

日本におけるCOVID-19パンデミック時の mRNA脂質ナノ粒子ワクチン3回接種後の がん年齢調整死亡率の上昇

宜保 美紀¹⁾ 小島 勢二²⁾ 藤沢 明德³⁾ 菊池 貴幸⁴⁾ 福島 雅典⁴⁾

- 1) 梶原町立松原診療所
- 2) 一般社団法人名古屋小児がん基金
- 3) 医療法人社団心ほんべつ循環器内科クリニック
- 4) 一般財団法人LHS研究所

Increased age-adjusted cancer mortality after the third mRNA-lipid nanoparticle vaccine dose during the COVID-19 pandemic in Japan

Miki Gibo¹⁾ Seiji Kojima²⁾ Akinori Fujisawa³⁾ Takayuki Kikuchi⁴⁾ Masanori Fukushima⁴⁾

- 1) Primary Health Care, Matsubara Clinic, Kochi, JPN
- 2) Pediatrics, Nagoya Pediatric Cancer Fund, Nagoya, JPN
- 3) Cardiovascular Medicine, Honbetsu Cardiovascular Medicine Clinic, Honbetsu, JPN
- 4) Translational Research & Health Data Science, Learning Health Society Institute, Nagoya, JPN

訳・監訳 宜保 美紀¹⁾
監訳 小島 勢二²⁾ 藤沢 明德³⁾ 菊池 貴幸⁴⁾ 福島 雅典⁴⁾
訳 平井由里子(株式会社MCL)

Translated and supervised by Miki Gibo¹⁾

Supervised by Seiji Kojima²⁾ Akinori Fujisawa³⁾ Takayuki Kikuchi⁴⁾ Masanori Fukushima⁴⁾

Translated by Yuriko Hirai (MCL Corporation)

査読開始：2023年10月19日 査読終了：2024年4月1日 公表日：2024年4月8日

© Copyright 2024 DOI:10.7759/cureus.57860

Cite this article as: Gibo M, Kojima S, Fujisawa A, Kikuchi T, Fukushima M. (Published: April 08, 2024) Increased Age-Adjusted Cancer Mortality After the Third mRNA-Lipid Nanoparticle Vaccine Dose During the COVID-19 Pandemic in Japan. *Cureus*. 2024 Apr 8; 16(4): e57860. doi:10.7759/cureus.57860

宜保らによる本論文はCreative Commons Attribution License CC-BY 4.0下で配布されているオープンアクセス論文である。本ライセンスは原著者および出典のクレジットを条件として、いかなる媒体においても無制限の使用、配布、複製を許可するものである。[訳注：本翻訳の原本はOpen Accessであり、原文は以下より全文を閲覧可。本翻訳の解説については本号63頁を参照。なお、下訳にMediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)を使用した(本誌51巻3号535頁に前回使用時の付記あり)。] 原本の解説は「文藝春秋」誌2024年6月号254-63頁にも掲載。]

https://www.cureus.com/articles/196275-increased-age-adjusted-cancer-mortality-after-the-third-mrna-lipid-nanoparticle-vaccine-dose-during-the-covid-19-pandemic-in-japan?__cf_chl_tk=h427TWNNDx7U.RkGs80_kkGDAVCJwNk.YKG4jKXuyw-1714210552-0.0.1.1-1962#!/

抄録

COVID-19のパンデミック（世界的大流行）の間、急速に高齢化が進む日本では、がんを含む超過死亡が懸念されるようになった。そこで本研究では、COVID-19パンデミック（2020～2022年）中に日本における様々な種類のがんの年齢調整死亡率（AMR）がどのように変化したかを評価することを目的とした。日本の公式統計を用いて、観察された年間および月間のAMRを、ロジスティック回帰分析を用いてパンデミック前（2010～2019年）の数値に基づく予測率と比較した。パンデミックの最初の年（2020年）には、有意な超過死亡は観察されなかった。しかしながら、2021年の1回目と2回目の集団ワクチン接種後に一部のがんによる超過死亡が観察され、2022年に3回目の集団ワクチン接種後に全てのがんと一部の特定の種類のがん（卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇／口腔／咽頭がん、膵がん、および乳がんを含む）で有意な超過死亡が観察された。最も多く死亡がみられた4つのがん（肺がん、大腸がん、胃がん、肝がん）のAMRは、2020年のパンデミックの最初の年まで減少傾向を示していたが、2021年と2022年には減少率が鈍化した。この研究では、これらのがんの年齢調整死亡率の上昇について考えられる原因について考察している。

カテゴリー

予防医学, 疫学／公衆衛生, 腫瘍学

キーワード

乳がん, 前立腺がん, 膵がん, 口腔がん, 白血病, 卵巣がん, 超過死亡, COVID-19, SARS-CoV-2 mRNA ワクチン, 年齢調整死亡率

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2024 ; 52(1) : 65-90.

はじめに

COVID-19のパンデミックは2019年12月に中国の武漢で始まり、日本で最初に認められたのは2020年1月である。これを受けて、この疾患の拡大を抑制するために様々な医療上および社会経済上の制限が実施された。2021年2月以降、mRNA脂質ナノ粒子（mRNA-LNP）ワクチンが緊急使用されるようになり、生後6カ月以上の全ての人、特に高リスクの人に推奨されている。2023年3月の時点で、日本人の80%が1回目と2回目の接種を受け、68%が3回目、45%が4回目の接種を受けていた¹⁾。このような対策にもかかわらず、2023年4月末までに日本では3,380万人がCOVID-19に感染し、74,500人が死亡したとされた。さらに、様々な国でCOVID-19以外の原因による超過死亡が報告されており^{2~6)}、その中にはがんによる死亡も含まれ^{7~10)}、日本も例外ではない^{11,12)}。がんは日本における死因の第1位であり、全死亡の4分の1を占める。したがって、超過死亡の要因を明らかにするには、2020年から2022年までのがん死亡率に対するパンデミックの影響を理解することが不可欠である。正確な評価を行うためには年齢調整が必要であり、特に高齢者に発生しやすいがんなどの疾患では調整が必要となる。日本は、人口が1億2,300万人と多いこと、公式統計が利用可能であること、剖検研究による死亡診断書の精度が80%と高いことなど、パンデミックががん死亡率に及ぼす影響を分析するのに適したいくつかの特徴が備わっている¹³⁾。

材料と方法

統計データ

この分析に用いられたデータは、全て公的に入手可能な全国データである。死亡者数は人口動態統計¹⁴⁾から入手したが、この統計には毎月および毎年の死因別、性別、年齢別（5歳ごと）の死亡者数が含まれている。がんによる死亡は20のがん種別に分けられ、日本に居住する日本人のみを対象としている。年齢調整解析に必要な年齢層別の人口推計も全国データから得られた¹⁵⁾。COVID-19の新規感染者数は、厚生労働省のウェブサイトから入手した¹⁶⁾。年齢別のワクチン接種率は、内閣総理大臣官邸と厚生労働省のウェブサイトから入手した^{1,17)}。

年齢階層別死亡率（ASMR）

年間の粗死亡数は、死亡者数の少ない0～39歳では10歳ごとに、死亡者数の多い40～89歳では5歳ごとにグループ分けした。しかし、90歳以上は数が少なかったため、1グループに統合した。

$$\text{ASMR (per 100,000 people)} = d_i \div p_i \times 100,000$$

d_i = その年齢群における粗死亡数、 p_i = 観察された集団におけるその年齢群の人数

直接法による年齢調整

年齢階層別解析は個々のがん種について概要を示すには詳細すぎるため、ここでは要約指標として直接法による年齢調整死亡率（AMR）を使用した。死亡率の経年比較を行うにあたって、各年の集団は日本人全体であり、十分なサイズの人口と一定の年齢構成をもっている。年齢群ごとの具体的な死亡率も得られることから、直接法による年齢調整を用いるのが適切と考えられた¹⁸⁾。日本の厚生労働省は、2015年（1億2,532人）の平滑化標準集団データを用いて直接標準化を行っていると報告されており¹⁹⁾、この研究で

も同じアプローチを用いた。計算式は以下のとおりである：

$$\begin{aligned} \text{age-adjusted number of deaths} &= \sum (d_i \div p_i \times ps_i) \\ \text{age-adjusted mortality rate(AMR) (per 100,000 people)} &= \sum (d_i \div p_i \times ps_i) \div \sum ps_i \times 100,000 \\ i &= \text{年齢群}, d_i = \text{その年齢群における死亡数}, p_i = \text{観察集団におけるその年齢群の人口}, ps_i = \text{標準} \\ &\text{集団におけるその年齢群の人口} \end{aligned}$$

性別特異的ながんについては、「性別特異的平滑化標準集団データセット1」を用いて年齢補正を行った²⁰⁾。うるう年では、死亡は366日間に発生していたため、年齢調整死亡数およびAMRに365/366を乗じて補正した。うるう年の2月の年齢調整死亡数および死亡率も、同様に月次解析用に補正した。

COVID-19パンデミック時の超過死亡数および死亡率

この研究における超過死亡数は以下のように定義した：

$$\begin{aligned} \text{Excess number of deaths} &= D_o - D_p \\ D_o &= \text{観察された死亡数}, D_p = \text{対応する年または月の予測死亡数} \\ \text{Excess mortality (\%)} &= (R_o - R_p) \div R_p \times 100 \\ R_o &= \text{観察された死亡率}, R_p = \text{対応する年または月の予測死亡率 (率はASMRまたはAMR)} \end{aligned}$$

COVID-19パンデミック前の2010～2019年の期間に基づいた予測死亡率は、ロジスティック回帰分析を用いて算出された⁵⁾。各月の予測死亡率も2010～2019年の同月のデータを用いて算出された。統計解析にはR (version 4.3.1; R Development Core Team, Vienna, Austria)を用いた。

予測死亡率に対する信頼区間 (CI) および予測区間 (PI) は、以下の式を用いてロジット変換した値から算出した後、逆変換した。

$$\begin{aligned} \text{residual variance } (\sigma^2) &= \sum (V_o_i - V_p_i)^2 \div (n - p - 1) \\ \text{standard error (SE}_i\text{) for logit-transformed confidence interval (I-CI)} \\ &= \sqrt{\sigma^2 \times \left(\frac{1}{n} + (x_i - \bar{x})^2 \div \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)} \\ \text{standard error (SE}_i\text{) for logit-transformed prediction interval (I-PI)} \\ &= \sqrt{\sigma^2 \times \left(1 + \frac{1}{n} + (x_i - \bar{x})^2 \div \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)} \\ \text{logit-transformed CI (I-CI) or PI (I-PI)} &= V_{p_i} \pm t_{n-p-1}(\text{probability}) \times SE_i \end{aligned}$$

