

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

新型コロナウイルスワクチン 1 回接種後の中和抗体価経時的变化に関する研究

研究分担者	鈴木 忠樹	国立感染症研究所
研究協力者	菅野 隆行	国立感染症研究所
研究協力者	飛梅 実	国立感染症研究所
研究協力者	徳永 研三	国立感染症研究所
研究協力者	齊藤 慎二	国立感染症研究所
研究協力者	新城 雄士	国立感染症研究所
研究協力者	宮本 翔	国立感染症研究所
研究協力者	相内 章	国立感染症研究所

研究要旨

現在日本で使用されている新型コロナワクチンは、標準的な用法が 2 回接種となっているが、1 回目の接種後においても一定の効果が報告されていることから、医療法人相生会ピーエスクリニックが主管となり健康成人を対象として 2 回の接種が必要なファイザー社製ワクチンの 1 回接種後の免疫原性及び抗体持続を評価する前向き介入のない観察研究を実施している。本分担課題では、研究対象者から 1 回目の接種前と接種後、経時的に血清を採取し、血清中和抗体価の推移を評価した。さらに、観察期間中に対象者が 2 回目のワクチンを接種した場合は、2 回目接種の接種情報を取得し、2 回目接種後の血清中和抗体価の推移を評価した。

本研究には 85 名の研究対象者が登録され、うち 1 名が 12 週までの採血が完了した後に対象者から除外された。1 名（1.2%）が 1 回目接種後 7 週までに、17 名（20.0%）が 1 回目接種後 12 週までに、57 名（67.9%）が 1 回目接種後 16 週までに、64 名（76.2%）が 1 回目接種後 20 週までに、82 名（97.6%）が 1 回目接種後 24 週までに 2 回目接種を実施しており、24 週までの期間において 2 名が 2 回目未接種であった。

血清中和抗体は、1 回目接種 3 週後に 70.6% の研究対象者で抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出されたが、7 週後において中和抗体陽性者は 50.6% に減少した。その後、2 回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者も増加していき、12 週後においては 61.2% の対象者が中和抗体陽性となり、16 週後では 70.2%、20 週後では 78.6%、24 週後では 96.4% の研究対象者に抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出された。中和抗体価の幾何平均は、1 回目接種 3 週後から 12 週後までは大きな変動がなかったが、過半数の者が 2 回目のワクチンを接種した 16 週後に急増し、24 週後にも維持された。2 回目接種時期毎に層別化を行い、中和抗体価の経時的变化を評価したところ、いずれの時期に接種した群においても 2 回目接種後に速やかな中和抗体価の上昇が見られ、24 週の時点で 2 回目接種済みの 98.8% の対象者において抗体価 5 倍以上の中和抗体が検出された。

以上の結果から、ファイザー社製新型コロナワクチンの 1 回接種では、十分な血清中和抗体は誘導されないことが明らかとなった。一方で、2 回目までの接種間隔を 6 ヶ月程度まで延長したとしても、2 回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても 2 回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。

A. 研究目的

本邦において薬事承認された新型コロナワクチンは、用法・用量について 2 回の接種が規定されて

いるが、1 回目の接種後においても一定の効果が報告されていることなどを踏まえ、本邦においても、2 回の接種が必要なワクチンの 1 回接種後の免疫原

性及び抗体持続に関する研究を実施する必要性がある。そこで、本研究では、1回目ワクチン接種後に経時的に採血を行い、抗体価の推移を評価することを目的とする。さらに、研究対象者が望むタイミングで2回目接種を実施し、2回目接種後の抗体価の推移についても評価する。本年度は、接種24週後までの抗体価の推移を評価した。本分担研究においては、ピーエスクリニックで採取された血清を国立感染症研究所に送付し中和試験を実施した。

