

## 提 言

# 遺伝子ワクチン接種に伴う、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」及び「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」の改正に関する提言

上田 潤<sup>1)\*</sup> 村上 康文<sup>2)</sup> 志摩 勇<sup>3)</sup> 福島 雅典<sup>4)</sup>

- 1) 旭川医科大学 医学部医学科 先端医科学講座
- 2) 東京理科大学 先進工学部 生命システム工学科
- 3) 志摩法律事務所
- 4) 一般財団法人LHS研究所

Proposal for revising the “Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms” and “The Ministerial Ordinance on Containment Measures to Be Taken in Type 2 Use of Living Modified Organisms for Research and Development” in relation to genetic vaccination

Jun Ueda<sup>1)\*</sup> Yasufumi Murakami<sup>2)</sup> Isamu Shima<sup>3)</sup> Masanori Fukushima<sup>4)</sup>

- 1) Department of Advanced Medical Science, Asahikawa Medical University
- 2) Department of Biological Science and Technology, Faculty of Advanced Engineering, Tokyo University of Science
- 3) Shima Law Office
- 4) Translational Research & Health Data Science, Learning Health Society Institute

---

\* 責任著者 (Corresponding Author)

## Abstract

The clinical translation of lipid nanoparticle (LNP) vaccines based on synthetic modified mRNA (modRNA) and self-amplifying mRNA (saRNA) during the COVID-19 pandemic has exposed regulatory gaps in Japan's Cartagena Act and its associated ministerial ordinance. These regulatory frameworks were not originally designed to address synthetic genetic platforms with potential self-replicating properties. As a result, serious concerns regarding biosafety and governance of these vaccines have been raised. In particular, concerns have emerged regarding the duration and controllability of *in vivo* antigen expression, the potential biological effects associated with spike protein expression, and the theoretical possibility of reverse transcription suggested by certain *in vitro* studies. This paper proposes two principal legal reforms. First, it recommends revising the definition of "Living Modified Organisms" (LMOs) to encompass synthetic nucleic acids capable of sustained *in vivo* protein expression, thereby covering both self-amplifying and non-amplifying platforms. Second, it proposes explicitly recognizing humans as "hosts" within the framework of biosafety containment regulations, thereby clarifying the regulatory scope for emerging genetic technologies. In addition, this paper advocates the mandatory implementation of comprehensive preclinical assessments, including pharmacokinetic, carcinogenicity, and genotoxicity testing, as well as the establishment of independent third-party review mechanisms. By integrating legal analysis with recent biological insights, this paper argues that timely legislative reform is necessary to ensure coherent risk management across both research and clinical applications, safeguard public health, and reinforce the robustness of Japan's biotechnology regulatory framework.

## Key words

modified mRNA vaccine, self-amplifying mRNA, genetic modification, Cartagena Act, humans as hosts, containment measures

*Rinsho Hyoka* (Clinical Evaluation). 2026 ; 54(1) : 9-28.

## 1. はじめに

1975年に開催されたアシロマ会議は、黎明期にあった組換えDNA技術の潜在的リスクに対し、科学者コミュニティが自主的な安全基準（物理的・生物学的封じ込め）を構築した歴史的転換点であり<sup>1)</sup>、現代のバイオセーフティ体制の礎となった。しかし半世紀を経た現在、機能獲得（Gain-of-Function：GOF）研究や合成生物学の急速な進展は、当時の想定枠をはるかに超える未知のリスク領域に突入している。国際的にも、自己増幅能や環境伝播能を有する人工合成プラットフォームに対する新たな倫理と規制の枠組みの再構築が急務となっている。

こうした背景の下、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）への対応として、人工的に設計・合成された修飾mRNA（modRNA）脂質ナノ粒子製剤や自己増幅型mRNA（saRNA）脂質ナノ粒子製剤が急速に導入された。これらの製剤は、体内で病原性・毒性について懸念が報告されているタンパク質を産生することに加え、自己複製や逆転写の可能性も一部研究により指摘されており、その生体内での影響についてはなお検証途上にある。

だが、現行の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（通称、以下、カルタヘナ法）及び「研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令」（以下、研究開発二種省令）において、これらの遺伝子製剤は「遺伝子組換え生物」として明確に位置付けられていない。その結果、研究段階では厳格に規制される対象が、これをコードしたmodRNA脂質ナノ粒子製剤を利用する臨床段階では法的な管理枠組みが十分に確立されていない「制度上の空白」が生じている。

さらに、modRNA及びsaRNA脂質ナノ粒子製剤がヒト体内に投与された後、エキソソーム等の細胞外小胞や排泄物を介して、核酸及び産生された病原性タンパク質が体外環境へ排出（shed-

ding）される可能性が指摘されている<sup>2~5)</sup>。これが自然界の微生物や他の宿主（動物等）へ水平伝播し、意図せぬ環境影響を及ぼすリスク（生物多様性への脅威）について、現行の薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）体系では環境保護の観点からの評価枠組みが欠落している。本稿がカルタヘナ法の改正を論座とするのは、この環境への拡散及び生態系への影響リスクを制度的に管理するためである。

本稿ではこの制度的矛盾に注目し、制度整合性の観点から法制度の再構築を提言する。具体的には、遺伝情報を担い、かつ自己複製能力等を有する合成核酸その他これに準ずるものについて、カルタヘナ法上の規制対象としての位置付けを明確化すること、並びに「宿主」の定義にヒトを明記することを提案する。加えて、非臨床試験の強化や第三者による独立審査の必要性についても論じる。

本稿は、研究段階と臨床段階の間に生じている制度的非整合を是正するため、現行の法規制の課題を整理し、必要な改正の方向性を提示する。以下ではまず、現行制度の概要を確認した上で、mRNA製剤の科学的特性と制度的課題を整理し、法改正に向けた具体的提言を提示する。本稿では主に国内法について検討したが、カルタヘナ法は国際規範に基づくため、今後は本領域の専門家を交え、国際的な規制枠組みのあり方についても検討と提言を行っていく必要がある。

## 2. カルタヘナ法の趣旨と概要

現行のカルタヘナ法制度は、前述のアシロマ会議に端を発する「遺伝子組換え技術の安全管理」という概念を、国際的な環境保護の法的枠組みへと昇華させたものである。1993年に、「①生物多様性の保全、②生物多様性の構成要素の持続可能な利用、③遺伝資源の利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分」を目的とした「生物の多様性に関する条約」が発効した。この条約では、「バイ

オテクノロジーの取扱い及び利益の配分」とする条文（第19条）が設けられ、生物多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響を与える可能性のある遺伝子組換え生物の移送、取扱い、利用に関する手続を定めた議定書について検討することが条約締結国に求められた<sup>6)</sup>。その後、遺伝子組換え生物に関して、生物多様性の保全及び持続可能な利用に対する悪影響の防止について国際的な枠組みを定めた「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」（通称、以下、カルタヘナ議定書）が2000年に採択された<sup>6)</sup>。カルタヘナ議定書は2003年に発効し、我が国も同年に締結している。我が国においては、カルタヘナ議定書に基づく義務を履行するため、2003年（平成15年）6月に、議定書の的確かつ円滑な実施を確保することを目的としたカルタヘナ法が公布され、2004年（平成16年）2月にカルタヘナ法は施行された<sup>7)</sup>。これ以前は、遺伝子組換え等を規制するものとして「組換えDNA実験指針」があったが<sup>8)</sup>、カルタヘナ法がこれに代わり罰則を加えて規制を行うこととなった。

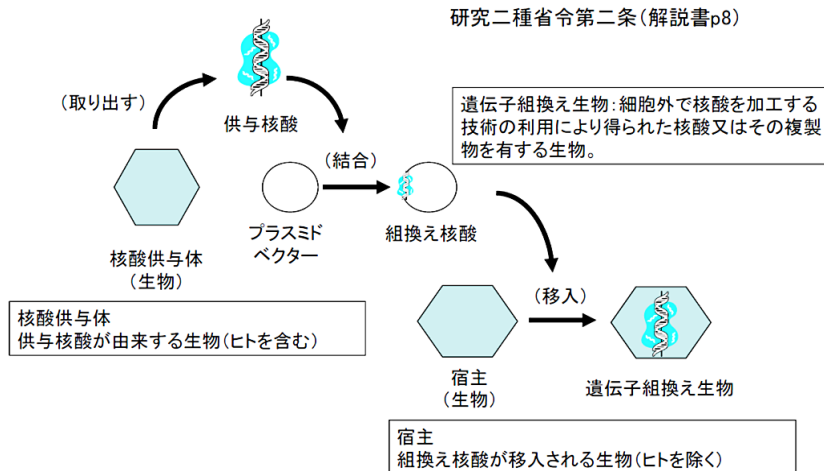
カルタヘナ法は、遺伝子組換え、あるいは異なる科に属する生物の細胞融合によって得られた核酸を含む生物（ウイルス、ウイロイドを含み、ヒトや細胞は含まない）を規制対象としており、使用等の態様は、大気、水または土壌中への拡散を防止する「第二種使用等」と、それを意図しない「第一種使用等」（遺伝子組換え作物の栽培など）に分類される。第一種使用等の事前承認・届出の義務、第二種使用等の安全措置のほか、輸出入の際の情報提供、回収・使用中止命令、違反に対する罰則などが定められ、遺伝子組換え生物の拡散防止措置の具体的な手順については研究開発二種省令に定められている。