V_{o_i} = ロジット変換されたASMRまたはAMR, V_{p_i} = ロジット変換された予測ASMRまたはAMR, n = 観察値 (ここでは10; 2010～2019), p = 説明変数の数 (ここでは1), x_i = 現在の西暦年 (ここでは2010, 2011, ..., 2022のいずれか), $\bar{x} = \sum x_i \div n$, $t_{n-p-1}(\text{probability}) =$ 自由度 t_{n-p-1} における目的の確率での t 値

結果

全死因および全がんによる死亡率

表1に、2020年、2021年、および2022年のパンデミック時における、全死因、全がん、およびがんの種類ごとの粗死亡数、年齢調整死亡数、および超過死亡数と超過死亡率を示す。各がんの種類は2022年の死亡数の多い順に記載している。パンデミック中の2020年、2021年、2022年における年齢調整した年間死亡数は、全死因でそれぞれ1,206,126人、1,244,976人、1,320,768人、全がんでそれぞれ345,248人、345,625人、344,114人であった。パンデミックが始まった最初の年である2020年には、全死因で有意な過小死亡 (deficit mortality) が認められ (<99% 予測区間下限)、全がんは予測区間内であった。しかしながら、2021年には、有意な超過死亡が認められ、全死因で2.1% (>99% 予測区間上限)、全がんで1.1% (>95% 予測区間上限) であった。2022年には、超過死亡は全死因で9.6% (>99% 予測区間上限)、全がんで2.1% (>99% 予測区間上限) まで上昇した。2022年には、超過死亡数は全死因で115,799例 (95% 信頼区間: 106,018 - 25,501)、全がんで7,162例 (95% 信頼区間: 4,786 - 9,522) であった。がんの20の下位分類のうち、死亡が最も多かった5つのがん (肺がん、大腸がん、胃がん、膵がん、および肝がん) は、全てのがんによる死亡の61%を占めた。がんの種類別にみた死亡数の順位は、2020年から2022年までほとんど変化しなかった。

表 1 : 2020年, 2021年, 2022年における, 全死因, 全がん, およびパンデミック期間中における各がんの, 粗死亡, 年齢調整死亡, および過剰死亡数

死因およびICD-10コード	死亡の概数			年齢調整した死亡数			超過死亡数 (年齢調整後)			超過死亡率 (年齢調整後)		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
全死因	1,372,648	1,439,809	1,568,961	1,206,126	1,244,976	1,320,768	-28,126	25,453	115,799	-2.3% †	2.1%**	9.6%**
悪性新生物<腫瘍> C00-C97	378,356	381,497	385,787	345,248	345,625	344,114	-1,379	3,870	7,162	-0.4%	1.1%*	2.1%**
気管, 気管支および肺の悪性新生物<腫瘍> C33-C34	75,581	76,212	76,664	68,721	68,832	68,292	-352	672	1,033	-0.5%	1.0%	1.5%
結腸, 直腸 S状結腸移行部および直腸の悪性新生物<腫瘍> C18-C20	51,784	52,416	53,088	47,303	47,498	47,338	-859	-380	-259	-1.8%	-0.8%	-0.5%
胃の悪性新生物<腫瘍> C16	42,318	41,624	40,711	38,388	37,458	35,940	-199	366	286	-0.5%	1.0%	0.8%
肺の悪性新生物<腫瘍> C25	37,674	38,578	39,468	34,590	35,249	35,593	296	651	688	0.9%*	1.9%**	2.0%**
その他の残存する悪性新生物<腫瘍> C00-C97の残り	28,592	28,934	29,646	26,024	26,065	26,273	-115	149	579	-0.4%	0.6%	2.3%
肝および肝内胆管の悪性新生物<腫瘍> C22	24,839	24,102	23,621	22,561	21,708	20,960	-42	161	421	-0.2%	0.7%	2.0%
胆のうおよびその他の胆道の悪性新生物<腫瘍> C23-C24	17,772	18,172	17,758	15,810	15,990	15,303	-255	333	43	-1.6%	2.1%	0.3%
乳房の悪性新生物<腫瘍> C50	14,650	14,803	15,911	14,089	14,185	15,109	-558	-631	122	-3.8% †	-4.3% †	0.8%
悪性リンパ腫 C81-C86	13,995	13,997	14,230	12,591	12,507	12,437	239	64	-98	1.9%	0.5%	-0.8%
前立腺の悪性新生物<腫瘍> C61	12,758	13,216	13,440	10,775	10,981	10,835	131	547	604	1.2%	5.3%*	5.9%*

表 1：2020年，2021年，2022年における，全死因，全がん，およびパンデミック期間中における各がんの，粗死亡，年齢調整死亡，および過剰死亡数 (cont'd)

死因およびICD-10コード	死亡の概数			年齢調整した死亡数			超過死亡数 (年齢調整後)			超過死亡率 (年齢調整後)		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
食道の悪性新生物 <腫瘍> C15	10,978	10,958	10,918	10,298	10,248	10,105	-381	-226	-170	-3.6%	-2.2%	-1.7%
白血病C91-C95	8,983	9,120	9,758	8,280	8,397	8,868	-16	143	656	-0.2%	1.7%	8.0%*
膀胱の悪性新生物 <腫瘍> C67	9,166	9,443	9,597	8,060	8,196	8,114	-181	-68	-171	-2.2%	-0.8%	-2.1%
口唇，口腔および咽頭の 悪性新生物 <腫瘍> C00-C14	7,826	8,000	8,429	7,257	7,364	7,636	-46	92	395	-0.6%	1.3%	5.5%*
子宮の悪性新生物 <腫瘍> C53-C55	6,806	6,818	7,156	6,568	6,589	6,877	-73	-86	168	-1.1%	-1.3%	2.5%
卵巣の悪性新生物 <腫瘍> C56	4,875	5,081	5,182	4,732	4,928	4,989	114	347	442	2.5%	7.6%**	9.7%**
その他のリンパ組織，造 血組織および関連組織の 悪性新生物<腫瘍> C88- C90, C96	4,295	4,351	4,391	3,857	3,888	3,850	-136	-45	-22	-3.4%	-1.1%	-0.6%
中枢神経系の悪性新生物 <腫瘍> C70-C72, 2,847 C75.1-C75.3	3,054	3,106	3,106	2,729	2,944	2,966	-165	-46	-120	-5.7%	-1.5%	-3.9%
皮膚の悪性腫瘍 <腫瘍> C43-C44	1,707	1,718	1,806	1,532	1,512	1,546	8	1	47	0.6%	0.1%	3.2%
喉頭の悪性新生物 <腫瘍> C32	781	795	798	714	721	707	-62	-27	-15	-8.0%	-3.6%	-2.1%

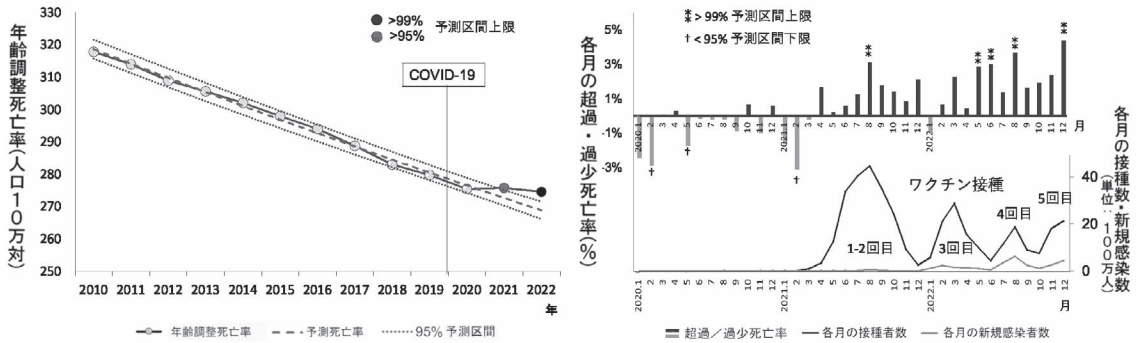
各がんの種類を2022年の死亡数の多い順に記載した。

超過死亡率 = (観察された年齢調整死亡率 - 予測年齢調整死亡率) / 予測年齢調整死亡率 * 100 (%)。 (パンデミック前の2010 ~ 2019年における死亡数に基づいて予測年齢調整死亡率は，ロジスティック回帰を用いて算出された。)

**は>99%，*は>95%予測区間上限，†は<99%，‡は<95%予測区間下限を示す。

図1に、COVID-19パンデミック中（2020～2022年）の全がんの年間年齢調整死亡率（AMR）の推移と各月の超過死亡率を示す。AMRは2020年まで減少していたが（AMR 275.5/100,000人）、この減少は2021年以降は止まり、2021年（AMR 275.8/100,000）では95%予測区間上限を超え、2022年（AMR 274.6/100,000）では99%予測区間上限を上回った。右側に示したように、毎月の超過死亡率（%）は、1回目と2回目の集団ワクチン接種のピークと一致する2021年8月に初めて99%予測区間上限を超え、3回目の集団ワクチン接種のピークの2カ月後である2022年5月から再び上昇に転じ、12月までの4カ月間で99%予測区間上限を超えた。

図1：年齢調整死亡率（AMR）の推移と各月の超過死亡率：全がん



（左側）観察された年齢調整死亡率（AMR）（人口10万人当たり）を実線とマーカーで、ロジスティック回帰分析による予測年齢調整死亡率を破線で、95%予測区間（PI）を点線で示す。マーカーは、死亡率が95%予測区間上限を超える年については濃い灰色で、死亡率が99%予測区間上限を超える年については黒で表示されている。縦の線はCOVID-19の日本への上陸を示す。2020年までは年齢調整死亡率が減少傾向にあったが、2021年以降は減少に歯止めがかかり、2021年には95%予測区間上限、2022年には99%予測区間上限（線は記載せず）を超えた。

（右側）横軸は2020年、2021年、2022年のパンデミック期間中の各月を示し、左側の縦軸は超過死亡率（%）（計算式：（観察されたAMR-同月の予測AMR）／同月の予測AMR * 100）を示す。予測年齢調整死亡率はCOVID-19パンデミック前の2010～2019年の期間に基づきロジスティック回帰分析により推定した。