B. 研究方法

本研究のデザインは医療法人相生会 ピーエスクリニックが主管となる前向き介入のない観察研究とした。研究対象者は約100人の医療法人相生会ピーエスクリニックの健康な職員（成人）とした。研究対象者はファイザー社製 mRNA プラットフォームの新型コロナウイルスワクチン「コミナティ筋注」を接種前と接種3週後、7週後、12週後、16週後、20週後、24週後、8カ月後、10カ月後、12カ月後に血清を採取した。さらに、観察期間中に対象者が2回目のワクチンを接種した場合は、2回目接種の接種情報を取得し、さらに引き続き検体採取を実施した。2回目接種後の血清抗体価を測定し、抗体価の推移についても合わせて評価した。採取した血液を用いて、SARS-CoV-2 S 結合抗体（S 抗体）及び SARS-CoV-2 N 結合抗体（N 抗体）を測定した。SARS-CoV-2 S 結合抗体及び SARS-CoV-2 N 結合抗体はロシュ・ダイアグノスティックス社 Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 および Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S（メーカーの規定したカットオフを使用（抗 N 抗体でカットオフインデックス（COI） ≥ 1.0 ；高 S 抗体で ≥ 0.8 U/mL）を用いた。さらに、SARS-CoV-2 中和試験により中和抗体価を測定した。中和試験は100 TCID₅₀の SARS-CoV-2（感染研分離株：Japan/TY/WK-521/202, PANGO 系統 A）を5倍希釈から2段階希釈系列の血清と37°Cで1時間反応させた後に VeroE6/TMPRSS2 細胞に接種し培養した。培養5日後に、細胞変性効果の有無により血清中和活性を評価し、中和活性が見られる最大の血清希釈倍率の逆数を中和抗体価とした。中和抗体が検出されなかった血清の中和抗体価は最小希釈率の5の半値2.5を代入した。全ての中和試験は国立感染症研究所 BSL3 実験室にて実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、主管となるピーエスクリニックの倫理審査委員会および国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」にて、審査承認後に研究を実施した。本臨床研究開始に先立ち、予め倫理審査委員会の承認が得られた説明文書及び同意文書を用いて、研究責任医師等が説明を行い、研究対象者が内容を十分理解したことを確認した後に、本臨床研究への参加について研究対象者の自由意思による同意を文書により得た。同意文書には、研究対象者及び説明を行った研究責任医師等が署名又は記名押印及び日付を記入し、医療法人相生会ピーエスクリニックで原本を保存し、写しを研究対象者に交付した。2回目のワクチン接種のタイミングは各研究対象者自身が決定した。

C. 研究結果

本研究には85名の研究対象者が登録され、うち1名が本人の希望により12週までの採血が完了した後に研究対象者から除外された。1名（1.2%）が1回目接種後7週までに、17名（20.0%）が1回目接種後12週までに、57名（67.9%）が1回目接種後16週までに、64名（76.2%）が1回目接種後20週までに、82名（97.6%）が1回目接種後24週までに2回目接種を実施しており、24週までの期間において2名が2回目未接種であった。N 抗体の測定結果から SARS-CoV-2 感染が確認された者が4名いた。4名中1名は研究参加時に既に N 抗体陽性であり、既感染者と考えられた。他の3名は研究期間中に感染したと考えられた（図1A）。S 抗体は1回目接種3週後に急速に増加し、85名中84名（98.8%）の対象者でメーカーが指定するカットオフ値以上の S 抗体を認め、7週においては85名全て（100%）の対象者においてカットオフ値以上の S 抗体が検出され、12週以降も全ての対象者において S 抗体が検出された。S 抗体の幾何平均は3週後から7週後にかけて変動は見られなかったが、その後、2回目の接種者が増加するに従って、S 抗体価の幾何平均は増加していった（図1B）。

中和抗体については、これまでに592検体中579検体で中和試験が完了しており、1回目接種16週後までの検体については、全ての検体について中和抗体価が得られた。1回目接種20週後、24週後の検体については、それぞれ9検体と4検体において5倍以上の中和抗体が確認されたが、中和抗体

