

COVID-19 回復者血漿治療の有効性・安全性に関する基礎的、臨床的検討

研究代表者 森岡 慎一郎

国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室医長

研究要旨：

回復者血漿療法は COVID-19 の治療として有効性・安全性の検証が海外でも進められている。我々は、日本国内で初めて回復者血漿療法を行う体制を確立した。2021年11月5日までに国立国際医療研究センター、東京医療センター、名古屋大学医学部附属病院、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、りんくう総合医療センターにおいて、1546名の患者にスクリーニング検査を実施し、283名の患者から血漿採取を行った。日本赤十字社での血漿採取分と合わせ合計で 226,088mL の血漿が採取され、免疫グロブリン製剤を製造するために日本赤十字社を経由して日本製薬へ送付した。国内で回復者血漿を採取できる体制を構築したが、このことは本邦の新興感染症への備えとして重要である。COVID-19 回復者の中和抗体の動態についての解析、動物モデルでの有効性検証も行った。

A.研究の目的

回復者血漿とは、特定の感染症から回復した人の血漿を指す。血漿とは、血液の中から赤血球・白血球・血小板などの血球成分を取り除いたものであり、この血漿の中にはウイルスなどの病原体を不活化する様々な抗体が含まれる。回復者血漿と一般的な血漿との最大の違いは、回復者血漿は特定の感染症（例えば新型コロナウイルス感染症、以下 COVID-19 から回復したドナー（献血者）から得られることである。感染症から回復した人は、その感染症に対する抗体を有しているため、回復者から血漿を提供してもらい、これを新たに罹患した感染者に投与することで治療に役立てることができる。

回復者血漿療法は古典的にはスペイン風邪の患者に対する治療としても行われており、当時の投与例を解析したところ有効性が示された、とする報告（Ann Intern Med. 2006 Oct 17;145(8):599-609.）がある。また 40 年以上前には南米出血熱の一つであるアルゼンチン出血熱の症例を対象としたランダム化比較試験(Lancet.1979 Dec 8;2(8154):1216-7.)が行われており、致死率を下げたと報告されている。

近年では、H5N1 鳥インフルエンザ(N Engl J Med .2007 Oct 4;357(14):1450-1.)、エボラ出血熱(N Engl J Med . 2016 Jan 7;374(1):33-42.)などの重症感染症や、COVID-19 と同じコロナウイルスによる感染症である SARS（重症急性呼吸器症候群）(Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2005 Jan;24(1):44-6.) や MERS（中東呼吸器症候群）(Springerplus . 2015 Nov 19;4:709.)などにも回復者血漿療法は行われてきた。

このように回復者血漿による治療は、いわば感染症に対する古典的な治療法の一つと言えるが、まだ COVID-19 に対して特効薬と呼べるものがない現状

において回復者血漿が治療薬としての有効性が確認できれば、2021年1月時点で 9000 万人が感染し 200 万人が死亡している COVID-19 の診療に与える影響は非常に大きい。

回復者血漿療法と同じ作用機序であり COVID-19 回復者の血漿から IgG を抽出・精製した高度免疫グロブリン製剤についても COVID-19 に対する治療効果が期待されており、現在多国間医師主導治験が進行中であるが、効果が証明された場合も高度免疫グロブリン製剤は希少であり日本国内で使用できる量は限られる見込みである。また、同じく抗体治療薬であるモノクローナル抗体製剤も、発症から時間の経っていない軽症例では重症化を抑制する効果が示されているが(Chen P, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 28;NEJMoa2029849)、日本国内で使用できる見込みについては立っていない。このことから、日本国内で回復者血漿療法を行う体制を確立することは非常に重要である。

B.研究方法

1.COVID19 治療法としての回復者血漿の臨床的検討

COVID-19 回復者血漿を用いた治療は特定臨床研究として国立国際医療研究センターにおいて「臨床チーム」が実施する。

本治療では個々の提供血漿の質的特性と臨床的有効性を明確にするために、複数の供給血漿を混合して 1つのプール血漿にはせず個別のロットとして使用する。この手法ではプールするなどして同一品質のものを多量に作らず、血漿間の個体差が生じるものの、個々のロットとレシピエントの治療の転機を紐付けることができることから、至適供給者の要件

