

SARS-CoV-2 の免疫、phase 3 ワクチン候補 The Lancet Nov. 14, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 令和3年2020年12月 仲田和正  
SARS-CoV-2 immunity : review and applications to phase 3 vaccine candidates  
著者

Gregory A Poland MD, Inna G Ovsyannikova, PhD, Richard B Kennedy, PhD  
Mayo Clinic Vaccine Research Group, Division of General Internal Medicine, USA

The Lancet Nov. 14, 2020 に「SARS-CoV-2 の免疫と Phase 3 ワクチン候補」の総説がありました。今、世界中の臨床医が一番知りたいと思っていることです。SARS-CoV-2 感染は群免疫 (herd immunity) が 70% に達すれば克服でき、ワクチンは投与者の 50% 以上に有効でなければならないとのこと。ワクチンの条件は「中和抗体 (ウイルスを無力化する抗体) 高値と Th-1 偏向 T 細胞活性化を起こす」ことです。

著者はメイヨークリニックのワクチン研究所の医師達です。トップジャーナルの NEJM、the Lancet、JAMA の凄いと思うのは、医学上の大きなブレイクスルー (breakthrough) や世界的危機があると、間髪を入れず総説 (review : 疾患のその時点での最新知識を総括的にまとめたもの) を組んでくれることです。

しかも世界中からその分野のトップの医師達を指名します。各国の医師達も NEJM や the Lancet からの指名ともなれば、全力を挙げて渾身の総説を書いてくれます。とても日本の医学雑誌の太刀打ちできる場所ではありません。僻地離島にいてもトップジャーナル総説さえフォローしていれば常に知識を世界最先端に保つことができます。

この総説が特に危惧しているのはワクチンによる液性免疫持続が短期間に終わるかもしれないこと、またスパイク糖蛋白変異で非中和抗体により Fc 受容体介し細胞内ウイルス侵入を促進する可能性があることです (antibody-dependent enhancement)。

つまりスパイク糖蛋白変異が起こるとワクチンによりなんと、逆に Covid-19 に感染しやすくなるかもしれないと言うのです。スパイク糖蛋白はウイルスのエンジン (ゲノム) 部分ではありませんから変異が起こりやすいのです。

なおコロナ「ウイルス」の正式名が SARS-CoV-2 であり、「病名」は Covid-19 と言います。

The Lancet 総説「SARS-CoV-2 の免疫、phase3 ワクチン候補」最重要点 18 は以下の通りです。

- ① 中国、ロシアのワクチンは phase3 前承認。AstraZeneca は多発性硬化症、横断性脊髄炎発生。
- ② 樹状細胞の class 2 MHC でウイルスを Th1 に提示, killer T と Mφ 活性化、Bcell から抗体。
- ③ コロナウイルスは免疫持続期間短く 80 日から数年で再感染あり。
- ④ IgG 抗体は特にスパイクとヌcleoカプシド` に対し作られ持続数ヶ月。先天・細胞性免疫も関与。
- ⑤ IgG 抗体は有症状の間高く回復期で低下、3-4 ヶ月持続。
  
- ⑥ 感染 1-2 週で CD4+、CD8+T 細胞増加、Th1 サイトカイン産生。3 週でベースラインへ。
- ⑦ CD4+ は免疫応答優勢度ありがスパイク蛋白 > 膜蛋白 > ヌcleoカプシド` の順。IFN $\gamma$  分泌。
- ⑧ ワクチン接種 14 日以後 CD4, CD8T 細胞検出、Th1 サイトカイン放出。感染死者は Th1 低い。
- ⑨ 理想的ワクチンはおそらく中和抗体高値 Th-1 偏向 T 細胞活性化を起こすもの。
- ⑩ ワクチンは投与患者の 50% で有効であること。群免疫 70% あれば流行は克服可能。
  
- ⑪ AstraZeneca : vector 使用、多発性硬化症、横断性脊髄炎発症。アセトアミノフェンで副作用減。
- ⑫ Phizer : mRNA、-80 $^{\circ}$ 、RBD 特異的 IgG, 中和抗体 $\uparrow$ , CD4, 8 反応 $\uparrow$ 。副作用軽度。
- ⑬ Moderna : mRNA 利用、中和抗体と CD4+ の反応、-20 $^{\circ}$  保存。副作用軽度。
- ⑭ ヤンセン : 生ウイルス+殺アデノウイルス、中和抗体。2-8 度保存、安全性不明。
- ⑮ Gamaleya (ロシア) : adenovirus vector 利用、軍関与、Phase 3 前承認、安全性不明。
  
- ⑯ CanSino Biologics, adenovirus vector 使用、Phase 3 前認可、軍関与、副作用軽度。
- ⑰ 中国より更に 2 社、不活化ワクチン、後進国で使用。
- ⑱ スパイク糖蛋白変異で非中和抗体により Fc 受容体介し細胞内ウイルス侵入を促進するかも

1. 中国、ロシアのワクチンは phase3 前承認。AstraZeneca は多発性硬化症、横断性脊髄炎発生。

この総説は過去 1 年で判った Covid-19 の免疫の詳細と、特に Phase 3 に入ったワクチンを解説しています。なお Phase 1 - 3 は次のような意味です。

Phase 1 : 「少人数の健康成人」で安全性、吸収、排泄、副作用の確認。

Phase 2 : 「少人数の患者」で有効性、安全性、投与量・間隔・期間の確認。

Phase 3 : 「多数の患者」で、有効性、安全性、使い方の最終確認、プラセボとの比較。

20 年 12 月 18 日の厚労省健康局健康課予防接種室から当院に配布された「新型コロナウイルスワクチンの接種体制確保について、自治体説明会」によると、国内で確保予定のワクチンは次の 3 社です。超低温冷凍庫は現在、国内メーカーが増産しており約 7500 台確保予定とのことです。

### 【日本国内で接種予定のワクチン】

- ・ファイザー社 1.2 億回分：6 千万人×2 回接種、21 日間隔、 $-75^{\circ} \pm 15^{\circ}$  保存
- ・アストラゼネカ社 1.2 億回分（6 千万人×2 回）、28 日間隔、 $2-8^{\circ}$  保存
- ・武田/モデルナ社 5 千万回分（2 千 5 百万人×2 回）、28 日間隔、 $-20^{\circ} \pm 5^{\circ}$  保存