**は>99%予測区間上限、†は<95%予測区間下限を示す。右側の縦軸は、国内のワクチン接種数およびCOVID-19の新規感染数を示している。

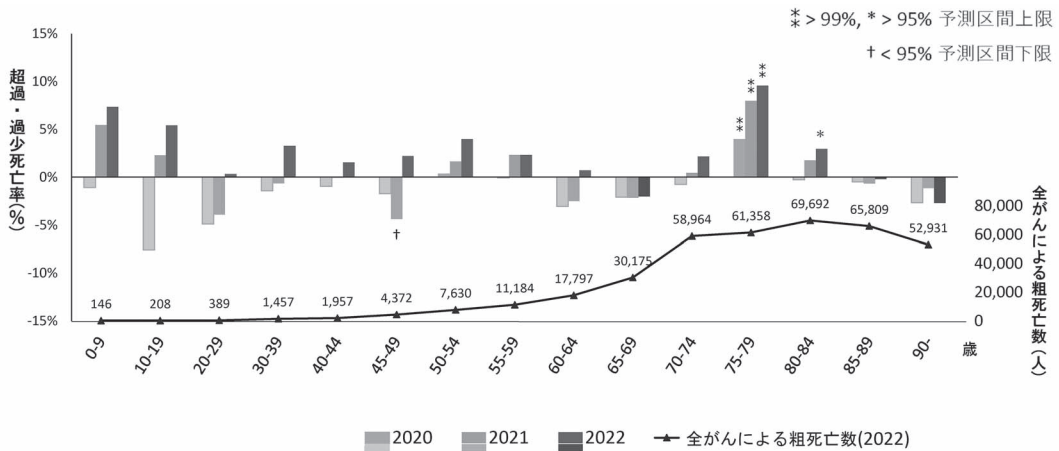
毎月の超過死亡率は、1回目と2回目の集団ワクチン接種のピークと一致する2021年8月に初めて99%予測区間上限を超え、3回目の集団ワクチン接種のピークから2カ月後の2022年5月から4カ月間にわたって再び99%予測区間上限を超えた。

全てのがんにおける年齢階層別死亡率

パンデミック以前（2010～2019年）には、全がんの年齢階層別粗死亡率は、90歳以上の集団を除く全ての年齢層で低下傾向にあった（データは示していない）。2020年には、75～79歳の年齢層を除くほとんどの年齢層で過小死亡（deficit mortality）が観察された。しかし、65～69歳と85歳以上の集団を除くほぼ全ての年齢層で、2021年には超過死亡へと徐々に移行し、2022年にはさらに上昇した。75～79歳の年齢層では、超過死亡率は2020年に3.9%（95%信頼区間：2.6－5.3）、2021年に7.9%（6.4－9.5）、

2022年に9.5% (7.8－11.4)であり、それぞれ99%予測区間上限を上回っていた。80～84歳の年齢層では、2022年の超過死亡率は2.9% (1.4－4.5)であり、95%予測区間上限を超えていた。若年層では死亡例が少なく、統計的有意性は認められなかった。図2下段の折れ線グラフは、全てのがんによる死亡数が80～84歳の年齢層で最も多かったことを示している。表2によれば、70歳以上の90%以上が3回目の接種を受けている^{1, 17)}。厚生労働省の報告によると、3回目の接種までに投与された製剤は99.9%以上が1価ワクチンのmRNA-LNPであり、BNT162b2が78.1%、mRNA-1273が21.8%を占めていた¹⁷⁾。

図2：各年齢層における2020年，2021年および2022年のパンデミック中の超過死亡率（上）と2022年のがんによる粗死亡数（下）



年齢階層別にみた超過死亡率 = (観察された ASMR - 予測された ASMR) / 予測された ASMR * 100 (%)。

COVID-19のパンデミックに先立つ2010～2019年の期間に基づいて予測されたASMRsは、ロジスティック回帰分析を用いて算出した。**は>99%予測区間上限、*は>95%予測区間上限、†は<95%予測区間下限を示す。

2020年には、75～79歳の年齢層を除くほとんどの年齢層で過小死亡 (deficit mortality) が観察された。しかしながら、65～69歳と85歳以上の年齢層を除くほぼ全ての年齢層で、死亡率は2021年に徐々に上昇し、2022年にはより顕著な上昇となった。75～79歳の年齢層では、超過死亡率は2020年には3.9% (95%信頼区間：2.6－5.3)、2021年には7.9% (95%信頼区間：6.4－9.5)、2022年には9.5% (95%信頼区間：7.8－11.4)であり、99%予測区間上限を上回っていた。80～84歳の年齢層では、2022年の超過死亡率は2.9% (1.4－4.5)であり、95%予測区間上限を超えていた。若年層では死亡例がほとんどなく、統計的有意性は認められなかった。下の折れ線グラフは、全てのがんによる粗死亡数が80～84歳の年齢層をピークとして高齢層で多いことを示している。

表2：2023年3月現在の年齢層別ワクチン接種率

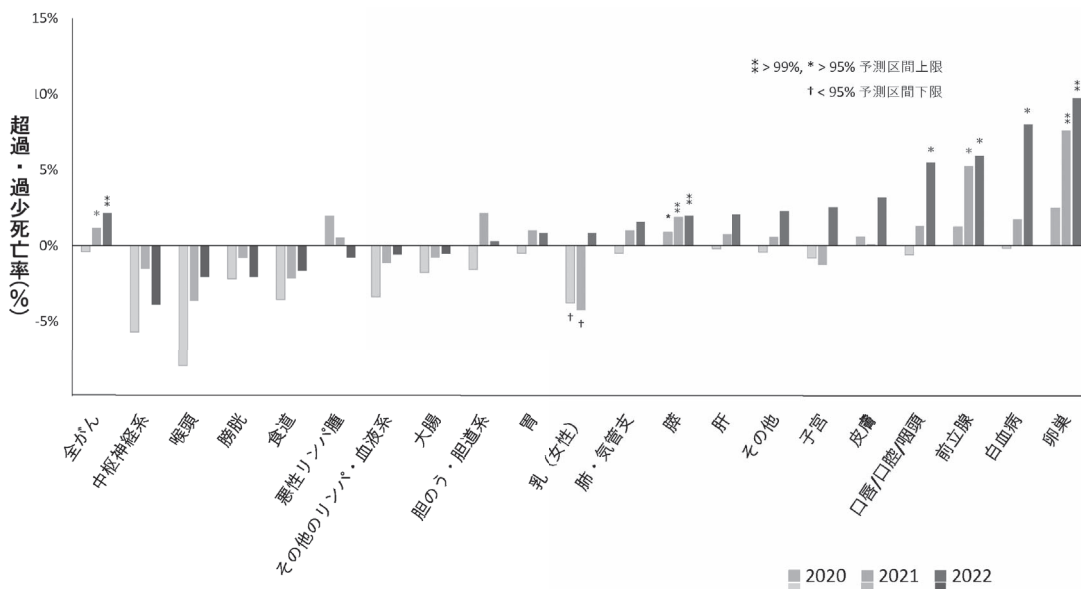
年齢層 (歳)	6カ月～4*	5～11	12～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80～89	90～
1回目および2回目接種	3.1%	16.2%	67.4%	80.2%	80.5%	82.9%	90.7%	91.5%	93.7%	97.7%	99.3%
3回目接種	0.9%	8.1%	42.8%	56.1%	58.8%	65.0%	79.0%	86.5%	91.1%	95.1%	96.0%

70歳以上の90%以上が3回目のワクチン接種を受けていた。*は文献17参照。

がんの種類別死亡率

図3はがんの種類別に超過死亡率を示したものである。2020年には、膵がんのみが95%予測区間上限をわずかに上回っていた。しかし、統計的に有意な超過死亡は、2021年には20種類のがんのうち3種類で、2022年には20種類のがんのうち5種類で認められた。2022年では、超過死亡率の高い順に、卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇/口腔/咽頭がん、膵がんであった。AMRは卵巣がんでは2021年に7.6% (95%信頼区間：5.6－9.5) および2022年に9.7% (7.5－12.0)、白血病では1.7% (-2.1－5.7) および8.0% (3.4－12.8)、前立腺がんでは5.3% (2.7－7.9) および5.9% (3.0－8.9)、口唇/口腔/咽頭がんでは1.3% (-1.4－4.1) および5.5% (2.3－8.7)、膵がんでは1.9% (0.4－3.4) および2.0% (0.3－3.7) であり、いずれも予測値を上回った。乳がんでは2020年と2021年に有意な過小死亡 (deficit mortality) が認められたが、統計的有意性はないものの、2022年には超過死亡に移行した。

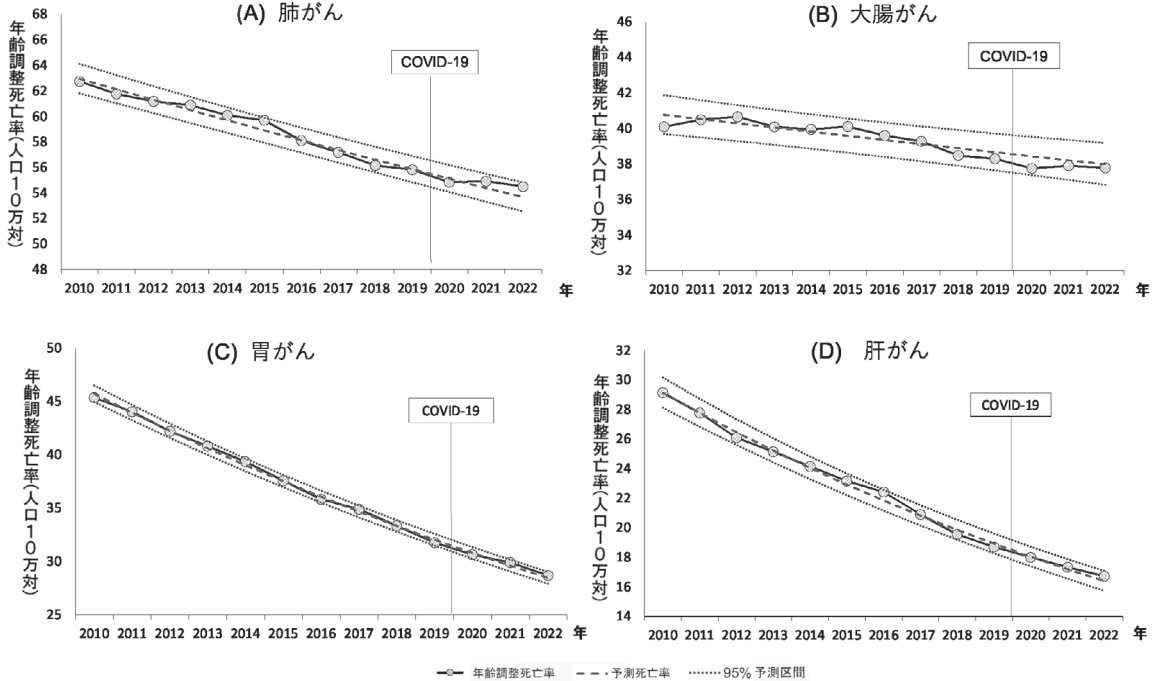
図3：2020年、2021年および2022年のパンデミック時における各がん種の超過死亡率