を見極めることが可能となる（性別、年齢、臨床経過、抗 COVID-19 中和抗体価の至適力価、血漿療法の安全性の評価など。）

第 1 段階として、国立国際医療研究センター単施設で安全性および実現可能性の検証を行う。将来的に回復者血漿の治療を COVID-19 に対する標準治療として実施できること、および今後新たな感染症が出現した場合に備えて速やかに回復者血漿治療が実施できることを見据えて体制を整備する。

血漿療法のプロトコル

スクリーニング：同意の取れた血漿供給候補者からスクリーニング用として 40ml 採血。

① 抗 COVID-19 中和抗体価、感染症の確認は日本赤十字社に依頼。

② 血漿の採取：スクリーニングの結果、適格と判断した供給者から、血液成分分離装置を用いて、血漿分離を実施する（200-400ml）。抗体価と感染症の再確認を行い、血漿療法の実施まで凍結保存する。

③ 血漿療法の実施：プロトコルに定めた受給者要件を満たし、かつ同意の取れた COVID-19 患者に対して回復者血漿を輸注する。

2.回復者血漿中の抗 SARS-CoV-2 抗体の解析

回復期血漿を用いた活性評価と基礎的解析を行う。

① 入院加療後の COVID-19 患者の血中中和活性についての詳細・経時的な解析を行う。

② ウイルスと被感染性有する細胞株（VERO 細胞）を用いた *in vitro* 感染系を用いて、回復期血清の抗ウイルス活性（中和活性）を評価する。

③ どのような患者に高い中和活性が見られるか、更に活性が高い時期などについても検討する。

3.小動物モデルを用いた血漿療法の有効性と安全性の検証

血漿療法と並行して、感染モデルを用いた血漿療法の有効性の確認と、将来のワクチン開発にむけた中和抗体標的エピトープの有効性の評価を開始する。

① ハムスターを用いた SARS-CoV-2 感染モデルを用いて、回復者患者血漿の *in vivo* における有効性の検証を行う。あらかじめ SARS-CoV-2 に感染したハムスター（静注または腹腔内投与）に *in vitro* の解析で高い中和抗体価が確認された患者血漿あるいは精製 Ig G を腹腔内に投与する。

② 有効性の評価には感染動物の体重変化など臨床症状の観察に加えて、有効性の評価には感染動物の体重変化など臨床症状の観察に加えて、肺におけるウイルス量を測定した。さらに、コンピュータ断層撮影法（CT）を用いて、感染動物の肺を 2 週間観察した。

4.回復者からの安全な血漿採取法の検討

① COVID-19 回復者血漿の供血者の選択：抗 COVID-19 中和抗体価や日本赤十字社の献血時と同

様の種々感染症のスクリーニングを行い、その結果、本研究に適格と判断された供給者から、血液成分分離装置を用いて、血漿分離を実施する（体重に応じて 200-400ml を採取する）。これらの採取血漿を用いて、中和抗体価と感染症の有無を再評価し、血漿療法の実施まで凍結保存する。

② 血漿分離の方法と安全性評価：上記の回復者を対象に、血液成分分離装置を用いて血漿を採取する。血漿採取時には、体外循環を行うため、経時的に血圧や脈拍、血中酸素飽和濃度などの循環動態をモニターし、有害事象の有無を含めた安全性の評価を行う。

③ 凍結保存血漿の品質および安全性の評価：有効性の指標となる可能性のある中和抗体価と活性についても凍結前後で解析し、保存期間などの因子が影響するか評価を行う。

5.創薬基盤としての血漿療法の可能性の探索

血漿療法の実績、*in vivo*（動物実験）そして *in vitro* の中和活性等の解析を統合して、他機関でも実施できるような標準プロトコルを作成して公開をする。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）を遵守し、機関の倫理委員会の承認を得て実施する。データは研究を担当するスタッフのみがアクセス可能とし、内容が第三者の目に触れないように、また、データが漏洩しないように、作業方法、作業場所、データ保管方法等を厳重に管理する。データの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報結果の解釈に影響することを避けるため、匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。説明と同意は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書を用いて説明し、説明した内容を研究対象者が理解していることを確認した上で、自由意志によるインフォームド・コンセントを文書で取得する。その際、本研究に参加するかどうかは被験者の自由意志に基づいて決定して良いこと、研究に参加しなくても上記文書で研究参加者に与えられると説明されている利益を受けられなくなる以外に不利益を受けないこと、一旦研究参加に同意した後でも特段の不利益を受けることなくいつでも同意を撤回できること、ただし、同意撤回以前に学会、論文等で発表した結果は取り消さないことを十分に説明する。なお、同意の原本は研究者が保管し、写しを研究対象者に手渡す。

