用した後、血栓症および血小板減少症を引き起こす可能性がある。これらの分子は補体経路を調節する[62,86]。さらに、損傷した内皮細胞から放出されるヘパラン硫酸プロテオグリカンが PF4 の免疫原性に寄与している[87].SARS-CoV-2 は、低 ACE2 発現組織において、C 型レクチン受容体で

ある樹状細胞特異的細胞間接着分子 3 捕捉非インテグリン(DC-SIGN)を標的として宿主細胞に侵入することも知られている。DC-SIGN は thrombocytopenia との関連が報告されていることから、このワクチンのスパイクタンパクは DC-SIGN 依存的にこのような血液疾患を引き起こす可能性がある[62,88].

## 心筋炎

心筋炎は COVID-19 mRNA ワクチンとの関連が報告されている。BNT16b2 と比較すると、mRNA-1273 のリスクは約 3~4 倍高いようである[89,90].この 2 つのワクチン間で心筋炎の発生頻度に差がみられたことについては、2 つのワクチン間で投与期間に差があること、成分(LNP)や原料の純度に差があること、製造プロトコルに差があることなどで説明がつくと考えられる[90,91].mRNA-1273 による心筋炎の発生率が高いにもかかわらず、CDC は mRNA を用いた COVID-19 ワクチン接種の全症例において、この合併症はまれであると考えている[92,93].COVID-19 は血管系に影響を及ぼし、入院患者の 12-20%に心筋損傷を引き起こすことから、COVID-19 感染は心筋炎の誘因となる可能性がある[92,93].様々な報告が mRNA ワクチンと心筋炎の有害事象を関連付けていることから、いくつかの機序が提唱されている[94-96].

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質は、心血管組織に豊富に存在する ACE2 受容体に結合する[97].ナイーブ T 細胞は、損傷した心筋細胞から放出されるウイルス抗原やその他のタンパクによって感作され、炎症を引き起こす[98].さらに、過去に COVID-19 に感染したことがあると、ワクチン接種後に心筋炎の発生率が上昇する可能性があり、以前に感作された T 細胞がワクチンのスパイクタンパク質と心臓抗原の両方を攻撃する[95,96]。スパイクタンパク質と自己抗原との間の分子擬態は、もう 1 つの可能な機序である。スパイク糖タンパク質は、 $\alpha$  ミオシンなど類似のアミノ酸配列をもつタンパク質と交差反応することが示されているため、素因をもつ患者では炎症反応が起こる可能性がある[92,99].また、心臓反応性自己抗体は心筋炎の発生率上昇との関連が報告されているが、これが病因となっているのか、単に心筋傷害の結果であるのかはまだ明らかにされていない[100].これらの自己抗体は主に心筋症患者の第 1 度近親者に存在し、この事実は個人の遺伝的背景が重要な役割を果たしていることを示している。さらに、一部の患者では、COVID-19 ワクチン接種後に自己抗体とともに炎症性サイトカインの脱制御と NK 細胞数の増加が生じ、心障害を来すことがある[92].

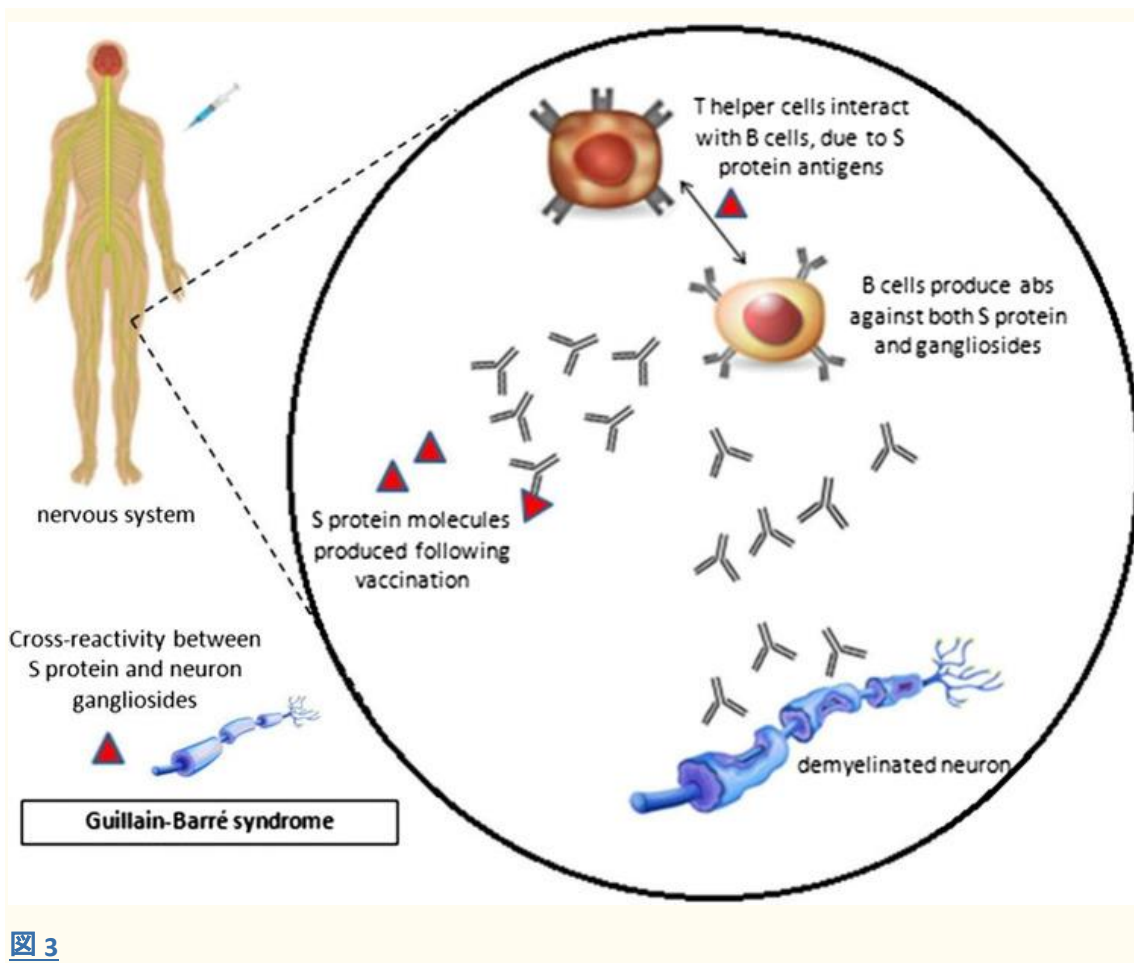
RNA 分子には免疫原性があり、遺伝的素因をもつ一部の個人では、ワクチンの修飾 RNA が抗原として認識されることがある[101].その結果、炎症カスケードが活性化され、心筋炎に関与する可能性がある[92,101].注目すべきことに、心筋炎の発生において男性が優勢であることは、テストステロンの抗炎症作用に加えて、Th1 応答の活性化による可能性がある。エストロゲンは炎症性 T 細胞を阻害し、細胞性免疫応答を低下させる[92,102].さらに、心筋炎がワクチンの成分と関連している可能性がある。COVID-19 ワクチンの mRNA には、これまで使用されてきたワクチン(非

mRNA ワクチン)と同じ成分が含まれていないものの、ワクチンのアジュバントに起因する心筋炎の症例が過去に報告されている[94]。生物学的ワクチンの製造過程における製造方法のわずかな違いや、mRNA に固有の不安定性は、免疫原性や心筋炎に関与する可能性があるため、考慮に入れる必要がある[103]。