2021年と2022年には全がんで超過死亡が認められ、それぞれ95%または99%予測区間上限を超えていた。20種類のがんのうち、5種類で有意な超過死亡が認められた。内訳は2022年の超過死亡率の高い順に、卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇/口腔/咽頭がん、膵がんであった。乳がんは、2020年と2021年に有意な過小死亡 (deficit mortality) が認められたが、その後、統計的有意差はないものの、超過死亡 (excess mortality) に転じた。

死亡者数が最も多かった4つのがん（肺がん、大腸がん、胃がん、肝がん）の年齢調整死亡率は、パンデミックの最初の年である2020年までは減少傾向を示していたが、2021年と2022年には減少率が鈍化した。それでも、AMRは95%予測区間の範囲内にとどまった（図4）。

図4：主要ながん（肺がん、大腸がん、胃がん、肝がん）の年齢調整死亡率の推移



肺がん、大腸がん、胃がん、および肝がんは全て、年齢調整死亡率（AMR）で同様の減少傾向を示した。しかし、2021年と2022年にはこの低下は鈍化し、大腸がんを除く全てのがんで年齢調整死亡率が予測値を次第に上回った。4番目に死亡数が多かった膵がんについては後述する。

2021年および2022年に超過死亡を示したがん種の傾向

5つの種類のがん、すなわち卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇／口腔／咽頭がん、および膵がんでは、2021年および／または2022年に年齢調整死亡率が予測値を上回った。図5でこれらの種類のがんについて年および月ごとの傾向を示した。このうち4種のがんは2010年から徐々に減少傾向を示したが、膵がんでは経時的に増加傾向が認められた。2021年には5種類のがん全てで2020年と比較して増加が認められ、2021年には卵巣がん、前立腺がんおよび膵がんが95%予測区間上限を超え、2022年には5種類のがん全てで95%予測区間上限を超えた。これらのがんによる月間超過死亡率は、2020年と比較して2021～2022年に徐々に上昇した。

図5：2021年および2022年に超過死亡を認めるがんの年齢調整死亡率（AMR）と、各月の超過／過少死亡率

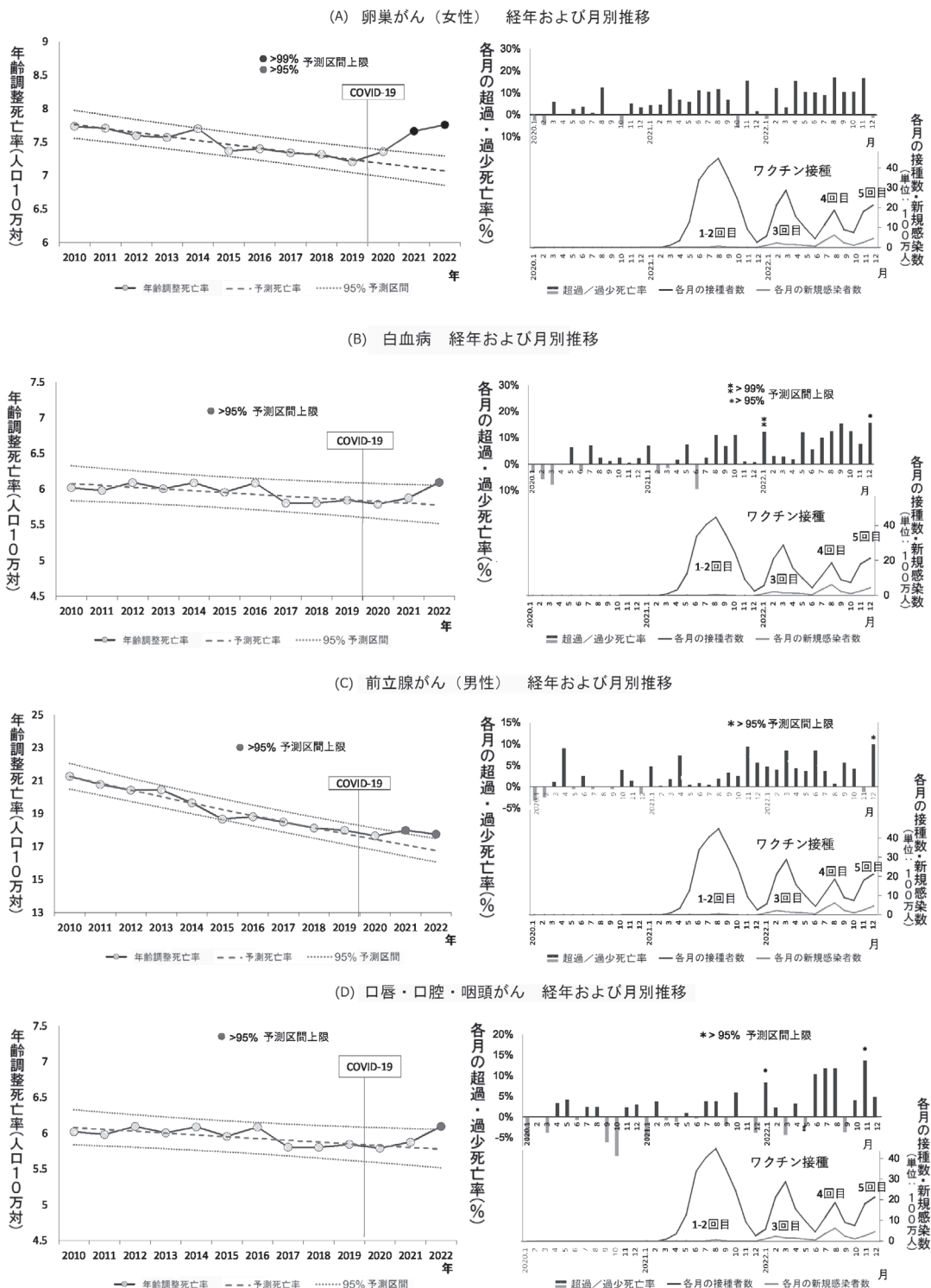
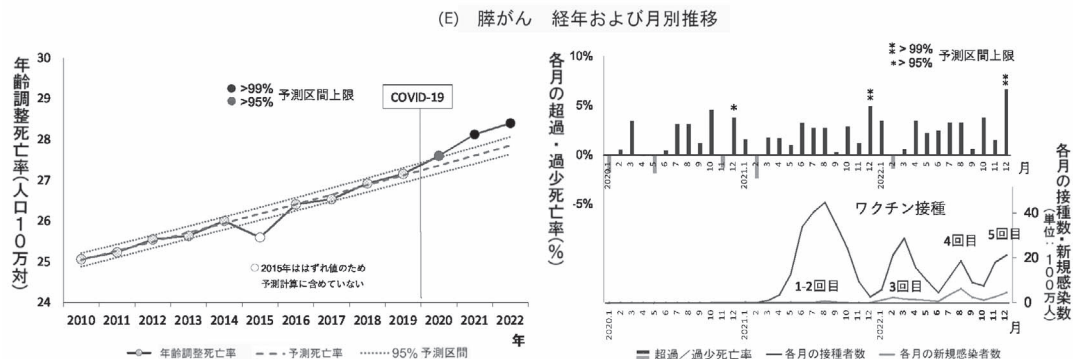


図5：2021年および2022年に超過死亡を認めるがんの年齢調整死亡率（AMR）と、各月の超過／過少死亡率（cont'd）



グラフの軸，単位，その他の要素の説明については，図1を参照。

(A) 卵巣がん

2010年から徐々に減少傾向にあり，2020年にわずかに増加し，2021年から2022年にかけて大幅に増加し，2021年と2022年には年齢調整死亡率が99%予測区間上限を上回った．各月の超過死亡率は2021年から2022年にかけて徐々に増加した．

(B) 白血病

白血病の年間年齢調整死亡率は2010年から徐々に低下または横這いだったが，2022年には有意に上昇し，95%予測区間上限を超えた．各月の年齢調整死亡率は，2022年1月には99%予測区間上限を，同年12月には95%予測区間上限を超えた．

(C) 前立腺がん

年間年齢調整死亡率は2010年から徐々に減少傾向にあったが，2021年から増加に転じ，2021年と2022年には95%予測区間上限を上回った．各月の超過死亡率は2021年から2022年にかけて徐々に増加し，2022年12月には95%予測区間上限を超えた．

(D) 口唇／口腔／咽頭がん

経時的な年間年齢調整死亡率はわずかに減少傾向にあったが，2022年には増加し，95%予測区間上限を超えた．2022年に3回目のCOVID-19集団ワクチン接種が実施された後，月間超過死亡率はより明確に上昇し，2022年の1月と11月には95%予測区間上限を上回った．

(E) 膵がん

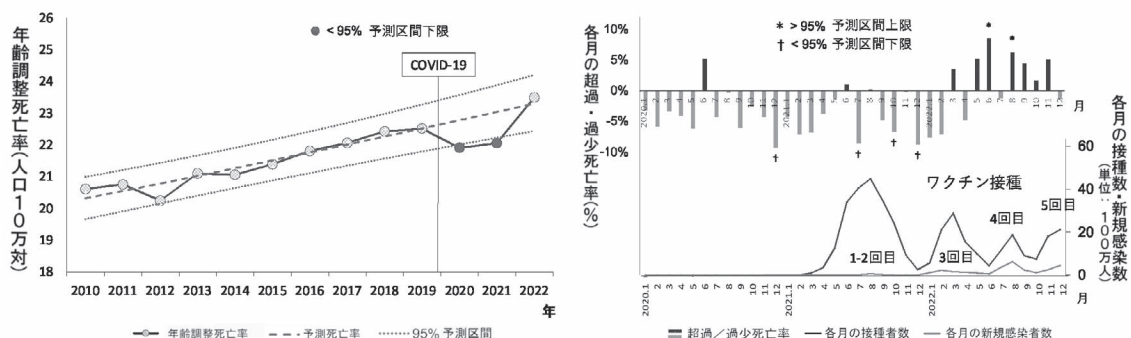
2015年の年齢調整死亡率は，理由は不明であるが明らかな外れ値であったため，解析から除外した．