C.研究結果

1.COVID19 治療法としての回復者血漿の臨床的検討

我々は日本国内で初めて回復者血漿療法を行う体制

を確立した。2021年11月5日時点での各医療機関でのスクリーニング検査実施のべ患者数と血漿採取を行ったのべ患者数は、それぞれ国立国際医療研究センターで1300名、261名、東京医療センターで0名、0名、名古屋大学医学部附属病院で40名、6名、大阪市立大学医学部附属病院で88名、5名、大阪市立総合医療センターで56名、4名、りんくう総合医療センターで62名、7名であった。6医療機関での合計血漿採取量は、80,150mLであった。また、2021年9月2日からは5医療機関より日本赤十字社へ患者を案内のうえ、日本赤十字社が指定した場所において血漿採取を行い、2021年11月26日まで血漿採取を継続した。日本赤十字社で145,938mLの血漿が採取され、合計で226,088mLの血漿が採取された。採取した血漿については、免疫グロブリン製剤を製造するために日本赤十字社を経由して日本製薬へ送付した。また、11名のCOVID-19患者に血漿投与を行い、血漿採取体制の構築と安全性の検証を行った。COVID-19回復者のスパイク蛋白抗体価については、重症度が高いほどスパイク蛋白抗体価が高くなる一方で重症度にかかわらず低下傾向となること(Kutsuna S, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696.)や、経過中の最高CRP値、男性であること、糖尿病の基礎疾患があることが高い抗体価となることを示した(Kutsuna S, et al. Journal of Infection and Chemotherapy 2022;28:206-210)。さらには、実際に日本人のCOVID-19回復者から採取した血漿も11名のCOVID-19患者に投与を行い、問題となる有害事象はなく安全に投与できることが分かった。

2. 回復者血漿中の抗SARS-CoV-2抗体の解析

本研究ではCOVID-19回復者血漿を投与する臨床試験で有効な結果が得られることを最終目的とした研究を進めた。投与血漿中に含まれるSARS-CoV-2に対する中和抗体の量やその活性を詳細に評価する系を樹立、さらにCOVID-19からの回復の過程においてその活性がどのように変化するかについての解析も行った。具体的には詳細解析を行った43名の回復者について、ほぼ全例(42例)でSARS-CoV-2に対する結合抗体の存在が確認されたが、そのうちの27例(63%)のIgG分画が有意な中和活性を示し、その活性の強さは患者の重症度に相関していた。一方で16例では有意な中和活性は認められなかった。さらに中和活性の上昇を認めた患者の約半数(～41%)でピークから約1か月以内に中和活性の減少が認められた。

3. 小動物モデルを用いた血漿療法の有効性と安全性の検証

SARS-CoV-2を感染させたハムスターに回復者4名(D43, D73, D84, D91)の血漿を感染後1日目に腹腔内から投与した。感染後4日目に肺を採取してウイ

ルス量を測定した。回復者D43の血漿を投与した群で検出されたウイルス量は、対照群(健常者血漿投与ハムスター)の10分の1程度であった。一方、残りの3名(D73, D84, D91)の回復者血漿を投与した群におけるウイルス量は、対照群と同程度であった。感染動物の体重変化を2週間測定したところ、回復者血漿投与群(D43, D73, D84, D91)における体重減少率は、対照群よりも小さかった。また、CTを用いて感染動物の肺を2週間観察したところ、回復者D43の血漿投与群の肺における病変は、対照群よりも早期に消失した。