なおこの総説によると Phase 3 に入った Covid-19 ワクチンは以下の 9 つです。

### 【Phase 3 trials に入った Covid-19 ワクチン】

- ・アストラゼネカ、オックスフォード大学、  
種類：アデノウイルスベクター使用  
参加者 3 万人、  
参加国：UK、インド、ブラジル、南アフリカ、米国
- ・モデルナ、National Institute of Health、  
種類：mRNA 使用  
参加者 3 万人、mRNA 使用、  
参加国：米国
- ・ファイザー、BioNTech、  
種類：RNA 使用  
参加者：4 万 4 千人参加、  
参加国：米国
- ・ヤンセン、Johnson & Johnson、  
種類：Adenovirus serotype 25 vector 使用、  
参加者：6 万人、  
参加国：USA、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、フィリピン、南ア、ウクライナ
- ・Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology,  
Academy of Military Medical Sciences、  
種類：adenovirus vector 使用（Sputnik V）、  
参加者：4 万人、  
参加国：ロシア
- ・CanSino Biologics（康希诺生物、上海）；  
Academy of Military Medical Sciences（中国人民解放军军事医学研究院）  
種類：Adenovirus vector 使用、名称 Ad5CoV、  
参加者 4 万人、  
参加国：中国、パキスタン
- ・Sinovac Biotech（北京科兴生物制品有限公司、北京）  
種類：不活化ウイルス、名称 CoronaVac、  
参加者 9000 人、  
参加国：ブラジル、インドネシア

- Sinopharm（中国医薬集団総公司、北京）、 Wuhan Institute of Biological Products,  
種類：不活化ウイルス使用、  
参加者 21000 人、  
参加国：アラブ首長国連邦、バーレーン、ペルー、モロッコ、アルゼンチン、ヨルダン
- Sinopharm（中国医薬集団総公司、北京） Beijing Institute of Biological Products,  
種類：不活化ウイルス使用、名称 BBIBP-CorV、  
参加者 5000 人、  
参加国：アラブ首長国連邦

この Phase 3 に入ったワクチンの種類は、mRNA 使用、アデノウイルスベクター使用、ウイルス不活化ワクチンのいずれかです。

この Phase 3 一覧表を見て失望したのは日本の製薬会社が入っていないことです。Phase1/2 に入った中に AnGes（大阪のバイオ製薬企業）と大阪大学、タカラバイオ共同開発の DNA ワクチン（AG0302-COVID19）のみありました。

たまたま先日の NHK スペシャルで日本の Covid-19 研究の低調さが特集されていました。暗澹としたのは、日本の国立大学が法人化されて以来、研究も短期の成果が求められ、助成金も短期間の交付で、若い研究者達の生活保障ができなくなっていることです。研究どころか生活費の心配をしなければならないのです。

ただ希望が持てるのは沖縄の OIST（沖縄科学技術大学院大学）の存在でした。世界中から研究者を集め学長も外国人で、助成金も 7、8 年単位の長期の研究生活ができます。2019 年の世界の研究機関の質の高い論文ランキング（Nature index：機関の規模で正規化する正規化ランキング）で 9 位となったのです。東京大学が 40 位（国内 2 位）です。

[2019 tables: Institutions](#) | [2019 tables](#) | [Institutions by normalized Share - Academic](#) | [Nature Index](#)

(Nature Index)

つい最近、世界でファイザーとモデルナのワクチンが一般使用されはじめました。日本は両社とアストラゼネカの 3 社と契約を結んでいます。世界中でワクチン製造企業がひしめき合う中で、ファイザーとモデルナが先行することをなぜ厚労省は予測できたんだろうと小生不思議に思いました。

韓国はアストラゼネカと契約を結んだのですが多発性硬化症や横断性脊髄炎の発症もあり、まだ実用に至っていません。下記総説のように Covid-19 の感染対策自体は日本より韓国の方が優れていました。

[conference\\_2020\\_28.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(Covid-19 規制から緩和へ、各国医療政策の教訓、The Lancet, Nov. 7, 2020  
西伊豆早朝カンファ)

しかし韓国政府がワクチン契約を先延ばしにしていたことからワクチン対策が出遅れ、野党が文在寅大統領を激しく糾弾しています。

本日のこの総説を読んでたまげたのは、ロシアと中国のワクチンが Phase 3 に入る前に早々と承認されてしまったこと、そしてワクチン開発と軍事研究の密接さです。Phase 3 前に承認なんて、日本だったら市民運動家が腰を抜かすところです。実際ロシアではワクチン接種は皆怖くて低調のようです。

中国ではなんと 3 つの機関でワクチンが開発され Phase 3 に入っており、特に発展途上国に供給されるようです。

中国の 3 つの機関の一つ、CanSino Biologics (康希诺生物、上海) はなんと中国人民解放军軍事医学研究院 (the Academy of Military Medical Sciences) との共同研究です。

そう言えば中国西安 (昔の長安) に家族旅行した時、ガイドの張さんが「あそこが中国人民解放军の軍医を栽培する学校」と言っていました。

まあ意味は分かるので訂正しないでおきました。小学 3 年だった次男が「栽培？」と聞き返していました。

またロシアのワクチン Gamaleya もロシア軍の the Academy of Military Medical Sciences (Российской Военно-медицинской академии、ロシア軍事医学アカデミー) が関係しています。

一方、アストラゼネカ社のワクチンは Phase 1/2 で 1 例の多発性硬化症、Phase 3 で 1 例の横断性脊髄炎が出たことから米国ではトライアルが中止されました。

ただし英国では再開しています。ロシア、中国が Phase 3 の前にワクチンの承認をしてしまったことは理解に苦しむところです。

どうも西欧と社会主義国では発想が随分異なるようです。

そう言えば、2002 年 モスクワのドゥブロフカ劇場に 40-50 人のチェチェン人テロリストが、チェチェンからのロシア軍撤退を求めて乱入、850 人が人質になったことがありました。これに対し当局は換気システムに麻薬、フェンタニール

(remifentanyl, carfentanyl) 由来のガスを入れ観客、テロリストを含めて 204 人が死亡しました。生存者にはナロキソンが投与されました。

制圧の荒っぽさに驚きます。

[conference-30\\_09.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(化学兵器攻撃の症状確認、総説、NEJM, April 26, 2018、西伊豆早朝カンファレンス)