遺伝子組換え生物は、宿主と核酸供与体に分けられ（Fig. 1）、宿主又は核酸供与体を、病原性や伝播性などの性質の違いに応じて「クラス1～4」に分類しており（Table 1、研究開発二種省令第3条）、遺伝子組換え生物等の使用を通じて自然環境が影響を受けないように、これらを管理区域内で使用することが規定されている（研究開発二種省令第5条）。そしてこの「クラス」の高低に応じて

Fig. 1 Definition of Living Modified Organisms

遺伝子組換え生物の定義について（出典：文部科学省・環境省「研究開発二種省令解説書」）

現状の省令では、「核酸供与体」の中にヒトは含まれているが、「宿主」の中にヒトと自己複製能力等を有する非生物が含まれていない。modRNA/saRNA 脂質ナノ粒子製剤等の遺伝子ワクチンは、病原性を有するクラス2以上に相当する核酸とその核酸にコードされたタンパク質を、ヒトの体内で増やしていることになる。



**Table 1 Classification of Hosts or Nucleic Acid Donors under the Type 2 Use Ministerial Ordinance**

研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に  
当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令、第3条

実験分類の名称は次の表の上欄に、各実験分類に属する宿主又は核酸供与体は  
同表の下欄に、それぞれ定めるとおりとする。

一 クラス1	微生物、きのこ類及び寄生虫のうち、哺乳綱及び鳥綱に属する動物（ヒトを含む。以下「哺乳動物等」という。）に対する病原性がないものであって、文部科学大臣が定めるもの並びに動物（ヒトを含み、寄生虫を除く。）及び植物
二 クラス2	微生物、きのこ類及び寄生虫のうち、哺乳動物等に対する病原性が低いものであって、文部科学大臣が定めるもの
三 クラス3	微生物及びきのこ類のうち、哺乳動物等に対する病原性が高く、かつ、伝播性が低いものであって、文部科学大臣が定めるもの
四 クラス4	微生物のうち、哺乳動物等に対する病原性が高く、かつ、伝播性が高いものであって、文部科学大臣が定めるもの

て遺伝子組換え生物の取り扱いが異なる。例えば、「哺乳動物等に対する病原性が高く、かつ、伝播性が低いもの」と定義されている「クラス3」の遺伝子組換え生物を実験室で扱う場合は、以下のような取り決めがあり、管理区域内での厳しい条件下での取り扱いが求められている（研究開発二種省令第4条<sup>9)</sup>）。

- 実験室又は実験区画（実験室及び前室からなる区画をいう。以下同じ。）については、昆虫等の侵入を防ぎ、及び容易に燻蒸をすることができるよう、密閉状態が維持される構造であること。[別表第二、拡散防止措置の区分 第三号 P3レベルイ(4)]
- 排気設備については、実験室からの排気（ヘパフィルターでろ過された排気（研究用安全キャビネットからの排気を含む。）を除く。）が、実験室及び実験室のある建物内の他の部屋に再循環されないものであること。[別表第二、拡散防止措置の区分 第三号 P3レベルイ(7)]

また、人為的に加工した遺伝子を発現した細胞（加工した遺伝子を発現した細胞自身は遺伝子組換え生物としては取り扱われない）を、遺伝子組換え生物ではない生物に移植すると、その生物は加工した遺伝子を体内に有するため、遺伝子組換

え生物として扱われて規制対象となる<sup>10)</sup>。そして、遺伝子組換え生物を不活化しないままで管理区域から漏出または拡散することは本省令によって禁じられており、管理区域から別の管理区域への遺伝子組換え生物の運搬の際には「漏出、逃亡その他拡散しない構造の容器に入れる」「最も外側の容器（容器を包装する場合にあっては、当該包装）の見えやすい箇所に、取扱い注意を要する旨を表示する」などの対応が必須となる（研究開発二種省令第7条）。このように、カルタヘナ法及び関連省令は、研究開発段階における遺伝子組換え生物の拡散防止については詳細な規定を有しているのであるが、その一方で、病原性や毒性が問題となり得る遺伝情報が人体内で機能する場合の位置付けについては、現行法令上必ずしも明確ではない。

### 3. 新型コロナウイルスのクラス分類とカルタヘナ法から見たmodRNA脂質ナノ粒子製剤等の問題について

2020年に世界的に流行した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）を克服するために、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmodRNA脂質ナノ粒子製剤などの新機序の遺伝子ワクチンが

開発された。そして、本製剤は各国で特例承認（または緊急承認）され、多くの人々に接種された<sup>11)</sup>。

その後の研究から、SARS-CoV-2由来のスパイクタンパク質については、*in vitro*及び動物モデルを中心に、生体機能への影響が報告されており<sup>12~14)</sup> (Table 2)、我が国においては、SARS-CoV-2を宿主又は核酸供与体とした遺伝子組換え実験を行う場合は「クラス3」に分類された<sup>15)</sup>。このことから、我が国の大学や研究機関等で、SARS-CoV-2由来の遺伝子を用いた遺伝子組換え実験や感染実験を行う場合には、P2以上（宿主がP1レベルでSARS-CoV-2が核酸供与体の場合）及びウイルスそのものを扱う場合はBSL (biosafety level) 3以上の拡散防止措置の備わった実験設備において扱うことが文部科学省、環境省、国立感染症研究所から求められている<sup>9, 16, 17)</sup>。

一方、modRNA脂質ナノ粒子製剤やsaRNA脂質ナノ粒子製剤 (self-amplifying RNA vaccine, 通称名はレプリコンワクチン) に代表される遺伝子ワクチンは、この「クラス3」に相当する核酸供与体がコードするタンパク質 (SARS-CoV-2の場合はスパイクタンパク質やスパイクタンパク質内の受容体結合ドメイン) を体内で産生し、抗体媒介性免疫を誘発することを目的としており<sup>18, 19)</sup>、以下の報告・指摘があるにもかかわらず、拡散防止措置の要否・内容が現行法令上規定されていない。

- ①スパイクタンパク質によって血管内皮細胞への損傷、血栓形成、炎症反応への関与、そしてミトコンドリア毒性、神経毒性等々が示唆されており (Table 2)、スパイクタンパク質の体内の各種臓器への病原性、有毒性についての科学的な報告が相次いでいる<sup>12, 20, 21)</sup>。
- ②スパイクタンパク質をコードするmodRNAが胎盤を通過し胎児に到達する可能性や<sup>22, 23)</sup>、ヒトにおいてはmodRNA脂質ナノ粒子製剤を接種した母親の母乳中からスパイクタンパク質をコードするmodRNAが検出された事例も報告されており<sup>3, 4)</sup>、妊娠中及び授乳期の接種に関する安全性についても慎

重な評価が求められている。

- ③ウイルス全体の病原性とその一部配列の導入によるリスクは同一ではないが、スパイクタンパク質単体による血管障害や炎症反応については、近年の研究<sup>12, 20)</sup>により具体的に示されており (Table 2)、特にmodRNAにより持続的に発現する状況は従来型のタンパク質投与やベクター導入とは異なる毒性プロファイルを持ちうる。
- ④modRNAについては、ヒト細胞株を用いた*in vitro*系において逆転写が起こり得ることが報告されているが<sup>24)</sup>、ヒト体内において実際にゲノムDNAへの組込みが生じているかどうかは、現時点では確認されていない。しかしながら、理論的可能性が完全には否定されていない以上、長期的影響を評価する枠組みの必要性が指摘される。
- ⑤modRNAとそれを運搬する脂質ナノ粒子は細胞に取り込まれたあと、その核酸成分はエキソソームなどの細胞外小胞として細胞外に放出され血流によって全身に分布するリスクが報告されている<sup>2, 25)</sup>。細胞外小胞を介した病態メカニズムの全容は未解明であるものの、接種後の多様な健康被害の発生と救済認定の急増<sup>26~29)</sup>を踏まえれば、これを法制度上の管理対象外として放置することは許容されない。