4. 回復者からの安全な血漿採取法の検討

本研究において、令和2年度に延べ175例の症例から、血漿を採取した。採取時の循環動態および呼吸状態の評価のために、血漿採取前、採取中は10分おきに、終了時、終了後30分後、60分後に、血圧、脈拍、血中酸素飽和度を測定した。採取開始後に、著明な血圧の低下や脈拍の異常、低酸素血症を認めるものはなかった。収縮期血圧が20程度まで変動するものはいたが、拡張期血圧の変動は10程度までだった。血中酸素飽和濃度は、ほぼ同程度で推移した。採取時間は、21-59分で、ほとんどが30分台だった。その他の有害事象として採取中に2例寒気を訴えたが発熱はなく、保温で改善した。また一般的な献血時などに発症しうる、針を刺した際の痛みに関連した血圧低下などの迷走神経反射を起こした症例は認めなかった。上記以外の有害事象は特に認めなかった。またCOVID-19からの回復者ドナーに特徴的な有害事象は観察されなかった。

5. 創薬基盤としての血漿療法の可能性の探索

血漿療法について、臨床研究計画「COVID-19回復者血漿の採取と抗体価・活性に関する研究」に則り回復者の血漿採取および保存を実施する一方、本研究課題における臨床チーム、基盤チームの研究成果をもとに、特定臨床研究として「COVID-19回復者血漿を用いた治療の有効性・安全性の検討」(jRCTs031200124)を単群オープン試験として実施した。被験者11例を組み入れた時点で安全性を評価したところ、特段の問題は指摘されなかった。これに引き続き、さらに高いエビデンスレベルでの回復者血漿投与療法の検証を目指して「COVID-19回復者血漿を用いた治療の有効性を検討する非盲検ランダム化比較試験」(jRCTs031200374)を立案、開始した。本臨床研究では、研究課題として他の研究医療機関にも適用可能な標準的プロトコルの作成と実践を目的としていたことから多施設共同研究として他の参加予定医療機関とも協議し実現可能かつ効率的な研究計画となっている。前述の単群試験において本療法の安全性は確保されていると考え、ランダム化比較試験への患者組み入れを開始した。令和2年度中には患者7例の組み入れが終了し、その時点

では特に安全性に問題なく臨床試験を実施できた。

D. 考察

我々は、「COVID-19 治療としての回復者血漿療法の基盤整備（令和2年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（2次公募）COVID-19（COVID-19）に対する治療薬開発：研究代表者 前田賢次）」において2020年7月から2021年3月までに600名を超えるCOVID-19回復者の中和活性およびスパイク蛋白抗体価の測定を行い、100名以上の回復者から血漿を採取・保存し、11名のCOVID-19患者に血漿投与を行った。その成果として、中和活性が、性別、重症度、治療内容などによって中和活性の推移がどのように異なるのかについて詳細に検討した（Maeda K et al. Sci Rep. 2021 Mar 10;11(1):5563.）。これにより、どのような条件のCOVID-19回復者から中和活性の高い血漿が採取できるのかを推測することができ、効率的な血漿採取が可能となった。またスパイク蛋白抗体と中和活性との相関についても解析し、十分な中和活性が期待できると考えられるスパイク蛋白抗体価の値について検討を行い、COVID-19回復者から血漿提供を受けるための基準の設定について検証した。これにより、中和活性の結果を得る前に迅速に適格者をリクルートすることが可能となる。

臨床面では、COVID-19回復者のスパイク蛋白抗体価については、重症度が高いほどスパイク蛋白抗体価が高くなる一方で重症度にかかわらず低下傾向となること（Kutsuna S, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696.）や、経過中の最高CRP値、男性であること、糖尿病の基礎疾患があることが高い抗体価となることを示した（Kutsuna S, et al. Journal of Infection and Chemotherapy 2022;28;206-210）。この結果は明らかになっていないCOVID-19の病態生理解明に寄与する可能性があるとともに、迅速かつ効率的な適格者リクルーティングに寄与すると考えられた。

また、我々は非臨床試験として、ハムスターのSARS-CoV-2感染モデルを用いて回復者血漿の効果を検討し、中和活性の高い血漿を投与したハムスターは、投与していないハムスターや中和活性の低い

血漿を投与したハムスターよりも肺組織の破壊が少なく、また経過中の体重減少も少なかったことを示した。この動物実験結果は、ヒトへの回復者血漿治療効果を予測するうえで、重要であった。