1970年、日本で連合赤軍による、旅客機よど号ハイジャック事件があり韓国金浦（キンポ）空港経由で平壤へ向かいました。

当初、「平壤に到着した」と犯人を騙して金浦空港へ着陸したのですが赤軍派が遠くの米軍ジープに気付いてしまったのです。ここで機内への麻酔ガス注入が提案されましたが乗客に被害が及ぶとして実行されませんでした。麻酔の鎮静期前に興奮期があるからです。

よど号の乗客には日野原重明氏がいました。この時、運輸政務次官、山村新治郎氏は自ら乗客と客室乗務員の身代わりを買って出て、途中のソウル金浦空港で乗客は全員釈放されました。山村氏は北朝鮮に連行され長期抑留が予想されたのですが、幸い釈放され帰国しました。その後、山村氏は「男、山村新治郎」ですっきり名を挙げ農林水産大臣、運輸大臣を歴任されました。数年前小生、香取神宮（武の神、武道場の神棚でよく祀られています）を参拝した時、神社の前に山村新治郎氏の顕彰碑があったのには大変驚きました。香取市の御出身だったのです。

## 2. 樹状細胞の class 2 MHC でウイルスを Th1 に提示, killer T と Mφ 活性化、Bcell から抗体。

この総説は免疫が分かっていないと全く訳がわかりません。総説には免疫の基本の解説はありませんので簡単に免疫のおさらいをします。

体内に異物が入ると自然免疫（好中球、マクロファージ、樹状細胞）がまず動きだします。

自然免疫応答（native immunity）では、マクロファージや樹状細胞は、触れた複数の相手（細菌、ウイルス）を大雑把にパターン認識します。多くの病原体に共通する構造パターンを「病原体関連分子パターン（PAMPs：pathogen-associated molecular patterns）」と呼びます。

マクロファージや樹状細胞は1つの細胞が様々な種類のパターン認識受容体を持つのです。そして好中球やマクロファージはパターン認識後に原始的な貪食を開始します。

PAMPs と言えば2010年にこれと似たDAMPsが発見されて以来、外傷の初期治療が驚くほど変わりました。外傷出血時の乳酸リンゲルなどの大量輸液が禁忌となり、低血圧の容認は今や戦場の標準治療となりました。収縮期血圧80に低下するまで輸液は控えます。80になった時点で少量（250-500ml）の、可能なら血液か血漿をbolusで投与しsBP80-90mmHgに保つのです。晶質液（乳酸リンゲル、生食）は極力避けます。

この大変革は 2010 年 Nature に発表された DAMPs 発見の下記衝撃的な論文によります。  
Zhang Q. et al: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury, Nature. 2010:464:104-107

細胞内のミトコンドリアの正体はもともと 20 億年前、生物が巧みに細胞内に取り込んだ細菌（リケッチアに近いらしい）なのです。細胞がミトコンドリアに餌のグルコースをあげて ATP を作らせているのです。外傷によりこのミトコンドリア破壊産物は血中に出ます。これを PAMPs ならぬ DAMPs ( Danger/Damage Associated Molecular Patterns)と言います。自然免疫で DAMPs も PAMPs 同様、パターン認識受容体で敵と認識され炎症を起こします。

ミトコンドリアはもともと細菌ですから、この破壊産物が血中に出た途端、ヒトはこれを異物と認識し激しい炎症反応が起こります。これに大量輸液を行うと DAMPs は全身に拡散され炎症、凝固障害を起こすのです。外傷に大量輸液が禁忌となった所以です。DAMPs、PAMPs 併せて DAPUMP みたい。

体内で自分と異物細胞を見分けるのは細胞表面の Class I MHC (major histocompatibility complex)によります。人によりこれが異なります。

他人の細胞が体内に入ると自分と異なる class I MHC は非自己とみなされ killer T cell (CD8+) で傷害されます。風邪ウイルスで class I MHC にウイルス断片が入ると非自己化が起こりこの細胞は攻撃されます。赤血球は表面に class I MHC がないので他人の赤血球でも血液型さえ合えば攻撃されません。

体内にウイルス、細菌が侵入すると上記の自然免疫と同時にリンパ節で樹状細胞が動き出します。樹状細胞表面の両手のような class II MHC 分子でウイルス断片を掴んで親分の Th1 細胞（ヘルパーT細胞）に提示します。ですから樹状細胞を抗原提示細胞 (antigen presenting cell) とも言います。

土肥金山を見学したところ古文書があつて坑夫とその頭（かしら）を子分、親分と書いてありました。以前、病院の駐車場で透析をしているらしいヤクザの「親分、こんなところに透析がありますぜ」「おう、そりゃ助かるなあ」という会話を聞いてしまい、小生思わず身震いしました。

なおヘルパーT細胞のうち、細菌とウイルスに対応するのが Th1 細胞、ダニや花粉などのアレルゲンに対応するのが Th2 細胞です。

ヘルパーT細胞の Th1 はキラーT細胞とマクロファージを動員する「細胞性免疫」を開始します。司令官 Th1 は樹状細胞に抗原断片を提示されて「非自己」と認識するとサイトカイン IL2 を放出して眠っていたキラーT細胞 (CD8+T cell) を揺り起こします。キラーT細胞はウイルス感染細胞を殺します。また Th1 は IFN $\gamma$  を放出してマクロファージを活性化させ傷害細胞を貪食します。

しかし細胞性免疫でウイルスそのものを殺せるわけではありません。

Th1 は細胞性免疫だけでなく液性免疫の B 細胞も活性化させます。ウイルスは B 細胞が出す「抗体」によって初めて失活します。B 細胞は抗体を作りますが、ウイルスをびっしり取り囲んで感染不能にする抗体を「中和抗体」といいます。また細菌、ウイルスに抗体が付着することで食細胞はこれらを貪食しやすくなりこれをオプソニン化と言います。

また抗体は補体を活性化しオプソニン化や、溶菌（membrane attack complex で細菌細胞膜に穴を開ける）を起こしやすくします。

つまり液性免疫では抗体により「中和抗体形成」、「オプソニン化」、「補体活性化」が起こります。

なお抗体は「細胞外」で働くものなのでブドウ球菌や連鎖球菌には有効ですが、ウイルスが細胞内に異物が入った場合、抗体は効きません。ウイルスが細胞外にあるうちは抗体が作用しますが、細胞内に入ったウイルスには細胞性免疫が働きます。