### 神経系の有害事象

COVID-19 に対する集団ワクチン接種プログラムの開始後、ワクチンの神経学的有害事象に関する報告が現れ始めた。これらの神経系の有害事象のうち、最も多くみられたのはギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎、およびベル麻痺であったが、COVID-19 ワクチンとの関連性はまだ確認されていない[9,104-108]。

ギラン・バレー症候群とウイルスベクターワクチンとの関連が報告されている。分子擬態、抗 ganglioside 抗体、および補体活性化が本疾患の発生機序に関与しており、アデノウイルス感染などのウイルス感染に起因する可能性がある[106]。また、ワクチンの成分や混入したタンパク質が抗 ganglioside 抗体を誘導し、炎症反応を引き起こす可能性があると考えられている[64,104](図 3)。



COVID-19 ワクチン接種後にギラン・バレー症候群が発生する機序の提案免疫細胞は S 蛋白に対する抗体を産生する。分子擬態の観点から見ると、S タンパク質はガングリオシドと交差反応するので、抗体はニューロンにも損傷を与え、その結果ニューロンの脱髄が起こる。

横断性脊髄炎は demyelinating 病であり、COVID-19 ワクチンと関連がある。ワクチン接種後の脱髄は、すでにこの疾患に罹患しやすい人では発症の引き金となる可能性が示唆されている [104,109]。横断性脊髄炎はウイルス感染の結果としても現れることがあり、ワクチンに含まれるウイルス抗原やアデノウイルス自体が関連する免疫応答を誘導できることを示唆している。最も可能性の高い mechanism は、分子擬態とバイスタンダーによる免疫系の活性化であり、自己免疫につながる [9]。mRNA ワクチンが使用されていた場合には、考えられる機序は上述のものとは異なる。より詳細には、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質抗体はミエリンと直接反応する。さらに、スパイクタンパク質とニューロンに存在する ACE2 受容体との相互作用によって脱髄が生じる [99,107]。

ベル麻痺は、mRNA ワクチンのまれな有害事象のようである。考えられる機序は、ワクチンの mRNA および/または脂質による I 型インターフェロンの活性化であり、リンパ球の活性化および炎症をもたらす。さらに、IFN $\alpha$  にはミエリン抗原を分解する能力があると考えられており、神経障害を引き起こす [108,110]。この自己免疫反応は、分子擬態やバイスタンダーによる T 細胞の活性化によっても生じる可能性がある [108,111]。基礎にある別の機序としてアナフィラキシー反応があり、これはワクチン成分によって引き起こされ、したがってベル麻痺の発現を促進する [112]。

その他にも、ワクチンとてんかんや脳症との関連性を検討した報告もある [8,104,113]。具体的には、ChAdOx1 nCoV-19 のワクチン接種後に難治性てんかん重積状態 (NORSE) が新規発症した症例が報告されている。ワクチンにより高熱が誘発され、痙攣発作が誘発された。もう 1 つの仮説は、ACE 2 を介してウイルスペクターが脳内に到達しやすくなることに焦点を当てたもので、これにより炎症性サイトカインのカスケード、ニューロンの過剰興奮、および痙攣発作が惹起される可能性がある [8,104]。脳症に関しては、mRNA ワクチン接種後にサイトカインストーム関連脳症症候群を発症するという説が提唱されている。スパイクタンパク質はこの症候群の誘因と考えられている [77,113]。

### その他の有害事象

COVID-19 ワクチンによって自己免疫が誘発される可能性がある。これらの症例はいずれも極めてまれであると考えられているが、感染による自己反応性機序がときに自己免疫疾患の発生機序につながることもあり、特に素因を有する患者 (IL-4 発現に影響を及ぼす遺伝子多型を保有する患者など) でその可能性が高い [101,105,114]。mRNA ワクチンは、ウイルスペクターワクチンと同様に、それぞれ TLR7/8 および TLR9 受容体の活性化を介して自己免疫疾患の再燃または新規発

症を誘導する可能性があり、その結果、I型インターフェロン産生および核因子 NF- $\kappa$ B 発現がもたらされる[11,105,115,116](図 4)。COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫現象の誘発は、TLR7 および TLR9 に依存して分化する転写因子 T-bet 発現 B 細胞など、病原性を示す可能性のある B 細胞の増殖に起因する可能性がある。これらの細胞の特徴を明らかにすることで、特に自己免疫の既往がある患者では、有害事象を最小限に抑え、SARS-CoV-2 に対する予防接種の治療効果を最大限に高めた上で、患者の管理を改善できる可能性がある[117,118]。さらに、mRNA は樹状細胞の成熟を促進し、T 細胞、B 細胞、およびバイスタンダー自己反応性リンパ球を活性化して、自己免疫応答を再活性化させることがある。ただし、mRNA が抗原の発現を阻害する可能性があることに言及することが重要である[105,119]。また、スパイクタンパク質と自己エピトープとの間の分子擬態によって自己免疫が刺激され、自己反応性 T 細胞および B 細胞が強く活性化される場合もある[105]。マクロファージから分泌されるサイトカインも考慮に入れる必要があり、サイトカインがさらに T 細胞を動員して事態を悪化させる[120]。疾患の再燃や新たな発症を引き起こすこれらの機序があるにもかかわらず、これらの現象はまれであり、重症度も軽度から中等度であると考えられているため、大多数の人は自己免疫のリスクなしにワクチン接種を受けることができる[11,105]。