今後新たな新興感染症が出現することを想定し、国内で回復者血漿を採取できる体制を構築することが望ましいことから、我々は回復者血漿の有効性・安全性の検証と同時並行で採取体制についても構築を進めた。国立国際医療研究センターだけでなく、東京医療センター、名古屋大学医学部附属病院、大阪市立大学医学部附属病院、大阪市立総合医療センター、りんくう総合医療センターの5施設でもCOVID-19回復者が抗体測定および感染症スクリーニングを実施し、適格者には血漿を採取する体制を整えた。今後新たな新興感染症への本邦の備えとして、回復者血漿を採取できる体制を維持することは極めて重要であり、今後はそのための手順書作成を行い、関係各所間での連携を継続する方針である。

E. 結論

国内で回復者血漿を採取できる体制を構築した。このことは本邦の新興感染症への備えとして重要であり、継続的な体制維持に努める必要がある。

F. 健康危険情報 該当なし。

G. 研究発表 論文発表

1. 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. 2022, 96(4):e0155121. doi: 10.1128/JVI.01551-21.
2. 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. 2022, 96(4):e0155121. doi: 10.1128/JVI.01551-21.

3. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Tetsuya Suzuki, Sho Saito, Mio Endo, Kohei Kanda, Kenj Maeda, Jin Takasaki, Masayuki Hojo, Yukihito Ishizaka, Norio Ohmagari. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021 Jun;27(6):808-813. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.006.
4. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Tetsuya Suzuki, Sho Saito, Mio Endo, Kohei Kanda, Kenj Maeda, Jin Takasaki, Masayuki Hojo, Yukihito Ishizaka, Norio Ohmagari. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021 Jun;27(6):808-813. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.006.
5. Hidetoshi Nomoto, Satoshi Kutsuna, Kazu Okuma, Madoka Kuramitsu, Kenta Tezuka, Emi Ikebe, Sho Saito, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Mio Endo, Tetsuya Suzuki, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Makoto Inada, Isao Hamaguchi, Norio Ohmagari. No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity. *J Infect Chemother.* 2021 Apr;27(4):653-655. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.004.
6. Hidetoshi Nomoto, Satoshi Kutsuna, Kazu Okuma, Madoka Kuramitsu, Kenta Tezuka, Emi Ikebe, Sho Saito, Noriko Kinoshita, Mari Terada, Mio Endo, Tetsuya Suzuki, Yusuke Miyazato, Takato Nakamoto, Makoto Inada, Isao Hamaguchi, Norio Ohmagari. No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity. *J Infect Chemother.* 2021 Apr;27(4):653-655. doi:10.1016/j.jiac.2021.01.004.
7. Noda K, Matsuda K, Yagishita S, Maeda K, Akiyama Y, Terada-Hirashima J, Matsushita H, Iwata S, Yamashita K, Atarashi Y, Watanabe S, Ide N, Yoshida T, Ohmagari N, Mitsuya M, Hamada A. A novel highly quantitative and reproducible assay for the detection of anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM antibodies. *Sci. Rep.* 2021 Mar 4;11(1):5198. doi: 10.1038/s41598-021-84387-3.
8. Maeda K, Higashi-Kuwata N, Kinoshita N, Kutsuna S, Tsuchiya K, Hattori SI, Matsuda K, Takamatsu Y, Gatanaga H, Oka S, Sugiyama H, Ohmagari N, Mitsuya H. Neutralization of SARS-CoV-2 with IgG from COVID-19-convalescent plasma. *Sci Rep.* 2021 Mar 10;11(1):5563. doi: 10.1038/s41598-021-84733-5.