まだ抗原に出会ったことのないリンパ球（T、B 細胞）を「ナイーブ（うぶな）」リンパ球と言い、感作されると「エフェクター（仕事人）」リンパ球と言います。

B 細胞、ヘルパー T 細胞は一度抗原と接触すると免疫学的記憶が残ります。

1 回目の感作は「樹状細胞」が「リンパ節」で「ナイーブ」・ヘルパー T 細胞に抗原を提示しますが、時が経ち 2 回目に抗原が現れると「感染の場」で「マクロファージ」が「エフェクター」・ヘルパー T 細胞に抗原を提示します。

B 細胞は B 細胞受容体で病原体抗原を直接認識します。B 細胞が 2 回目に抗原に接触すると抗体を産生するだけでなくエフェクター・ヘルパー T 細胞にも提示し、更に B 細胞へ大量の抗体産生指令が出ます。

まとめますと、樹状細胞の class 2 MHC でウイルスを Th1 に提示、Th1 はサイトカインを出して killer T と Mφ 活性化して細胞性免疫を開始、同時に B cell からも抗体を出して液性免疫を開始します。同じことをワクチンで行います。

### 3. コロナウイルスは免疫持続期間が短く 80 日から数年で再感染あり。

「えっ」と思ったのはヒトに感染する一般のコロनावirus は、原因は不明ですが免疫持続期間が短く 80 日から数年なのだそうです。4 つの季節性コロナウイルスの 3 つに再感染があり SARS-CoV-2 でも再感染が見られました。

これは免疫が持続しないからなのか、それとも同じウイルスが別株になるためなのかわかりません。



SARS-CoV-1 (2003年のSARS) やMERS (中東呼吸症候群) では液性免疫の抗体検出は2-3年で、5-6年後には検出できませんでした。

生ウイルス感染で免疫が短期間しか続かないメカニズムの解明は、今後のワクチン開発にとって重要だとのこと。

#### 4. IgG抗体は特にスパイクとヌクレオカプシドに対し作られ持続数ヶ月。先天・細胞性免疫も関与。

Covid-19患者の多くは数日で旺盛な(robust) ウイルス特異的IgM, IgA, IgG抗体を生じます。SARS-CoV-2のスパイク糖蛋白に対するIgA抗体は感染1週以内で生じ、10-12日でピークに達した後18日目で減少に転じます。IgG抗体は最初の3週で増加し8週で減少します。

ウイルスゲノム(RNAやDNA)はタンパク質の殻のカプシド(capsid)で囲まれておりこのゲノムとカプシドの複合体を「ヌクレオカプシド(nucleocapsid)」と言います。コロナウイルスは更にこのヌクレオカプシドの外側にエンベロープ(被膜)があり被膜からトゲトゲとしたスパイク糖蛋白が突き出ます。ウイルスが細胞に侵入するとカプシドが取り除かれこれを「脱殻」と言います。

SARS-CoV-2の構造は球状で二重脂肪膜の中に3つの構造蛋白があります。ウイルスは動物の細胞内に入り込まない限り増殖できませんから、拍子抜けするくらい簡単な構造です。なお構造蛋白(structural protein)とはウイルス粒子を構成する蛋白、非構造蛋白(nonstructural protein)とはウイルス粒子を構成しない蛋白(酵素のような)です。コロナの構造蛋白は次の3つです。

##### 【コロナの構造蛋白3つ】

- ・膜蛋白(membrane protein) : RNAゲノムとカプシド蛋白の複合体(ヌクレオカプシド)
- ・被膜蛋白(envelope protein) 、
- ・スパイク糖蛋白(spike glycoprotein)

SARS-CoV-2に対する液性免疫の抗体は、上記3つのいずれかの蛋白に対するものですがとりわけスパイク糖蛋白と膜蛋白のヌクレオカプシドに対して作られます。この抗体はヒト細胞のウイルス感染を中和し、組織のACE-2(angiotensin-converting enzyme 2)表出を中和します。

トランプ大統領が10月コロナに罹患、入院しました。治療にはdexamethasoneとremdesivir静注5日間、そしてRegeneron社のコロナウイルスのS(スパイク)蛋白に対する2種類の抗体であるREGN-CoV-2を8g投与されたとのことでした。

スパイク糖蛋白は 180kDa の分子量で、二つのサブユニット (N-terminal S1 と C-terminal S2) を持ち防御免疫反応を起こす抗原決定基です。

S1 サブユニットには受容体結合領域 (RBD : receptor-binding domain) がありウイルスとヒト細胞の ACE-2 受容体を結合します。コロナ患者ではスパイク糖蛋白の S1 とヌクレオカプシド蛋白に対する IgG が患者回復血漿から検出されます。

ところがどうも IgG 抗体は長続きしないようなのです。

## 5. IgG 抗体は有症状の間高く回復期で低下、3-4 ヶ月持続。

軽症 Covid-19 の場合、スパイク内の RBD に対する特異的 IgG 抗体は 2-4 ヶ月で急速に減少し、軽症患者での SARS-CoV-2 液性免疫は持続しないかもしれないとのことです。

ヌクレオカプシド (nucleocapsid) 蛋白抗体についても同様の結果が報告されています。また IgG 低値 (カットオフ値の 1-2 倍) の場合、患者のウイルスクリアランスが高く、抗体値が低いと軽症であり、高いと重症でした。

Covid-19 の患者 67 人で重症者ではヌクレオカプシド特異性 IgM 抗体高値 (1 : 800 まで)、IgG 高値 (1 : 60 まで) であり症状と関連しました。

また SARS-CoV-2 曝露 3-4 週で、IgG 値は有症状患者では無症状患者より高く、回復期においても有症状者の IgG 値は無症状者よりも高いとのことです。

回復期で IgG が減少したのは 31 人の有症状患者のうち 30 人 (97%) で、無症状患者 30 人のうち 28 人 (93%) でした。また感染後 2-3 ヶ月で有症状 31 人のうち 4 人 (13%)、無症状 30 人のうち 12 人 (40%) が IgG 陰性となりました。

他の研究でも SARS-CoV-2 の抗体反応の持続は 3-4 ヶ月と短期間です。

コロナ感染やワクチン投与後産生される中和抗体は抗スパイク糖蛋白、抗 RBD (receptor binding domain) でウイルスの中和、排斥 (clearance) に重要であり中和アッセイ (neutralisation assay) で検出します。