こうした科学的知見が累積しているにもかかわらず、現行法令上、SARS-CoV-2由来遺伝子をコードしたmodRNA脂質ナノ粒子製剤を治験または人体に投与する段階においては、拡散防止措置に関する制度上の位置付けが明文化されないまま現在に至っている。一方で、SARS-CoV-2そのものを大学や研究機関で取り扱う場合には、BSL3に基づく厳格な拡散防止措置が義務付けられている。このような規制態様の相違は、同一の病原体に由来する遺伝情報の取扱いに関して、研究段階と臨床段階との間でリスク管理の一貫性が制度的に明確化されていないことを示しており、結果として現行法体系では必ずしも明確に想定さ

**Table 2 Toxicity and Concerns Regarding the SARS-CoV-2 Spike Protein**  
**SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の毒性や懸念事項について**

本表は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に関連して報告されている毒性及び生理機能への影響について、既存の文献に基づき整理したものである。これらの知見の多くは、現時点では動物実験及び*in vitro*解析に基づくものであり、すべての作用が臨床的に確定されたわけではない。しかしながら、多様な作用機序が示唆されており、今後の検証と臨床的意義の評価が求められる。

毒性作用	機序・説明	文献
血栓形成能	赤血球・血小板凝集作用により微小血栓を形成する。	14, 71, 72)
アミロイド形成能	アミロイド凝集を促進し、分解されにくい有毒な構造体を形成する。	73 ~ 76)
血液脳関門通過能	スパイクタンパク質は血液脳関門を通過し中枢神経系に到達する。	77 ~ 79)
ミトコンドリア毒性	ミトコンドリアの膜電位低下や活性酸素の過剰生成を引き起こし、エネルギー代謝障害と炎症反応を介して細胞機能を損なう。	80 ~ 82)
神経毒性	神経細胞への蓄積、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体と結合するなど。	83 ~ 86)
免疫異常の誘発	自然免疫系の抑制や過剰な炎症反応の誘導、複数の受容体との相互作用、さらに免疫回避機構への関与など、多面的に免疫応答に影響を及ぼす。	87 ~ 89)
細胞融合・ナノトンネル伝播	エキソソームや細胞融合・ナノトンネルを介して他の細胞へスパイクタンパク質が伝播する。	90, 91)
プリオン様作用	RBD (受容体結合ドメイン) にプリオン様モチーフを含み、異常蛋白形成の可能性がある。	92)
抗核抗体の誘発	スパイクタンパク質の特定のペプチドが自己抗体の産生を誘発している。	93)

れていない技術領域が存在することを示唆する。

上述したように、modRNAについては逆転写の理論的可能性が指摘されており、またスパイクタンパク質についても一定の毒性が示唆されていることから、研究段階と同様のリスク評価枠組みの下で検討される必要がある。

また、SARS-CoV-2の起源については、依然として科学的議論が継続しているが<sup>30~32)</sup>、いずれの起源仮説を採る場合であっても、病原性タンパク質をコードする遺伝子の取り扱いには慎重な管理が求められる。更に、日本国内法は国際的な枠組みに準拠しつつも、『研究開発等に係る使用』に対して独自の第二種使用枠を有しており、使用形態に応じた柔軟な対応が可能である。

従って、modRNA 脂質ナノ粒子製剤等の遺伝子ワクチンによって既に国内外で接種後の健康影響に関する報告や公的救済制度に基づく認定件数が累積していることを踏まえ、カルタヘナ法及び研究開発二種省令を改正し、科学的な因果関係が完全に証明されていなくても、深刻な被害のおそれ

があるリスク段階で規制措置を講じるという予防原則（リオ宣言第15原則）に基づいて規制を設けること、具体的には、遺伝子組換え生物の定義及び宿主概念の見直しを中心に、カルタヘナ法及び研究開発二種省令の改正について提言する。

本稿の主眼は、研究段階で厳格な封じ込めが求められる遺伝情報が、臨床応用段階において制度的に無規制状態にあるという矛盾（ダブルスタンダード）を明確化することにある。

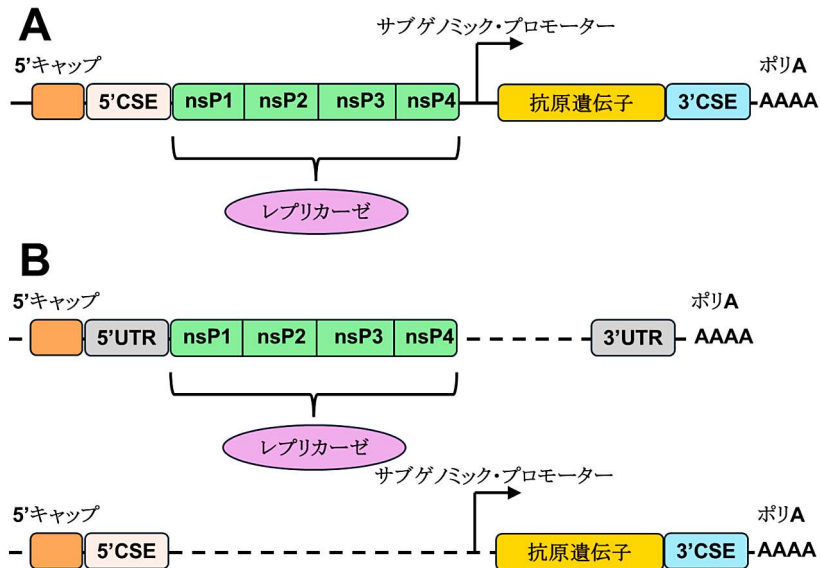
#### 4. 遺伝情報を担う人工合成核酸の取り扱いについて

saRNA 脂質ナノ粒子製剤は、トガウイルス科アルファウイルス属に属するベネズエラウマ脳炎ウイルス由来のRNA依存性RNAポリメラーゼであるレプリカーゼを用いて、mRNA 脂質ナノ粒子製剤成分を自己複製<sup>33, 34)</sup> (Fig. 2)、ヒトの体内において自己増幅する能力を保持している。しかしアルファウイルス属のレプリカーゼは、DNA

Fig. 2 Structure of Self-Amplifying mRNA

自己増幅型mRNAの構造

ウイルス由来のRNA複製酵素（図中のnsP1-4）によりヒト細胞内でRNAが増幅される。上市されたsaRNA脂質ナノ粒子製剤ワクチンは、レプリカーゼと抗原遺伝子が同一ベクター上に載っている（A）。レプリカーゼ遺伝子と抗原遺伝子（目的遺伝子）を別々にしたTrans-amplifying mRNAも存在する（B）。レプリカーゼはDNAポリメラーゼに比べて校正機能が乏しく、複製時にエラーが発生しやすい。CSEは conserved sequence element の略で、nsPは nonstructural protein の略である。



ポリメラーゼに比べて校正機能が乏しく、複製時にエラーが発生しやすいことが分かっている<sup>35)</sup>。既に複数の製薬会社がsaRNAを用いた他のワクチンを開発しており、それががんの治療薬にも応用されようとしている（Table 3）<sup>36)</sup>。しかし、このような実験を研究機関等で実施した場合は、遺伝子組換え実験として扱われ規制対象となる可能性が高い（遺伝子組換え実験は機関管理の枠組みの下で実施されるため、対応は機関ごとの方針や体制により異なる場合がある）。また、saRNA脂質ナノ粒子製剤により、弱毒化・無毒化が施されていない「クラス3」に分類される遺伝子が体内で増幅された場合、遺伝子産物による生理的影響や毒性リスクが生じる可能性があり、安全性評価の観点からも慎重な検討が求められる。

なお、遺伝子組換え実験においては、感染リスクや予期せぬ組換えリスクを回避するために、バ

イオセーフティの観点から、ウイルスベクター中の遺伝子を別々のプラスミドに分けるなどしてリスク軽減を図っている<sup>37)</sup>。これに対して、現在のsaRNA脂質ナノ粒子製剤は、レプリカーゼと抗原遺伝子が同一ベクターに載っており（Fig. 2）、人体に投与するものとして研究段階で一般に採られているリスク低減設計とは異なる構成を有している。すなわち、レプリカーゼの持続的な活性によって抗原mRNAの増幅が生じる設計は、免疫応答の強度・持続性の制御可能性、炎症反応、免疫学的影響（自己免疫反応を含む可能性）といった、安全性審査及び制度的リスク評価の対象とすべき論点を内包しているのである。また、同一ベクター上で複製機構と抗原遺伝子を同時に発現させる設計は、外来遺伝情報の再構成及び体内動態に関する評価の制度的枠組みが必ずしも明確に整理されていないという構造的課題が残されてい