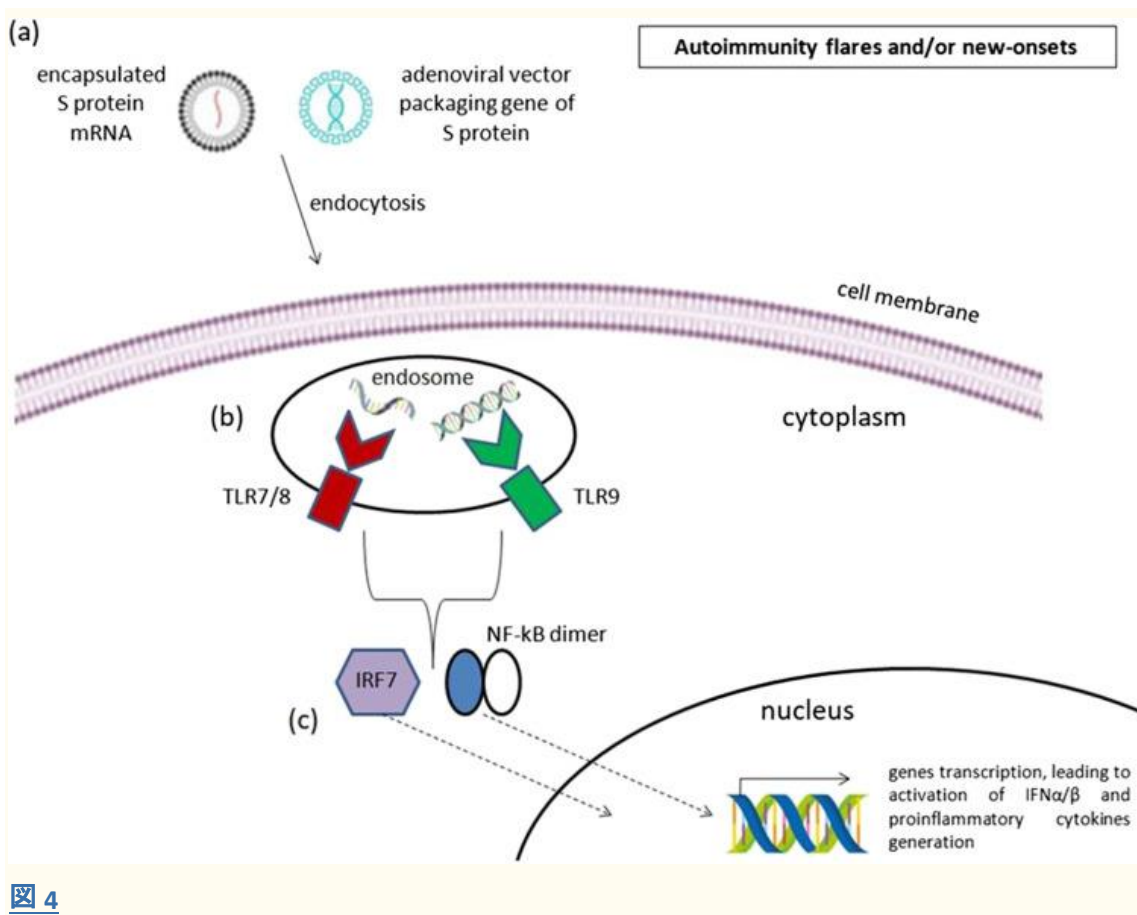


図 4

自己免疫の再燃および/または疾患の新規発症につながる機序の可能性 a COVID-19 ワクチン接種後、mRNA またはウイルスベクターDNA はエンドサイトーシスにより細胞内に侵入する。b エンドソーム内では、ssRNA または二本鎖 DNA(dsDNA)はそれぞれ TLR7/8 または TLR9 によって感知される。TLR が関与することで一連のシグナル伝達経路が惹起され、その結果、インターフェロン調節因子 7(IRF7)および NF- $\kappa$ B が形成される。c IRF7 と NF- $\kappa$ B はともに、形成された後に核に移行する。核内では、遺伝子転写によりインターフェロン I 型が活性化され、炎症性サイトカインが産生される

抗体依存性増強(ADE)は、ワクチンによって産生された抗 SARS-CoV-2 抗体を介して COVID-19 を増悪させる可能性のある現象として示唆されている[121]。ADE をもたらす 2 つの主な機序は、抗体を介したウイルスの Fc $\gamma$ IIa 受容体への取り込みの亢進および/または炎症特性を有し炎症を亢進させる免疫複合体の形成である。ADE は、非中和抗体がウイルス抗原を排除せずに結合した場合に生じる[121]。これまでのところ、ADE と COVID-19 ワクチン接種との関連性を確認するエビデンスはない。

COVID-19 ワクチン接種後にみられる頻脈も、よく報告されている有害事象である[10,122]。より詳細には、神経系を標的とする交差反応抗体が提唱されており、体位性頻脈(POTS)を引き起こす。一方、POTS は自己抗体を介した機序に起因する場合もあり、その機序では自己抗体が  $\alpha$ 1 アドレナリン受容体を標的とする[123]。 $\alpha$ 1 受容体を標的とすることで血管収縮が障害され、交感神経系の活動が亢進するほか、圧受容体の活性化も引き起こされる[10,123]。POTS を引き起こすその他の機序としては、血管および/または心臓のアドレナリン受容体を標的とする自己抗体、神経節の受容体と交差反応する抗 SARS-CoV-2 抗体、ACE2 受容体の機能障害などがある[10,124]。mRNA ワクチンによって産生されるスパイクタンパク質は自己免疫応答を刺激する可能性があり、POTS につながる可能性もある[10]。

COVID-19 ワクチンで報告されているもう 1 つの有害事象として、帯状疱疹の再発がある[7,14,125]。一般に、その発生率は年齢とともに上昇し、ストレス、外傷、免疫抑制などの因子によってウイルスの再活性化やガングリオンの炎症が起こり、皮膚の小水疱性発疹を伴う[14,125]。

最後に、前述のすべての問題を要約した表を提示する。具体的には、COVID-19 ワクチンの有害事象に関して記載された潜在的な機序を全て表 1 に示す。

表 1

関心のある有害事象の根底にある潜在的な機序

COVID-19 ワクチン	有害事象	ワクチン成分	考えられる機序
BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ mRNA-1273 (Moderna 社)	アナフィラキシー	ポリエチレングリコール、DSPC, トロメタモール(mRNA-1273 のみ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IgE 介在性反応[25,31,34,35]</li> <li>・非 IgE 介在性反応[25,31,34-36]</li> <li>□LNP による Mas 関連 G タンパク質共役受容体 X2 の直接的活性化[31,34,35,37]</li> <li>・T 細胞及びマクロファージの過剰刺激[34,35]</li> <li>・過去に LNP/PEG(IgM,IgG,IgE)に対する抗体が形成されていること[31,38]</li> <li>・裸の RNA[31,39]</li> <li>・アミノ酸残基(スパイクタンパク質の 437-508 塩基配列)[40]</li> <li>・エストロゲンは Th2 応答を活性化するが、テストステロンはこれを減弱させる[33,40]</li> <li>・ストレス、薬物、遺伝因子[31,35,40,42-44]</li> </ul>
Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&Johnson)および AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)	アナフィラキシー	ポリソルベート 80、EDTA(AZD1222 のみ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PEG との交差反応性[26,29,45]</li> <li>・EDTA は全身性アレルギー反応を引き起こす可能性がある(AZD1222 ワクチンのみ)[26,29,35,46]</li> </ul>

## COVID-19 ワクチン

	有害事象	ワクチン成分	考えられる機序
<i>BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ mRNA-1273 (Moderna 社)</i>	心筋炎	mRNA,スパイクタンパク質、不純物	<ul style="list-style-type: none"><li>・スパイクが心筋細胞の ACE2 受容体に結合する[97]</li><li>・過去の COVID 19 感染が以前に感作された抗原に寄与している[95,96]</li><li>・分子擬態[92,99]</li><li>・心臓反応性自己抗体及びサイトカインの脱制御[92,100]</li><li>・RNA の抗原性[101]</li><li>・性ホルモンの違い[92,102]</li><li>・ワクチンの成分と製造方法[103]</li></ul>
<i>Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&amp;Johnson)および AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)</i>	ギレン-バレー症候群	アデノウイルス、スパイクタンパク質、不純物	<ul style="list-style-type: none"><li>•分子擬態[106]</li><li>・抗 gaglioside 抗体[106]</li><li>・補体活性化[106]</li><li>・ワクチン成分[64,104]</li></ul>
<i>Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&amp;Johnson)および AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)と BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ mRNA-1273 (Moderna 社)</i>	横断性脊髄炎	アデノウイルス、スパイクタンパク質、mRNA	<ul style="list-style-type: none"><li>・アデノウイルス感染症脱髄[104,109]</li><li>•分子擬態[9]</li><li>・バイスタンダーによる T 細胞の活性化[9]</li><li>・抗スパイク抗体はミエリンと直接相互作用する(mRNA ワクチンの場合)[99,107]</li><li>•ニューロンにおけるスパイクタンパク質と ACE2 の相互作用[99,107]</li></ul>



## COVID-19 ワクチン

BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ  
mRNA-1273  
(Moderna 社)

Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&Johnson)お  
よび  
AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)

BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ  
mRNA-1273  
(Moderna 社)

Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&Johnson)お  
よび  
AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)と  
BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ  
mRNA-1273  
(Moderna 社)

BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ  
mRNA-1273  
(Moderna 社)

## 有害事象

ベル麻痺

ノルウェー

脳症

自己免疫

頻脈

## ワクチン成分

mRNA,LNP,スパイクタンパク質、  
不純物

アデノウイルス

mRNA,スパイクタンパク質

アデノウイルス、mRNA,TLR リガ  
ンド、スパイクタンパク質

mRNA,スパイクタンパク質

## 考えられる機序

- ・mRNA 又は脂質による INFI の活性化[108,110]
- ・分子擬態とバースタンダーによる活性化[108,111]
- ・ワクチン成分に起因するアナフィラキシー[112]