というわけで抗体力価 (titre) は抗体の防御能のよいマーカーです。

ところが SARS-CoV-2 の適応免疫 (adaptive immunity) の研究では中和抗体

(ウイルス感染阻止能を有する抗体) の濃度は Covid-19 の重症度と相関しませんでした。これは治癒に液性免疫だけでなく細胞免疫も重要な働きをしていることを示唆します。

また SARS-CoV-2 では液性、細胞免疫だけでなく先天性免疫 (innate immunity) も重要な役割をはたし、臨床症状の広い variation の説明になります。

## 6. 感染 1-2 週で CD4+、CD8+T 細胞増加、Th1 サイトカイン産生。3 週でベースラインへ。

SARS-CoV-2 感染のほとんどで、1-2 週で CD4+T 細胞と CD8+T 細胞が増加し主に Th1 サイトカインを産生します。スパイク糖蛋白をターゲットとする CD4+T 細胞数は中和抗体タイターと相関します。

では SARS-CoV-2 に対して液性免疫でなく細胞性免疫はどのように働くのでしょうか？ SARS-CoV-2 感染で細胞性免疫の初期の報告は少数患者の症例報告によるものです。スパイク糖蛋白特異性の、HLA-DR+ と CD38+ 活性化 T 細胞は 18 患者中 15 例 (83%) で見られました。

感染 7-10 日で CD38+、HLA-DR+ T 細胞 (CD4+ と CD8+) が増加し、20 日でベースラインに戻るといいます。ある報告では SARS-CoV-2 特異性 T 細胞は重症度と相関しましたが他の報告では否定的でした。これはワクチン開発に影響する未回答の問題を提示しています。

感染者でウイルス特異性 CD4+T 細胞が 70% (7 人) で、ウイルス特異性 CD8+細胞が全員 10 人でみつき、ほとんどの感染者は T 細胞が反応します。末梢 CD4+ と CD8+ の減少も重症度と関連し、重症度と細胞免疫反応の規模とのリンクを思わせます。

また 68 人の健康人のうち 35% (24 人) は「Covid-19 陰性」にも関わらずスパイク糖蛋白に反応する T 細胞が見つかり、Covid-19 に対する反応の多様性の説明になるかもしれないとのこと。また以前のコロナウイルス感染の交差性なのかもしれません。

非感染者であっても SARS-CoV-2 に対し CD4+T 細胞が 10 人中 6 人 (60%)、CD8+T 細胞が 11 人中 4 人 (36%) に見られ T 細胞の交差反応が一般的であることをうかがわせます。

## 7. CD4+は免疫応答優勢度ありが、糖蛋白>膜蛋白>ヌクレオカプシドの順。IFN $\gamma$ 分泌。

CD4+T 細胞は主に T-helper-1 (Th1) 細胞であり大量の IFN $\gamma$  分泌を起し、構造蛋白 (structural protein: 機能がウイルス粒子そのものに関わる蛋白) であるスパイク糖蛋白>膜蛋白>ヌクレオカプシド蛋白の順番で反応があります。つまり「免疫応答の優勢度 (immunodominance)」が存在します。

なお非構造蛋白 (non-structural protein: ウイルス粒子そのものに関わらぬ蛋白) もターゲットになっており nsp3, nsp4, ORF8 などがあります。免疫応答優勢度は非構造蛋白よりも構造蛋白が優勢であり次の順です。スパイク>糖タンパク>膜蛋白>nsp6>nucleocapsid>ORF8>ORF3a

CD4+T-cell、CD8+T-cell のターゲットは主に Th1 細胞に偏向 (skew) しており、IFN  $\gamma$ 、IL-2、TNF  $\alpha$  を生産し糖蛋白の免疫応答が優勢 (immunodominant) です。また重症者で反応は大きくなります。

CD8+T 細胞は IFN  $\gamma$  と TNF (tumor necrosis factor)  $\alpha$  を分泌し、また Th1 へ偏向的働きかけ (skewed response) をします。

急性期には T 細胞は細胞傷害性 (cytotoxic) の表現型 (phenotype) を持ち、回復期では記憶性の表現型が多く多機能 (polyfunctional) となりました。CD4+ も CD8+T 細胞も、IFN  $\gamma$ 、IL-2、TNF  $\alpha$  を分泌します。

#### 8. ワクチン接種 14 日以後 CD4, CD8T 細胞検出、Th1 サイトカイン放出。感染死者は Th1 低い。

ではワクチンを接種されると細胞性免疫はどのような応答をするのでしょうか？ SARS-CoV-2 ワクチンの最初の報告ではワクチン接種後 14 日から 28 日で CD4+ と CD8+T 細胞が検出され T 細胞は IL-2、TNF  $\alpha$  を産生しました。CD4+ は CD8+ よりもより多機能でした。

なおワクチン接種前の SARS-CoV-2 スパイク糖蛋白に対する T 細胞の反応は患者全員で全くないか、ごくわずかでした。すなわちこの患者たちには他のコロナ感染との交差免疫はありません。SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 との交差免疫はまだはっきりしません。

胚中心での濾胞性ヘルパー T 細胞 (T follicular helper cells、Tfh : 胚中心にある新規のヘルパー T 細胞で B 細胞の機能と抗体反応を制御) の反応は強固な液性免疫の要であり、B 細胞へのサイトカイン分泌や共刺激 (CD40-CD40L 交差反応 : CD40L がヘルパー T 細胞の CD40 に結合して抗原提示細胞を活性化して様々な下流効果を起こす) を起こします。

Covid-19 による死者では胚中心が欠損し、BCL-6+Tfh 細胞欠損が見られ、Tfh (T follicular helper cells) の不十分な活性化のため、抗体が産生されないのかもしれませんが。重症患者では CD4+T 細胞反応が高まります。

重症 Covid-19 のリスク因子には Th17 (T-helper-17) 細胞の増加もあり、肺で Th17 細胞が蓄積すると過剰の炎症が起こります。

まとめると SARS-CoV-2 感染のほとんどで 1-2 週で CD4+T 細胞と CD8+T 細胞が増加し主に Th1 サイトカインを産生します。  
またスパイク糖蛋白をターゲットとする CD4+T 細胞数は中和抗体タイターと相関します。