Table 3 Development status of Self-Amplifying mRNA Therapeutics

## 自己増幅型mRNA医薬品の開発状況

saRNA 治療薬の開発をリードする企業及び研究機関、適応症別の開発候補数、これまでに臨床開発の最高段階に達した候補。文献36のデータを基に、2025年1月時点の最新開発状況を反映し改変した。

開発組織名	パイプライン／上市された 感染症候補医薬の数	がん治療候補医薬の数	開発フェーズ (最高到達段階)
Arcturus Therapeutics 社	3	0	承認済み
Gennova Biopharmaceuticals 社	2	0	承認済み
VLP Therapeutics 社	3	1	フェーズ 3
CSL Seqirus 社	2	0	フェーズ 2
Gritstone Bio 社	2	2	フェーズ 2
Immorna (嘉農西海) Biotechnology 社	3	2	フェーズ 1
Elixirgen Therapeutics 社	1	0	フェーズ 2
The Medical Research Council / Uganda Virus Research Institute	1	0	フェーズ 1
Strand Therapeutics 社	0	4	フェーズ 1

る。このため、感染制御及びゲノム安全性の観点から、従来の遺伝子組換え実験で採用されてきたリスク低減設計と同等の体系的な安全性確保措置が適用されているかについては、制度的観点から検討を要する。一方、ベネズエラウマ脳炎ウイルス由来のレプリカーゼは、本来BSL3で管理される病原体に由来する複製機構であり、その使用に際しては高い封じ込め対策が求められることにも留意すべきである。

さらに、既に実用化されているウイルス療法(オンコリティック・ウイルス等)においては、ウイルス自体が自己増殖能を持つものの、既存の抗ウイルス薬の投与による増殖停止という明確な制御方法(コントロール手法)が確立されており、極めて洗練された生物学的治療としてカルタヘナ法の枠組みで厳格に管理されている<sup>38, 39)</sup>。これに対し、現状の核酸製剤は、生体内で特定のタンパク質を持続的に翻訳・発現し、機能的には組換えウイルスと同様の性質を持ちながらも、その発現の停止や期間を制御する技術的手段が確立されていない。したがって、「制御手法が確立している遺伝子組換え生物(LMO)」と「生体内での発現期

間や増殖挙動を停止させる特効的な制御手段が確立されていない人工合成核酸」との間に生じている規制の非対称性は、予防原則の観点から看過できない制度上の重大な欠陥と言わざるを得ない。

本稿は機能獲得(GOF)研究の政策判断を論じるものではないが、自己増幅機構により病原性・毒性を有し得る遺伝子産物の発現量・期間が増幅されうる点で、リスク評価上の論点(不確実性の増幅、長期影響評価の必要性)が高リスク生命科学で議論されてきた枠組みと部分的に重なる<sup>40)</sup>。GOF実験とは、本来備わっていない機能をウイルスや微生物に人為的に付加することにより、その病原性・感染力・拡散性などの性質を変化させる実験であり、バイオセーフティの観点から国際的にも慎重な管理が求められている<sup>41, 42)</sup>。このような中、SARS-CoV-2の起源については依然として科学的議論が継続していることを踏まえ、こうしたGOF研究をめぐる議論を背景として、2025年5月には米国において、高リスク生命科学の管理強化を目的とした大統領令が発出された。これにより、感染性病原体や毒性物質を用いた高リスクのGOF研究の一時停止、及び外

国における同様の研究に対する連邦政府資金の支出停止が命じられ、大きな関心を集めている<sup>43)</sup>。この大統領令は、COVID-19パンデミックを契機とした生命科学研究に対するリスク管理の再構築を図るものであり、この動きは特定の政策判断を論じるものではなく、高リスク研究に対する制度的リスク評価の枠組みが国際的に再検討されていることを示す一例と位置付けられる<sup>41, 42)</sup>。

自己増幅機構を有する核酸が人体内で機能する場合、そのリスク評価上の論点について、現行制度には明確な評価枠組みが存在しない。このような状況を踏まえ、遺伝子組換え生物等の定義を拡張し、自己複製能力等を有する人工合成核酸を規制対象に明記するためのカルタヘナ法の改正（第2条第2項の柱書部分）を提案する。具体的な改正案は以下の通りである。

[現法令]

第2条第2項 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸又はその複製物を有する生物をいう。

- 一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの
- 二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定めるもの

[改正案]

第2条第2項 この法律において「遺伝子組換え生物等」とは、次に掲げる技術の利用により得られた核酸若しくはその複製物を有する生物又は遺伝情報を担い、かつ生体内において特定のタンパク質を翻訳・発現させる機構を有する人工合成核酸（発現の期間の長短や一過性であるか否かを問わず、また自己増幅型及び非自己増幅型の双方を含む）等をいう。

- 一 細胞外において核酸を加工する技術であって主務省令で定めるもの
- 二 異なる分類学上の科に属する生物の細胞を融合する技術であって主務省令で定める

もの

なお、カルタヘナ法における「生物」とは、遺伝子組換え、あるいは異なる科に属する生物の細胞融合によって得られた核酸を含む生物（ウイルス、ウイロイドを含み、ヒトや細胞は含まない）と定義されている。したがって、本提案はこの「生物」概念の拡張に限定されるものではなく、自己複製性を有する合成核酸等を独立の規制対象区分として新設し、第二種使用等に準じた管理手続を課す立法技術によっても同等の目的を達成し得る。現法令では、ウイルス及びウイロイドまでを生物として含めているが、これらと同様に、遺伝情報をコードし、かつ宿主内で複製・継承され得る核酸等についても、規制対象として位置付けることの妥当性が検討されるべきである。

ただし、ここでいう合成核酸その他これに準ずる物とは、単に化学的な自己組織化や結晶成長のような物理化学的増殖能を持つ物質を指すものではない。カルタヘナ法の保護法益が生物多様性の確保にあることに鑑み、塩基配列やそれに準ずる構造により「遺伝情報をコードし、かつその情報を継承・複製する能力」を有するものに限定して解釈されるべきである。核酸等の物質は宿主なしに増殖できないが、この「宿主依存性」はウイルス及びウイロイドも同様であり、宿主依存性のみをもって規制対象から除外することについては、科学的及び制度的観点から慎重な検討を要する。

人工の異種の核酸が「遺伝子組換え生物ではない」宿主の体内で自己複製し、自己増幅することは、既存の遺伝子組換え生物の概念との整合性の観点から、制度上の位置付けを明確化する必要がある。

実際、オーストラリアにおいては、同国の遺伝子技術法（Gene Technology Act 2000, 2000年制定）に基づいて、saRNAを遺伝子組換え生物（GMO：genetically modified organism）として取り扱う考えであることが情報公開によって明らかになっている<sup>44)</sup>。ただし、制度上の定義と実際の法的適用は異なる可能性があるため、開示された文書の本文ではこれを制度設計の参考事例として

位置付けており、定義と適用の混同を避けるための記述の明確化を図っている。

上記の改正案を適用すると、核酸医薬品などの遺伝子治療薬の一部も、既に適用範囲となっているものに加えて新たに適用範囲に含まれることになるが、遺伝子治療薬の場合は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」及び「遺伝子治療臨床研究に関する指針（厚生労働省）」の対象となることや、がん原性試験、遺伝毒性試験、伝播性試験などが実施されていることから、薬機法体系との整合の観点から、適用関係の調整（除外又は手続の整理）を要する<sup>45, 46)</sup>。この調整は、薬機法に基づく医薬品としての安全性評価を前提としつつ、カルタヘナ法においては環境影響及び拡散防止の観点に限定して適用するなど、両制度の規制目的の相違に基づいて整理することが適当である。なお、本提言で示す法改正は、薬機法に基づく医薬品としての評価制度（例：遺伝子治療薬、再生医療等製品）との重複・競合を意図するものではなく、あくまで「環境影響の管理」及び「使用・拡散時の制度的整合性」の観点から、カルタヘナ法の適用範囲を補完的に拡張するものである。

一方、従来型のメチルシュードウリジン化されたmodRNA脂質ナノ粒子製剤については<sup>47)</sup>、これ自身は自己複製することはないが、前述したように逆転写の可能性が否定できないことと<sup>24)</sup>、さらには、メチルシュードウリジンによってフレームシフトが起こることが指摘されている<sup>48, 49)</sup>。後者については、本来の目的とするタンパク質とは異なる分子が、メチルシュードウリジン化されたmodRNAから産生されている可能性を示唆しており、規制科学的観点から無視できない論点である。この点からも、たとえmodRNA脂質ナノ粒子製剤が自己複製しなかったとしても、人体に投与する医薬品である以上は、従来型のmodRNA脂質ナノ粒子製剤についても何らかの制度的検討を行う必要があると考えている。特に、現状ではmodRNA脂質ナノ粒子製剤は、生体内において投与した病原性を有する遺伝子の発現部位、発現量、さらには発現期間を技術的に制御できないわ