- ・痙攣発作につながる高熱[8,104]
- ・ACE2 受容体を介したウイルスベクターの脳内への侵入により痙攣発作が誘発される[8,104]

- ・スパイクタンパク質により引き起こされるサイトカインストーム関連脳症症候群[77,113]

□TLR7/8 及び TLR9 受容体を活性化し、I 型インターフェ  
ロンを産生させる[11,105,115,116]。

- ・mRNA が免疫系を刺激する[105,119]
- ・分子擬態[105]
- ・マクロファージから分泌されるサイトカイン[120]

- ・交差反応抗体は神経系を標的とする[123]
- ・自己抗体は  $\alpha 1$  アドレナリン受容体を標的とする[123]
- ・血管及び/又は心臓のアドレナリン受容体を標的とする自己抗体[10,124]
- ・ガングリオンの受容体と交差反応する抗 SARS-CoV-2 抗体[10,124]

## COVID-19 ワクチン

### 有害事象

### ワクチン成分

### 考えられる機序

Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&Johnson)および

AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)と  
BNT16b2(Pfizer/Biontech)かつ  
mRNA-1273  
(Moderna 社)

帯状疱疹

アデノウイルス、mRNA

- ・ACE2 受容体の機能障害[10,124]
- ・mRNA スパイクタンパク質は自己免疫反応を刺激する可能性がある[10]

- ・加齢、ストレス、外傷及び免疫抑制により、神経節の再活性化及び炎症が生じる[14,125]

Ad26.CoV2.S(Janssen/Johnson&Johnson)および

AZD1222(Oxford 社/Astrazeneca 社)

血栓症および血小板減少症

アデノウイルス、スパイクタンパク質、EDTA,tPA  
CAR 受容体、シアル酸受容体、TLR リガンド、不純物

- ・ワクチン誘発性免疫性血小板減少症(vaccine-induced immune thrombotic thrombolytic syndrome:VITT)[47-49]
- ・アデノウイルスの二本鎖 DNA が PF4 と相互作用する[55,56]
- ・DNA と PF 4 の相互作用は抗ウイルス自然免疫系の構成要素である可能性がある[59]
- ・注射部位における DNA/PF4 相互作用[59,64]
- ・VITT は COVID-19 感染症の非定型型である可能性がある[64]
- ・アデノウイルスの注射部位からの漏出、特異抗体および交差性抗体の存在、ならびに糖化抗体の高力価[65]
- ・ネトーシス[67,68]

## COVID-19 ワクチン

### 有害事象 ワクチン成分

#### 考えられる機序

- ・血小板が CAR(コクサッキー/アデノウイルス受容体)を発現する[70,71]
- ・アデノウイルスは循環血小板に結合する[70,72,73]
- ・血中アデノウイルス量が多い[63,74]
- ・血小板が抗体の標的となったり、トロンボキサン A2 の産生を促進したりする可能性がある[63]
- ・肥満細胞は CAR も発現する[75]
- ・抗 PF4 抗体は好中球、単球又は内皮細胞に結合する[70]
- ・血小板では、アデノウイルス 26 型の細胞侵入経路であるシアル酸の含量に差がある[63,76]
- ・AD26 ベクターが CD46 に結合すると、補体経路がアップレギュレートされる[62,77]
- ・Oxford 社/AstraZeneca 社のワクチンに含まれる EDTA は、局所の血管透過性を亢進させる可能性がある[70,75,78]
- ・スパイクタンパク質 DNA のコピー数 EDTA などの試薬を帯電させる可能性がある[59]
- ・ワクチン製剤には不純物が含まれている可能性がある[75]
- ・スプライシングによりスパイクタンパク質の短い変異体が形成される[70,79]

## COVID-19 ワクチン

### 有害事象 ワクチン成分

### 考えられる機序

- ・スパイクタンパク質は血小板を直接活性化する  
[18,63,75]
- ・血小板微粒子(PMPs)[72]
- ・炎症における DNA およびヒストンの放出[72]
- ・歯周の病原体感染[81]
- ・抗リン脂質自己抗体及び/又は他の自己抗体[72]
- ・遺伝因子[72,82-84]
- ・組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)リーダー配列  
[62,85]
- ・スパイクタンパク質とヘパラン硫酸プロテオグリカン、C  
型レクチン受容体及び CD147 との相互作用[62,86-88]

[別のウィンドウで開く](#)

## 討論

COVID-19 ワクチンは、現在の世界的なパンデミックを終息させる機会を提供するものであり、承認されたワクチンは安全でありながら十分な免疫応答を誘導する。プラットフォームは様々であるが、いずれのワクチンも SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードしており、このタンパク質が免疫系に認識されて抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体が産生される[18].

パンデミックに直ちに対処するための研究と製造のプロセスが迅速であったことから、特に mRNA およびウイルスベクターワクチンの安全性プロファイルに関して懸念が生じた。これまでの文献では、mRNA ワクチンはウイルスベクターワクチンと比較して有害事象を引き起こす可能性が高いことが示唆されている[126,127]. 局所反応としては注射部位の疼痛が最も多く、全身反応としては疲労と頭痛が最も多いと考えられている[126,127]. 上記の反応のプール発生率は、mRNA ワクチンでそれぞれ 89.4%および 83.3%、ウイルスベクターワクチンでそれぞれ 55.9%および 66.3%であった[126,127]. さらに、ウイルスベクターワクチンでは重篤な消化管の合併症および感染症が多くみられたのに対し、mRNA ワクチンでは重篤な血管障害および医療行為に関連した事象の発生頻度が高かった[126,127]. ただし、承認されている COVID-19 ワクチンの安全性プロファイルはいずれも許容可能であることを強調しておく必要がある[126,127].

mRNA テクノロジーは新しい技術であるが、他のプラットフォームと比較していくつかの利点がある。mRNA ベースのワクチンの利点としては、製造工程が迅速であること、mRNA を宿主細胞のゲノムに組み込むことができないこと、汚染の問題が少ないこと、生分解性があること、ならびに液性免疫および細胞性免疫が強固に誘導され、免疫原およびアジュバントとして同時に作用することなどが挙げられる[18,20,128-130]。しかし、mRNA 産物には安定性の問題があり、世界的な流通の大きな障害となる可能性がある[129,130]。さらに、LNP 内に捕捉された mRNA の量に関するデータは現在のところ得られていない[130].

アデノウイルスワクチンに関して言えば、ウイルスベクターは標的遺伝子を細胞に導入し、効率的な免疫応答を誘導する可能性を有している[18,131]. これらのワクチンは、高レベルの抗体産生と T 細胞活性化を誘導することもできる[130]. 一方で、スパイクタンパク質をコードする二本鎖遺伝子が含まれているため、報告されている一部の副作用に関与する因子として、ウイルス DNA の宿主ゲノムへの組み込みや様々なスパイクタンパク質断片の産生を除外することはできない[18,131].

このレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後にまれな有害事象を引き起こす可能性のある分子機序について考察した。これらの機序のほとんどは仮説に基づくものであるため、解釈には注意が必要である。より具体的には、mRNA ワクチンはアナフィラキシー反応およびアレルギー反応を引き起こす可能性があり、その主な原因は PEG と呼ばれる LNP 成分である。過去に PEG アレルギーが報告されていることから、この仮説は支持される[29,30]. アデノウイルスベクターワクチンは、新たに特徴づけられた VITT と呼ばれる症候群を介して血栓症および血小板減少症との関連が報告されており、この症候群では抗 PF 4 抗原抗体が炎症カスケードおよび血小板

活性化をもたらす[47-49]。これらの現象の開始にはいくつかの因子が関与しており、アデノウイルス自体、またはスパイクタンパク質や DNA などの他のワクチン成分が血栓症と関連している[55,56,59,60,79]。心筋炎は mRNA ワクチンとの関連も報告されており、RNA 反応性と心血管系の ACE2 受容体へのスパイクタンパク質の結合の両方が原因である可能性がある[92,101]。その他の重要な有害事象は、神経学的な性質のものである。そこで、分子擬態とバイスタンダーによる T 細胞活性化によって自己免疫反応が促進される機序が、神経機能障害につながる可能性がある[9]。ワクチンによる自己免疫反応は、既存の自己免疫疾患を再燃させたり、素因のある患者に新たな発症を引き起こしたりする可能性もある[11]。

さらに、生物学的性別はこれら全ての反応と相関すると思われる因子である[32]。PEG アレルギー、自己免疫現象、血栓症は女性の方が頻度が高い。mRNA ワクチンは TLR7 認識受容体を利用するのに対し、ウイルスベクターワクチンは TLR9 を動員して、多くの自己免疫疾患においてメディエータとして作用する分子であるインターフェロン I 応答を活性化させる[32,33]。さらに、PEG は化粧品産業で広く使用されている成分であるため、女性はこの成分への過去の曝露および感作を示す可能性が高い[31]。経口避妊薬を服用している女性では、すでに血栓症のリスクが上昇しているため、リスクはさらに増大する[132]。心筋炎は若年成人でより高頻度に報告されており、テストステロンは Th1 応答を増強して炎症を引き起こすが、エストロゲンはこれを阻害する[92,102]。心筋炎と診断された女性の多くが閉経後であることに留意することが重要である[133]。

全ての生物製剤には有害作用があり、安全性監視の反射を高めることが求められている[134]。製薬業界は、副作用を抑えつつ治療効果を最大化するために、現在の COVID-19 ワクチンと将来のバージョンの改良に注力すべきである。SARS-CoV-2 は変異率が高く、そのために新たな変異株(デルタ変異株やオミクロン変異株など)が出現するという事実から[135,136]、この新たな優勢変異株にうまく立ち向かうためには、絶えず新しいワクチンを開発していくことが必要であることが浮き彫りになった。そのために現在では、現在最も優勢と考えられているオミクロン株ウイルスから身を守るために、3 回目の「追加接種」が必要とされている[136,137]。幸いなことに、COVID-19 ワクチンの開発が急速に進んだことで、世界中の人々が適時に予防接種を受けられるようになった[138]。しかし、ワクチンの生産が急速かつ大量に行われているにもかかわらず、貧しい国々では(今のところ)ワクチンを容易に入手できないようである[138]。さらに、このような即時の世界的なワクチン接種アプローチ(新しいワクチン技術を指す)により、ワクチンの有効性と安全性に関する懸念が生じていることにも言及することが重要であり、そのために SARS-CoV-2 に対するワクチン接種をためらう個人もいる[138]。現状では、COVID-19 の第 1 波が世界を席卷してパンデミックを引き起こして以来、状況は大きく変化している[135]。今日では、世界の人口のかなりの割合の人々が、このウイルスのワクチン接種および/または感染を受けている。その結果、疾患の経過に関する臨床知識が蓄積され、適切な治療プロトコルが開発された[136,137]。さらに、世界中でワクチンが動員されたことにより、選択可能な一連のワクチンが開発されている[1]。以上のことから、現在開発中のワクチンの有効性と安全性を適切に評価するための十分な時間を確保するために、迅速な追跡が可能なワクチン製品については、緊急性の低い形でのアプローチが可能であると考えるのが賢明である[138]。

製薬企業はまた、ワクチンを設計・開発する際には、遺伝的素因、性差、異なる集団の環境誘因など、様々な交絡因子を考慮に入れるべきである。新規成分は将来のワクチンの組成について評価することができる。理論的には、COVID-19 ワクチンには含まれていないが COVID-19 ワクチン以外のワクチンには含まれていることが証

明されている成分(ラテックス、卵、酵母のタンパク質、抗生物質など)を最終製品の成分として考慮することが可能であり、少なくともアレルギーのない患者ではこの方法を用いることができる[139].患者集団の遺伝的背景を考慮に入れ、様々な疾患に対する感受性につながる遺伝子多型に注意を払うべきである[72,83,84].低分子量 PEG を用いた LNP は免疫原性が低いため、低分子量 PEG を用いた LNP も含めて、今後の検討課題である[27].ベクターとしての組換えアデノウイルスはプラットフォームとしてよく利用されており、血小板への結合能を修飾することで安全性を高めることができるほか、ヒトには既存の免疫が存在しない他の組換えウイルスをベクターとして使用することで、外部からの影響を最小限に抑えることが可能である[139].さらに、DNA ウイルスに RNA ウイルスの成分を導入すると、細胞に未知の影響を及ぼす別の産物が翻訳される可能性があるため、選択的スプライシングを考慮する必要がある[79,80].バイオインフォマティクスのツールは、有害なスプライシング変異体の予測に役立つ可能性がある[79,80].最後に重要なこととして、TLR は COVID-19 ワクチンに使用される効率的な免疫応答メディエータである;したがって、TLR7 遺伝子は X 染色体に位置するため、特に女性集団では自己免疫との関連性を十分に考慮すべきである[32].TLR の結合は自己免疫と密接に関連しており[140],これを回避するためには(少なくとも自己免疫疾患に対して脆弱な女性では)蛋白ワクチンに重点を置くべきであると考えられる [32].幸いなことに、精密医療、ゲノミクス、免疫学、およびバイオインフォマティクスの分野における進歩は、我々の知識を拡大し、上述の問題を解決するであろう。

### Abbreviations

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
Ad26	Adenovirus serotype 26
ADE	Antibody dependent enhancement
APCs	Antigen presenting cells
CAR	Coxsackie/adenovirus receptor
CARPA	Complement activation-related pseudoallergy
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CXADR	Coxsackie and adenovirus receptor
DC-SIGN	Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin
DSPC	Distearoylphosphatidylcholine
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
HIT	Heparin induced thrombocytopenia
HLA-DRA	HLA class II alpha chain
HMW	High molecular weigh
HPA-1a/b	Human platelet antigen genotype
IFN $\alpha$	Interferon- $\alpha$
LMW	Low molecular weigh
LNPs	Lipid nanoparticles
MCAS	Mast cell activation syndrome
MW	Molecular weight
NETS	Neutrophil extracellular traps

NORSE New-onset refractory status epilepticus  
 PECAM-1 Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 gene  
 PEG Polyethylene glycol  
 PF4 Platelet factor 4  
 PMPs Platelet microparticles  
 POTS Postural orthostatic tachycardia  
 S protein Spike protein  
 SARS-CoV-2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2  
 SNPs Single nucleotide polymorphisms  
 ssRNA Single-stranded RNA  
 TLRs Toll-like receptors  
 tPA Tissue plasminogen activator  
 VITT Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia  
 WHO World Health Organization

## デklarレーション

---

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

24

## 脚注

---

### 出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図および所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

## References

---

1. COVID19 vaccine tracker [Internet]. Trackvaccines.org. [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med [Internet] 2020;383(27):2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. N Engl J Med [Internet] 2021;384(19):1824–35. doi: 10.1056/NEJMoa2034201. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等はありません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。



4. Lim XR, Leung BP, Ng CYL, Tan JWL, Chan GYL, Loh CM, et al. Pseudo-anaphylactic reactions to Pfizer BNT162b2 vaccine: report of 3 cases of anaphylaxis post Pfizer BNT162b2 vaccination. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2021;9(9):974. doi: 10.3390/vaccines9090974. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Tølbøl Sørensen AL, Rolland M, Hartmann J, Harboe ZB, Roed C, Jensen TØ, et al. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv* [Internet] 2021;5(12):2569–74. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004904. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Mehta PR, ApapMangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - a report of two UK cases. *Brain Behav Immun* [Internet] 2021;95:514–7. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* [Internet] 2021;385(12):1078–90. doi: 10.1056/NEJMoa2110475. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Aladdin Y, Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol* [Internet] 2021;357(577629):577629. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577629. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) *Front Immunol* [Internet] 2021;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Reddy S, Reddy S, Arora M. A case of postural orthostatic tachycardia syndrome secondary to the messenger RNA COVID-19 vaccine. *Cureus* [Internet] 2021;13(5):e14837. doi: 10.7759/cureus.14837. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Watad A, De Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N, et al. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV-2 vaccination. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2021;9(5):435. doi: 10.3390/vaccines9050435. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Dyer O. Covid-19: regulators warn that rare Guillain-Barré cases may link to J&J and AstraZeneca vaccines. *BMJ* [Internet] 2021;374:n1786. doi: 10.1136/bmj.n1786. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet] 2021;70(32):1094–9. doi: 10.15585/mmwr.mm7032e4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Santovito LS, Pinna G. A case of reactivation of varicella-zoster virus after BNT162b2 vaccine second dose? *Inflamm Res* [Internet] 2021;70(9):935–7. doi: 10.1007/s00011-021-01491-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. World Health Organization. 2002. [cited 2022 Sep 15]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>. Accessed 15 September 2022.

16. Forni G, Mantovani A, COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ* [Internet] 2021;28(2):626–39. doi: 10.1038/s41418-020-00720-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* [Internet] 2020;383(20):1920–31. doi: 10.1056/NEJMoa2022483. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: lights and shadows. *Eur J Intern Med* [Internet] 2021;88:1–8. doi: 10.1016/j.ejim.2021.04.019. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Mathew S, Faheem M, Hassain NA, Benslimane FM, Thani AAA, Zaraket H, et al. Platforms exploited for SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2020;9(1):11. doi: 10.3390/vaccines9010011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet] 2021;169:137–51. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet] 2020;46(4):586–90. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA* [Internet] 2021;325(8):780–1. doi: 10.1001/jama.2021.0600. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: a case series. *JAMA Dermatol* [Internet] 2021;157(6):716–20. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1214. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet] 2021;384(13):1273–7. doi: 10.1056/nejmc2102131. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: a current update. *Allergol Int* [Internet] 2021;70(3):313–8. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Borgsteede SD, Geersing TH, Tempels-Pavlica Ž. Other excipients than PEG might cause serious hypersensitivity reactions in COVID-19 vaccines. *Allergy* [Internet] 2021;76(6):1941–2. doi: 10.1111/all.14774. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* [Internet] 2016;46(7):907–22. doi: 10.1111/cea.12760. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Lu IN, Rutkowski K, Kennard L, Nakonechna A, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol may be the major allergen in depot medroxy-progesterone acetate. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2020;8(9):3194–7. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.057. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, Rutkowski R, Wagner A. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: a practical approach. *Clin Exp Allergy* [Internet] 2021;51(6):770–7. doi: 10.1111/cea.13880. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA., Jr COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy* [Internet] 2021;76(6):1934–7. doi: 10.1111/all.14722. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2021;147(6):2075–2082.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Aksoyalp ZŞ, Nemitlu-Samur D. Sex-related susceptibility in coronavirus disease 2019 (COVID-19): proposed mechanisms. *Eur J Pharmacol* [Internet] 2021;912(174548):174548. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174548. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Fan Z, Che H, Yang S, Chen C. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet] 2019;47(5):506–12. doi: 10.1016/j.aller.2019.03.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2021;9(3):221. doi: 10.3390/vaccines9030221. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M, et al. Vaccines and allergic reactions: the past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy* [Internet] 2021;76(6):1640–60. doi: 10.1111/all.14840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Stone CA, Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol* [Internet] 2019;85(12):2694–706. doi: 10.1111/bcp.14112. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-related G protein-coupled receptor-X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Front Immunol* [Internet] 2018;9:3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Yang Q, Lai SK. Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions: anti-PEG immunity. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* [Internet] 2015;7(5):655–77. doi: 10.1002/wnan.1339. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Preissner KT, Fischer S, Deindl E. Extracellular RNA as a versatile DAMP and alarm signal that influences leukocyte recruitment in inflammation and infection. *Front Cell Dev Biol* [Internet] 2020;8:619221. doi: 10.3389/fcell.2020.619221. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Selvaraj G, Kaliamurthi S, Peslherbe GH, Wei D-Q. Are the allergic reactions of COVID-19 vaccines caused by mRNA constructs or nanocarriers? *Immunological insights. Interdiscip Sci* [Internet] 2021;13(2):344–7. doi: 10.1007/s12539-021-00438-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Theoharides TC. The impact of psychological stress on mast cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet] 2020;125(4):388–92. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Jimenez-Rodriguez T, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy* [Internet] 2018;11:121–42. doi: 10.2147/jaa.s159411. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Lyons JJ, Chovanec J, O’Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with

- increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2021;147(2):622–32. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Ribó P, Guo Y, Aranda J, Ainsua-Enrich E, Navinés-Ferrer A, Guerrero M, et al. Mutation in KARS: a novel mechanism for severe anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2021;147(5):1855–1864.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.637. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Nilsson L, Csuth Á, Storsaeter J, Garvey LH, Jenmalm MC. Vaccine allergy: evidence to consider for COVID-19 vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021;21(4):401–9. doi: 10.1097/aci.0000000000000762. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Russo PAJ, Banovic T, Wiese MD, Whyte AF, Smith WB. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2014;2(2):225–9. doi: 10.1016/j.jaip.2013.12.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* [Internet] 2021;384(22):2092–101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* [Internet] 2021;384(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* [Internet] 2021;384(22):2124–30. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Gras-Champel V, Liabeuf S, Baud M, Albucher J-F, Benkebil M, Boulay C, et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria® (AstraZeneca) vaccine: data from the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. *Therapie* [Internet] 2021;76(4):369–73. doi: 10.1016/j.therap.2021.05.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Castan M, Damin-Pernik M, Thiéry G, Page D, Smadja DM, Bertoletti L. A case report of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis syndrome after Ad26.COV2.S vaccine (Janssen/Johnson & Johnson) Therapie [Internet] 2022 doi: 10.1016/j.therap.2022.01.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Andraska EA, Kulkarni R, Chaudhary M, Sachdev U. Three cases of acute venous thromboembolism in females after vaccination for coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet] 2022;10(1):14–7. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.07.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Dias L, Soares-Dos-Reis R, Meira J, Ferrão D, Soares PR, Pastor A, et al. Cerebral venous thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet] 2021;30(8):105906. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105906. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet] 2015;373(3):252–61. doi: 10.1056/nejmcp1411910. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Stone D, Liu Y, Shayakhmetov D, Li Z-Y, Ni S, Lieber A. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol* [Internet] 2007;81(9):4866–71. doi: 10.1128/JVI.02819-06. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Gresele P, Momi S, Marcucci R, Ramundo F, De Stefano V, Tripodi A. Interactions of adenoviruses with platelets and coagulation and the vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia syndrome. *Haematol* [Internet] 2021;106(12):3034–45. doi: 10.3324/haematol.2021.279289. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Barnes GD, Cuker A, Piazza G, Siegal D. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) and COVID-19 vaccines: what cardiovascular clinicians need to know [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/04/01/01/42/vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-and-covid-19-vaccines>
58. Faruqi U, White K, Murray N, Cutler J, Breen K. The impact of COVID-19 vaccination on patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet] 2022 doi: 10.1111/bjh.18048. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. *J Autoimmun* [Internet] 2021;121(102662):102662. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102662. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Lande R, Lee EY, Palazzo R, Marinari B, Pietraforte I, Santos GS, et al. CXCL4 assembles DNA into liquid crystalline complexes to amplify TLR9-mediated interferon- $\alpha$  production in systemic sclerosis. *Nat Commun* [Internet] 2019;10(1):1731. doi: 10.1038/s41467-019-09683-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol* [Internet] 2021;21(4):195–7. doi: 10.1038/s41577-021-00526-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Lundstrom K, Barh D, Uhal BD, Takayama K, Aljabali AAA, Abd El-Aziz TM, et al. COVID-19 vaccines and thrombosis—roadblock or dead-end street? *Biomol* [Internet] 2021;11(7):1020. doi: 10.3390/biom11071020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Rzymiski P, Perek B, Flisiak R. Thrombotic thrombocytopenia after COVID-19 vaccination: in search of the underlying mechanism. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2021;9(6):559. doi: 10.3390/vaccines9060559. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Othman M, Baker AT, Gupalo E, Elsebaie A, Bliss CM, Rondina MT, et al. To clot or not to clot? Ad is the question—Insights on mechanisms related to vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* [Internet] 2021;19(11):2845–56. doi: 10.1111/jth.15485. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: a proposed mechanism. *J Thromb Haemost* [Internet] 2021;19(7):1831–2. doi: 10.1111/jth.15348. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Jenne CN, Kubes P. Virus-induced NETs—critical component of host defense or pathogenic mediator? *PLoS Pathog* [Internet] 2015;11(1):e1004546. doi: 10.1371/journal.ppat.1004546. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* [Internet]. 2020;217(6):e20200652. 10.1084/jem.20200652 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
68. Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JJH, Passam FH, et al. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun* [Internet] 2019;10(1):1322.