## 9. 理想的ワクチンはおそらく中和抗体高値と Th-1 偏向 T 細胞活性化を起こすもの。

注目すべきは (notably) 軽症 Covid-19 では SARS-CoV-2 に対する抗体が検出されなくても T 細胞の反応は見られたことです。  
小研究ですが SARS-CoV-2 曝露患者で特異的抗体なしで特異的記憶 T 細胞が増加しました。  
液性免疫反応なしで細胞免疫反応が惹起されるかもしれません。

細胞性免疫が Covid-19 の防御にどの程度関わるのかわかりませんが、  
ワクチン投与で  
中和抗体高値と Th1-biased T 細胞 (Th1 細胞は IFN- $\gamma$  を産生) がおそらく理想的と思われます。  
CD8+T 細胞の Covid-19 での防御反応ははっきりしません。  
CD8+T 細胞は重症よりも軽症患者で多いとのこと。

## 10. ワクチンは投与患者の 50% で有効であること。群免疫 70% あれば流行は克服可能。

Covid-19 の防御とワクチン誘発性合併症予防にはバランスの取れた液性免疫と、  
Th1-指向性 (directed) 細胞免疫が重要と思われます。  
**SARS-CoV-2 感染は群免疫が 70% に達すれば克服できます。**  
従来のヒトの季節性コロナウイルス感染による交差防御があり得るのか不明です。  
効果的、安全なワクチンは群免疫を達成するに理想的です。

様々なワクチンが開発されており、核酸、不活化ウイルスワクチン、弱毒生  
ワクチン、蛋白またはペプチドサブユニットワクチン、viral-vectored  
vaccine などの使用です。

ワクチンのほとんどは筋注で投与されており粘膜表面よりも血中の免疫反応に  
焦点が当てられていますが経鼻ワクチンも検討されています。

米国 FDA (Food and Drug Administration) のガイダンスでは「Covid-19 ワクチンは  
ワクチン投与患者の最低 50% で有効でなければならない」としています。  
フィリピン人は中国製ワクチンのブラジルでの有効率が 50% であることから輸入中止を  
求めています。  
なおすべてのトライアルは妊婦を除外しています。

SARS-CoV-2 に多くの変異が見られており、ワクチンのターゲットのスパイク糖蛋白に対する免疫が消失することが危惧されています。

#### 1 1. AstraZeneca : vector 使用、多発性硬化症、横断性脊髄炎発症。アセトアミノフェンで副作用減。

英国オックスフォード大学とアストラゼネカが開発したのはチンパンジーの adenovirus-vector を使用したワクチンで、SARS-CoV-2 のスパイク糖蛋白を暗号化 (encode) しています。病原性のないアデノウイルスをベクター (運び手) として抗原蛋白質遺伝子を組み込み、細胞に侵入させ抗原蛋白質を作り出して液性と細胞性免疫両者を活性化させます。なお従来、世界で承認されたウイルスベクターワクチンは Johnson & Johnson 社のエボラウイルスワクチンと中国の CanSino Biologics のエボラウイルスワクチンのみのようです。

サルで1カ月をおいて2回のワクチン (1回ウイルス粒子  $2.5 \times 10^{10}$ ) 投与で免疫原性、防御能を示しました。Phase 1/2 で534人に AZD1222 を2回投与。1回目投与後にほとんどの患者で液性免疫が誘導され抗スパイク糖蛋白 IgG と中和抗体が出現、IFN  $\gamma$  T 細胞の反応が見られ、2回目の後、更に液性免疫の反応が増加しました。

ワクチン接種後4-5日で副作用は注射部疼痛・圧痛、悪寒、疲労感、発熱、頭痛、malaise, 筋肉痛、嘔気がありました。軽度でした。トライアルはアセトアミノフェン併用に修正されワクチンによる副作用は減少しました。ワクチン接種後の液性免疫の反応は患者回復期血漿と同程度でした。

なお参加者の一部で多発性硬化症を発症し一時ワクチン開発が止まりました。

8月20日に3万人、すなわち2万人が AZE1222 ワクチン接種、1万人がコントロールを受けました。接種者の1人が横断性脊髄炎を発症したため Phase 3 は中断されました。米国ではまだ再開されていませんが英国でのトライアルは10月5日に再開されました。このワクチンは adenovirus vector の使用で  $2 \sim 8^{\circ}$  の保管が必要です。後進国では問題があるようです。

#### 1 2. Pfizer : mRNA , $-80^{\circ}$ , RBD 特異的 IgG, 中和抗体 $\uparrow$ , CD4, 8 反応 $\uparrow$ 。副作用軽度。

Pfizer と BioNtech も mRNA-based Covid-19 (BNT162b2) ワクチンを開発しました。Phase 1/2 トライアルで2つのワクチン (BNT162b1, BNT162b2) が45例で試され BNT162b1 (a lipid nanoparticle-formulated, nucleoside-modified mRNA vaccine) により RBD-binding IgG と中和抗体が誘発され副作用 (接種部疼痛、疲労感、頭痛、悪寒、筋肉痛、関節痛) は軽度でした。

ワクチンの保存は  $-80^{\circ}$  で、18-55歳の参加者は  $10 \mu\text{g}$ 、 $30 \mu\text{g}$ 、 $100 \mu\text{g}$  のいずれかで

21 日の間隔で BNT162b1 を 0.5ml、2 回投与を受けました。100  $\mu$ g は反応が大きかったので 2 回目は投与しませんでした。

接種後 21 日で RBD 特異的 IgG のタイターが計測可能となり 534U/ml から 1778U/ml の間で患者回復期血漿と同様でした。

2 回目接種の 2 週後、中和抗体の幾何平均（相乗平均 geometric mean）は、回復期血漿に較べて 10  $\mu$ g 投与では 1.9 倍、30  $\mu$ g 投与で 4.6 倍であり、抗体親和性成熟（antibody affinity maturation）が存在します。

2 回目投与後 2 週で BNT162b1, BNT162b2 とともに 18-55 歳でも 65-85 歳でも、中和抗体のタイターは用量依存性の増加がありました。しかし BNT162b2 の方が、CD4+ も CD8+ の反応も高く、そのため BNT162b2 がワクチン候補に選ばれました。このワクチンは  $-80^{\circ}$  での保存が必要なため物流（logistical）的問題があります。日本国内では既に国内メーカーが夏から低温冷凍庫（ディープフリーザー）を増産中で 7500 台確保予定です。米国では 44000 人で Phase 3 trial が行われました。