価が未確定の状態である。1回目接種3週後に85名中60名(70.6%; 95%信頼区間 60.2%~79.3%)の研究対象者で抗体価5倍以上の中和抗体が検出されたが、7週後において中和抗体陽性者数は85名中43名(50.6%; 95%信頼区間 40.2%~61.0%)に減少した。1回目接種3週後の中和抗体価の幾何平均は5.5(95%信頼区間 4.7~6.5)、1回目接種7週後の中和抗体価の幾何平均は4.2(95%信頼区間 3.6~4.8)であった。その後、2回目接種者が増えるに従い中和抗体陽性者数も増加していき、12週後においては85名中52名(61.2%; 95%信頼区間 50.5%~70.8%)の対象者が中和抗体陽性となり、16週後では84名中59名(70.2%; 95%信頼区間 59.7%~79.0%)、20週後では84名中66名(78.6%; 95%信頼区間 68.6%~86.1%)、24週後では84名中81名(96.4%; 95%信頼区間 89.6%~99.2%)の研究対象者では抗体価5倍以上の中和抗体が検出された。24週の時点で中和抗体が検出されなかった3名のうち2名は2回目未接種であった。また、全ての対象者においていずれかの時点で抗体価5倍以上の中和抗体が検出されており、観察期間中に一度も中和抗体が検出されなかった者はいなかった。中和抗体価の幾何平均は、1回目接種3週後から12週後までは大きな変動がなかったが、過半数の者が2回目のワクチンを接種した16週後に急増し、24週後にも維持された(図1C)。S抗体と中和抗体価との関係性を評価したところ、両者の間に正の相関が認められた(Spearman $r = 0.9102$; 95%信頼区間 0.8946~0.9235、図2)。

次に、2回目接種時期毎に層別化を行い、中和抗体価の経時変化を解析したところ、いずれの時期に接種した群においても1回目接種後の中和抗体価の幾何平均は5倍前後であったが、2回目接種後に速やかな中和抗体価の上昇が見られ、24週の時点で2回目接種済みの83名中82名(98.8%; 95%信頼区間 92.8%~100%)において抗体価5倍以上の中和抗体が検出された(図3)。2回目未接種の2名については、7週以降の中和抗体価の上昇は見られず16週以降は中和抗体が検出されなかった。

D. 考察

本研究では、標準的な用法として3週間隔で2回接種することが標準的な用法であるファイザー社製新型コロナウイルスの1回目接種後の経時的な血清抗体の推移を評価することを目的としており、本

分担当は、血清中和抗体価の測定を実施している。今年度は1回目接種24週後まで観察を行っており、この期間において97.6%の研究対象者が、各自が希望する時期に2回目のワクチン接種を実施した。研究対象者の98.8%および100%において、1回ワクチン接種3週後および7週後に速やかなS抗体の上昇がみられた。一方、中和抗体は対象者の70.6%で接種3週後に検出されたものの、接種7週後には中和抗体が検出された対象者は50.6%に減少しており、中和抗体価の幾何平均も減少傾向であった。対象者を2回目接種時期毎に層別化し、中和抗体価の推移を評価すると、中和抗体価は1回接種のみでは低く保たれており、接種時期に関係なく2回目接種後に中和抗体価の上昇を認めた。また、ファイザー社製新型コロナウイルスワクチンを3週間隔で2回接種した医療従事者において、同じ方法で測定された血清中和抗体価は、2回接種2週後では幾何平均94.2、2回接種14週後では幾何平均26.6、2回目接種35週では幾何平均10.8と報告されており(Seki et al, doi.org/10.1101/2022.01.20.22269587)、1回接種3週以降の血清中和抗体価はいずれの時点においても2回目接種後よりも低いと考えられた。以上から、ファイザー社製新型コロナウイルスワクチンの接種においては、細胞変性効果を指標とする中和試験で検出可能レベルの血清中和抗体は1回接種のみでは十分に誘導されないことが示唆された。また、接種間隔を6ヶ月程度に延長したとしても、2回目接種後は速やかに中和抗体価の上昇が観察されており、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても2回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないことが示唆された。今後、さらに観察を継続していく予定であり、2回目接種時期による中和抗体価の誘導能の違いについて評価することが期待される。本分担当研究では、研究対象者の特性情報について入手しておらず、研究対象者の特性による抗体応答の解析は実施していない。抗体応答は年齢、性別により影響を受けることが知られており、2回目接種時期による抗体応答の比較のためには、それらの情報による調整が不可欠である。また、本研究で用いた中和試験はS抗体と強い正の相関を示すが、S抗体測定法よりも感度が低いと考えられ、本研究で測定した中和抗体価が5倍未満であっても血清中和抗体が全く存在しないわけではないと考えられる。