膵がんの年間年齢調整死亡率は2010年から増加傾向で，2020年には95%予測区間上限を超え，その後2021年から2022年にかけて逸脱して増加し，99%予測区間上限を超えた．毎月の超過死亡は2020年からみられたが，2020年12月には95%予測区間上限を超え，その後さらに増加して2021年と2022年の12月には99%予測区間上限を超えた．

別超過死亡が見られたがん種：乳がん

年間年齢調整死亡率が95%予測区間上限を超えなかった残りの15種類のがんのうち、月間年齢調整死亡率が1年間に複数回95%予測区間上限を超えていた唯一のがん種は女性の乳がんであった。女性の乳がんの年間年齢調整死亡率は、2020年と2021年には95%予測区間下限を下回り、2022年には増加したが、95%予測区間内にとどまった(図6, 左側)。3回目の集団ワクチン接種のピークから数カ月後には、月別の有意な超過死亡が出現、2022年には95%年齢調整死亡率を2回上回った(右側)。

図6：パンデミック期間中の年齢調整死亡率(AMR)の推移と各月の超過死亡率：乳がん



グラフの軸、単位、その他の要素の説明については、図1を参照。

女性の乳がんの年間年齢調整死亡率は、2020年と2021年には95%予測区間下限を下回り、2022年には増加したが、統計的有意性はなかった(左側)。3回目の集団ワクチン接種から数カ月後には超過死亡が毎月のようにみられ、2022年には95%予測区間上限を2回上回った(右側)。

考察

Scherbらは、2005～2019年のデータに基づく線形ロジスティック回帰予測を用いて、日本におけるCOVID-19パンデミック中の全死因による粗超過死亡率を2020年、2021年、2022年でそれぞれ-2.84%(95%信頼区間：-4.46～-1.25)、0.80%(-0.83～2.40)、8.37%(6.74～9.97)と推定した⁵⁾。我々の研究では、2010年から2019年に基づくロジスティック回帰分析により年齢調整した超過死亡率をそれぞれ-2.3%(-2.7～-1.9)、2.1%(1.6～2.6)、9.6%(9.0～10.2)と算出した。これらの結果はほぼ一致しているようである。全がんについては超過死亡率をそれぞれ-0.4%(-0.9～0.1)、1.1%(0.5～1.8)、2.1%(1.4～2.8)と推定した。これは2020年には超過がなく、2021年と特に2022年に統計的に有意な超過死亡があったことを示している。

パンデミック発生の最初の年である2020年にみられた知見

全がんによる死亡率は2020年には増加していなかった。2020年の予測値から統計学的に有意に逸脱していたのは、75～79歳の年齢層における全がん死亡の3.9%の超過、がん種別の膵がん死亡のごくわずかな(0.9%)超過、および乳がん死亡の3.8%の過少のみであった(2021年には乳がん死亡の4.3%の過少も認められた)。2020年には毒性の強いSARS-CoV-2株が日本に上陸したが、日本ではCOVID-19に起因す

る死亡例は比較的少なかった²¹⁾。2021年9月までにパンデミックの緊急事態宣言が3回出され、ソーシャルディスタンス（社会的距離）の確保とCOVID-19患者の入院病床確保が要請された。パンデミックががん死亡率に及ぼす影響を推定するために、いくつかの国でモデル研究が実施された^{7, 8)}。実際、ベルギーで2020年3月と4月に発生したCOVID-19の第1波では、2013年から2018年に基づいて予測されていた死亡数と比較して、がんによる死亡数がそれぞれ10%と33%増加した⁹⁾。南インドの都市マドゥライでは、ロックダウン開始後の最初の1週間でがん死亡が109%増加した¹⁰⁾。ブラジルでは、2020年3月から5月にかけての第1波中に、パンデミック前と比較して生検、大腸内視鏡検査、マンモグラム、腫瘍手術の件数がそれぞれ29%、57%、55%、9%減少した。それに伴い、がんによる入院件数は21%減少したが、がんによる入院患者の死亡率は14%増加した²²⁾。日本では、地域における胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、子宮頸がんのスクリーニング件数は2020年に24.4%減少し（職場検診では0.9%減少）、2021年には元の傾向に戻ったものと考えられた²³⁾。消化器がんに対する大手術の件数は、2018年と2019年と比較して、2020年には6.2%、2021年には5.1%減少した²³⁾。このようながん治療の減少は、筆者らの研究で2020年に観察された75～79歳の年齢層における全がん死亡の超過と、膵がんによる死亡のわずかな増加を説明しうる。2020～2021年に乳がんによる死亡が減少した理由は不明である。

パンデミックの2年目と3年目である2021年と2022年の知見

2021～2022年のがん死亡に関する統計的知見を以下に要約した。

全がんの統計的有意な超過死亡が2021年に出現し、2022年にはさらに増加した。さらに、一般集団に対するワクチン接種が2021年4月頃から開始された一方、2021年8月以降に月間死亡率に有意な超過が認められた。がん死亡の超過傾向はほとんどの年齢層で認められた。しかし、これらの超過死亡が統計学的に有意であったのは、がん死亡率が最も高い年齢層（2021年では75～79歳、2022年では75～84歳）においてのみであった。70歳以上では90%以上が3回目のワクチン接種を受けている。

がんの種類：最もよくみられる種類のがん（肺がん、大腸がん、胃がん、肝がん）による死亡は、パンデミック前の期間に減少傾向を示し、パンデミック中に減少率は鈍化したが、95%予測区間の範囲内にとどまった。一方、20種類のがんのうち6種類（卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇/口腔/咽頭がん、膵がん）では、2021年に統計学的に有意な超過死亡が認められ、2022年には乳がんも加わりさらに増加した。超過死亡の原因がロックダウンによってがんのスクリーニングと医療が減少したこと由来のならば、種類を問わずがんによる死亡が増加すると考えられる。6つの特定のがん種で死亡率が有意に上昇したことを、医療サービスの低下で説明することは難しい。パンデミック期間中の罹患率に関しては、全国のがん診療連携拠点病院等に登録された全患者の概数を見ると、2021年、特に2022年に男性で前立腺がん、女性で乳がんの増加傾向が認められた²⁴⁾。しかし、これらは年齢調整されたものではなく、増加と判断することはできない。

mRNA-LNP ワクチンの複数回接種の影響

国内のがん検診・医療に関する報告²³⁾と2021年10月以降に緊急事態宣言が出されなかったことに基づく、がんのスクリーニングや治療へのアクセスに対する制限は2021年後半以降に大幅に緩和されたものと考えられる。1回目と2回目の集団接種が2021年春に開始され、接種率は2021年の夏に人口の80%とピークに達した。3回目の接種率は2022年春にピークに達し、68%であった。現在、日本では7回目の集団接種まで実施されており、ワクチン接種率が世界でも最も高い国となっている。

研究者らは、SARS-CoV-2 mRNA-LNP ワクチンががんの発症および進行のリスクをもたらす可能性が

あると報告している^{25~28)}。さらに、いくつかの症例報告では、ワクチン接種後のがんの発症または悪化が報告されており、がん mRNA-LNP ワクチン接種との因果関係が考察されている^{29~34)}。

BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech 社) の分子量に基づくと、1回の投与当たりの mRNA 量は13兆分子、mRNA-1273 (Moderna 社) は40兆分子と推定される^{35, 36)}。ヒトの全細胞数は37兆2000億と推定されており³⁷⁾、mRNA-LNP の数は非常に多く、全細胞数の3分の1から全細胞数に匹敵する数にまで及んでいる。接種後、mRNA-LNP は様々な臓器、特に肝臓、脾臓、副腎、卵巣、および骨髄に分布する³⁸⁾。ある研究では、2回目の mRNA-1273 または BNT162b2 の接種から7~60日後に、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン特異的プローブを用いたハイブリダイゼーション法によりワクチン接種を受けた人のリンパ節にワクチン mRNA が検出された³⁹⁾。N1-メチルシュードウリジンで修飾された mRNA は、大量の SARS-CoV-2 スパイクタンパク (以下、S タンパク) を翻訳する可能性がある⁴⁰⁾。ワクチン接種者の血中では、エクソソームの表面に S タンパクが出現した⁴¹⁾。また、ワクチン接種者の50%の血液検体からワクチン特異的組換え S タンパクの断片が3~6カ月後も検出されていた⁴²⁾。

一方、基本的には呼吸器感染症である SARS-CoV-2 感染症では、急性重症患者であっても、ウイルス由来する S タンパクが血清中に検出されるのは最長で10~20日間のみであった^{43~45)}。弱毒化オミクロン株は2022年初めに日本で出現し、それ以来様々な時点で流行している。図1、図5、図6のグラフに示すように、2022年末までの累積接種者数(3億8,000万人)は新規感染者数(3,000万人)の13倍であった。

米国のある医療機関の従業員50,000人以上を対象とした研究では、26週間にわたりワクチン接種回数(0, 1, 2, 3, 4回以上)別にみたオミクロン株の累積罹患率が観察され、接種回数と COVID-19 の累積罹患率との間に正の相関が認められた⁴⁶⁾。複数回のワクチン接種後の COVID-19 感染に対する感受性は、抗体依存性増強⁴⁷⁾、免疫インプリンティング^{39, 48)}、および免疫抑制^{25~27)}によって増強される可能性がある。このため、複数回接種を受けた人では、ワクチンの S タンパクに加えて、感染により SARS-CoV-2 ウイルスの S タンパクにも曝露するリスクが生じる可能性がある。以上をまとめると、接種される mRNA-LNP の数の多さ、特に特定の臓器への迅速かつ広範な分布、産生される S タンパクの量、体内での長期間の残留性、および感染に対する感受性の増大など、ワクチン接種者に対する有害な影響を示唆している。次に、全がんおよび一部の特定のがん種による超過死亡に対し mRNA-LNP SARS-CoV-2 ワクチンが関与している可能性のある各因子について考察する。

スパイクタンパクおよび LNP の血栓形成作用

がんは様々な機序を介してしばしば凝固を活性化させるため、がん患者の主な死因の1つはがん関連血栓症 (cancer-associated thrombosis : CAT) であり^{49~51)}、最も極端な場合は、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) として発現する⁵²⁾。したがって、mRNA-LNP ワクチンで認められるさらなる血栓形成傾向は極めて危険といえる。SARS-CoV-2 のウイルスおよびワクチン S タンパク、特にオミクロン系列の S タンパクは強い+電位であり、赤血球、他の血液細胞、および内皮細胞の表面にある-電位の複合糖質に結合する可能性がある⁵³⁾。SARS-CoV-2 の S タンパクは単独でアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) に結合してアンジオテンシン II 受容体1型 (AT1) シグナルを活性化することが報告されており、これによりインターロイキン6 (IL-6) のトランスシグナリングが促進され⁵⁴⁾、プロテインキナーゼの活性化を介して血管壁の肥厚が誘導され⁵⁵⁾、ミトコンドリア機能が障害され⁵⁶⁾、活性酸素種 (ROS) が産生される⁵⁷⁾。最近の研究により、S タンパクの特定の断片がアミロイド (水に不溶性の線維性タンパク) の形成を誘導する可能性があることが明らかにされた。アミロイドタンパクは血液凝固および線溶系の疾患において重要な役割を果たしている⁵⁸⁾。抗スパイクタンパク抗体は細胞表面に