まとめると Pfizer のワクチンは mRNA 使用、 $-80^{\circ}$  保存で RBD 特異的 IgG, 中和抗体  $\uparrow$ 、CD4, 8 反応  $\uparrow$  とし副作用は少ないようです。

### 1.3. Moderna : mRNA 利用、中和抗体と CD4+ の反応、 $-20^{\circ}$ 保存。副作用軽度。

モデルナと NIH (National Institutes of Health) は mRNA 利用のワクチン (mRNA-1273) を共同開発しました。スパイク糖蛋白を暗号化 (encode) した sequence-optimised mRNA であり脂肪 nanoparticle の中に包埋しました。サルで 10  $\mu$ g を 4 週空けて 2 回投与で免疫原性と防御効果がありました。

Phase 1 では 18 歳から 55 歳でスパイク糖蛋白結合能とウイルス中和抗体を示し、これは Covid-19 感染患者の回復期血漿で見られるものと同様でした。

また細胞免疫も見られ特に CD4+ Th1 細胞に向けた (biased) 反応でした。CD8+ T 細胞の反応はわずかで高 dose (100  $\mu$ g) 注入した場合に見られました。

安全性に問題はなく軽度の局所発赤、疼痛、全身反応（悪寒、疲労感、筋肉痛、発熱）が数日後に見られました。

Phase 3 は 2020 年 8 月に米国で始まり 18 歳以上の 20,000 人のワクチン投与者と 1 万人のコントロールです。

問題は零下 20 度での保存が必要なことです。

まとめると Moderna のワクチンは  $-20^{\circ}$  保存で、mRNA 利用、中和抗体と CD4+ の反応を起こし安全性は問題ないようです。

#### 1 4. ヤンセン：生ウイルス+殺アデノウイルス、中和抗体。2-8 度保存、安全性不明。

Johnson & Johnson (Janssen) は 18 歳以上の 60,000 人で Phase 3 trial を行ないました。Replication-defective Ad26.COV2.S ワクチンです。スパイク糖蛋白全長を表出します。これは殺アデノウイルスの安全性と、生ウイルスの免疫原性を兼ね備えたもので、細胞内で遺伝子を表出し、この抗原を MHC class I と class 2 に提示します。

これは 6-12 歳のサル (rhesus macaques) で強い中和抗体を誘導し防御能を示しました。2-8° で貯蔵です。Phase 1/2 は米国とベルギーの 18 歳から 55 歳と 65 歳以上の 1045 人で行われ安全性はまだ公表されていません。9 月 23 日に Phase 3 が始まりました。

まとめると Johnson & Johnson 社のワクチンは生ウイルス+殺アデノウイルス、中和抗体誘導能があります。2-8° での保存です。安全性はまだわかりません。

#### 1 5. Gamaleya (ロシア)：adenovirus vector 利用、軍関与、Phase 3 前承認、安全性不明。

ロシア連邦モスクワの The Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology とロシア軍の The Institute of Biology at the Academy of Military Medical Sciences によるもので、Phase 3 の前の 8 月 12 日承認し Sputnik V と名付けました。

その後、Phase 3 を 4 万人で開始、安全性と効果が懸念されていますがまだ不明です。

Sputnik は 1957 年から世界で初めてソビエトが打ち上げた人工衛星シリーズの名です。Sputnik 2 号にはライカという犬が搭乗しました。

数年前モスクワに行った時、地下鉄 BDNX (ベーデンハー) 駅で降りて宇宙飛行士記念博物館を見学しました。モスクワの地下鉄は地下深部に作られており高速エスカレーターで一気に昇り降りします。熱核戦争の退避壕を兼ねています。

モスクワの道路は過去 20 年の車の激増で大渋滞が名物です。地下鉄路線が東京に較べてあまりに少なすぎると思いました。

宇宙飛行士記念博物館には、Sputnik2 号の実物とライカ犬の剥製も展示されていました。日本の宇宙技術も、はやぶさ 2 号の成功でなかなかのものだと思うのですが、ロシアの過去 60 年に亘る壮大重厚な宇宙飛行技術には圧倒されました。世界初の宇宙飛行士ガガーリンの学生時代のノートも展示されていました。

1960 年代に日本ではソビエトから輸入したポリオの生ワクチンを使用しました。小生が小学校の頃で、皆で並んでシロップ入りの生ワクチンを匙で口に入れてもらいました。とても甘くておいしくてもっと飲みたいと思いました。注射でなくて、こんなおいしい予防接種があるのかと思いました。



いまだにその時の状況を覚えています。腸内で弱毒化生ウイルスが効果的に増殖するのです。

ロシアの Covid-19 用ワクチン、Gamaleya って何だろうと調べたところ人名でした。Nikolay Fyodorovich Gamaleya (Никола́й Фёдорович Гамале́я)、ウクライナの細菌学者 (1859-1949) でした。SARS-CoV-2 のスパイク糖蛋白遺伝子を持つ recombinant adenovirus serotype 26 vector と recombinant (組み換え) adenovirus serotype 5 vector を使用しています。

18-60 歳の 76 人でテストされ全員の抗体陽転 (seroconversion) が見られました。副作用は軽かったようです。RBD の ELISA タイターと中和抗体は患者回復期血漿と同程度で CD4+ と CD8+Th 細胞の反応は 28 日後にピークに達しました。

まとめるとロシアのワクチン、Gamaleya は adenovirus vector を使用し、中和抗体と CD4, CD8 Th 細胞を誘導しますが Phase 3 前の承認で安全性がわかりません。

#### 1 6. CanSino Biologics, adenovirus vector 使用、Phase 3 前認可、軍関与、副作用軽度。

CanSino Biologics (康希诺生物、上海) は recombinant adenovirus serotype 5 をベクターとしたワクチンを開発しました。Wuhan-Hu-1 ウイルス株のスパイク糖蛋白全長を表出します。Phase 1 では 18-60 歳の成人 108 人で 3 つの dose に分けて行いました。中等量では 14 日後、36 人中 11 人 (31%) で中和抗体はベースラインの 4 倍に、28 日目、18 人 (50%) で 4 倍になりました。高用量では 14 日で 36 人中 15 人 (42%)、28 日目、27 人 (75%) で 4 倍になりました。