E. 結論

ファイザー社製新型コロナウイルスワクチンの接種では、2回目接種をしない限り十分な血清中和抗体は誘導されないことが明らかとなった。一方で、接種間隔を6ヶ月程度まで延長したとしても、2回目接種後は速やかに血清中和抗体価が上昇することが明らかとなり、標準的な用法よりも長い接種間隔であっても2回目接種後の中和抗体誘導が阻害されることはないと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- 1) Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, Maemura T, Kiso M, Scheaffer SM, Darling TL, Joshi A, Loeber S, Singh G, Foster SL, Ying B, Case JB, Chong Z, Whitener B, Moliva J, Floyd K, Ujie M, Nakajima N, Ito M, Wright R, Uraki R, Warang P, Gagne M, Li R, Sakai-Tagawa Y, Liu Y, Larson D, Osorio JE, Hernandez-Ortiz JP, Henry AR, Ciouderis K, Florek KR, Patel M, Odle A, Wong LR, Bateman AC, Wang Z, Edara VV, Chong Z, Franks J, Jeevan T, Fabrizio T, DeBeauchamp J, Kercher L, Seiler P, Gonzalez-Reiche AS, Sordillo EM, Chang LA, van Bakel H, Simon V; Consortium Mount Sinai Pathogen Surveillance (PSP) study group, Douek DC, Sullivan NJ, Thackray LB, Ueki H, Yamayoshi S, Imai M, Perlman S, Webby RJ, Seder RA, Suthar MS, García-Sastre A, Schotsaert M, Suzuki T, Boon ACM, Diamond MS, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. *Nature*. 2022 Jan 21. doi: 10.1038/s41586-022-04441-6. Epub ahead of print. PMID: 35062015.
- 2) Fujigaki H, Yamamoto Y, Koseki T, Banno S, Ando T, Ito H, Fujita T, Naruse H, Hata T, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Murakami T, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Kondo M, Iwata M, Saito K. Antibody Responses to BNT162b2 Vaccination in Japan: Monitoring Vaccine Efficacy by Measuring IgG Antibodies against the Receptor-Binding Domain of SARS-CoV-2. *Microbiol Spectr*. 2022 Jan 19;10(1):e0118121. doi: 10.1128/spectrum.01181-21. Epub ahead of print. PMID: 35044205; PMCID: PMC8768797.
- 3) Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Sekizuka T, Sano K, Ainai A, Hemmi T, Kataoka M, Kuroda M, Hasegawa H, Suzuki T, Nagata N. A lethal mouse model for evaluating vaccine-associated enhanced respiratory disease during SARS-CoV-2 infection. *Sci Adv*. 2022 Jan 7;8(1):eabh3827. doi: 10.1126/sciadv.abh3827. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34995117; PMCID: PMC8741184.
- 4) Maruki T, Iwamoto N, Kanda K, Okumura N, Yamada G, Ishikane M, Ujiie M, Saito M, Fujimoto T, Kageyama T, Saito T, Saito S, Suzuki T, Ohmagari N. Two cases of breakthrough SARS-CoV-2 infections caused by the Omicron variant (B.1.1.529 lineage) in international travelers to Japan. *Clin Infect Dis*. 2022 Jan 3:ciab1072. doi: 10.1093/cid/ciab1072. Epub ahead of print. PMID: 34979547; PMCID: PMC8755371.
- 5) Halfmann PJ, Nakajima N, Sato Y, Takahashi K, Accola M, Chiba S, Fan S, Neumann G, Rehauer W, Suzuki T, Kawaoka Y. SARS-CoV-2 Interference of Influenza Virus Replication in Syrian Hamsters. *J Infect Dis*. 2022 Jan 18;225(2):282-286. doi: 10.1093/infdis/jiab587. PMID: 34875072; PMCID: PMC8689717.
- 6) Takamatsu Y, Imai M, Maeda K, Nakajima N, Higashi-Kuwata N, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Maemura T, Takeda Y, Omata K, Suzuki T, Kawaoka Y, Mitsuya H. Highly Neutralizing COVID-19 Convalescent Plasmas Potently Block SARS-CoV-2 Replication and Pneumonia