発現するSタンパクに結合し、自己免疫性炎症反応を惹起する^{59~63}。さらに、LNPをマウスに注射すると強い炎症を引き起こすことが報告されている⁶⁴。これらの知見はいずれも、COVID-19 mRNA-LNP ワクチンががん患者に血栓症のリスクをもたらすことを示唆しており、集団ワクチン接種後の死亡率の高さを説明できる可能性がある。

がんの免疫監視機構の抑制

SARS-CoV-2 mRNA-LNP ワクチン接種後には、がんの免疫監視に不可欠な役割を果たすI型インターフェロン (INF) 応答が抑制されることが一部の研究で示されている^{65, 66}。大量のSタンパクが翻訳された細胞からは、マイクロRNA (miRNA) -148aとmiRNA-590を含む多数のエクソソームが放出され、それらを取り込んだミクログリア細胞でユビキチン特異的ペプチダーゼ33 (USP33) -インターフェロン調節因子 (IRF9) 系を抑制する⁶⁷。これにより、がん細胞に対抗するために重要な因子であるI型IFNやBRCA2の機能が抑制される可能性があるとしてSeneffらは総説で述べている²⁶。腫瘍微小環境にPD-L1 (programmed death-ligand1) / PD-1 (programmed cell death 1) が発現していると、がんの免疫監視機構が強く抑制される⁶⁸。ある研究では、Sタンパクへの曝露により、様々な種類の免疫細胞および腫瘍細胞の表面上でPD-L1が、T細胞上でPD-1が発現し、がん細胞に対するCD4陽性およびCD8陽性T細胞の活性が抑制されることが示された⁶⁹。別の研究では、非がん特異的IgG4が、がん特異的IgG1が介在する抗体エフェクター機能を阻害することが明らかにされ、このことは発がん物質により発生した腫瘍細胞を移植した結腸直腸腫瘍、乳房腫瘍、皮膚乳頭腫において非がん特異的IgG4の局所投与後に劇的な細胞増殖の加速が観察されたことから明らかである⁷⁰。メタアナリシスによると、IgG4関連疾患 (IgG4-RD) 患者の一般集団に対する標準化発生比 (SIR) は、全がん、膵がん、リンパ腫でそれぞれ2.57 (95%信頼区間: 1.72 - 3.84), 4.07 (1.04 - 15.92), 69.17 (3.91 - 1,223.04) であった⁷¹。別の研究では、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの2回目の接種後に血清中の抗スパイクIgG4濃度が上昇し、3回目の接種後にはさらに上昇したことが報告されている⁷²。IgG4に関するレビューでは、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種によりSタンパク抗原に大量に長期間曝露されると、IgG1またはIgG3からIgG4へのクラススイッチを介して、がん細胞が無秩序に増殖する可能性があることが議論された⁷³。別の研究では、BNT162b2またはmRNA-1273の2回目の投与を受けた患者の新鮮全血において、非特異的的刺激によるIL-10の放出が2週間以内に増加することが示された⁷⁴。これらの知見は、全がんにおける超過死亡、特に今回の研究でみられた膵がんおよび乳がんにおける超過死亡の説明となりうる。

SARS-CoV-2 ワクチンは免疫を抑制し、一部の症例に水痘帯状疱疹ウイルス (VZV, ヒトヘルペスウイルス3: HHV3) やヒトヘルペスウイルス8 (HHV8) などの潜伏ウイルスを再活性化させる可能性があることが示されている^{75, 76}。HHV8は発がん性があると考えられており、カポジ肉腫を引き起こす可能性がある。中咽頭がんは、エプスタイン-バーウイルス (EBV, HHV4) またはヒトパピローマウイルス (HPV) によって引き起こされると報告されており⁷⁷、これらのウイルスはまた、ワクチン接種によって起こりうる免疫抑制によって再活性化される可能性がある。これらの現象は、3回目以降の集団接種が行われていた2022年に口唇/口腔/咽頭がんによる超過死亡が発生したことの説明にも役立つ可能性がある。

SARS-CoV-2 mRNA ワクチンによるがんの発生

今回の解析では、卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇/口腔/咽頭がん、膵がん、および乳がんの年齢調整死亡率が、特に2022年に予測を上回る有意な超過を示した。これらのがんは全てエストロゲンおよびエストロゲン受容体 α (ER α) 感受性がんとして知られている^{78~83}。9,000を超えるヒトタンパクに

対する SARS-CoV-2 の S タンパクの結合能に関する Solis らによる最近の研究では、S タンパクが ER α に特異的に結合し、ER α の活性がアップレギュレートされることが示されている。ヒト乳がん細胞にエストラジオール (E2) を加えるとがん細胞の増殖が引き起こされるが、選択的 ER α モジュレーターであるラロキシフェンを加えると増殖が阻害される。E2 の代わりに S タンパクを加えると乳がん細胞は増殖し、ラロキシフェンを加えるとその増殖が阻害される。Solis らは、S-ER α が細胞質に共局在するという知見が、膜結合型 ER α シグナル伝達の増強につながる可能性があることにも言及している⁸⁴⁾。膜結合型 ER α は、細胞周期を促進してがんの発生に影響を及ぼす c-Myc の活性化など、多くの経路に関与している⁸⁵⁾。

ER α を介した転写は、ER 感受性がんにおいて内因性の DNA 二本鎖切断 (DSB) を誘発する可能性がある⁸⁶⁾。研究により、転写活性化された ER α がトポイソメラーゼ II による DSB および最近知られた R-ループ/G-四重鎖構造の形成を誘導することが示されており、乳がん細胞における修復のための BRCA1 の必要性が著しく増加している⁸⁷⁻⁸⁹⁾。ある研究では、核移行シグナルを有する S タンパクは mRNA とともに核移行することが示され⁹⁰⁾、*in silico* バイオインフォマティクス解析では、S タンパクの S2 サブユニットと BRCA1、BRCA2、および P53 との相互作用が示され⁹¹⁾、その結果としてこれらのがん抑制タンパクが隔離されて本来の機能を果たしにくくなる可能性が示唆された。S タンパクに結合した ER α の活性化によって引き起こされる可能性のある DNA 損傷を修復するために BRCA1 の需要が高まる中で、S タンパクに捕捉された BRCA1 の機能障害が同時に存在している可能性があることから、SARS-CoV-2 の mRNA-LNP ワクチン接種者における ER α 感受性細胞のがんリスク増大が懸念される。

前述のように、重要ながん抑制遺伝子である BRCA1 だけではなく BRCA2 と P53 についても、エクソソーム中の特定の miRNA による IRF9 のダウンレギュレーション²⁶⁾ やワクチン中の S タンパクの S2 サブユニットによる各がん抑制タンパクの結合と隔離の可能性などの機序を介した機能障害のリスクが強く懸念される⁹¹⁾。BRCA1 の活性が障害されると、女性では乳がん、子宮体がん、卵巣がん、男性では前立腺がんのリスクが高くなり、男女ともに睪がんのリスクがいくらか高くなる⁹²⁾。BRCA2 関連がんには、女性の乳がんおよび卵巣がん、男性の前立腺がんおよび乳がん、小児の急性骨髄性白血病などがある²⁶⁾。これらの知見は我々の結果と非常に一致している。

がんの発生に寄与する可能性のある他の因子についても現在研究が行われている。内因性 ROS は酸化的 DNA 損傷を引き起こすことから⁹³⁾、S タンパクによる ACE2 のダウンレギュレーションに起因する過度の酸化ストレス⁵⁷⁾ が、がんの発生に寄与している可能性がある。ある研究では、Mas 受容体のダウンレギュレーションが上皮性卵巣がんの転移を促進することが示された⁹⁴⁾。mRNA-LNP ワクチン接種後に S タンパクが結合した ACE2 受容体は、Mas 受容体のダウンレギュレーションとそれに続く機能障害を直接引き起こす可能性があり、ワクチン接種を受けた卵巣がん患者において転移リスクの増大につながる可能性がある。注射された LNP が特に卵巣と骨髄に蓄積するという観察³⁸⁾ は、2022 年に卵巣がんと白血病による超過死亡がみられたという我々の知見をよりよく説明するものである。頭頸部扁平上皮がん (HNSCC) における性ホルモン受容体に関する科学文献の分析によると、ER α は HNSCC、特に中咽頭がんの生物学的病理において様々な役割を果たしている。具体的には、DNA 過剰変異の促進、HPV の宿主ゲノムへの組み込みの促進、上皮増殖因子受容体 (EGFR) との協働などが挙げられる⁸²⁾。このことから、本研究での口唇/口腔/咽頭がんの死亡率の上昇を説明できる可能性がある。

最近の研究では、SARS-CoV-2 RNA が *in vitro* で DNA に逆転写され、ヒト細胞ゲノムに組み込まれる可能性があることが示された⁹⁵⁾。別の研究では、BNT162b2 に曝露されたヒト細胞が mRNA をトランスフェクトすると、内在性のレトロトランスポゾンである long interspersed element-1 (LINE-1) のサイレンシングが解除され、核内でワクチン mRNA 配列が DNA に逆転写されることが報告された⁹⁶⁾。ワクチン

mRNAおよび逆転写されたDNA分子が細胞質内に蓄積すると、感受性の高い個人に慢性自己炎症、自己免疫、DNA損傷、およびがんリスクが誘発されると予想される⁹⁷⁾。

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は、感染症に対するウイルスワクチンの製造に関するガイダンスの中で、「コードされたがん遺伝子の組み込みと発現またはDNA組み込みによる挿入変異誘発など、残存DNAが発がん性を示す可能性のある機序がいくつか存在する」と述べている⁹⁸⁾。日本における緊急使用許可はCOVID-19パンデミック時のFDAの承認に依存していたため、FDAのガイドラインは日本にとって極めて重要である⁹⁹⁾。最近、一部の研究者が、Pfizer-BioNTech社およびModerna社のワクチンのいくつかのロットに、残存プラスミドベクター由来の二本鎖DNA断片が一定量含まれていることを報告した^{100, 101)}。残存DNAの量がFDAが定めた残存DNAの規制限度を超えているとの指摘がある。これらの研究およびFDAの規制当局の声明を考慮すると、コロナワクチン集団接種後に観察されたがんによる超過死亡が、ワクチン中の残存DNAと関連するかどうか調査が必要である。