けであるから<sup>50)</sup>、modRNA脂質ナノ粒子製剤の承認審査の過程で、薬物動態試験、がん原性試験、遺伝毒性試験などの非臨床試験を原則として求める制度設計が検討されるべきである。これに対して、我が国での接種数は多くはなかったが、アストラゼネカ社製のDNAワクチン（ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222）は、チンパンジー由来のアデノウイルスを用いていたため、遺伝子組換え製品として特例承認された<sup>51, 52)</sup>。仮に、遺伝子組換え製品としての中長期的なリスクに関する情報が、接種前に医療従事者や被接種者を含む関係者に対して十分に周知されていなかったとすれば、当時の国及び自治体の対応には一定の問題があった可能性を否定できない。その後、アストラゼネカ社は2024年5月にコロナワクチン事業から撤退した<sup>53)</sup>。

なお、本改正の制度的実装にあたっては、カルタヘナ法を所管する環境省を中心としつつ、研究開発段階については文部科学省、臨床応用及び医薬品としての承認・安全性評価については厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）がそれぞれの所掌に応じて連携する枠組みを明確化する必要がある。特に、医薬品として承認される核酸製剤については、薬機法に基づく品質、有効性及び安全性の審査と、カルタヘナ法に基づく拡散防止及び環境影響管理の手続とを制度的に接続し、重複規制を回避しつつ、相互補完的に機能するよう手続の整理を行うことが望ましい。

## 5. 「宿主」にヒトを追加することについて

カルタヘナ法及び研究開発二種省令が制定された当時は、ヒトにおいて遺伝子組換えや人工核酸の自己増幅が生じることは想定されていなかったために、「宿主」からヒトは除外されていたものと考えられる。しかし、ゲノム編集技術<sup>54)</sup>、キメラ抗原受容体導入T細胞療法（CAR-T療法）<sup>55)</sup>や遺伝子ワクチンをはじめとした新しい技術の開発によって<sup>55)</sup>、ヒトにおいても一定の条件下では、

遺伝子改変が生じ得る可能性が理論的に指摘されるようになってきた。動植物に対するゲノム編集技術等については、外来核酸の残存の有無を基準としたカルタヘナ法上の取扱い方針が国から示されているものの、これらが「ヒト」に適用される場合の環境中への拡散リスクについては、ヒトが宿主として想定されていないため、依然としてカルタヘナ法の規制枠外に置かれている。

現在、ゲノム編集技術をヒト胚に対して用いる行為に関しては、日本学術会議の提言<sup>56)</sup>を踏まえ、主にクローン人間等の生命倫理的問題に対するのと類する法整備が進められつつある。一方、遺伝子ワクチンには薬機法による承認・規制枠組みは存在するものの、カルタヘナ法に基づく『環境中への拡散防止』の観点からの規制が欠落している。対象とする保護法益（生命倫理と生物多様性の確保）は異なるものの、いずれも新たな遺伝子操作技術のヒトへの適用において、既存の法制度ではカバーしきれない『規制の空白』が存在するという点において共通した課題を抱えている。そこで、世界的な遺伝子ワクチン開発の加速に鑑み<sup>33, 57)</sup>、前項の提案と併せて、「宿主」を定義する研究開発二種省令第2条第7号に「組換え核酸が移入される生物」とあるのを「組換え核酸が移入される生物（ヒトを含む）」とし、拡散防止措置の対象となる第二種使用に遺伝子ワクチン等が移入された人体も含めることを提案する。この場合の拡散防止措置は、被接種者の権利を制限する物理的隔離ではなく、トレーサビリティや健康モニタリングを通じた「高度な運用管理措置」として、臨床使用に即した形で実装されるべきである。

#### [現省令]

第2条第7号 宿主 組換え核酸が移入される生物をいう。

#### [改正案]

第2条第7号 宿主 組換え核酸が移入される生物（ヒトを含む）をいう。

なお、「宿主」にヒトを含める提案は、被接種者に対して実験室と同様の物理的な隔離（ロックダウン）を求めるものではない。基本的人権（居

住・移転の自由等）との憲法的整合性を確保するため、ヒトを宿主とする場合の「拡散防止措置」は、環境法規たるカルタヘナ法上の枠組みを拡張するだけでなく、公衆衛生法規（薬機法や感染症法等）と連携した「特例的な運用管理措置」として再定義されなければならない。

具体的には、以下の3点を「ヒトにおける拡散防止措置」の要件として省令に定めることを提案する。

- 第一に、「トレーサビリティ（追跡可能性）の確保」である。被接種者の接種ロット番号、健康状態、及び有害事象の発生状況を、国または第三者機関が一元的に長期追跡できるレジストリシステムを構築し、万が一の生物学的リスク顕在化に即応できる体制を整えることである。
- 第二に、「排泄物等の管理ガイドラインの策定」である。接種後一定期間、被接種者の体液や排泄物に組換え核酸やその産物が排出（shedding）される可能性を考慮し、特に医療機関や介護施設等のハイリスク環境においては、標準予防策の徹底や汚物処理の厳格化を義務付けるものである。
- 第三に、「インフォームド・コンセントにおけるリスク周知の義務化」である。被接種者に対し、自身が「遺伝子組換え生物等の宿主」となり得る可能性や、周囲への伝播リスク（理論的可能性を含む）について十分に説明し、同意を得るプロセスを「拡散防止措置」の一環として位置付ける。

これらの運用管理措置の具体的内容については、省令または厚生労働省令として技術的基準を定め、最新の科学的知見に応じて機動的に見直すことができる制度設計とすることが望ましい。これにより、法的安定性を確保しつつ、新たな核酸医薬技術の進展に柔軟に対応することが可能となる。

ただし、環境省所管の現行の研究開発二種省令は、主として「研究開発段階」を対象としており、臨床応用段階での規制には限界があるとの指摘も

ある。仮に省令改正のみにとどめた場合、医薬品として承認された後の使用が規制の空白（抜け穴）となる懸念が払拭できない。したがって、上述した管理措置を実効あらしめるためには、単なる省令改正にとどまらず、カルタヘナ法本法の改正、あるいは臨床使用を対象とした新法（特別措置法等）の制定を含めた、より上位の立法措置が必要である。

実際、「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症における潰瘍の改善」を効能として、国産初の遺伝子治療用製品（再生医療等製品）として条件及び期限付承認されたプラスミドDNA製剤「コラテジェン（一般名：ベペルミノゲン ペルプラスミド）」は、製造販売後の検証的臨床試験において有効性を立証できず、2024年6月に本承認申請の取り下げに至った<sup>58)</sup>。

本医薬品は、国内外の臨床試験の段階で悪性腫瘍の発生が報告されており<sup>59)</sup>、実際の添付文書およびインタビューフォームにおいては、重大な副作用として多岐にわたる悪性腫瘍（胃腺癌、結腸癌、膵癌、前立腺癌等）の発生が明記されている。また、本品の発現産物であるHGF（肝細胞増殖因子）の血管新生作用が既存の腫瘍の成長を促進するメカニズム上のリスクがあることから、悪性腫瘍患者等への投与は禁忌とされていた。

さらに、本剤は「条件及び期限付承認」の要件として、市販直後の全使用症例を対象とした調査（製造販売後承認条件評価）の実施が義務付けられていた。しかしながら、実際の投与症例における重大な副作用（悪性腫瘍等）の発現頻度や因果関係に関する総括的な検証データは、企業の申請取り下げに伴い、公的な審査報告書として十分に透明性をもって開示されるには至っていない。

この事例は、特例的な早期承認制度において申請が取り下げられた際、市販後に蓄積された安全性データの公開と客観的検証が担保されないという、制度設計上の構造的限界を浮き彫りにしている。したがって、modRNA脂質ナノ粒子製剤をはじめとする新規の核酸導入型製剤を特例的な枠組

みで承認し、広範に運用するに際しては、現行の監視プロセスに依存するだけでなく、独立した第三者機関による厳密かつ客観的なデータの監査・監視体制をシステムとして構築することが極めて重要である。