- doi: 10.1038/s41467-019-09160-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Billy E, Clarot F, Depagne C, Korsia-Meffre S, Rochoy M, Zores F. Thrombotic events after AstraZeneca vaccine: what if it was related to dysfunctional immune response? 2021 04 20. *Therapie* [Internet] 2021;76(4):367–9. doi: 10.1016/j.therap.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Dalamaga M. Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia: the shady chapter of a success story. *Metabol Open* [Internet] 2021;11(100101):100101. doi: 10.1016/j.metop.2021.100101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* [Internet] 2014;5:649. doi: 10.3389/fimmu.2014.00649. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, Adadi P, Seyran M, Abd El-Aziz TM, et al. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev* [Internet] 2021;20(11):102941. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102941. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood* [Internet] 2007;109(7):2832–9. doi: 10.1182/blood-2006-06-032524. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *J Gene Med* [Internet] 1999;1(5):360–71. doi: 10.1002/(SICI)1521-2254(199909/10)1:5<360::AID-JGM54>3.0.CO;2-Q. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Azzarone B, Veneziani I, Moretta L, Maggi E. Pathogenic mechanisms of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia in people receiving anti-COVID-19 adenoviral-based vaccines: a proposal. *Front Immunol* [Internet] 2021;12:728513. doi: 10.3389/fimmu.2021.728513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Baker AT, Mundy RM, Davies JA, Rizkallah PJ, Parker AL. Human adenovirus type 26 uses sialic acid-bearing glycans as a primary cell entry receptor. *Sci Adv* [Internet] 2019;5(9):eaax3567. doi: 10.1126/sciadv.aax3567. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Li H, Rhee EG, Masek-Hammerman K, Teigler JE, Abbink P, Barouch DH. Adenovirus serotype 26 utilizes CD46 as a primary cellular receptor and only transiently activates T lymphocytes following vaccination of rhesus monkeys. *J Virol* [Internet] 2012;86(19):10862–5. doi: 10.1128/JVI.00928-12. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, Wesche J, Handtke S, Wolff M, et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood* [Internet] 2021;138(22):2256–68. doi: 10.1182/blood.2021013231. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Federico M. Review of: “Vaccine-Induced Covid-19 Mimicry Syndrome Splice reactions within the SARS-CoV-2 Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines” Qeios [Internet] 2021 doi: 10.32388/huwf00. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Kowarz E, Krutzke L, Külpe M, Streb P, Larghero P, Reis J, et al. Vaccine-induced COVID-19 mimicry syndrome. *Elife* [Internet]. 2022;11:e74974. doi: 10.7554/eLife.74974 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
81. Greinacher A, Holtfreter B, Krauel K, Gätke D, Weber C, Ittermann T, et al. Association of natural anti-platelet factor 4/heparin antibodies with periodontal disease. *Blood* [Internet] 2011;118(5):1395–401. doi: 10.1182/blood-2011-03-342857. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

82. Rollin J, Pouplard C, Sung HC, Leroux D, Saada A, Gouilleux-Gruart V, et al. Increased risk of thrombosis in FcγRIIA 131RR patients with HIT due to defective control of platelet activation by plasma IgG2. *Blood* [Internet] 2015;125(15):2397–404. doi: 10.1182/blood-2014-09-594515. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Karnes JH, Cronin RM, Rollin J, Teumer A, Pouplard C, Shaffer CM, et al. A genome-wide association study of heparin-induced thrombocytopenia using an electronic medical record. *Thromb Haemost* [Internet] 2015;113(4):772–81. doi: 10.1160/TH14-08-0670. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Pamela S, Anna Maria L, Elena D, Giovanni M, Emanuele A, Silvia V, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: the role of platelets genetic polymorphisms. *Platelets* [Internet] 2013;24(5):362–8. doi: 10.3109/09537104.2012.701026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nat* [Internet] 2021;593(7857):130–5. doi: 10.1038/s41586-021-03398-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Seyran M, Takayama K, Uversky VN, Lundstrom K, Palù G, Sherchan SP, et al. The structural basis of accelerated host cell entry by SARS-CoV-2. *FEBS J* [Internet] 2021;288(17):5010–20. doi: 10.1111/febs.15651. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med* [Internet] 2021;18(5):e1003648. doi: 10.1371/journal.pmed.1003648. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Chaipan C, Soilleux EJ, Simpson P, Hofmann H, Gramberg T, Marzi A, et al. DC-SIGN and CLEC-2 mediate human immunodeficiency virus type 1 capture by platelets. *J Virol* [Internet] 2006;80(18):8951–60. doi: 10.1128/JVI.00136-06. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines* [Internet] 2021;6(1):104. doi: 10.1038/s41541-021-00369-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, Thiesson EM, Madsen M, Thomsen RW, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* [Internet] 2021;375:e068665. doi: 10.1136/bmj-2021-068665. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Liu J, Dalamaga M. Potential implications of lipid nanoparticles in the pathogenesis of myocarditis associated with the use of mRNA vaccines against SARS-CoV-2. *Metabol Open* [Internet] 2022;13(100159):100159. doi: 10.1016/j.metop.2021.100159. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* [Internet] 2021;144(6):471–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* [Internet] 2020;17(11):1984–90. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Nevet A. Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination. *Clin Exp Vaccine Res* [Internet] 2021;10(2):196–7. doi: 10.7774/cevr.2021.10.2.196. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Rose J, McCullough PA. WITHDRAWN: a report on myocarditis adverse events in the U.S. vaccine adverse events

- reporting system (VAERS) in association with COVID-19 injectable biological products. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021;101011. 10.1016/j.cpcardiol.2021.101011. Online ahead of print. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
96. Hasnie AA, Hasnie UA, Patel N, Aziz MU, Xie M, Lloyd SG, et al. Perimyocarditis following first dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna) vaccine in a healthy young male: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet] 2021;21(1):375. doi: 10.1186/s12872-021-02183-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* [Internet] 2020;116(6):1097–100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry M-C, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* [Internet] 2020;41(39):3827–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* [Internet] 2020;217(108480):108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Caforio ALP, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* [Internet] 2002;4(4):411–7. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00010-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* [Internet] 2020;19(5):102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Huber SA, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol* [Internet] 1994;68(8):5126–32. doi: 10.1128/JVI.68.8.5126-5132.1994. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Astier A, Barton Pai A, Bissig M, Crommelin DJA, Flühmann B, Hecq J-D, et al. How to select a nanosimilar. *Ann N Y Acad Sci* [Internet] 2017;1407(1):50–62. doi: 10.1111/nyas.13382. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Lu L, Xiong W, Mu J, Zhang Q, Zhang H, Zou L, et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: a review. *Acta Neurol Scand* [Internet] 2021;144(1):3–12. doi: 10.1111/ane.13417. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int* [Internet] 2021;41(3):509–18. doi: 10.1007/s00296-021-04792-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. McKean N, Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep* [Internet] 2021;14(7):e244125. doi: 10.1136/bcr-2021-244125. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Gao J-J, Tseng H-P, Lin C-L, Shiu J-S, Lee M-H, Liu C-H. Acute transverse myelitis following COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2021;9(9):1008. doi: 10.3390/vaccines9091008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertzov B, Hecht I. Association of COVID-19 vaccination and facial nerve



- palsy: a case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet] 2021;147(8):739–43. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1259. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* [Internet] 2003;60(4):504–9. doi: 10.1001/archneur.60.4.504. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Soeiro T, Salvo F, Pariente A, Grandvuillemin A, Jonville-Béra A-P, Micallef J. Type I interferons as the potential mechanism linking mRNA COVID-19 vaccines to Bell's palsy. *Thérapie* [Internet] 2021;76(4):365–7. doi: 10.1016/j.therap.2021.03.005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Principi N, Esposito S. Do vaccines have a role as a cause of autoimmune neurological syndromes? *Front Public Health* [Internet] 2020;8:361. doi: 10.3389/fpubh.2020.00361. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Cirillo N. Reported orofacial adverse effects of COVID-19 vaccines: the knowns and the unknowns. *J Oral Pathol Med* [Internet] 2021;50(4):424–7. doi: 10.1111/jop.13165. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Al-Mashdali AF, Ata YM, Sadik N. Post-COVID-19 vaccine acute hyperactive encephalopathy with dramatic response to methylprednisolone: a case report. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet] 2021;69(102803):102803. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102803. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Soruri A, Kiafard Z, Dettmer C, Riggert J, Köhl J, Zwirner J. IL-4 down-regulates anaphylatoxin receptors in monocytes and dendritic cells and impairs anaphylatoxin-induced migration in vivo. *J Immunol* [Internet] 2003;170(6):3306–14. doi: 10.4049/jimmunol.170.6.3306. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Isaacs A, Cox RA, Rotem Z. Foreign nucleic acids as the stimulus to make interferon. *Lancet* [Internet] 1963;282(7299):113–6. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92585-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Reikine S, Nguyen JB, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front Immunol* [Internet] 2014;5:342. doi: 10.3389/fimmu.2014.00342. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Sachinidis A, Garyfallos A. COVID-19 vaccination can occasionally trigger autoimmune phenomena, probably via inducing age-associated B cells. *Int J Rheum Dis* [Internet] 2022;25(1):83–5. doi: 10.1111/1756-185X.14238. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Sachinidis A, Garyfallos A. Double Negative (DN) B cells: a connecting bridge between rheumatic diseases and COVID-19? *Mediterr J Rheumatol* [Internet] 2021;32(3):192–9. doi: 10.31138/mjr.32.3.192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* [Internet] 2008;16(11):1833–40. doi: 10.1038/mt.2008.200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Vadalà M, Poddighe D, Laurino C, Palmieri B. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA J* [Internet] 2017;8(3):295–311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nat* [Internet] 2020;584(7821):353–63. doi: 10.1038/s41586-020-2538-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Tate C, Demashkieh L, Hakmeh W. Isolated tachycardia presenting after Pfizer-BioNTech COVID-19

- vaccination. *Cureus* [Internet] 2021;13(7):e16706. doi: 10.7759/cureus.16706. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med* [Internet] 2019;285(4):352–66. doi: 10.1111/joim.12852. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Mustafa HI, Raj SR, Diedrich A, Black BK, Paranjape SY, Dupont WD, et al. Altered systemic hemodynamic and baroreflex response to angiotensin II in postural tachycardia syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet] 2012;5(1):173–80. doi: 10.1161/CIRCEP.111.965343. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Aksu SB, Öztürk GZ. A rare case of shingles after COVID-19 vaccine: is it a possible adverse effect? *Clin Exp Vaccine Res* [Internet] 2021;10(2):198–201. doi: 10.7774/cevr.2021.10.2.198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, Bai X, Dong K, Zhuang T, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med* [Internet] 2021;19(1):173. doi: 10.1186/s12916-021-02059-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Fan Y-J, Chan K-H, Hung IF-N. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis of different vaccines at phase 3. *Vaccines (Basel)* [Internet] 2021;9(9):989. doi: 10.3390/vaccines9090989. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* [Internet] 2018;17(4):261–79. doi: 10.1038/nrd.2017.243. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Ouranidis A, Vavilis T, Mandala E, Davidopoulou C, Stamoula E, Markopoulou CK, et al. mRNA therapeutic modalities design, formulation and manufacturing under pharma 4.0 principles. *Biomed* [Internet] 2021;10(1):50. doi: 10.3390/biomedicines10010050. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Dehshahri A, Vazin A. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *Int Immunopharmacol* [Internet] 2021;100(108162):108162. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108162. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res* [Internet] 2020;288(198114):198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Martinelli I. Thromboembolism in women. *Semin Thromb Hemost* [Internet] 2006;32(7):709–15. doi: 10.1055/s-2006-951455. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circ* [Internet] 2014;130(18):1601–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Moore N, Berdai D, Blin P, Droz C. Pharmacovigilance - the next chapter. *Therapie* [Internet] 2019;74(6):557–67. doi: 10.1016/j.therap.2019.09.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Chavda VP, Patel AB, Vaghasiya DD. SARS-CoV-2 variants and vulnerability at the global level. *J Med Virol* [Internet] 2022;94(7):2986–3005. doi: 10.1002/jmv.27717. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther* [Internet] 2022;7(1):141. doi: 10.1038/s41392-022-00997-x. [[PMC free](#)

[article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

137. Manjunath R, Gaonkar SL, Saleh EAM, Husain K. A comprehensive review on Covid-19 Omicron (B.1.1.529) variant. Saudi J Biol Sci [Internet] 2022;29(9):103372. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103372. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

138. Chavda VP, Yao Q, Vora LK, Apostolopoulos V, Patel CA, Bezbaruah R, et al. Fast-track development of vaccines for SARS-CoV-2: the shots that saved the world. Front Immunol [Internet] 2022;13:961198. doi: 10.3389/fimmu.2022.961198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

139. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat Rev Immunol [Internet] 2021;21(2):83–100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

140. Rubtsov AV, Rubtsova K, Fischer A, Meehan RT, Gillis JZ, Kappler JW, et al. Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity. Blood [Internet] 2011;118(5):1305–15. doi: 10.1182/blood-2011-01-331462. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from Immunologic Research are provided here courtesy of **Nature Publishing Group**