研究の限界

この研究は公的な情報源からの記述統計を用いて実施されたものであり、臨床的な妥当性は確認されていない。ワクチン接種状況別にみたさらなる分析疫学的研究が必要である。

結論

日本人の3分の2がSARS-CoV-2 mRNA-LNPワクチンの3回目以降の接種を受けた2022年には、全てのがんと一部の特定のがん（卵巣がん、白血病、前立腺がん、口唇／口腔／咽頭がん、膵がん、乳がん）について、統計学的に有意な超過死亡が認められた。これらのER α 感受性がんの死亡が特に顕著に超過したことは、COVID-19感染自体やロックダウンによるがん治療の減少ではなく、mRNA-LNPワクチン接種のいくつかの機序に起因している可能性がある。この可能性の重要性については、さらなる研究が必要である。この記事は以前、2023年9月18日にZenodoのリポジトリサーバに投稿されたものである。

Additional Information

Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Concept and design: Miki Gibo, Seiji Kojima, Masanori Fukushima

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Miki Gibo, Seiji Kojima, Akinori Fujisawa, Takayuki Kikuchi, Masanori Fukushima

Drafting of the manuscript: Miki Gibo, Seiji Kojima

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Miki Gibo, Seiji Kojima, Akinori Fujisawa, Takayuki Kikuchi, Masanori Fukushima

Supervision: Seiji Kojima, Masanori Fukushima

Ethics Statement and Conflict of Interest Disclosures

Human subjects: All authors have confirmed that this study did not involve human participants or tissue. **Animal sub-**

jects: All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In

compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

謝辞

統計解析の手法について京都府立医科大学手良向聡教授に、がんの分子生物学的考察について東京理科大学村上康文名誉教授にご指導をいただき、感謝いたします。原稿作成に当たり、株式会社MCL平井由里子氏のご助力に心からお礼申し上げます。

参考文献

1. COVID-19 vaccines. (2023). Accessed: February 29, 2024: <https://japan.kantei.go.jp/ongoingtopics/vaccine.html>.
2. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J: The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023, 613:130-7. 10.1038/s41586-022-05522-2
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators: Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022, 399:1513-36. 10.1016/S0140-6736(21)02796-3
4. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J: Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *Nature*. 2023, 613:130-7. 10.1136/bmj.n1137
5. Scherb H, Hayashi K: Annual all-cause mortality rate in Germany and Japan (2005 to 2022) with focus on the COVID-19 pandemic: hypotheses and trend analyses. *Med Clin Sci*. 2023, 5:16-22. 10.33425/2690-5191.1077
6. Kuhbandner C, Reitzner M: Estimation of excess mortality in Germany during 2020-2022. *Cureus*. 2023, 15:e39371. 10.7759/cureus.39371
7. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al.: The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020, 21:1023-34. 10.1016/S1470-2045(20)30388-0
8. Alagoz O, Lowry KP, Kurian AW, et al.: Impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer mortality in the US: estimates from collaborative simulation modeling. *J Natl Cancer Inst*. 2021, 113:1484-94. 10.1093/jnci/djab097
9. Silversmit G, Verdoodt F, Van Damme N, De Schutter H, Van Eycken L: Excess mortality in a nationwide cohort of cancer patients during the initial phase of the COVID-19 pandemic in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021, 30:1615-9. 10.1158/1055-9965.EPI-21-0230
10. Lewnard JA, B CM, Kang G, Laxminarayan R: Attributed causes of excess mortality during the COVID-19 pandemic in a south Indian city. *Nat Commun*. 2023, 14:3563. 10.1038/s41467-023-39322-7
11. Tanaka H, Togawa K, Katanoda K: Impact of the COVID-19 pandemic on mortality trends in Japan: a reversal

- in 2021? A descriptive analysis of national mortality data, 1995-2021. *BMJ Open*. 2023, 13:e071785. 10.1136/bmjopen-2023-071785
12. Excess and exiguous deaths dashboard in Japan. (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://exdeaths-japan.org/en/>.
 13. Mieno MN, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M: Accuracy of death certificates and assessment of factors for misclassification of underlying cause of death. *J Epidemiol*. 2016, 26:191-8. 10.2188/jea.JE201500
 14. [The Ministry of Health, Labour and Welfare: e-Stat, The Vital Statistics]. (2023). Accessed: March 28, 2024: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053060&cycle_facet=tclass1&tclass3val=0
 15. [The Statistics Bureau of the Ministry of Internal Affairs and Communications: the summary of population estimation results]. (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html#monthly>.
 16. [Visualizing the data, information on COVID-19 infections]. (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/en/index.html>.
 17. [Status of reports of suspected adverse reactions from medical institutions under the immunization law]. (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001068689.pdf>.
 18. Finding and using health statistics. (2023). Accessed: March 10, 2024: https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/stats/02-600.html?utm_medium=email&utm_source=transaction#:~:text=Age%2Dadjusted%20rates%20were%20calculated,size%20of%20that%20age%20group
 19. [The standard population for age-adjusted mortality rates]. (2020). Accessed: March 28, 2024: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/14_nencho.pdf.
 20. [Sex-specific smoothed standard population dataset]. (2019). Accessed: March 28, 2024: <https://www.mhlw.go.jp/content/10700000/000557741.pdf>.
 21. Cumulative confirmed COVID-19 deaths per million people. (2020). Accessed: March 11, 2024: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=2020-12-31..latest&facet=none&country=USA~GBR~CAN~DEU~ITA~IND&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false>
 22. Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LV, Rodrigues RE, Oliveira VA, Melo MD, Santana IA: Reduction in the number of procedures and hospitalizations and increase in cancer mortality during the COVID-19 pandemic in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021, 7:4-9. 10.1200/GO.20.00471
 23. [Impact of new coronavirus infection on cancer screening and treatment (evaluation in FY2021)]. (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001046961.pdf>.
 24. [In-Hospital Cancer Registry: 2022 National Aggregate]. (2024). Accessed: February 28, 2024: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf.
 25. Seneff S, Nigh G: Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vaccines against COVID-19. *Int J Vaccine, theory, Pract Res*. 2021, 2:38-79. 10.56098/ijvtpr.v2i1.23
 26. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA: Innate immune suppression by SARS-CoV-2 mRNA vaccinations: the role of G-quadruplexes, exosomes, and MicroRNAs. *Food Chem Toxicol*. 2022, 164:113008. 10.1016/j.fct.2022.113008
 27. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J: ‘Spikeopathy’: COVID-19

- spike protein is pathogenic, from both virus and vaccine mRNA. *Biomedicines*. 2023, 11:2287. 10.3390/biomedicines11082287
28. Valdes Angues R, Perea Bustos Y: SARS-CoV-2 vaccination and the multi-hit hypothesis of oncogenesis. *Cureus*. 2023, 15:e50703. 10.7759/cureus.50703
 29. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, et al.: Rapid progression of angioimmunoblastic T cell lymphoma following BNT162b2 mRNA vaccine booster shot: a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2021, 8:798095. 10.3389/fmed.2021.798095
 30. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, et al.: Rapid progression of marginal zone B-cell lymphoma after COVID-19 vaccination (BNT162b2): a case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022, 9:963393. 10.3389/fmed.2022.963393
 31. Zamfir MA, Moraru L, Dobrea C, et al.: Hematologic malignancies diagnosed in the context of the mRNA COVID-19 vaccination campaign: a report of two cases. *Medicina (Kaunas)*. 2022, 58:874. 10.3390/medicina58070874
 32. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, et al.: Non-Hodgkin lymphoma developed shortly after mRNA COVID-19 vaccination: report of a case and review of the literature. *Medicina (Kaunas)*. 2023, 59:157. 10.3390/medicina59010157
 33. Ang SY, Huang YF, Chang CT: pH-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia occurring after receipt of bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccine booster: a case report. *Medicina (Kaunas)*. 2023, 59:627. 10.3390/medicina59030627
 34. Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, Olivier MD, Seneff S: Bell's palsy or an aggressive infiltrating basaloid carcinoma post-mRNA vaccination for COVID-19? A case report and review of the literature. *EXCLI J*. 2023, 22:992-1011. 10.17179/excli2023-6145
 35. Number of mRNA molecules in Pfizer Biontec COVID-19 vaccine. (2021). Accessed: March 28, 2024: <https://ameblo.jp/toonomikado/entry-12667109507.html>.
 36. McKernan K, Kyriakopoulos A, McCullough PA: Differences in vaccine and SARS-CoV-2 replication derived mRNA: implications for cell biology and future disease [PREPRINT]. *OSF Preprints*. 2021, 10.31219/osf.io/bcsa6
 37. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, et al.: An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol*. 2013, 40:463-71. 10.3109/03014460.2013.807878
 38. SARS-CoV-2 mRNA vaccine (BNT162, PF-07302048). (2021). Accessed: March 28, 2024: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_1100_2.pdf.
 39. Röltgen K, Nielsen SC, Silva O, et al.: Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell*. 2022, 185:1025-40.e14. 10.1016/j.cell.2022.01.018
 40. Kim SC, Sekhon SS, Shin WR, Ahn G, Cho BK, Ahn JY, Kim YH: Modifications of mRNA vaccine structural elements for improving mRNA stability and translation efficiency. *Mol Cell Toxicol*. 2022, 18:1-8. 10.1007/s13273-021-00171-4
 41. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, Mohanakumar T: Cutting edge: Circulating exosomes with Covid spike protein are induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccination prior to development of antibodies: a novel mechanism for immune activation by mRNA vaccines. *J Immunol*. 2021,