- in Syrian Hamsters. *J Virol.* 2021 Nov 24;JV10155121. doi: 10.1128/JVI.01551-21. Epub ahead of print. PMID: 34818068.
- 7) Onodera T, Kita S, Adachi Y, Moriyama S, Sato A, Nomura T, Sakakibara S, Inoue T, Tadokoro T, Anraku Y, Yumoto K, Tian C, Fukuhara H, Sasaki M, Orba Y, Shiwa N, Iwata N, Nagata N, Suzuki T, Sasaki J, Sekizuka T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Satofuka H, Kazuki Y, Oshimura M, Kurosaki T, Kuroda M, Matsuura Y, Suzuki T, Sawa H, Hashiguchi T, Maenaka K, Takahashi Y. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. *Immunity.* 2021 Oct 12;54(10):2385-2398. e10. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.025. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34508662; PMCID: PMC8382582.
 - 8) Iida S, Arashiro T, Suzuki T. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective. *JMA J.* 2021 Jul 15;4(3):179-186. doi: 10.31662/jmaj.2021-0041. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34414310; PMCID: PMC8355722.
 - 9) Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Sekizuka T, Kuroda M, Izutani Y, Morimoto S, Maruyama J, Koie M, Kitamura T, Ishikura H. SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: a postmortem biopsy case. *Int J Infect Dis.* 2021 Oct;111:43-46. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.015. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384897; PMCID: PMC8351278.
 - 10) Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8⁺ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog.* 2021 Jul 19;17(7):e1009668. doi: 10.1371/journal.ppat.1009668. PMID: 34280241; PMCID: PMC8321216.
 - 11) Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N. On-admission SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19. *PLoS One.* 2021 Jul 13;16(7):e0254640. doi: 10.1371/journal.pone.0254640. PMID: 34255796; PMCID: PMC8277033.
 - 12) Moriyama S, Adachi Y, Sato T, Tonouchi K, Sun L, Fukushi S, Yamada S, Kinoshita H, Nojima K, Kanno T, Tobiume M, Ishijima K, Kuroda Y, Park ES, Onodera T, Matsumura T, Takano T, Terahara K, Isogawa M, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Shinkai M, Tachikawa N, Nakamura S, Okai T, Okuma K, Matano T, Fujimoto T, Maeda K, Ohnishi M, Wakita T, Suzuki T, Takahashi Y. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity.* 2021 Aug 10;54(8):1841-1852. e4. doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.015. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34246326; PMCID: PMC8249673.
 - 13) Imai M, Halfmann PJ, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Watanabe T, Nakajima N, Ito M, Kuroda M, Kiso M, Maemura T, Takahashi K, Loeber S, Hatta M, Koga M, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Fujita K, Ochi J, Mitamura K, Kato H, Nakajima H, Yagi K, Hattori SI, Maeda K, Suzuki T, Miyazato Y, Valdez R, Gherasim C, Furusawa Y, Okuda M, Ujie M, Lopes TJS, Yasuhara A, Ueki H, Sakai-Tagawa Y, Einfeld AJ, Baczenas JJ, Baker DA,