## 6. 今後の課題

本提言は、病原性や毒性の認められたタンパク質をコードする核酸（病原性・伝播性のあるクラス2以上）を人体に投与することに対して、法的な規制を設けることを主旨としている。近年の研究から、ヒトを含めた哺乳類のゲノム中のレトロトランスポゾン等に逆転写酵素が含有されていること<sup>60)</sup>、並びに、DNA複製酵素の中に逆転写酵素活性を有するものが存在することが明らかとなっている<sup>61)</sup>。現在までのところmodRNA脂質ナノ粒子製剤が被接種者のゲノムに取り込まれたという報告はまだないものの、modRNA脂質ナノ粒子製剤を接種してから数カ月経ってもスパイクタンパク質が検出されているという報告があることから<sup>5, 62~64)</sup>、追跡調査や大規模検査が必要であろう。

さらに近年の研究により、ファイザー／BioNTech社のmodRNA脂質ナノ粒子（LNP）製剤のバイアル内に、modRNA合成に用いられたプラスミドDNA由来と考えられる断片化DNAが混入しており、その量が欧州医薬品庁（EMA）の規制基準を超過していたとの報告が、ドイツ、カナダ、米国の独立研究者によってなされている<sup>65~67)</sup>。加えて、DNAの混入量は明らかにされていないものの、ファイザー社自身もプラスミドDNAの混入を認めている<sup>68)</sup>。本件は医薬品の製造管理上の問題とされており、Qubit蛍光光度計や定量PCRによるDNA定量法では、混入DNAの正確な測定が困難であるとの指摘もある<sup>69)</sup>。だが、仮に規制値を超えるレベルで断片化DNAが製剤中に含まれていた場合には、外来DNAが接種者のゲノムに取り込まれる可能性も否定できず、規制科学上の論点として検討対象となり得

る。ゆえに、modRNA 脂質ナノ粒子製剤等の遺伝子ワクチンが逆転写等によって、被接種者のゲノムDNAへの統合リスクを含め、臨床的・集団レベルでの安全性評価が不十分である以上、予防原則と制度整合性の観点から、これらの法令及び省令改正は重要な検討課題であるといえる。

なお、日本学術会議の「ゲノム編集技術のヒト胚等への臨床応用に対する法規制のあり方について」には、法整備の重要性と必要性について以下のような記載があり、下記を踏まえた上での議論を要する。

- 日本にはヒト胚を用いた研究に関する一般的ルールを直接に定める法律がなく、臨床に関して医師法の包括的規制が及ぶのみである（不正行為の場合等の戒告・業務停止・免許取消）。また、行政庁の制定する「指針」はいくつか存在するものの、ヒト胚に関連する指針の多くは法律に基づかない指針であるため、ここでも、違反者に対する行政的制裁（公的資金配分の停止など）は可能であるが、違反行為を罰則の対象にすることができない。（iii 頁）
- 一般に指針による規制は、技術の進展や研究の必要性に応じて柔軟に対応できるメリットを有する反面、その実効性に問題がある。ヒト胚に関わる指針は、公的セクターで働く科学者、医師に対しては相対的に有効性が高いが、商業的利益を追求する民間の企業、クリニックに対する効力は限界があるとされている。また、個人の様々な権利を法律に準拠しない指針で長い期間制限し続けることには、民主主義的手続に基づく法治主義の観点で国内外から疑念が持たれている。リスク判断の難しい最先端技術にかかわる政策は、明らかになっている知見を共有した上で公に議論し、最終的には議会における多数決でその方向性が決せられることが望ましい。（2 頁）

さらに、今後の制度設計に向けて検討すべき未知の課題として以下の4点が挙げられる。第一に、国内法であるカルタヘナ法の枠組みを拡張するに

あたり、上位規範である国際条約（カルタヘナ議定書）が定める「生物」の定義との乖離が生じた場合、国際的なルールの整合性や貿易上の取り扱いをいかに整理するかという国際法上の課題である。第二に、逆転写によるヒトゲノムへの組み込みが理論のみならず生殖細胞系列において確認された場合、世代間伝播を伴う遺伝子改変となり得る。この事態に至った場合、カルタヘナ法の管轄を超え、「ヒト・クローン技術規制法」等によるヒトの尊厳や倫理的枠組みの根本的な再構築という、未踏の法理学的パラダイムシフトが要求される点にも留意しなければならない。第三に、ヒトへの運用管理措置適用に伴う、実効性と基本的人権（プライバシー権等）の相克である。法執行の実務的限界を踏まえ、公衆衛生と人権に関する社会合意形成が不可欠となる。第四に、定義依存型規制の限界である。技術の急速な進展による新たな規制の空白を防ぐため、中長期的には「物質の構造」ではなく「機能や結果（環境への拡散等）」を基準とするアジャイルな法体系への転換が必要である。

以上のように、本稿で指摘した論点はいずれも特定の危険性を断定するものではなく、不確実性を前提とした制度的リスク管理の必要性を示すものである。

最後に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が発出している、現状の「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」では、ワクチンの遺伝毒性試験やがん原性試験を必要としないとなっているが<sup>70)</sup>、ワクチンは健康な人々に投与する医薬品である以上、病原性や毒性が認められるものについては、これら医薬品の中長期的な安全性を確認するための非臨床試験を実施することが必要となるであろう。本稿に記載した内容を、「指針」等によって一時的に規制することは勿論可能ではあるが、不確実性が多く、遺伝子ワクチン接種による健康影響報告及び救済認定の累積に鑑みた事態の深刻化を一刻も早く防ぐ上でも、法整備の早期の検討が望まれる。特に、病原性・毒性が指摘されている核酸製剤については、非臨床試験要件

の見直しと、接種後長期追跡を法的に担保する枠組みの構築を最優先課題として検討すべきである。

本稿は、現行法をベースに提言を行ったが、運用上に問題が生じる可能性が否定できないため、新たな法を策定することも視野に入れた上で関連する指針等を整理・統合する形での法整備が望ましいであろう。

#### 利益相反

本論文に関連して開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

#### 資金源

なし。

#### 文 献

- 1) Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin RO, 3rd, Singer MF. Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Science*. 1975; 188(4192): 991-4. doi:10.1126/science.1056638.
- 2) Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(2): 193-208. doi:10.1007/s00018-017-2595-9.
- 3) Hanna N, De Mejia CM, Heffes-Doon A, Lin X, Botros B, Gurzenda E, Clauss-Pascarelli C, Nayak A. Biodistribution of mRNA COVID-19 vaccines in human breast milk. *EBioMedicine*. 2023; 96: 104800. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104800.
- 4) Hanna N, Heffes-Doon A, Lin X, Manzano De Mejia C, Botros B, Gurzenda E, Nayak A. Detection of messenger RNA COVID-19 vaccines in human breast milk. *JAMA Pediatr*. 2022; 176: 1268-70. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.3581.
- 5) Sano S, Yamamoto M, Kamijima R, Sano H. SARS-CoV-2 spike protein found in the acrosyringium and eccrine gland of repetitive miliaria-like lesions in a woman following mRNA vaccination. *J Dermatol*. 2024; 51(9): e293-e295. doi:10.1111/1346-8138.17204.
- 6) Bail C, Falkner R, Marquard H. *The Cartagena Protocol on Biosafety: reconciling trade in biotechnology with environment and development?* London: Earthscan Publications Ltd; 2002. p. xxx + 578 pp.
- 7) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律. 平成15年法律第97号 2003.
- 8) 文部科学省. 組換えDNA実験指針. 平成14年1月31日文部科学省告示第5号. 2002.
- 9) 文部科学・環境省. 研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令. 平成16年文部科学・環境省令第1号. 2004.
- 10) 辻井栄作. 遺伝子組換え生物等の安全管理. *薬剤学*. 2012; 72(6): 328-31.
- 11) Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgraduate Medical Journal*. 2022; 98(1159): 389-94. doi:10.1136/postgrad-medj-2021-140654.
- 12) 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(8): 2287. doi:10.3390/biomedicines11082287.
- 13) Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A, Kastritis E, Andreaskos E, Dimopoulos MA. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends in Molecular Medicine*. 2022; 28(7): 542-54. doi:10.1016/j.molmed.2022.04.007.
- 14) De Michele M, d'Amati G, Leopizzi M, Iacobucci M, Berto I, Lorenzano S, Mazzuti L, Turriziani O, Schiavo OG, Toni D. Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1): 108. doi:10.1186/s13045-022-01329-w.
- 15) 文部科学省. 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) を宿主又は核酸供与体とした遺伝子組換え実験を行うときの留意点について.
- 16) 国立感染症研究所. 病原体等安全管理規程 (改訂第三版). 2024.
- 17) 国立感染症研究所. 国立感染症研究所病原体等安全管理規程 別冊1「病原体等のBSL分類等」(抜粋版). 2023.
- 18) Oda Y, Kumagai Y, Kanai M, Iwama Y, Okura I,