- 207:2405-10. 10.4049/jimmunol.2100637
42. Brogna C, Cristoni S, Marino G, et al.: Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl.* 2023, 17:e2300048. 10.1002/prca.202300048
 43. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, et al.: SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res.* 2020, 5:181. 10.12688/wellcomeopenres.16002.2
 44. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020, 581:465-9. 10.1038/s41586-020-2196-x
 45. Ogata AF, Maley AM, Wu C, et al.: Ultra-sensitive serial profiling of SARS-CoV-2 antigens and antibodies in plasma to understand disease progression in COVID-19 patients with severe disease. *Clin Chem.* 2020, 66:1562-72. 10.1093/clinchem/hvaa213
 46. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Simon JF, Hagen A, Gordon SM: Effectiveness of the coronavirus disease 2019 bivalent vaccine. *Open Forum Infect Dis.* 2023, 10:ofad209. 10.1093/ofid/ofad209
 47. Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, et al.: An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell.* 2021, 184:3452-66.e18. 10.1016/j.cell.2021.05.032
 48. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME: Original antigenic sin: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017, 83:12-21. 10.1016/j.jaut.2017.04.008
 49. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G: Update on guidelines for the management of cancer-associated thrombosis. *Oncologist.* 2021, 26:e24-40. 10.1002/onco.13596
 50. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ: Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013, 49:1404-13. 10.1016/j.ejca.2012.10.021
 51. Madoiwa S: [Reviews: cancer-associated thrombosis: crosstalk between cancer and blood coagulation-fibrinolysis system]. *Nihon Kessen Shiketsu Gakkai Shi.* 2023, 34:556-65. 10.2491/jjsth.34.556
 52. Levi M: Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2019, 45:342-7. 10.1055/s-0039-1687890
 53. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, et al.: SARS-CoV-2 spike protein induces hemagglutination: implications for COVID-19 morbidities and therapeutics and for vaccine adverse effects. *Int J Mol Sci.* 2022, 23:15480. 10.3390/ijms232415480
 54. Patra T, Meyer K, Geerling L, et al.: SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2020, 16:10.1371/journal.ppat.1009128
 55. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova VA, et al.: SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell signaling in lung vascular cells. *Vascul Pharmacol.* 2021, 137:106823. 10.1016/j.vph.2020.106823
 56. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al.: SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021, 128:1323-6. 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
 57. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V: Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension.* 2018, 71:804-10. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266
 58. Nyström S, Hammarström P: Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 spike protein. *J Am Chem Soc.* 2022, 144:8945-50. 10.1021/jacs.2c03925

59. Zin Tun GS, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A: Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J Hepatol.* 2022, 76:747-9. 10.1016/j.jhep.2021.09.031
60. Boettler T, Csernalabics B, Salié H, et al.: SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. *J Hepatol.* 2022, 77:653-9. 10.1016/j.jhep.2022.03.040
61. Lyons-Weiler J: Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020, 3:100051. 10.1016/j.jtauto.2020.100051
62. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D: Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2020, 11:617089. 10.3389/fimmu.2020.617089
63. Polykretis P, Donzelli A, Lindsay JC, et al.: Autoimmune inflammatory reactions triggered by the COVID-19 genetic vaccines in terminally differentiated tissues. *Autoimmunity.* 2023, 56:2259123. 10.1080/08916934.2023.2259123
64. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ: The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience.* 2021, 24:103479. 10.1016/j.isci.2021.103479
65. Ivanova EN, Shwetar J, Devlin JC, et al.: mRNA COVID-19 vaccine elicits potent adaptive immune response without the acute inflammation of SARS-CoV-2 infection. *iScience.* 2023, 26:108572. 10.1016/j.isci.2023.108572
66. Föhse K, Geckin B, Zoodsma M, et al.: The impact of BNT162b2 mRNA vaccine on adaptive and innate immune responses. *Clin Immunol.* 2023, 255:109762. 10.1016/j.clim.2023.109762
67. Mishra R, Banerjee AC: SARS-CoV-2 spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front Immunol.* 2021, 12:656700. 10.3389/fimmu.2021.656700
68. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al.: Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer.* 2017, 5:23. 10.1186/s40425-017-0228-3
69. Loacker L, Kimpel J, Bánki Z, Schmidt CQ, Griesmacher A, Anliker M: Increased PD-L1 surface expression on peripheral blood granulocytes and monocytes after vaccination with SARS-CoV2 mRNA or vector vaccine. *Clin Chem Lab Med.* 2023, 61:e17-9. 10.1515/cclm-2022-0787
70. Wang H, Xu Q, Zhao C, et al.: An immune evasion mechanism with IgG4 playing an essential role in cancer and implication for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2020, 8:e000661. 10.1136/jitc-2020-000661
71. Yu T, Wu Y, Liu J, Zhuang Y, Jin X, Wang L: The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2022, 24:14. 10.1186/s13075-021-02652-2
72. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, et al.: Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2023, 8:10.1126/sciimmunol.ade2798
73. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A: IgG4 antibodies induced by repeated vaccination may generate immune tolerance to the SARS-CoV-2 spike protein. *Vaccines (Basel).* 2023, 11:991. 10.3390/vaccines11050991
74. Gil-Manso S, Carbonell D, López-Fernández L, et al.: Induction of high levels of specific humoral and cellular responses to SARS-CoV-2 after the administration of COVID-19 mRNA vaccines requires several days. *Front Immunol.* 2021, 12:726960. 10.3389/fimmu.2021.726960
75. Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsonis G, Kechagias KS: Varicella zoster virus reactivation

- following COVID-19 vaccination: a systematic review of case reports. *Vaccines (Basel)*. 2021, 9:1013. 10.3390/vaccines9091013
76. Chen J, Dai L, Barrett L, James J, Plaisance-Bonstaff K, Post SR, Qin Z: SARS-CoV-2 proteins and anti-COVID-19 drugs induce lytic reactivation of an oncogenic virus. *Commun Biol*. 2021, 4:682. 10.1038/s42003-021-02220-z
 77. Migliaro M, Massuh D, Infante MF, Brahm AM, San Martín MT, Ortuño D: Role of Epstein-Barr virus and human papilloma virus in the development of oropharyngeal cancer: a literature review. *Int J Dent*. 2022, 2022:10.1155/2022/3191569
 78. Langdon SP, Herrington CS, Hollis RL, Gourley C: Estrogen signaling and its potential as a target for therapy in ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2020, 12:1647. 10.3390/cancers12061647
 79. van Dijk AD: The functional role of estrogen receptor alpha (ER α) in AML; a new potential therapeutic target for the treatment of inv (16) and MLL-rearranged acute myeloid leukemia. University of Groningen, Groningen, Netherlands; 2020.
 80. Xue J, Yao Y, Yao Q, et al.: Important roles of estrogen receptor alpha in tumor progression and anti-estrogen therapy of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Life Sci*. 2020, 260:118302. 10.1016/j.lfs.2020.118302
 81. Drake V, Bigelow E, Fakhry C, et al.: Biologic and behavioral associations of estrogen receptor alpha positivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2021, 121:105461. 10.1016/j.oraloncology.2021.105461
 82. DE Oliveira Neto CP, Brito HO, DA Costa RM, Brito LM: Is there a role for sex hormone receptors in head-and-neck cancer? Links with HPV infection and prognosis. *Anticancer Res*. 2021, 41:3707-16. 10.21873/anticancer.15162
 83. Jefferi NE, Shamhari A', Noor Azhar NK, et al.: The role of er α and er β in castration-resistant prostate cancer and current therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2023, 11:10.3390/biomedicines11030826
 84. Solis O, Beccari AR, Iaconis D, et al.: The SARS-CoV-2 spike protein binds and modulates estrogen receptors. *Sci Adv*. 2022, 8:eadd4150. 10.1126/sciadv.add4150
 85. Schwartz N, Verma A, Bivens CB, Schwartz Z, Boyan BD: Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2016, 1863:2289-98. 10.1016/j.bbamcr.2016.06.004
 86. Williamson LM, Lees-Miller SP: Estrogen receptor α -mediated transcription induces cell cycle-dependent DNA double-strand breaks. *Carcinogenesis*. 2011, 32:279-85. 10.1093/carcin/bgq255
 87. Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, et al.: BRCA1 ensures genome integrity by eliminating estrogen-induced pathological topoisomerase II-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018, 115:E10642-51. 10.1073/pnas.1803177115
 88. Kim S, Hwang S: G-quadruplex matters in tissue-specific tumorigenesis by BRCA1 deficiency. *Genes (Basel)*. 2022, 13:391. 10.3390/genes13030391
 89. Stork CT, Bocek M, Crossley MP, et al.: Co-transcriptional R-loops are the main cause of estrogen-induced DNA damage. *Elife*. 2016, 5:e17548. 10.7554/eLife.17548
 90. Sattar S, Kabat J, Jerome K, Feldmann F, Bailey K, Mehedi M: Nuclear translocation of spike mRNA and protein is a novel feature of SARS-CoV-2. *Front Microbiol*. 2023, 14:1073789. 10.3389/fmicb.2023.1073789
 91. Singh N, Bharara Singh A: S2 subunit of SARS-nCoV-2 interacts with tumor suppressor protein p53 and BRCA: an in silico study. *Transl Oncol*. 2020, 13:100814. 10.1016/j.tranon.2020.100814

92. Force-facing our risk of cancer empowered: cancer risks associated with inherited mutations. (2023). Accessed: March 28, 2024: https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk?utm_medium=email&utm_source=transaction
93. Ide H, Kotera M: Human DNA glycosylases involved in the repair of oxidatively damaged DNA. *Biol Pharm Bull.* 2004, 27:480-5. 10.1248/bpb.27.480
94. Saito S, Koya Y, Kajiyama H, Yamashita M, Nawa A: Indoxyl sulfate promotes metastatic characteristics of ovarian cancer cells via aryl hydrocarbon receptor-mediated downregulation of the MAS receptor. *Lab Invest.* 2023, 103:100025. 10.1016/j.labinv.2022.100025
95. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R: Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021, 118:e2105968118. 10.1073/pnas.2105968118
96. Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y: Intracellular reverse transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 in vitro in human liver cell line. *Curr Issues Mol Biol.* 2022, 44:1115-26. 10.3390/cimb44030073
97. Acevedo-Whitehouse K, Bruno R: Potential health risks of mRNA-based vaccine therapy: a hypothesis. *Med Hypotheses.* 2023, 171:111015. 10.1016/j.mehy.2023.111015
98. FDA: Guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications. (2010). Accessed: March 7, 2024: <https://www.fda.gov/media/78428/download>.
99. [Digital agency: e-gov: Laws and Regulations Search (Special approval) Article 14-3]. (2024). Accessed: March 28, 2024: <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145>.
100. South Carolina Senate hearing - USC Professor Dr. Phillip Buckhaults. (2023). Accessed: March 7, 2024: <https://jessicar.substack.com/p/south-carolina-senate-hearing-usc>.
101. Speicher D, Rose J, Gutschi LM, Wiseman DM, McKernan K: DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: exploratory dose response relationship with serious adverse events [PREPRINT]. *OST Preprint.* 2023, 10.31219/osf.io/mjc97

* * *