- O'Connor SL, O'Connor DH, Fukushi S, Fujimoto T, Kuroda Y, Gordon A, Maeda K, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Mitsuya H, Suzuki T, Kawaoka Y. Characterization of a new SARS-CoV-2 variant that emerged in Brazil. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jul 6;118(27):e2106535118. doi: 10.1073/pnas.2106535118. PMID: 34140350; PMCID: PMC8271735.
- 14) Tsukada A, Suzuki M, Kishino Y, Misumi K, Igari T, Nakajima N, Sato Y, Suzuki T, Katsuno T, Kusaba Y, Tsujimoto Y, Sakamoto K, Hashimoto M, Terada J, Takasaki J, Izumi S, Hojo M, Sugiyama H. A Kidney Transplant Patient Who Died of COVID-19-associated Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intern Med*. 2021 Jul 15;60(14):2297-2300. doi: 10.2169/internalmedicine.7089-21. Epub 2021 May 29. PMID: 34053986; PMCID: PMC8355385.
- 15) Yamaoka Y, Miyakawa K, Jeremiah SS, Funabashi R, Okudela K, Kikuchi S, Katada J, Wada A, Takei T, Nishi M, Shimizu K, Ozawa H, Usuku S, Kawakami C, Tanaka N, Morita T, Hayashi H, Mitsui H, Suzuki K, Aizawa D, Yoshimura Y, Miyazaki T, Yamazaki E, Suzuki T, Kimura H, Shimizu H, Okabe N, Hasegawa H, Ryo A. Highly specific monoclonal antibodies and epitope identification against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein for antigen detection tests. *Cell Rep Med*. 2021 Jun 15;2(6):100311. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100311. Epub 2021 May 16. PMID:34027498; PMCID: PMC8126173.
- 16) Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, Saso W, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Iwami S, Takahashi Y, Suzuki T, Muramatsu M, Takeda M, Wakita T, Watashi K. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro. *Front Microbiol*. 2021 Apr 30;12:651403. doi:10.3389/fmicb.2021.651403. PMID: 33995308; PMCID: PMC8119653.
- 17) Fujigaki H, Inaba M, Osawa M, Moriyama S, Takahashi Y, Suzuki T, Yamase K, Yoshida Y, Yagura Y, Oyamada T, Takemura M, Doi Y, Saito K. Comparative Analysis of Antigen-Specific Anti-SARS-CoV-2 Antibody Isotypes in COVID-19 Patients. *J Immunol*. 2021 May 15;206(10):2393-2401. doi: 10.4049/jimmunol.2001369. Epub 2021 May 3. PMID: 33941657.
- 18) Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, Shirai T, Kanaya S, Ito Y, Kim KS, Nomura T, Suzuki T, Nishioka K, Ando S, Ejima K, Koizumi Y, Tanaka T, Aoki S, Kuramochi K, Suzuki T, Hashiguchi T, Maenaka K, Matano T, Muramatsu M, Saijo M, Aihara K, Iwami S, Takeda M, McKeating JA, Wakita T. Potential anti-COVID-19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment. *iScience*. 2021 Apr 23;24(4):102367. doi:10.1016/j.isci.2021.102367. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33817567; PMCID: PMC7997640.
- 19) Anzurez A, Naka I, Miki S, Nakayama-Hosoya K, Isshiki M, Watanabe Y, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Matsumura T, Takano T, Onodera T, Adachi Y, Moriyama S, Terahara K, Tachikawa N, Yoshimura Y, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Miyazaki K, Koga M, Ikeuchi K, Nagai H, Saito M, Adachi E, Yotsuyanagi H, Kutsuna S, Kawashima A, Miyazato Y, Kinoshita N, Kouno C, Tanaka K, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA*. 2021 Jul;98(1):37-42. doi: 10.1111/tan.14256. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33734601; PMCID: PMC8251239.
- 20) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M,

Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021 Jul;5 (2):272-277. doi:10.1080/24725625.2021.1899763. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33719867.