9. Maeda K, Amano M, Uemura Y, Tsuchiya K, Matsushima T, Noda K, Shimizu Y, Fujiwara A, Takamatsu Y, Ichikawa Y, Nishimura H, Kinoshita M, Matsumoto S, Gatanaga H, Yoshimura K, Oka SI, Mikami A, Sugiura W, Sato T, Yoshida T, Shimada S, Mitsuya H. Correlates of neutralizing/SARS-CoV-2-S1-binding antibody response with adverse effects and immune kinetics in BNT162b2-vaccinated individuals. *Sci Rep.* 2021, 11(1):22848. doi: 10.1038/s41598-021-01930-y.
10. Terada M, Kutsuna S, Togano T, Saito S, Kinoshita N, Shimanishi Y, Suzuki T, Miyazato Y, Inada M, Nakamoto T, Nomoto H, Ide S, Sato M, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno H, Kojima M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shiratori K, Sato M, Kawakami Y, Inaba K, Igarashi S, Yamauchi R, Matsumura M, Ishimaru K, Zhang B, Kuge C, Ishihara M, Gouda M, Tanaka K, Ishizaka Y, Ohmagari N. How we secured a COVID-19 convalescent plasma procurement scheme in Japan. *Transfusion.* 2021, 61(7):1998-2007. doi: 10.1111/trf.16541.
11. Kutsuna S, Asai Y, Matsunaga A, Kinoshita N, Terada M, Miyazato Y, Nakamoto T, Suzuki T, Saito S, Endo M, Kanda K, Maeda K, Takasaki J, Hojo M, shizaka Y, Ohmagari N. Factors associated with anti-SARS-CoV-2 IgG antibody production in patients convalescing from COVID-19. *J Infect Chemother.*, 2021, 27(6):808-813. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.006.
12. Yamayoshi S, Yasuhara A, Ito M, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Koga M, Mitamura K, Yagi K, Maeda K, Kato H, Nojima M, Pattinson D, Ogura T, Baba R, Fujita K, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Ochi J, Hattori SI, Suzuki T, Miyazato Y, Chiba S, Okuda M, Murakami J, Hamabata T, Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima H, Mitsuya H, Ohmagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Kawaoka Y. Antibody titers against SARS-CoV-2 decline, but do not disappear for several months. *EClinicalMedicine*, 2021, Feb;32:100734. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100734.
13. Kingstad-Bakke B, Toy R, Lee W, Pradhan P, Vogel G, Marinaik CB, Larsen A, Gates D, Luu T, Pandey B, Kawaoka Y, Roy K, Suresh M. Polymeric Pathogen-Like Particles-Based Combination Adjuvants Elicit Potent Mucosal T Cell Immunity to Influenza A Virus. *Front Immunol.* 2021, 11, 559382. doi: 10.3389/fimmu.2020.559382.
14. Takashita E, Kawakami C, Momoki T, Saikusa M, Shimizu K, Ozawa H, Kumazaki M, Usuku S, Tanaka N, Okubo I, Morita H, Nagata S, Watanabe S, Hasegawa H, Kawaoka Y.

Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021. doi: 10.1111/irv.12854.

15. Ravichandran S, Lee Y, Grubbs G, Coyle EM, Klenow L, Akasaka O, Koga M, Adachi E, Saito M, Nakachi I, Ogura T, Baba R, Ito M, Kiso M, Yasuhara A, Yamada S, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Yamayoshi S, Yotsuyanagi H, Kawaoka Y, Khurana S. Longitudinal antibody repertoire in "mild" versus "severe" COVID-19 patients reveals immune markers associated with disease severity and resolution. *Sci Adv*. 2021, 7, eabf2467. doi: 10.1126/sciadv.abf2467.
16. Yamayoshi S, Yasuhara A, Ito M, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, Koga M, Mitamura K, Yagi K, Maeda K, Kato H, Nojima M, Pattinson D, Ogura T, Baba R, Fujita K, Nagai H, Yamamoto S, Saito M, Adachi E, Ochi J, Hattori SI, Suzuki T, Miyazato Y, Chiba S, Okuda M, Murakami J, Hamabata T, Iwatsuki-Horimoto K, Nakajima H, Mitsuya H, Omagari N, Sugaya N, Yotsuyanagi H, Kawaoka Y. Antibody titers against SARS-CoV-2 decline, but do not disappear for several months. *EClinicalMedicine*. 2021, 32, 100734. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100734.
17. Braun KM, Moreno GK, Halfmann PJ, Hodcroft EB, Baker DA, Boehm EC, Weiler AM, Haj AK, Hatta M, Chiba S, Maemura T, Kawaoka Y, Koelle K, O'Connor DH, Friedrich TC. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats imposes a narrow bottleneck. *PLoS Pathog*. 2021, 17, e1009373. doi: 10.1371/journal.ppat.1009373.
18. Koff WC, Schenkelberg T, Williams T, Baric RS, McDermott A, Cameron CM, Cameron MJ, Friemann MB, Neumann G, Kawaoka Y, Kelvin AA, Ross TM, Schultz-Cherry S, Mastro TD, Priddy FH, Moore KA, Ostrowsky JT, Osterholm MT, Goudsmit J. Development and deployment of COVID-19 vaccines for those most vulnerable. *Sci Transl Med*. 2021, 13, eabd1525. doi:10.1126/scitranslmed.abd1525.
19. Chiba S, Halfmann PJ, Hatta M, Maemura T, Fan S, Armbrust T, Swartley OM, Crawford LK, Kawaoka Y. Protective Immunity and Persistent Lung Sequelae in Domestic Cats after SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 2021, 27, 660-663. doi:10.3201/eid2702.203884.
20. Guthmiller JJ, Stovicek O, Wang J, Changrob S, Li L, Halfmann P, Zheng NY, Utset H, Stamper CT, Dugan HL, Miller WD, Huang M, Dai YN, Nelson CA, Hall PD, Jansen M, Shanmugarajah K, Donington JS, Krammer F, Fremont DH, Joachimiak A, Kawaoka Y, Tesic V, Madariaga ML, Wilson PC. SARS-CoV-2 Infection Severity Is Linked to Superior Humoral Immunity against the Spike. *mBio*. 2021, 12, e02940-20. doi:10.1128/mBio.02940-20.
21. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696. doi:10.1056/NEJMc2027051.
22. Satoshi Kutsuna, Yusuke Asai, Akihiro Matsunaga. Loss of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 22;383(17):1695-1696. doi:10.1056/NEJMc2027051.
23. Yusuke Miyazato, Shinichiro Morioka, Shinya Tsuzuki, Masako Akashi, Yasuyo Osanai, Keiko Tanaka, Mari Terada, Michiyo Suzuki, Satoshi Kutsuna, Sho Saito, Kayoko Hayakawa, Norio Ohmagari. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(11):ofaa507. doi:10.1093/ofid/ofaa507.
24. Yamayoshi S, Kawaoka Y. Emergence of SARS-CoV-2 and its outlook. *Glob Health Med*. 2020, 2, 1-2. doi: 10.35772/ghm.2020.01009.
25. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, Maeda K, Adachi E, Saito M, Nagai H, Ikeuchi K, Ogura T, Baba R, Fujita K, Fukui T, Ito F, Hattori SI, Yamamoto K, Nakamoto T, Furusawa Y, Yasuhara A, Ujie M, Yamada S, Ito M, Mitsuya H, Omagari N, Yotsuyanagi H, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kawaoka Y. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses*. 2020, 12, 1420. doi: 10.3390/v12121420.
26. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH 3rd, Leist SR, Schafer A, Nakajima N, Takahashi K, Lee RE, Mascenik TM, Graham R, Edwards CE, Tse LV, Okuda K, Markmann AJ, Bartelt L, de Silva A, Margolis DM, Boucher RC, Randell SH, Suzuki T, Gralinski LE, Kawaoka Y, Baric RS. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo.

Science. 2020, 370, 1464-1468. doi: 10.1126/science.abe8499.

development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020, 117, 16587-16595. doi:10.1073/pnas.2009799117.