- Minamida T, Yagi Y, Kurosawa T, Greener B, Zhang Y, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2024; 24(4): 351-60. doi:10.1016/S1473-3099(23)00650-3.
- 19) Akahata W, Sekida T, Nogimori T, Ode H, Tamura T, Kono K, Kazami Y, Washizaki A, Masuta Y, Suzuki R, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 self-amplifying RNA vaccine expressing an anchored RBD: A randomized, observer-blind phase 1 study. *Cell Rep Med.* 2023; 4(8): 101134. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101134.
- 20) Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q, Cho Y, Andrade L, et al. SARS-CoV-2 Spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021; 128(9): 1323-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.
- 21) Bhardwaj T, Gadhave K, Kapuganti SK, Kumar P, Brotzakis ZF, Saumya KU, Nayak N, Kumar A, Joshi R, Mukherjee B, et al. Amyloidogenic proteins in the SARS-CoV and SARS-CoV-2 proteomes. *Nature Communications.* 2023; 14(1): 945. doi:10.1038/s41467-023-36234-4.
- 22) Lin X, Botros B, Hanna M, Gurzenda E, De Mejia CM, Chavez M, Hanna N. Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA: evidence from placental, maternal, and cord blood analyses postvaccination. *Am J Obstet Gynecol.* 2024; 230(6): e113-e116. doi:10.1016/j.ajog.2024.01.022.
- 23) Chen JC, Hsu MH, Kuo RL, Wang LT, Kuo ML, Tseng LY, Chang HL, Chiu CH. mRNA-1273 is placenta-permeable and immunogenic in the fetus. *Molecular Therapy Nucleic Acids.* 2025; 36(1): 102489. doi:10.1016/j.omtn.2025.102489.
- 24) Alden 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(3): 1115-26. doi:10.3390/cimb44030073.
- 25) Arya SB, Collie SP, Parent CA. The ins-and-outs of exosome biogenesis, secretion, and internalization. *Trends Cell Biol.* 2024; 34(2): 90-108. doi:10.1016/j.tcb.2023.06.006.
- 26) 小西菜善子, 平井由里子, 彦田裕司, 宮原聡子, 藤沢明德, 本橋秀之, 上田 潤, 井上正康, 福島雅典. COVID-19 ワクチンの副作用: 日本における学会発表と世界における論文報告の現状. *臨床評価.* 2024 ; 51 (3) : 479-521.
- 27) Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, Moeed A, Atif AR, Asghar MS, Nimri N, Saleem M, Bandyopadhyay D, Krittanawong C, et al. Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: A systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia. *Immun Inflamm Dis.* 2023; 11(3): e807. doi:10.1002/iid3.807.
- 28) Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, Edwards K, Soslow JH, Dendy JM, Schlaudecker E, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA.* 2022; 327(4): 331-40. doi:10.1001/jama.2021.24110.
- 29) 厚生労働省. 厚生科学審議会 (予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会) [cited 2025 Mar 9]. Available from: [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingikousei\\_284075.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingikousei_284075.html)
- 30) Arakawa H. The natural evolution of RNA viruses provides important clues about the origin of SARS-CoV-2 variants. *SynBio.* 2024; 2(3): 285-97. doi:10.3390/synbio2030017.
- 31) U.S. House of Representatives. After action review of the COVID-19 pandemic: The lessons learned and a path forward. 2024 Dec 4.
- 32) Makeya H, Matsumoto Y. A probabilistic approach to evaluate the likelihood of artificial genetic modification and its application to SARS-CoV-2 omicron variant. *IPSJ Transactions on Bioinformatics.* 2022; 15: 22-9. doi:10.2197/ipsjtbio.15.22.
- 33) Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. *Gene Ther.* 2021; 28(3-4): 117-29. doi:10.1038/s41434-020-00204-y.
- 34) 吉田徳幸, 山下拓真, 山本武範, 大岡伸通, 位高啓史, 秋田英万, 武下文彦, 峰野純一, 辻畑茂朝, 山口照英. mRNA 医薬の評価の考え方—パネルディスカッションの論点—. *医薬品医療機器レギュラト*

- リーサイエンス. 2023 ; 54 (4) : 322-29.
- 35) Poirier EZ, Mounce BC, Rozen-Gagnon K, Hooikaas PJ, Stapleford KA, Moratorio G, Vignuzzi M. Low-fidelity polymerases of alphaviruses recombine at higher rates to overproduce defective interfering particles. *J Virol*. 2015; 90(5): 2446-54. doi:10.1128/JVI.02921-15.
- 36) Hulscher N. Attack of the replicons. 2024 [cited 2025 Jan 15] . Available from: <https://www.thefocalpoints.com/p/attack-of-the-replicons>
- 37) Dull T, Zufferey R, Kelly M, Mandel RJ, Nguyen M, Trono D, Naldini L. A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system. *J Virol*. 1998; 72(11): 8463-71. doi:10.1128/JVI.72.11.8463-8471.1998.
- 38) Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J, Tanaka M. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28(8): 1630-39. doi:10.1038/s41591-022-01897-x.
- 39) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. デリタクト注 審査報告書. 2021.
- 40) Hick TAH, Geertsema C, Nguyen W, Bishop CR, van Oosten L, Abbo SR, Dumenil T, van Kuppeveld FJM, Langereis MA, Rawle DJ, et al. Safety concern of recombination between self-amplifying mRNA vaccines and viruses is mitigated in vivo. *Mol Ther*. 2024; 32(8): 2519-34. doi:10.1016/j.ymthe.2024.06.019.
- 41) Evans NG, Lipsitch M, Levinson M. The ethics of biosafety considerations in gain-of-function research resulting in the creation of potential pandemic pathogens. *J Med Ethics*. 2015; 41(11): 901-8. doi:10.1136/medethics-2014-102619.
- 42) Sharples F, Husbands J, Mazza AM, Thevenon A, Hook-Barnard I. *Potential Risks and Benefits of Gain-of-Function Research: Summary of a Workshop*. Washington, D.C.: National Academies Press. 2015.
- 43) The White House. Improving the safety and security of biological research. 2025.
- 44) Office of the Gene Technology Regulator Department of Health and Aged Care Australian Government. FOI 051-2024. The determination of self-amplifying mRNA (sa-mRNA) as a GMO. 2024.
- 45) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長. 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について. 薬生機審発0709第2号 令和元年7月9日.
- 46) 厚生労働省. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針. 2019.
- 47) Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*. 2008; 16(11): 1833-40. doi:10.1038/mt.2008.200.
- 48) Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, et al. N1-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting. *Nature*. 2024; 625(7993): 189-94. doi:10.1038/s41586-023-06800-3. Epub 2023 Dec 6.
- 49) Monroe J, Eyler DE, Mitchell L, Deb I, Bojanowski A, Srinivas P, Dunham CM, Roy B, Frank AT, Koutmou KS. N1-Methylpseudouridine and pseudouridine modifications modulate mRNA decoding during translation. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 8119. doi:10.1038/s41467-024-51301-0.
- 50) Luo J, Molbay M, Chen Y, Horvath I, Kadletz K, Kick B, Zhao S, Al-Maskari, R, Singh I, Ali M, et al. Nanocarrier imaging at single-cell resolution across entire mouse bodies with deep learning. *Nat Biotechnol*. 2025; 43(12): 2009-22. doi:10.1038/s41587-024-02528-1.
- 51) Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2021; 397(10269): 72-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)32623-4.
- 52) AstraZeneca. 総合製品情報概要 パキスゼブリア筋注. 2021.
- 53) Gallagher J. AstraZeneca to withdraw covid vaccine [cited 2024 Nov 21] . Available from: <https://www.bbc.com/news/health-68977026>
- 54) Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*. 2020; 578(7794): 229-36. doi:10.1038/s41586-020-1978-5.
- 55) Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021; 11(4): 69. doi:10.1038/s41408-021-00459-7.
- 56) 日本学術会議 科学者委員会 ゲノム編集技術に関する分科会. ゲノム編集技術のヒト胚等への臨床応用

- に対する法規制のあり方について. 令和2年3月27日. 本稿投稿後に以下が提出された. 文部科学省・厚生労働省:「ヒトゲノム編集胚等の取扱いの規制に関する法律案」(令和8年4月10日閣議決定). 2026.
- 57) 国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部. 臨床開発中もしくは既承認のmRNA医薬 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section3-2.pdf>
- 58) 田辺三菱製薬株式会社. 田辺三菱製薬とアンジェスによるHGF 遺伝子治療用製品「コラテジェン®」に関する独占的販売権許諾契約の終了について. 2024.
- 59) 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 審議結果報告書 [販売名] コラテジェン筋注用4mg. 平成31年2月20日.
- 60) Hancks DC, Kazazian HH, Jr. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob DNA*. 2016; 7: 9. doi:10.1186/s13100-016-0065-9.
- 61) Chandramouly G, Zhao J, McDevitt S, Rusanov T, Hoang T, Borisonnik N, Treddinick T, Lopezcolorado FW, Kent T, Siddique LA, et al. Poltheta reverse transcribes RNA and promotes RNA-templated DNA repair. *Sci Adv*. 2021; 7(24): eabf1771. doi:10.1126/sciadv.abf1771.
- 62) Brogna C, Cristoni S, Marino G, Montano L, Viduto V, Fabrowski M, Lettieri G, Piscopo M. Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl*. 2023; 17(6): e2300048. doi:10.1002/prca.202300048.
- 63) Yamamoto M, Kase M, Sano H, Kamijima R, Sano S. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 2023; 6: 18-23. doi:10.1002/cia2.12278.
- 64) Ota N, Itani M, Aoki T, Sakurai A, Fujisawa T, Okada Y, Noda K, Arakawa Y, Tokuda S, Tanikawa R. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke post-mRNA vaccination. *J Clin Neurosci*. 2025; 136: 111223. doi:10.1016/j.jocn.2025.111223.
- 65) Kämmerer U, Schulz V, Steger K. BioNTech RNA-Based COVID-19 injections contain large amounts of residual DNA including an SV40 promoter/enhancer sequence. *Science. Public Health Policy and the Law*. 2024; v5.2019-2024.
- 66) Wang TJ, Kim A, Kim K. A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control. *Journal of High School Science*. 2024; 8(4): 427-39.
- 67) Speicher DJ, Rose J, McKernan K. Quantification of residual plasmid DNA and SV40 promoter-enhancer sequences in Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada. *Autoimmunity*. 2025; 58(1): 2551517. doi:10.1080/08916934.2025.2551517.
- 68) Pfizer. INX100594280: PF-07302048 (Comirnaty) Residual DNA Characterization Report. 2024.
- 69) Kaiser S, Kaiser S, Reis J, Marschalek R. Quantification of objective concentrations of DNA impurities in mRNA vaccines. *Vaccine*. 2025; 55: 127022. doi:10.1016/j.vaccine.2025.127022.
- 70) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン. 医薬薬審発0327第1号 令和6年3月27日.
- 71) Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, Liu M, Zhao X, Xie Y, Yang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020; 13(1): 120. doi:10.1186/s13045-020-00954-7.
- 72) Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Laubscher GJ, Lourens PJ, Steenkamp J, Kell DB, Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Bioscience Reports*. 2021; 41(8): BSR20210611. doi:10.1042/bsr20210611.
- 73) Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021; 554: 94-8. doi:10.1016/j.bbrc.2021.03.100.
- 74) Charnley M, Islam S, Bindra GK, Engwirda J, Ratcliffe J, Zhou J, Mezzenga R, Hulett MD, Han K, Berryman JT, et al. Neurotoxic amyloidogenic peptides in the proteome of SARS-COV2: potential implications for neurological symptoms in COVID-19. *Nature Communications*. 2022; 13(1): 3387. doi:10.1038/

- s41467-022-30932-1.
- 75) Nyström S, Hammarström P. Amyloidogenesis of SARS-CoV-2 spike protein. *J Am Chem Soc.* 2022; 144(20): 8945-50. doi:10.1021/jacs.2c03925.
  - 76) Chesney AD, Maiti B, Hansmann UHE. SARS-CoV-2 spike protein fragment eases amyloidogenesis of alpha-synuclein. *J Chem Phys.* 2023; 159(1): 015103. doi:10.1063/5.0157331.
  - 77) Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, Bullock TA, McGary HM, Khan JA, Razmpour R, Hale JF, Galie PA, Potula R, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2020; 146: 105131. doi:10.1016/j.nbd.2020.105131.
  - 78) Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nature Neuroscience.* 2021; 24(3): 368-78. doi:10.1038/s41593-020-00771-8.
  - 79) Zhang L, Zhou L, Bao L, Liu J, Zhu H, Lv Q, Liu R, Chen W, Tong W, Wei Q, et al. SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021; 6(1): 337. doi:10.1038/s41392-021-00719-9.
  - 80) Huynh TV, Rethi L, Lee TW, Higa S, Kao YH, Chen YJ. Spike protein impairs mitochondrial function in human cardiomyocytes: Mechanisms underlying cardiac injury in COVID-19. *Cells.* 2023, 12, 877. *Cells.* 2024; 13(22): 1865. doi: 10.3390/cells13221865. Erratum for: *Cells.* 2023; 12(6): 877. doi:10.3390/cells12060877.
  - 81) Kalashnyk O, Lykhmus O, Izmailov M, Koval L, Komisarenko S, Skok M. SARS-Cov-2 spike protein fragment 674-685 protects mitochondria from releasing cytochrome c in response to apoptogenic influence. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 561: 14-8. doi:10.1016/j.bbrc.2021.05.018.
  - 82) Cao X, Nguyen V, Tsai J, Gao C, Tian Y, Zhang Y, Carver W, Kiaris H, Cui T, Tan W. The SARS-CoV-2 spike protein induces long-term transcriptional perturbations of mitochondrial metabolic genes, causes cardiac fibrosis, and reduces myocardial contractile in obese mice. *Mol Metab.* 2023; 74: 101756. doi:10.1016/j.molmet.2023.101756.
  - 83) Olajide OA, Iwuanyanwu VU, Adegbola OD, Al-Hindawi AA. SARS-CoV-2 spike glycoprotein S1 induces neuroinflammation in BV-2 microglia. *Molecular Neurobiology.* 2022; 59(1): 445-58. doi:10.1007/s12035-021-02593-6.
  - 84) Oh J, Cho WH, Barcelon E, Kim KH, Hong J, Lee SJ. SARS-CoV-2 spike protein induces cognitive deficit and anxiety-like behavior in mouse via non-cell autonomous hippocampal neuronal death. *Scientific Reports.* 2022; 12(1): 5496. doi:10.1038/s41598-022-09410-7.
  - 85) O'Brien BCV, Weber L, Hueffer K, Weltzin MM. SARS-CoV-2 spike ectodomain targets alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *J Biol Chem.* 2023; 299(5): 104707. doi:10.1016/j.jbc.2023.104707.
  - 86) Tillman TS, Chen Q, Bondarenko V, Coleman JA, Xu Y, Tang P. SARS-CoV-2 spike protein downregulates cell surface  $\alpha$ 7nAChR through a helical motif in the spike neck. *ACS Chemical Neuroscience.* 2023; 14(4): 689-98. doi:10.1021/acscemneuro.2c00610.
  - 87) Bocquet-Garçon A. Impact of the SARS-CoV-2 spike protein on the innate immune system: A review. *Cureus.* 2024; 16(3): e57008. doi:10.7759/cureus.57008.
  - 88) Freitas RS, Crum TF, Parvatiyar K. SARS-CoV-2 spike antagonizes innate antiviral immunity by targeting interferon regulatory factor 3. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 11: 789462. doi:10.3389/fcimb.2021.789462.
  - 89) Sui Y, Li J, Venzon DJ, Berzofsky JA. SARS-CoV-2 spike protein suppresses ACE2 and type I interferon expression in primary cells from macaque lung bronchoalveolar lavage. *Front Immunol.* 2021; 12: 658428. doi:10.3389/fimmu.2021.658428.
  - 90) Li X, Yuan H, Li X, Wang H. Spike protein mediated membrane fusion during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2023; 95(1): e28212. doi:10.1002/jmv.28212.
  - 91) Hörnich BF, Großkopf AK, Schlagowski S, Tenbusch M, Kleine-Weber H, Neipel F, Stahl-Hennig C, Hahn AS. SARS-CoV-2 and SARS-CoV spike-mediated cell-cell fusion differ in their requirements for receptor expression and proteolytic activation. *J Virol.* 2021;

- 95(9): e00002-21. doi:10.1128/JVI.00002-21.
- 92) Tetz G, Tetz V. Prion-like domains in spike protein of SARS-CoV-2 differ across its variants and enable changes in affinity to ACE2. *Microorganisms*. 2022; 10(2): 280. doi:10.3390/microorganisms10020280.
- 93) Diaz M, Mikulski Z, Leaman D, Gandarilla A, Da Silva N, Verkoczy A, Zhang J, Verkoczy L. SARS-CoV-2 spike peptide analysis reveals a highly conserved region that elicits potentially pathogenic autoantibodies: implications to pan-coronavirus vaccine development. *Front Immunol*. 2025; 16: 1488388. doi:10.3389/fimmu.2025.1488388.

(投稿日：2025年7月28日)

(受理日：2026年3月31日)