- 21) Kimura M, Egawa K, Ozawa T, Kishi H, Shimojima M, Taniguchi S, Fukushi S, Fujii H, Yamada H, Tan L, Sano K, Katano H, Suzuki T, Morikawa S, Saijo M, Tani H. Characterization of pseudotyped vesicular stomatitis virus bearing the heartland virus envelope glycoprotein. *Virology.* 2021 Apr;556:124-132. doi:10.1016/j.virol.2020.10.006. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33561699.
- 22) Ogawa T, Uemura T, Matsuda W, Sato M, Ishizuka K, Fukaya T, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N, Katano H, Suzuki T, Hosaka S. SARS-CoV-2 Leakage From the Gas Outlet Port During Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *ASAIO J.* 2021 May 1;67(5):511-516. doi: 10.1097/MAT.0000000000001402. PMID: 33492852; PMCID: PMC8078016.

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

図1 各採血時点における血清中のN抗体 (A)、S抗体 (B)、中和抗体価 (C)。各プロットの赤線は幾何平均と95%信頼区間を示す。

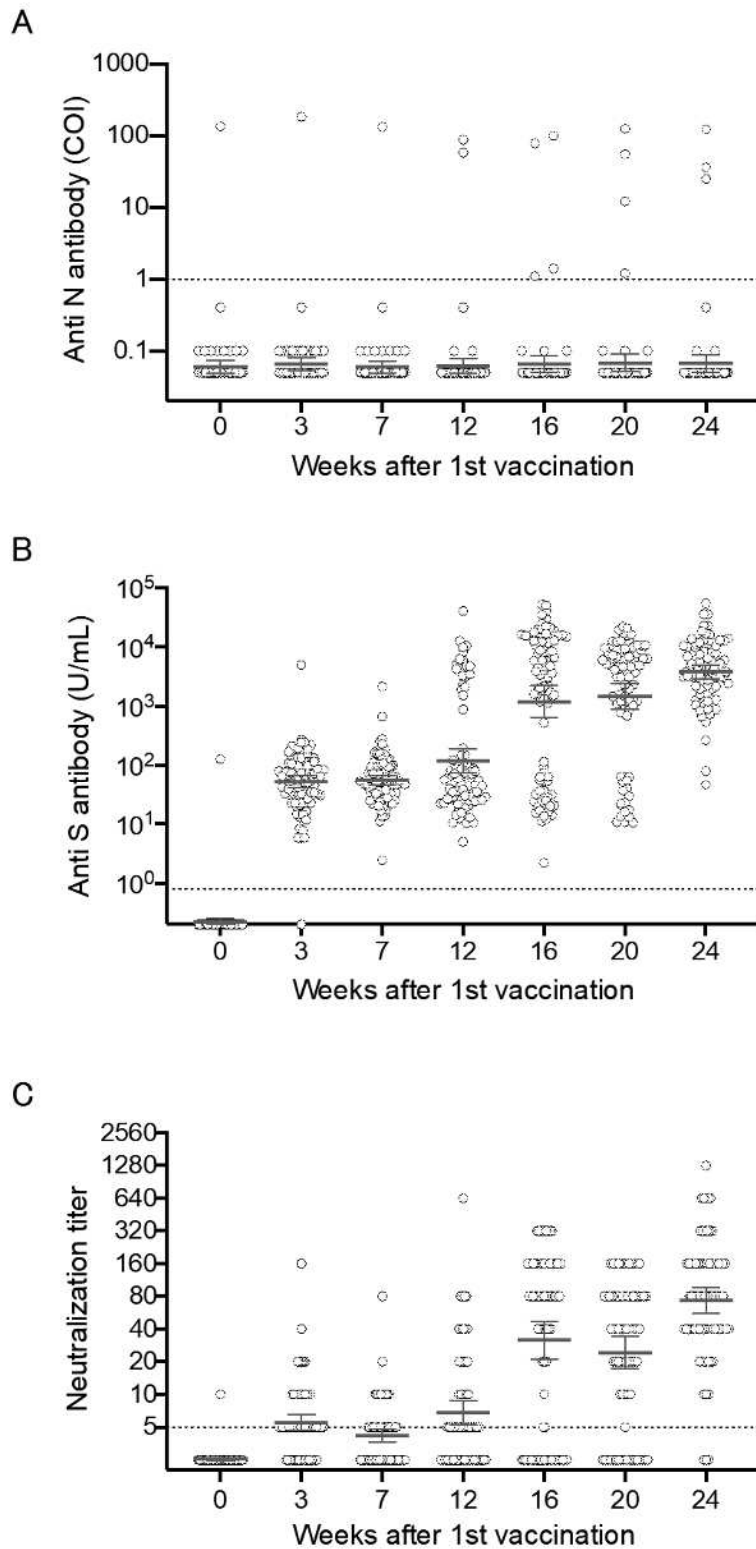


図2 血清S抗体と中和抗体価の関係性。中和抗体価が得られた全ての検体について、S抗体との相関を評価した。

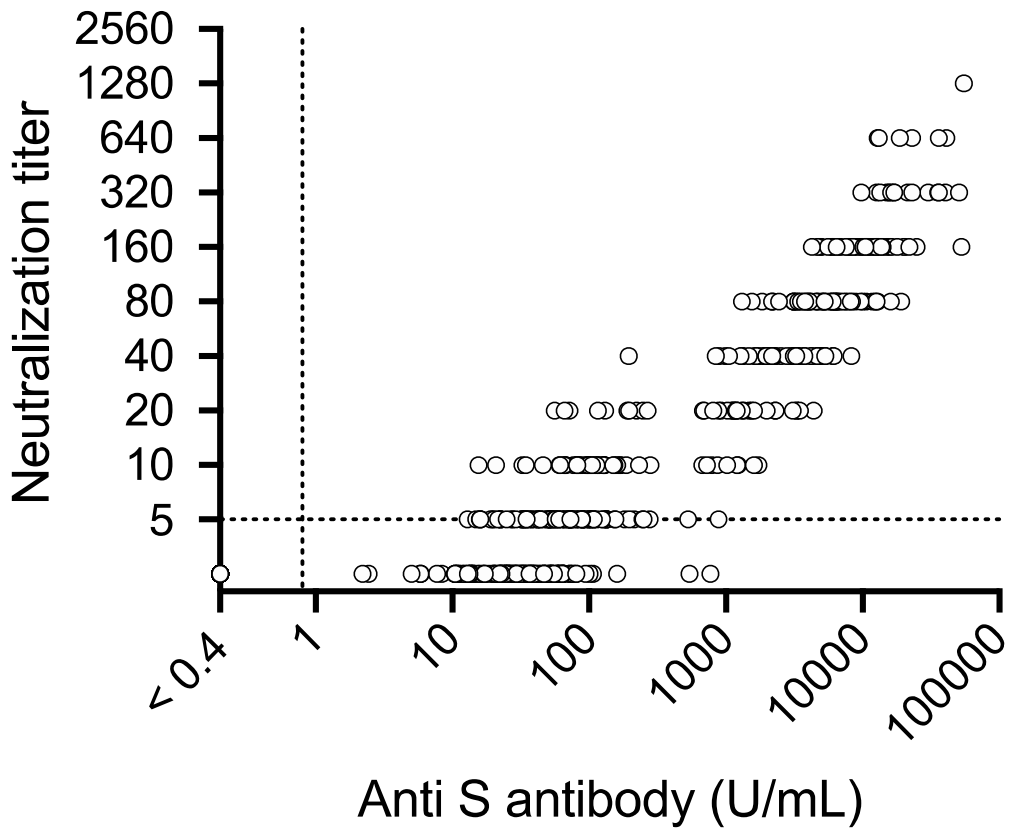


図3 2回目接種時期の違いによる中和抗体価の経時的変化。プロット上の各ラインは各群の中和抗体価の幾何平均の推移を示す。20週後と24週後の検体は中和抗体価未検の検体を除いた暫定的な評価。