27. Moreno GK, Braun KM, Riemersma KK, Martin MA, Halfmann PJ, Crooks CM, Prall T, Baker D, Baczenas JJ, Heffron AS, Ramuta M, Khubbar M, Weiler AM, Accola MA, Rehrauer WM, O'Connor SL, Safdar N, Pepperell CS, Dasu T, Bhattacharyya S, Kawaoka Y, Koelle K, O'Connor DH, Friedrich TC. Revealing fine-scale spatiotemporal differences in SARS-CoV-2 introduction and spread. *Nat Commun.* 2020, 11, 5558. doi: 10.1038/s41467-020-19346-z.
28. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kabata H, Nishimura H, Kawaoka Y. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere.* 2020, 5, e00637-20. doi: 10.1128/mSphere.00637-20.
29. Marinaik CB, Kingstad-Bakke B, Lee W, Hatta M, Sonsalla M, Larsen A, Neldner B, Gasper DJ, Kedl RM, Kawaoka Y, Suresh M. Programming Multifaceted Pulmonary T Cell Immunity by Combination Adjuvants. *Cell Rep Med.* 2020, 1, 100095. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100095.
30. Westmark CJ, Kiso M, Halfmann P, Westmark PR, Kawaoka Y. Repurposing Fragile X Drugs to Inhibit SARS-CoV-2 Viral Reproduction. *Front Cell Dev Biol.* 2020, 8, 856. doi: 10.3389/fcell.2020.00856.
31. Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Fujimori Y, Nakagawa T, Yokota H, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Shiraki T, Uchida S, Uno S, Kabata H, Ikemura S, Kamata H, Ishii M, Fukunaga K, Kawaoka Y, Hasegawa N, Murata M. Accuracy and stability of saliva as a sample for reverse transcription PCR detection of SARS-CoV-2. *J Clin Pathol.* 2021, 74, 67-68. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206972.
32. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujie M, Takahashi K, Ito M, Yamada S, Fan S, Chiba S, Kuroda M, Guan L, Takada K, Armbrust T, Balogh A, Furusawa Y, Okuda M, Ueki H, Yasuhara A, Sakai-Tagawa Y, Lopes TJS, Kiso M, Yamayoshi S, Kinoshita N, Ohmagari N, Hattori SI, Takeda M, Mitsuya H, Krammer F, Suzuki T, Kawaoka Y. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020, 117, 16587-16595. doi:10.1073/pnas.2009799117.
33. Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Takeda M, Kinoshita N, Ohmagari N, Gohda J, Semba K, Matsuda Z, Kawaguchi Y, Kawaoka Y, Inoue JJ. The Anticoagulant Nafamostat Potently Inhibits SARS-CoV-2 S Protein-Mediated Fusion in a Cell Fusion Assay System and Viral Infection In Vitro in a Cell-Type-Dependent Manner. *Viruses.* 2020, 12, 629. doi: 10.3390/v12060629.
34. Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, Maemura T, Fan S, Takeda M, Kinoshita N, Hattori SI, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Imai M, Kawaoka Y. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *N Engl J Med.* 2020, 383, 592-594. doi: 10.1056/NEJMc2013400.
- 20) Azekawa S, Namkoong H, Mitamura K, Kawaoka Y, Saito F. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *IDCases.* 2020, 20, e00775. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00775.
35. Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, Koga M, Iwatsuki-Horimoto K, Kawaoka Y, Yotsuyanagi H. Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan. *Clin Infect Dis.* 2020, 71, 893-894. doi: 10.1093/cid/ciaa377.
36. Satoshi Ide, Hiromasa Hayama, Yusuke Asai, Mari Terada, Hidetoshi Nomoto, Satoshi Kutsuna, Norio Ohmagari, Yukio Hiroi. Evaluation Of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019. *Circulation Journal* Accepted. doi:10.1253/circj.CJ-21-0219

学会発表

1. 新型コロナウイルスに対する中和抗体の産生・活性解析と治療への応用、前田 賢次. SCB シンポジウム 4. 第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021/11/21-23、東京
2. 「日本における CCP 療法」、梅野富輝、半下石明、斎藤翔、忽那賢志、大曲貴夫、第 69 回日本輸血・細胞治療学会学術総会、2021/6/5、国内、口頭。
3. SARS-CoV-2: What We Have Learned So Far, Yoshihiro Kawaoka, United States-Japan Cooperative Medical Sciences Program: Virtual Workshop on COVID-19, 2021/2/26,

国外（オンライン）、口頭

4. SARS-CoV-2: What We Have Learned So Far, Yoshihiro Kawaoka, "Health One" International Forum 2021 in Fukuoka, 2021/1/30, 国内（オンライン）、口頭
5. 新型コロナウイルス：これまでに分かったこと、河岡義裕、第10回日本マーモセット研究会大会、2021/1/27、国内（オンライン）、口頭
6. 新型コロナウイルス研究の最先端～新たな日常における予防と治療の確立を目指して～」、河岡義裕、第9回織田記念国際シンポジウム、2020/11/10、国内（オンライン）、口頭

7. 「新興感染症の制圧を目指して」、河岡義裕、第94回日本感染症学会学術講演会、2020/8/21、国内（オンライン）、口頭

H.知的財産権の出願・取得登録

特許番号：特願 2021-26649、出願日：令和3年2月22日、タイトル：COVID-19の重症化リスクに関する情報の取得方法、SARS-CoV-2のS抗原に対するIgM抗体のモニタリング方法、COVID-19の重症化リスクの判定を補助する方法、試薬キット、COVID-19の重症化リスクに関する情報の取得装置及びCOVID-19重症化リスクに関する情報を取得するためのコンピュータプログラム