副作用は局所発赤、疼痛、腫脹、発熱、頭痛、疲労感、筋肉痛、関節痛で軽度一過性であり接種後 1 週以内に起こりました。

CanSino Biologics と中国人民解放軍の the Academy of Military Medical Sciences (军事医学研究院) は Phase 3 の前にこのワクチンを承認し、その後、Phase 3 を中国、パキスタンの 18 歳以上 40,000 人で行っています。保存法は公表されていませんがおそらく -20° と思われます。

#### 1 7. 中国より更に 2 社、不活化ワクチン、後進国で使用。

中国からはあと二つの会社がワクチンを生産しています。一つは Sinovac Biotech (北京科兴生物制品有限公司、北京) により開発された、化学的に不活化したウイルス (whole virus) 製剤で 28 日の間隔で 2 回投与します。7 月 20 日に中国政府により Phase 3 前に承認されました。Corona Vac の名称です。

Phase 1 は 143 人で、Phase 2 は 600 人で筋注されましたが重篤な副作用はありません。ワクチンにより抗 RBD 抗体が誘導され 2 回目投与 14 日後に 92.4% で中和抗体が、28 日までに 97.4% で出現しました。

中和抗体は中年（40-59 歳）よりも若年者（18-39 歳）で高く、また 2 回目投与 14 日後より 28 日後で高くなりました。細胞性免疫の反応については報告がありません。Phase 3 trial はブラジル（9000 人）とインドネシアで行われています。

また Sinopharm（中国医薬集団総公司）により開発された不活化ウイルスワクチンが二つあります。

2 つの不活化ウイルスワクチン、inactivated whole-virus, と alum（ミョウバン）-adjuvanted vaccines を使用しています。

1 つの New Crown COVID-19 は Wuhan Institute of Biological Products で開発しました。

Phase 1 は 96 人で行いました。細胞性免疫は生じませんでした。

安全性は優れ、副作用はミョウバンのみのグループと変わりませんでした。

2020 年 7 月に Phase 3 が UAE、バーレーン、ペルー、モロッコ、アルゼンチン、ヨルダンの 21000 人で行われ、8 月末、医療者、ハイリスク者にも投与されています。

もう一つのワクチンは Beijing Institute of Biological Products で開発され、アラブ首長国連邦の 5000 人で Phase 3 が行われ、中国国内でも医療者に投与されています。

## 1 8. スパイク糖蛋白変異で非中和抗体により Fc 受容体介し細胞内ウイルス侵入を促進するかも

中和抗体はウイルスを抗体が取り囲んで無力化します。

一方、非中和抗体（heterotypic antibody）はウイルスの細胞侵入を Fc 受容体や補体を介して促進することがあります（antibody-dependent enhancement）。

SARS-CoV-2 のスパイク糖蛋白が変異すると非中和抗体により Fc 受容体を介して抗体依存性のウイルス侵入が促進され、単球、マクロファージ、B 細胞の感染が起こり免疫細胞の広汎なアポトーシス、炎症性サイトカイン増加を起こす可能性があると言うのです。

ウイルス増殖がなくてもこれはマクロファージ、単球、B cell を活性化し IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10 産生を起こし得ます。ワクチンにより却ってウイルス感染を起こしやすくなる可能性があるというのに驚きました。

実際このような例は respiratory syncytial virus に対するホルマリン不活性化ワクチン、ハシカ、デング熱のワクチンで見られたとのこと。

動物モデルで SARS-CoV-1 に対するワクチン投与で悪化した例があります。  
抗体と ACE-2 結合領域の抗原決定基 (epitope) との反応のようです。  
SARS-CoV-2 では今のところ、Phase 3 でワクチンによる急性肺障害のような報告はありません。

幼児、小児、妊婦、免疫不全者、老人に異なるワクチンが必要なのかもしれないとのことです。Covid-19 では適応免疫 (adaptive immunity) に加え自然/先天免疫 (innate immunity) の役割がある証拠があります。  
現在、複数のトライアルで、ハシカ、オタフク、風疹ワクチンや BCG が自然免疫を活性化して Covid-19 防御に役立つか検証されています。

それでは The Lancet 総説「SARS-CoV-2 の免疫、phase3 ワクチン候補」最重要点 18 の怒涛の反復です。

- ① 中国、ロシアのワクチンは phase3 前承認。AstraZeneca は多発性硬化症、横断性脊髄炎発生。
- ② 樹状細胞の class 2 MHC でウイルスを Th1 に提示, killer T と Mφ 活性化、Bcell から抗体。
- ③ コロナウイルスは免疫持続期間短く 80 日から数年で再感染あり。
- ④ IgG 抗体は特にスパイクとヌcleoカプシド` に対し作られ持続数ヶ月。先天・細胞性免疫も関与。
- ⑤ IgG 抗体は有症状の間高く回復期で低下、3-4 ヶ月持続。
  
- ⑥ 感染 1-2 週で CD4+、CD8+T 細胞増加、Th1 サイトカイン産生。3 週でベースラインへ。
- ⑦ CD4+ は免疫応答優勢度ありがスパイク蛋白 > 膜蛋白 > ヌcleoカプシド` の順。IFNγ 分泌。
- ⑧ ワクチン接種 14 日以後 CD4, CD8T 細胞検出、Th1 サイトカイン放出。感染死者は Th1 低い。
- ⑨ 理想的ワクチンはおそらく中和抗体高値と Th-1 偏向 T 細胞活性化を起こすもの。
- ⑩ ワクチンは投与患者の 50% で有効であること。群免疫 70% あれば流行は克服可能。
  
- ⑪ AstraZeneca : vector 使用、多発性硬化症、横断性脊髄炎発症。アセトアミノフェンで副作用減。
- ⑫ Pfizer : mRNA、-80°、RBD 特異的 IgG, 中和抗体 ↑, CD4, 8 反応 ↑。副作用軽度。
- ⑬ Moderna : mRNA 利用、中和抗体と CD4+ の反応、-20° 保存。副作用軽度。
- ⑭ ヤンセン : 生ウイルス+殺アデノウイルス、中和抗体。2-8 度保存、安全性不明。
- ⑮ Gamaleya (ロシア) : adenovirus vector 利用、軍関与、Phase 3 前承認、安全性不明。
  
- ⑯ CanSino Biologics, adenovirus vector 使用、Phase 3 前認可、軍関与、副作用軽度。
- ⑰ 中国より更に 2 社、不活化ワクチン、後進国で使用。
- ⑱ スパイク糖蛋白変異で非中和抗体により Fc 受容体介し細胞内ウイルス侵入を促進するかも