

ミトコンドリアの機能低下が mRNA ワクチン接種による心筋炎を誘導する

新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチン接種による重篤な副反応として、心筋炎が報告されています。その原因として、ミトコンドリア機能が低下した状態では、ワクチン接種により活性酸素が産生され、心筋において炎症性細胞死が誘導されて心機能低下につながることを明らかにしました。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する mRNA（メッセンジャーRNA）ワクチンは高い有効性を持つ一方で、若年男性を中心に、重篤な心筋炎をまれに引き起こすことが報告されています。しかし、その発症メカニズムは十分に解明されていませんでした。

本研究では、ワクチン接種後に心筋炎を発症した患者の心筋組織を解析し、ミトコンドリアの形態異常とミトコンドリア関連遺伝子が低下していることを見いだしました。さらに、ミトコンドリア機能に軽度の異常を持つマウスモデルに mRNA ワクチンを接種したところ、顕著な心機能の低下と炎症が誘導されることが分かりました。

そのメカニズムとして、mRNA ワクチンに含まれる人工脂質がミトコンドリア由来の活性酸素を増加させ、ネクロプトーシスと呼ばれる炎症性細胞死を引き起こすことが明らかになりました。また、ミトコンドリア特異的抗酸化剤や細胞死阻害剤により、mRNA ワクチン接種による心筋炎が抑制されることを確認しました。さらに、女性ホルモンによる細胞内シグナルを活性化する薬剤が心機能低下を予防することが分かり、心筋炎発症における性差の一因を説明できる可能性も示されました。

本研究結果は、ミトコンドリアの状態が mRNA ワクチン接種後の心筋炎リスクを規定していることを示唆しています。この知見をリスク評価指標の確立や予防薬の開発につなげることで、mRNA ワクチンの安全性向上への貢献が期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

川口 敦史 教授

研究の背景

新型コロナウイルス（COVID-19）に対する mRNA（メッセンジャーRNA）ワクチンは、ウイルスの遺伝情報を取り込み細胞内で免疫応答を引き起こす、新しいタイプのワクチンで、感染予防および重症化抑制において極めて高い有効性を示しています。一方で、既往歴がない場合でも、接種後にまれに重篤な心筋炎を発症することが報告されており、特に若年男性に多いことが知られています。しかし、その発症機構は十分に理解されていませんでした。

心筋はエネルギー産生を細胞内のミトコンドリア^{注1)}に大きく依存する組織であり、ミトコンドリア機能の異常は心機能障害と密接に関連します。また、ストレスや遺伝的要因により、見かけ上は正常であってもミトコンドリア機能が潜在的に低下している状態（ミトコンドリア脆弱性）が存在する可能性が指摘されています。そこで本研究では、mRNA ワクチン接種後に心筋炎を発症した患者検体の解析により、このミトコンドリア脆弱性が心筋炎発症に関与する可能性について検証を行いました。

研究内容と成果

まず、mRNA ワクチン接種後に心筋炎を発症した日本人患者（平均年齢約 22.6 才、男性 4 人、女性 2 人）の心筋生検組織を解析し、ミトコンドリアの形態が異常であること、および酸化的リン酸化（酸素呼吸を通じて細胞内でエネルギーを産生するプロセス）関連遺伝子の発現が低下していることを明らかにしました。これにより、mRNA ワクチン接種後の心筋炎発症例において、ミトコンドリア脆弱性が関与している可能性が示唆されました（参考図）。

次に、ミトコンドリアが持つ独自の DNA（ミトコンドリア DNA）の複製酵素であるポリメラーゼ γ （Polg）遺伝子に、DNA 複製時の校正機能を部分的に低下させる変異を導入したマウスを作製しました。このマウスは通常の状態では顕著な異常を示さず健康に生育することから、潜在的にミトコンドリア機能が低下した状態を再現するモデルとして利用できます。このモデルマウスに mRNA ワクチンを接種したところ、顕著な心機能の低下と炎症細胞の浸潤が誘導され、ヒトの心筋炎に類似した病態が再現されました。これらの結果から、ミトコンドリア機能の低下が心筋炎の原因であると考えられました。

さらに分子機構の解析から、ワクチンに含まれる人工脂質がミトコンドリア由来の活性酸素（ROS: reactive oxygen species）^{注2)}の産生を増加させ、それが引き金となって RIPK3 キナーゼというタンパク質を介したネクロプトーシス（炎症性細胞死）^{注3)}を誘導することが明らかになりました。加えて、ミトコンドリア特異的抗酸化剤やネクロプトーシス阻害剤の投与により、mRNA ワクチン接種後の心機能低下を抑制できることも確認されました。

一方、mRNA ワクチン接種後の心筋炎の発症リスクは若年男性で最も高く、若年女性と比較して約 8～10 倍であることが報告されています。そこで、女性ホルモンであるエストロゲンによる細胞内シグナルを活性化する薬剤を投与したところ、mRNA ワクチン接種による心機能低下を予防できることが明らかとなり、心筋症発症における性差の一因を説明できる可能性が示されました。

今後の展開

本研究により、mRNA ワクチン接種後心筋炎の発症において、ミトコンドリアの状態が重要なリスク因子となることが明らかになりました。今後、ミトコンドリア機能を指標としたリスク評価法の開発により、発症リスクが評価できるようになると期待されます。また、ミトコンドリア機能を標的とした予防的介入（抗酸化剤や細胞死制御薬など）が副反応の軽減につながることも考えられます。

参考図

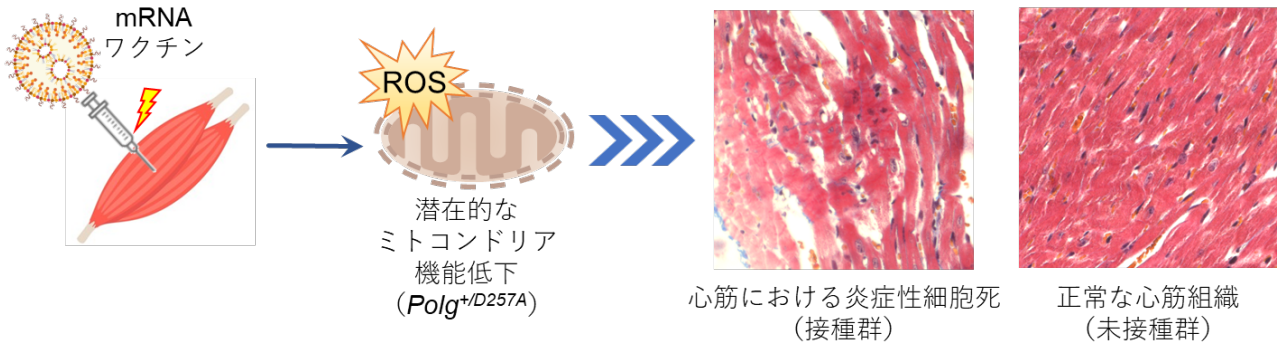


図 本研究で解明した mRNA ワクチンによる心筋炎発症の分子機構

mRNA ワクチン接種により、ミトコンドリア由来の活性酸素 (ROS) が産生する。ミトコンドリア機能が低下した状態では、この酸化ストレスに応じて炎症性細胞死 (ネクロプトーシス) が誘導され、心筋障害が引き起こされる。

用語解説

注1) ミトコンドリア

細胞内に存在する小器官で、主に酸素を利用してエネルギーを産生する役割を担う。特に心臓など、エネルギー需要の高い組織では、正常な機能の維持に不可欠である。独自の DNA (ミトコンドリア DNA) を持ち、1つの細胞内に多数存在するミトコンドリアそれぞれに複数コピーが含まれる。そのため、ミトコンドリア DNA に軽度の損傷があっても直ちに機能異常として現れにくい一方で、ストレスが加わると機能低下が顕在化することがある (ミトコンドリアの脆弱性)。活性酸素の産生や細胞死の制御にも関与しており、その機能破綻は細胞障害や炎症の誘導につながる。

注2) 活性酸素 (ROS: reactive oxygen species)

細胞内で酸素を利用したエネルギー産生の過程などで生じる、反応性の高い酸素種の総称。細胞内のシグナル伝達に関与するが、過剰に産生されるとタンパク質や脂質、DNA を損傷する。

注3) ネクロプトーシス (炎症性細胞死)

RIPK3 キナーゼというタンパク質によって制御されるプログラム細胞死 (不要な細胞の計画的な自殺) の一種。細胞内容物が周囲に放出されることにより強い炎症反応を引き起こす。静かに処理される細胞死 (アポトーシス) とは異なり、組織障害や炎症の増幅に関与する。

研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業 (科研費) (23K24136、25K22548、22H02536、23K23801)、日本医療研究開発機構 (AMED) (JP24fk0108691、JP22fk0108638、JP23wm0325062、JP22gm1610008、JP23gm11110006)、科学技術振興機構 (JST) (FOREST : JPMJFR204M、SPRING : JPMJS2124、COI-NEXT : JPMJPF2017)、ならびに塩野義感染症研究振興財団および武田科学振興財団の支援により実施されました。

掲載論文

【題名】 Mitochondrial vulnerability underlies myocarditis from COVID-19 mRNA vaccine.

(ミトコンドリアの脆弱性が引き起こす COVID-19 mRNA ワクチン後の心筋炎)

【著者名】 G. Mori, M. Yamamoto, K. Ishikawa, H. Tamashiro, H. Suzuki, S. Mizuno, K. Nakada, and

A. Kawaguchi

【掲載誌】 *Nature Communications*

【掲載日】 2026年4月1日

【DOI】 10.1038/s41467-026-71295-1

問合わせ先

【研究に関すること】

川口 敦史 (かわぐち あつし)

筑波大学 医学医療系 教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003245>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp