
JASTRO
4/23/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
4/30/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
5/7/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
5/14/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
5/21/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
5/28/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
6/4/20
7PM JST
X
POST-COVID-19
COVID-19


JASTRO
6/18/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
7/2/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
7/16/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
8/6/20
7PM JST
X
COVID-19


THE NEW NORMAL
JASTRO
8/20/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
9/3/20
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
1/14/21
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
2/4/21
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
3/4/21
7PM JST
X
COVID-19


JASTRO
3/4/21
7PM JST
X
COVID-19
#016 コロナワクチン全理解

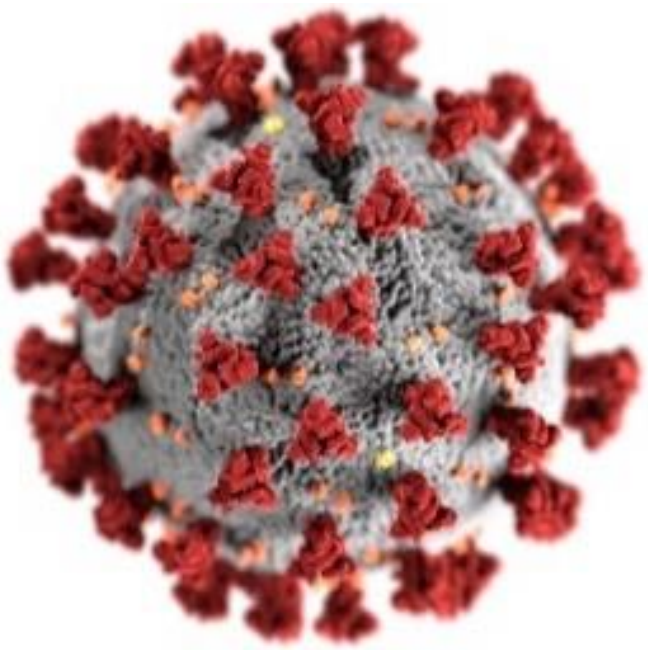
2021/3/4

JASTRO x COVID-19 #016

コロナワクチン全理解
がん免疫専門家の立場から

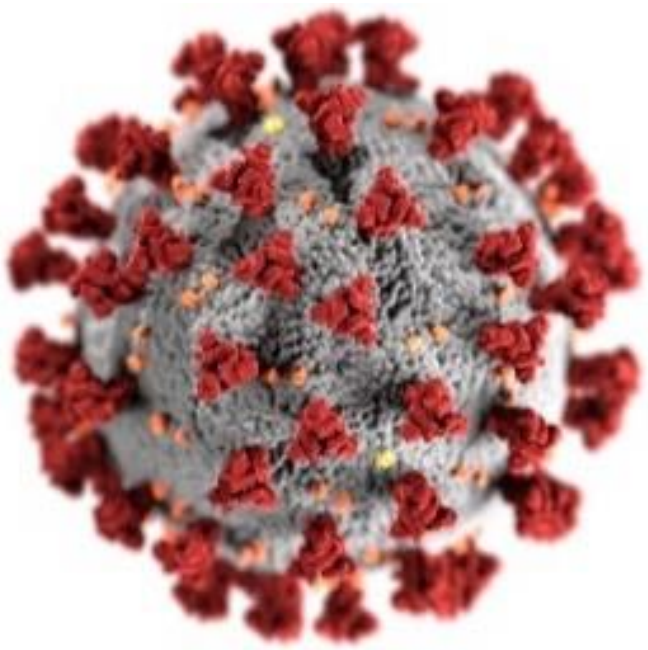
京都大学消化器内科
高橋健

本日のキーワード



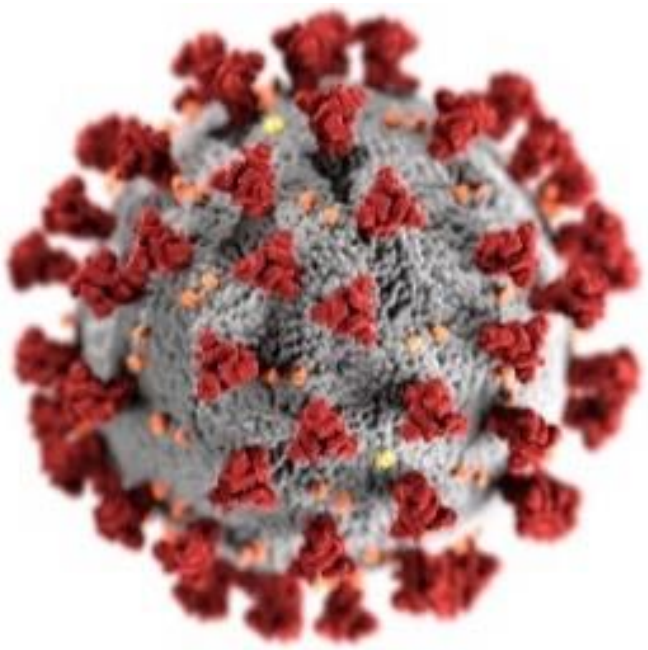
- 自然免疫
- PAMPs
- パターン認識受容体
- 核酸認識
- アジュバント

本日の内容



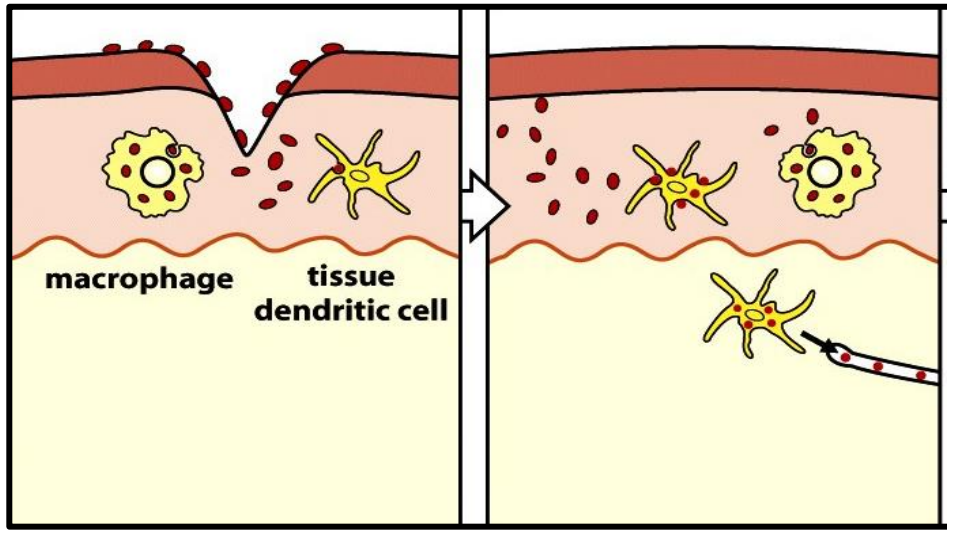
1. 免疫の基本
2. ウイルス免疫とがん免疫
3. ワクチンとは？
4. コロナワクチンとは？

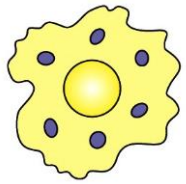
本日の内容



1. 免疫の基本
2. ウイルス免疫とがん免疫
3. ワクチンとは？
4. コロナワクチンとは？

自然免疫

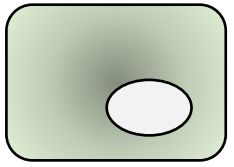




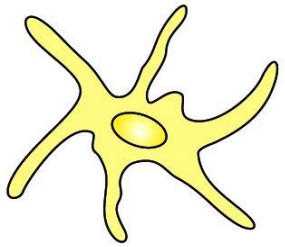
マクロファージ



好中球



上皮細胞

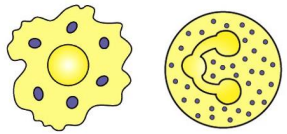


樹状細胞

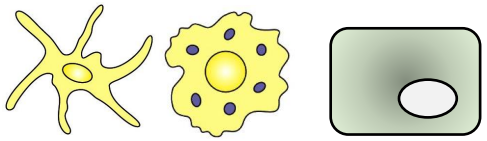
病原体

初期の病原体排除（急性炎症）

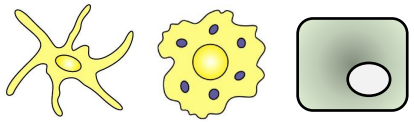
①貪食・殺菌

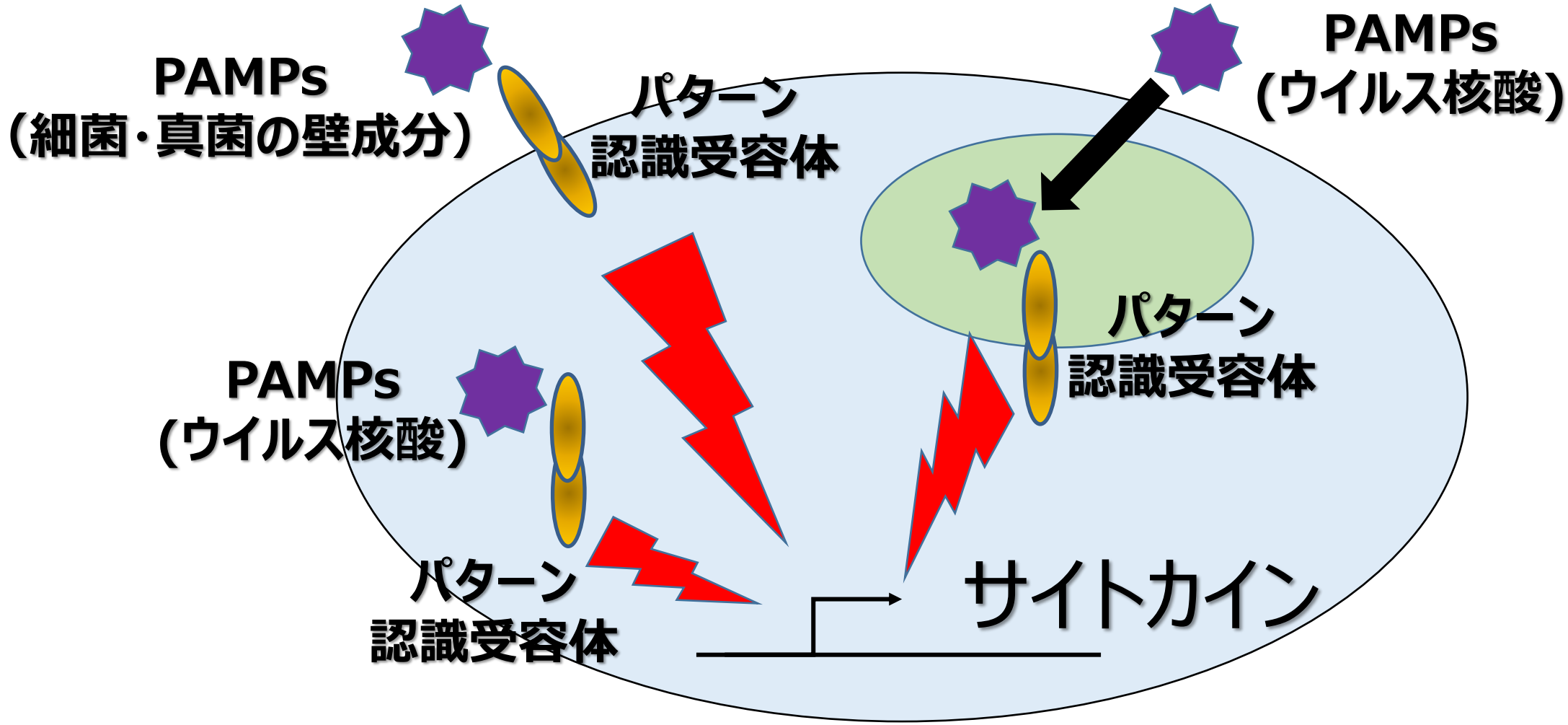


②サイトカイン産生（警報スイッチ）

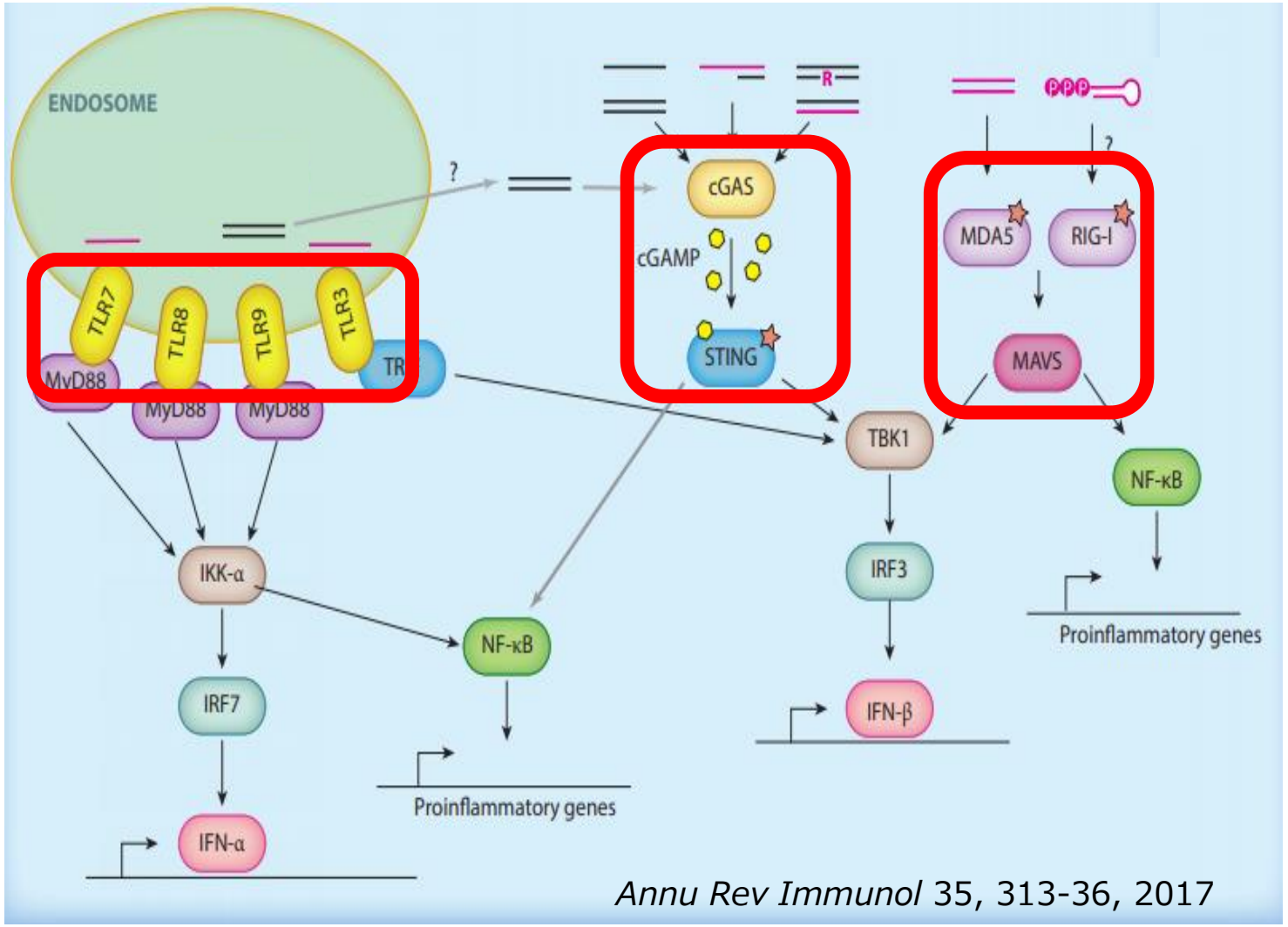


- 仲間の免疫細胞を呼ぶ
- 仲間の免疫細胞を活性化する

自然免疫細胞()は病原体に固有の成分を認識し、サイトカイン産生を通じて警報スイッチをいれる



パターン認識受容体　TLRが代表
ウイルス感染　→　ウイルスの核酸がPAMPsとなる



Annu Rev Immunol 35, 313-36, 2017

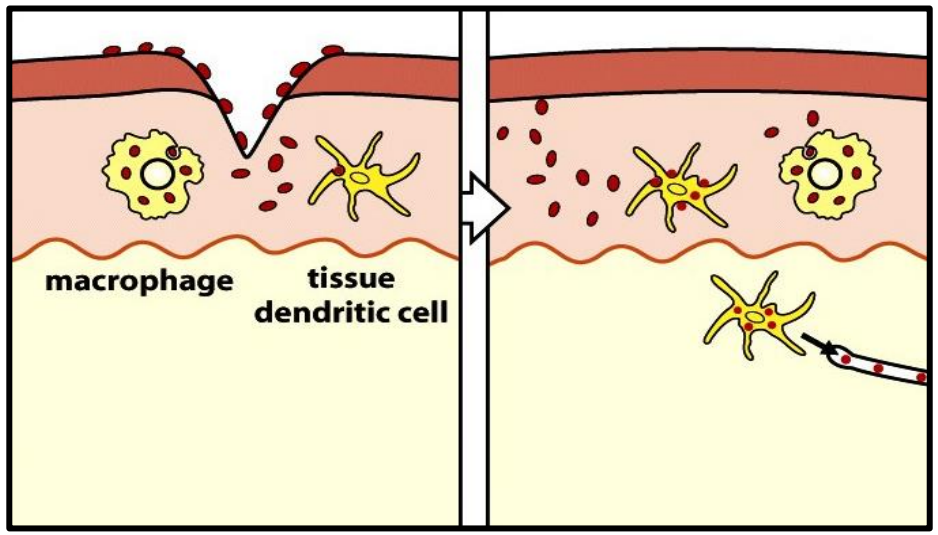
RNAセンサー

- TLR3
- TLR7
- RIG-I/MDA5

DNAセンサー

- TLR9
- STING

自然免疫



病原体排除
不十分

獲得免疫

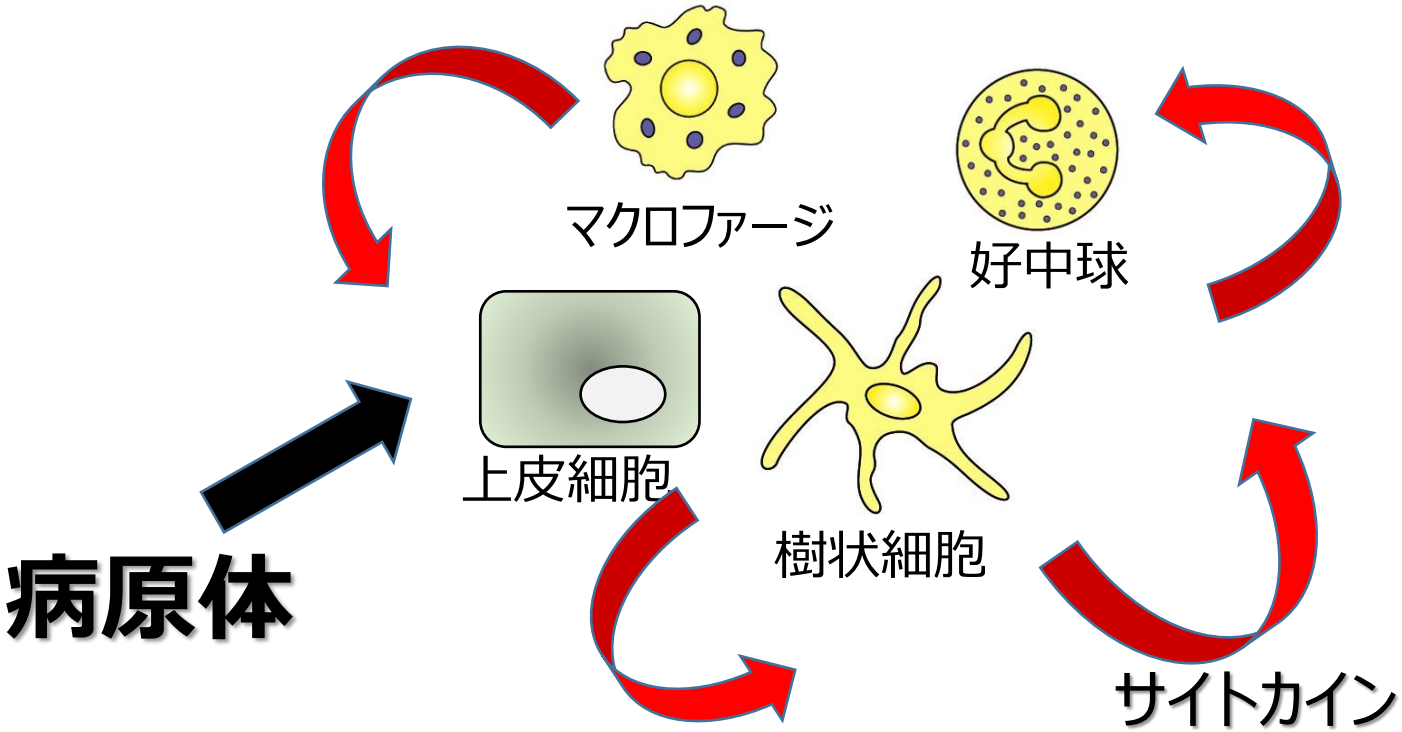
- 抗原特異性
- 免疫記憶



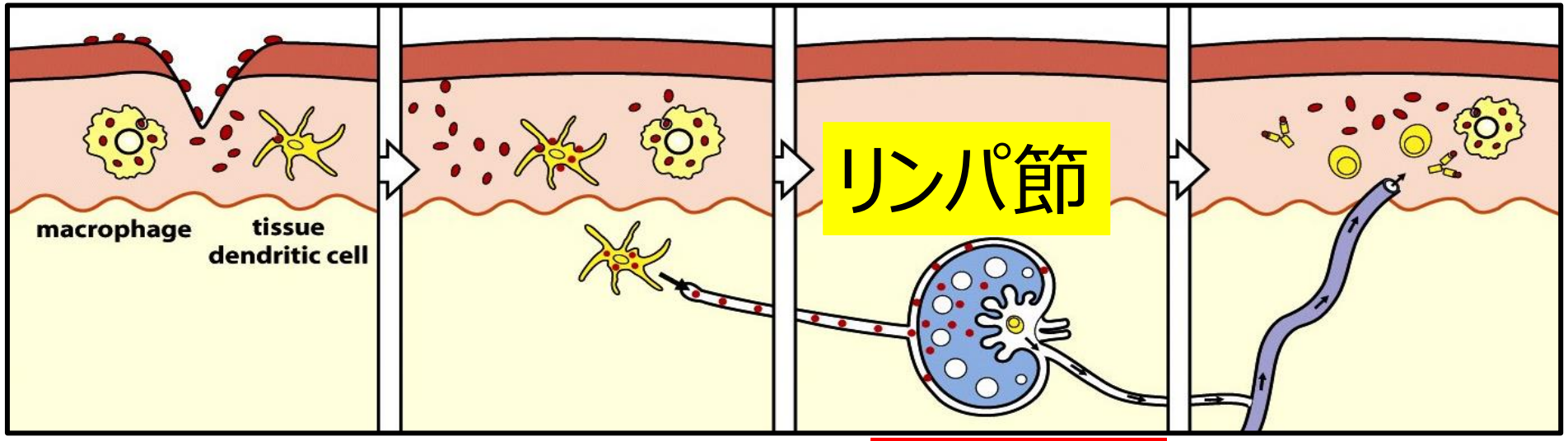
T細胞



B細胞



自然免疫 → 獲得免疫



Priming

マクロファージ

好中球

上皮細胞

樹状細胞

樹状細胞

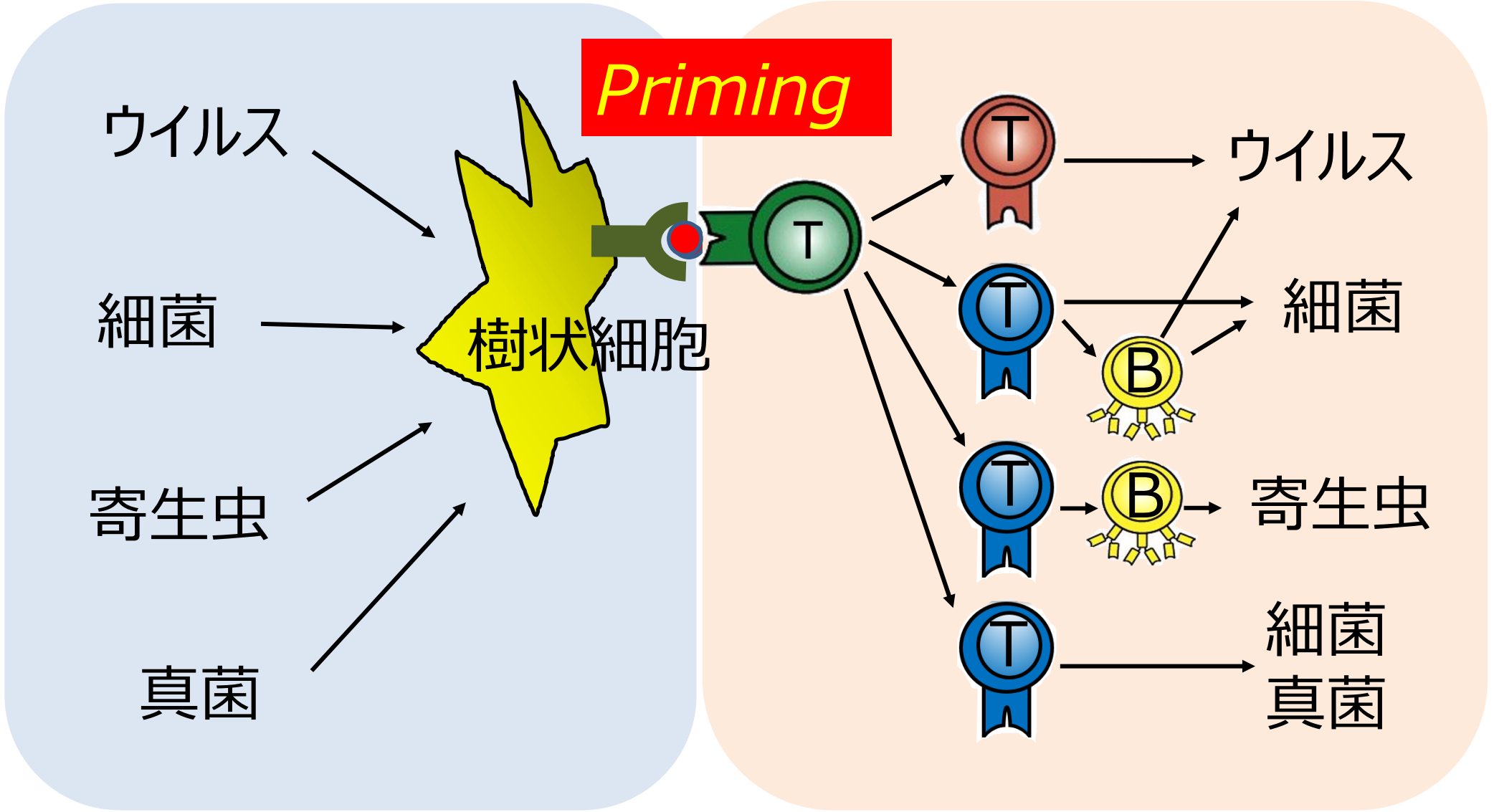
T細胞

B細胞

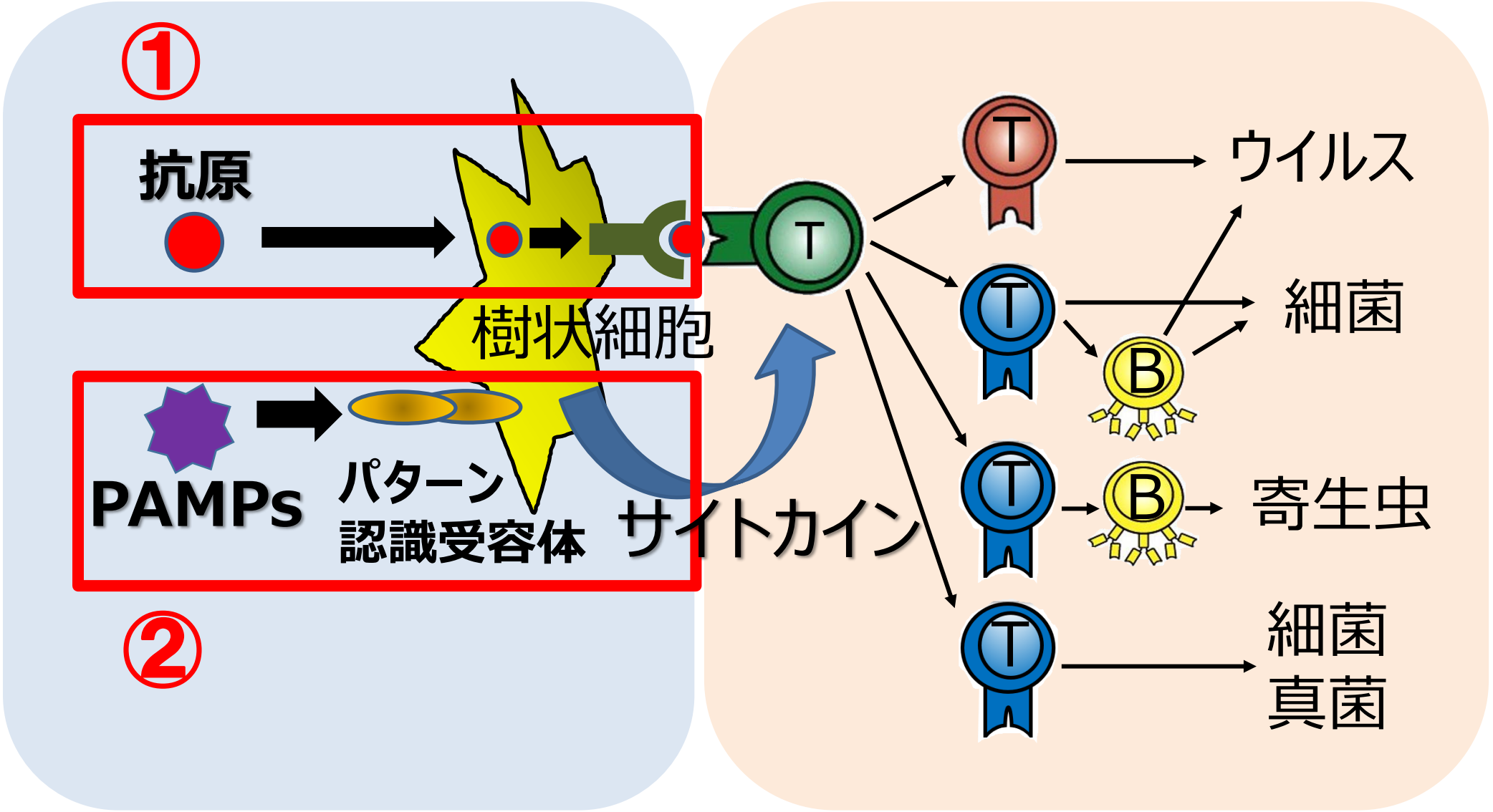
病原体排除

病原体

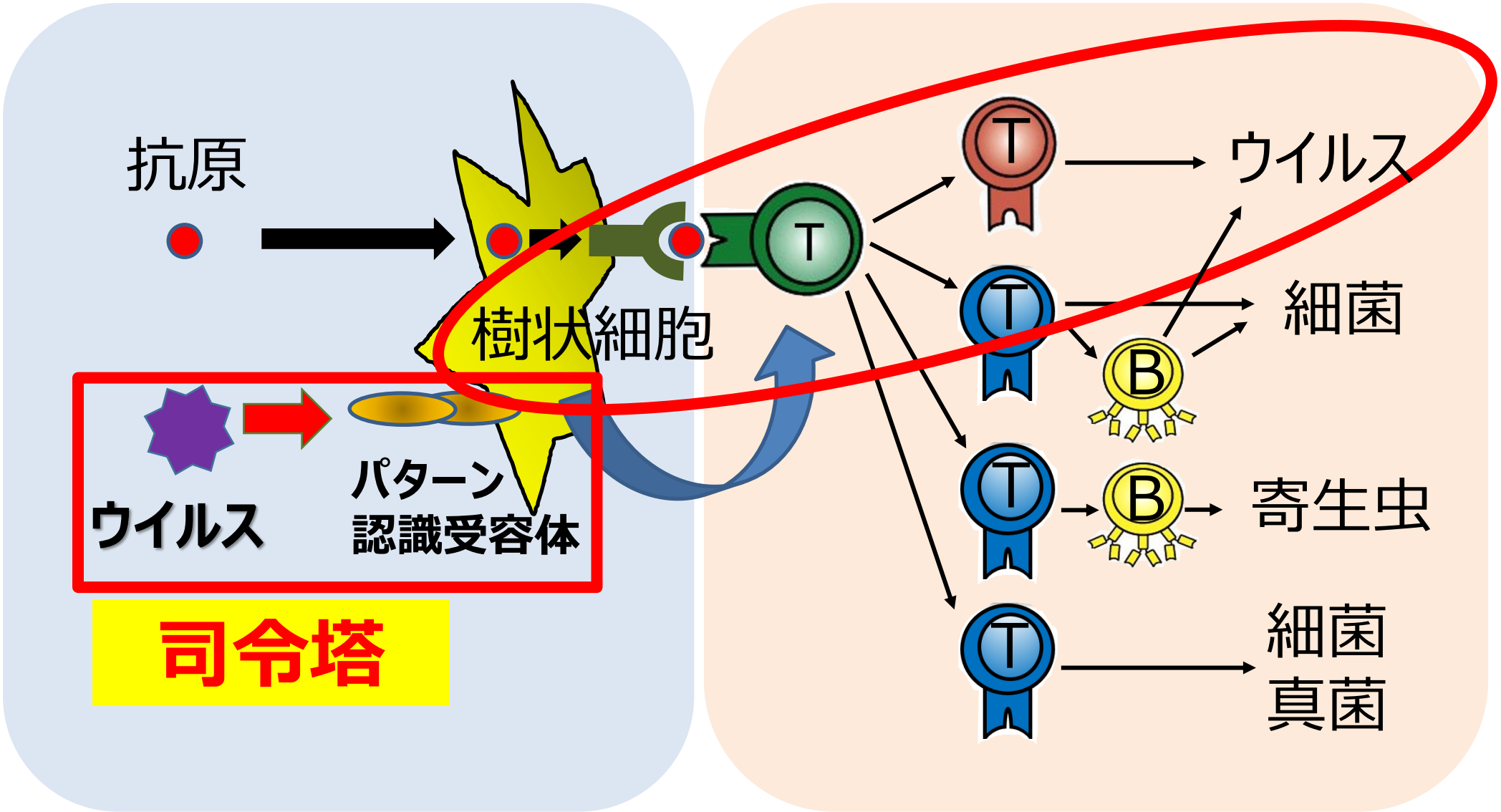
自然免疫 ⟶ 獲得免疫



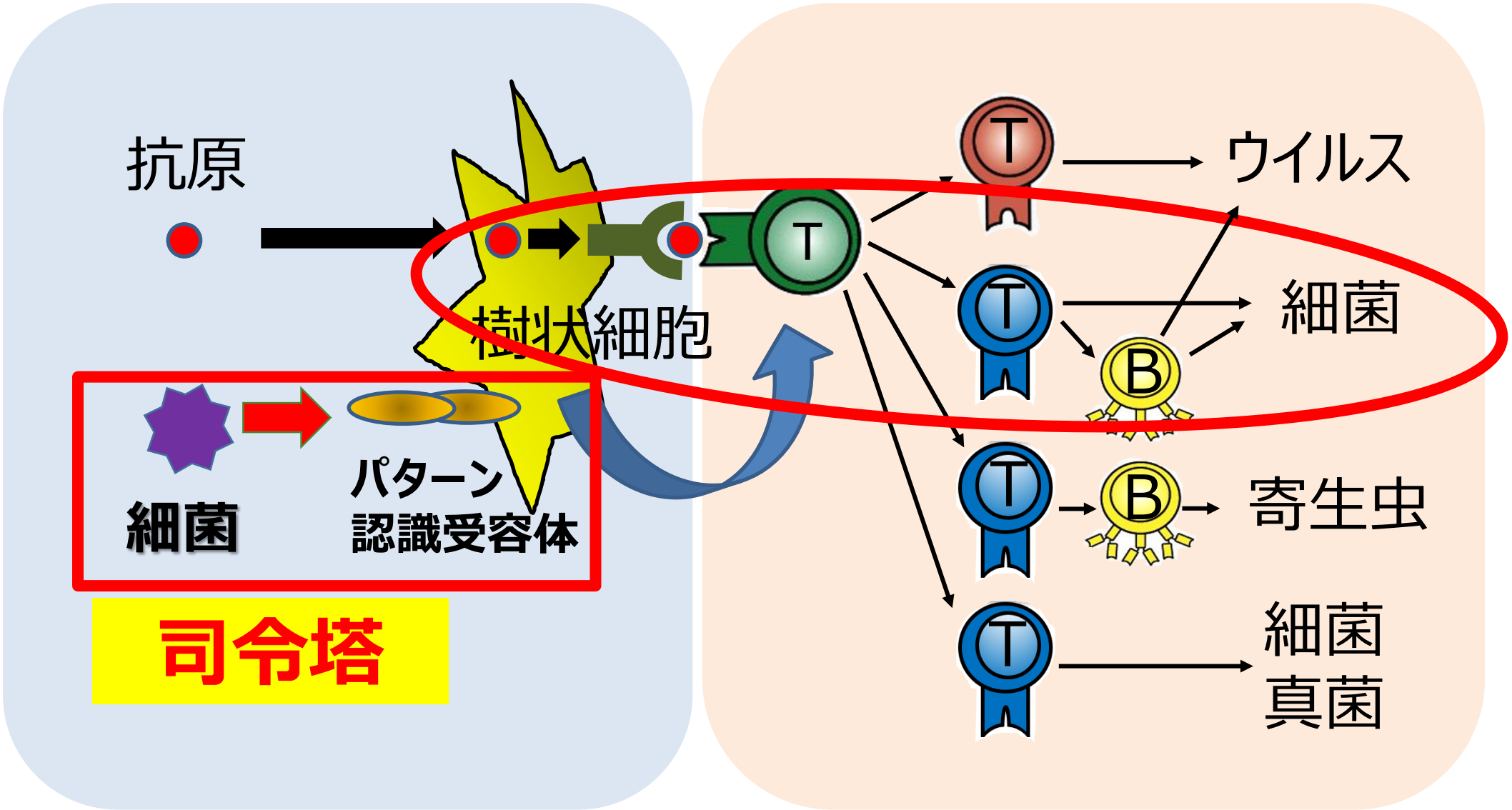
自然免疫 ⟶ 獲得免疫



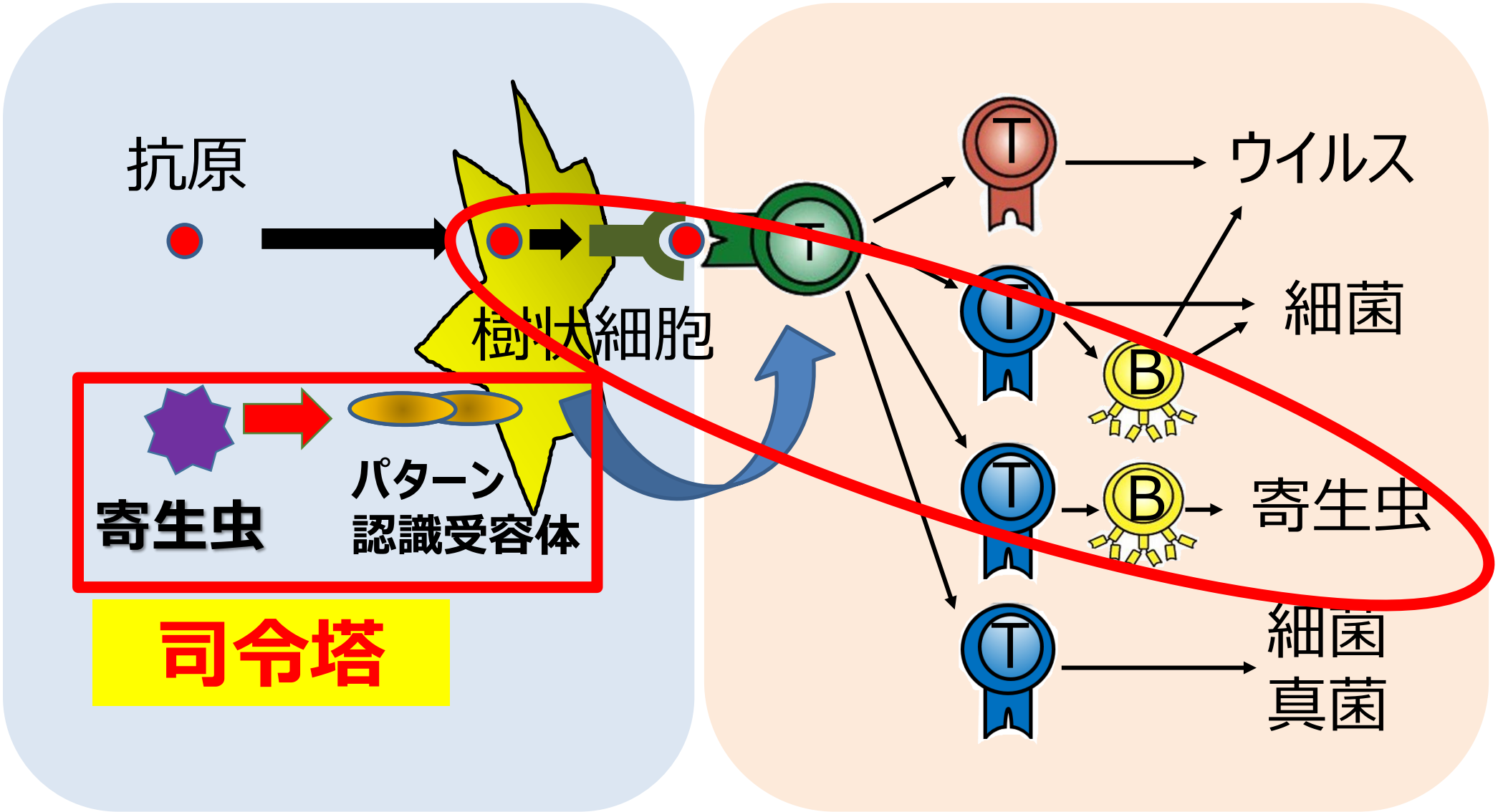
自然免疫 ⟶ 獲得免疫



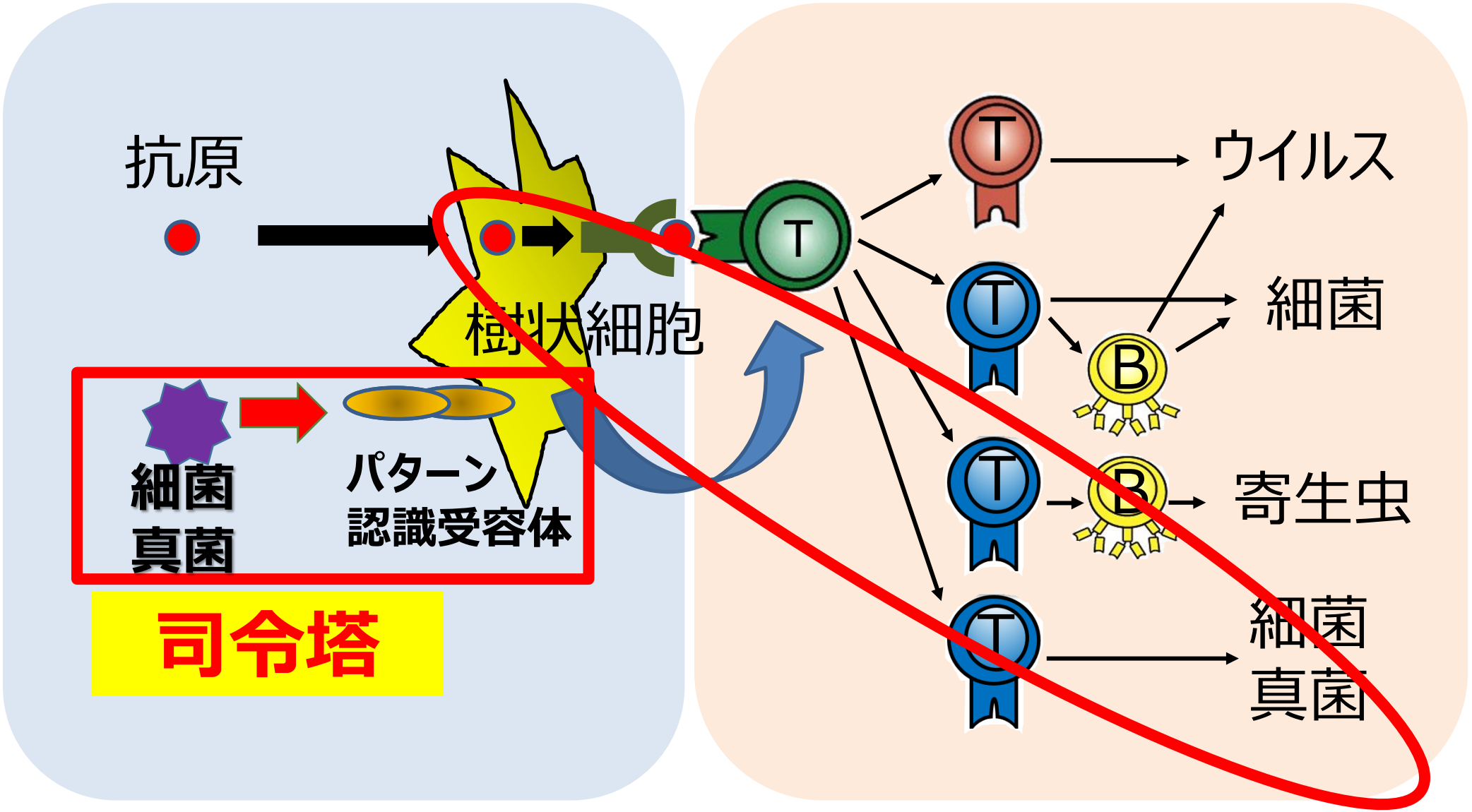
自然免疫 ⟶ 獲得免疫



自然免疫 ⟶ 獲得免疫



自然免疫 ➡ 獲得免疫



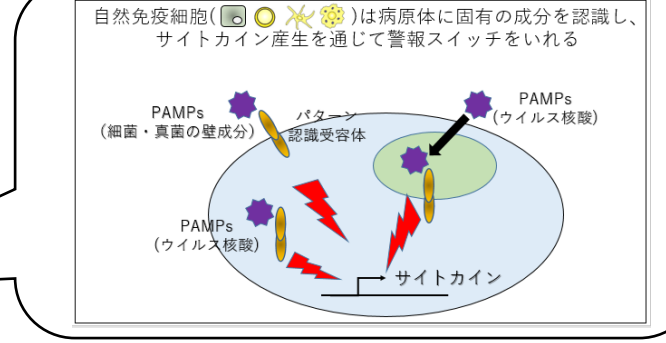
2011年のノーベル賞

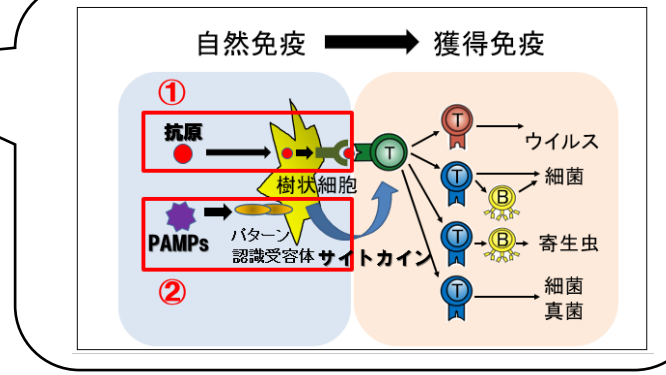
自然免疫活性化機序の解明

樹状細胞の発見と役割の解明



引用：The official website of the Nobel Prize - NobelPrize.org

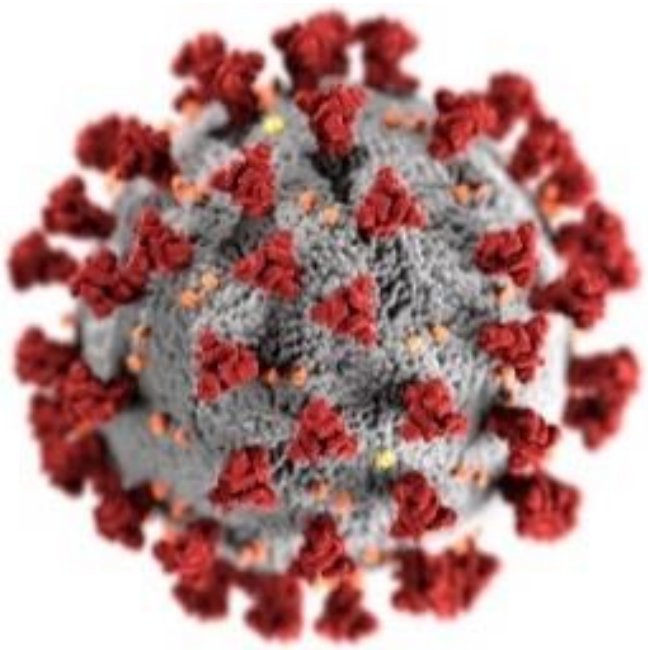






引用：Akira Laboratory ホームページ

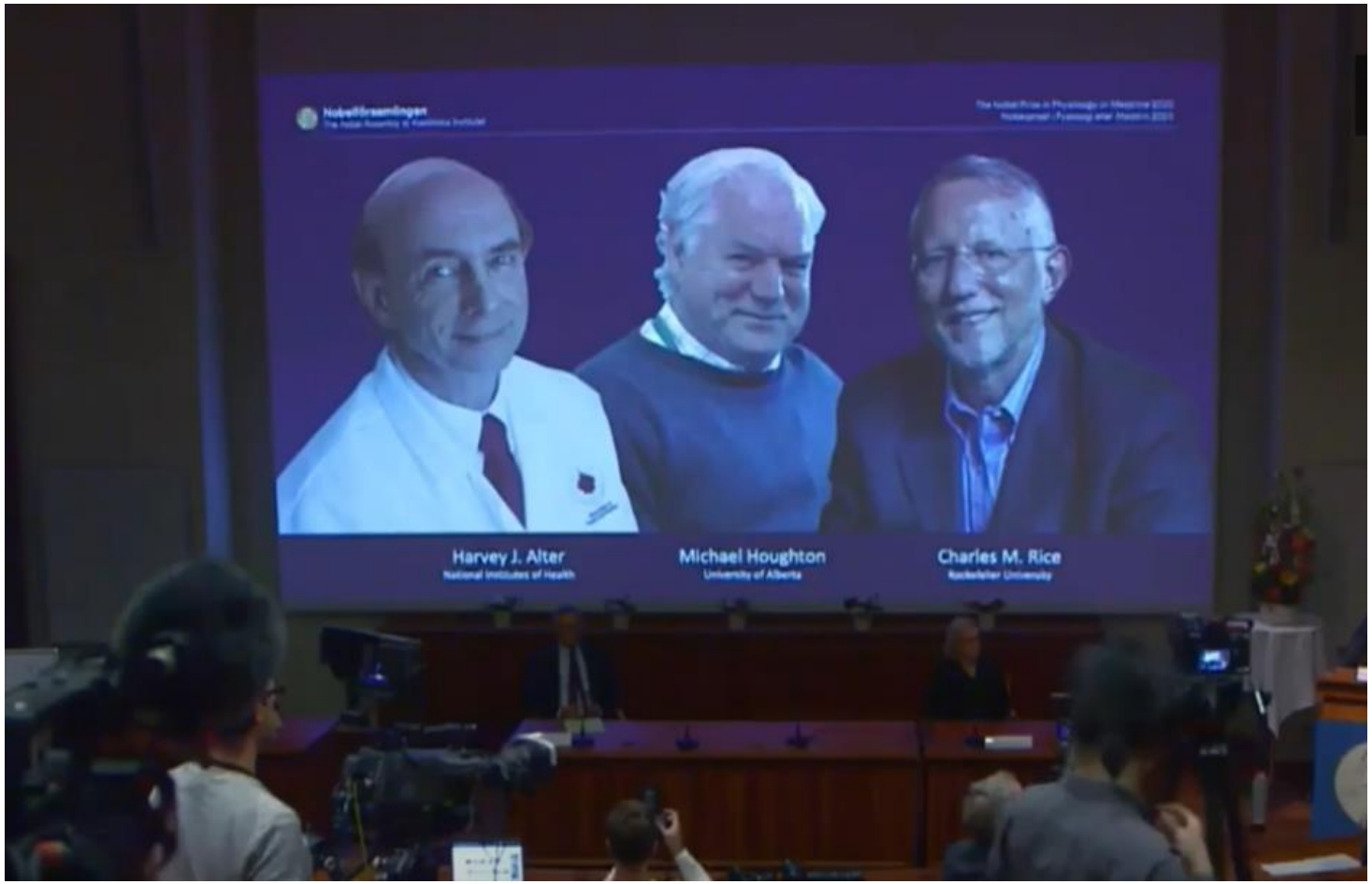
本日の内容



1. 免疫の基本
2. ウイルス免疫とがん免疫
3. ワクチンとは？
4. コロナワクチンとは？

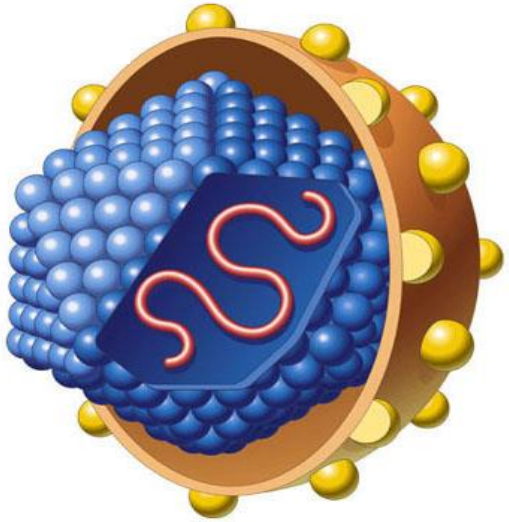
2020年のノーベル賞

C型肝炎ウイルス（HCV）の発見

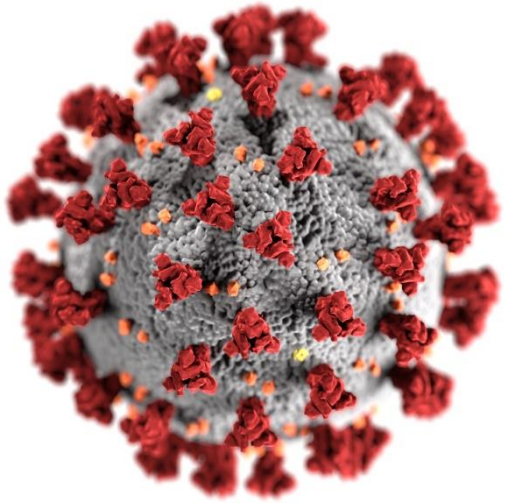


引用：The official website of the Nobel Prize - NobelPrize.org

HCV



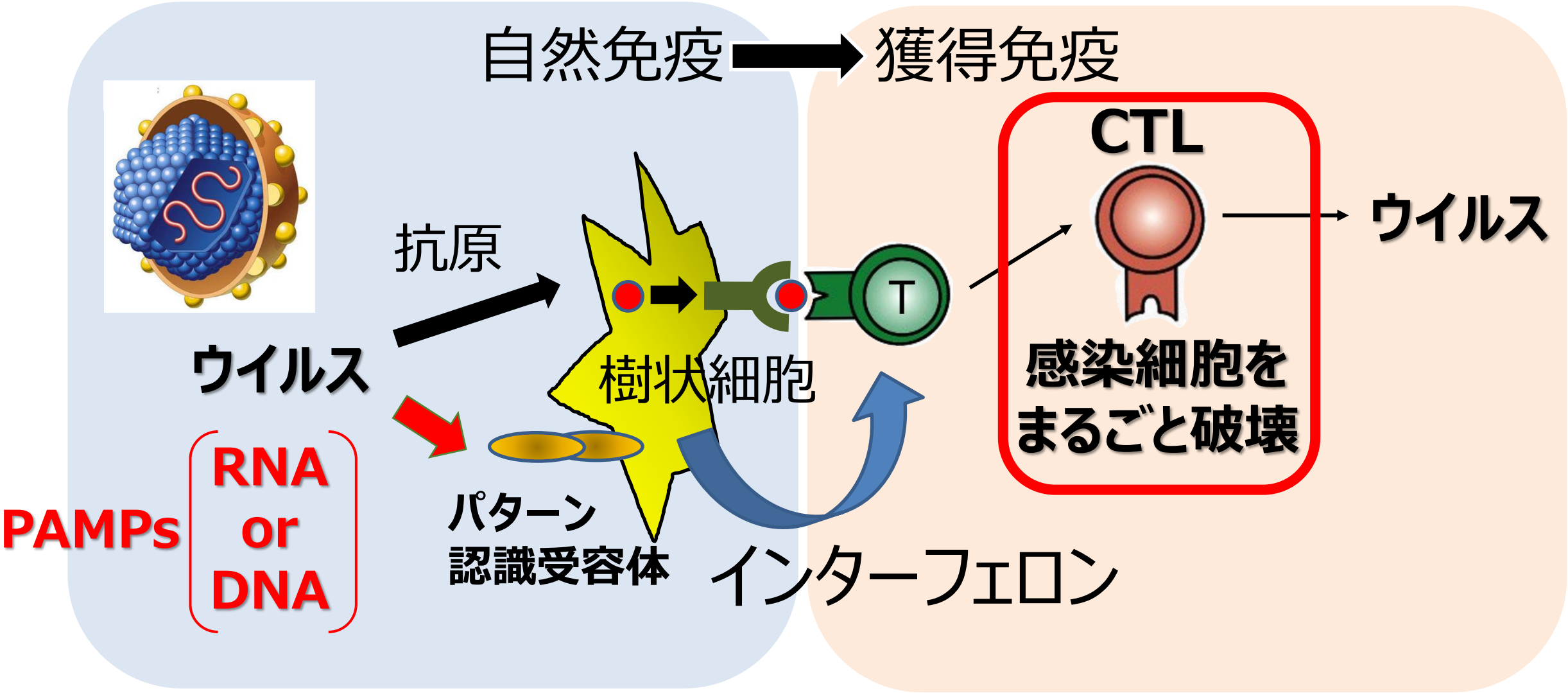
SARS-CoV-2



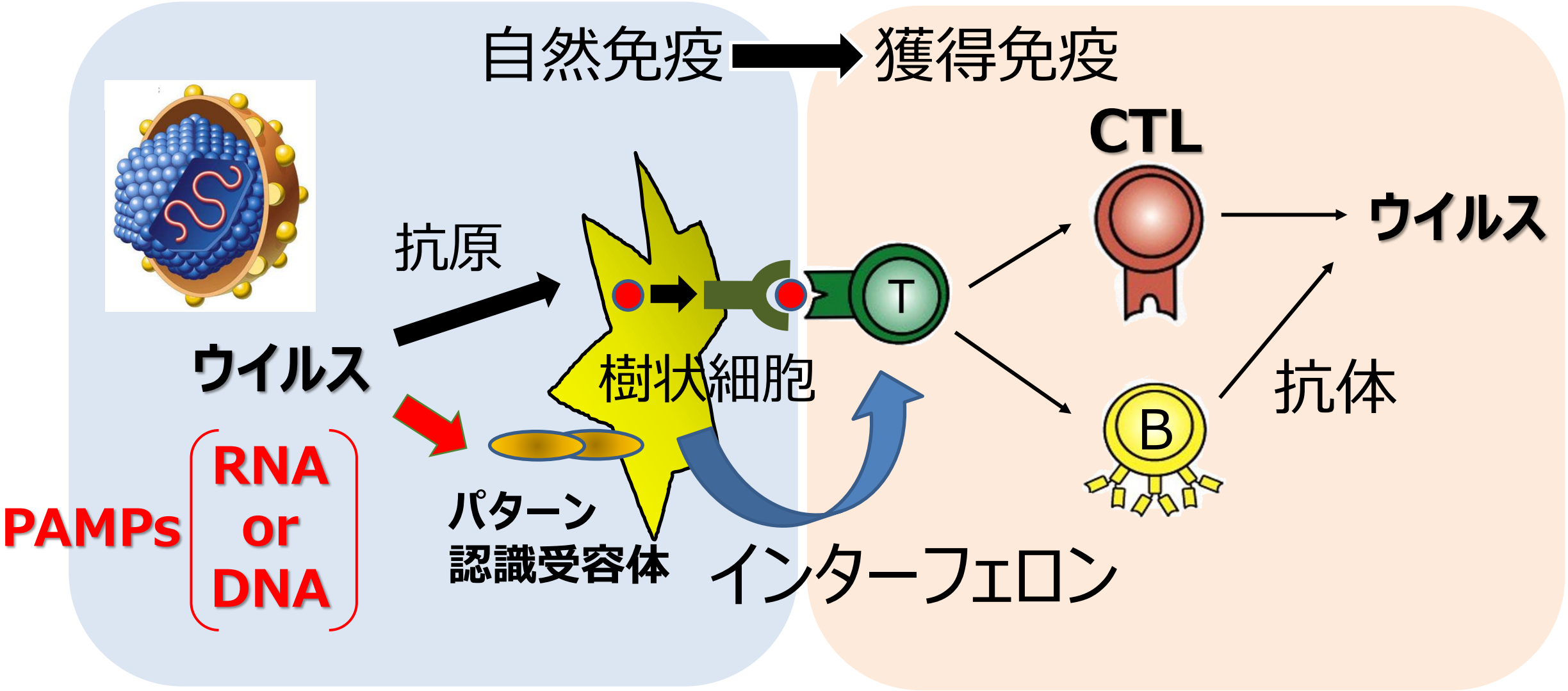
一本鎖プラス鎖RNAウイルス

免疫学的にもウイルス学的にも似ている

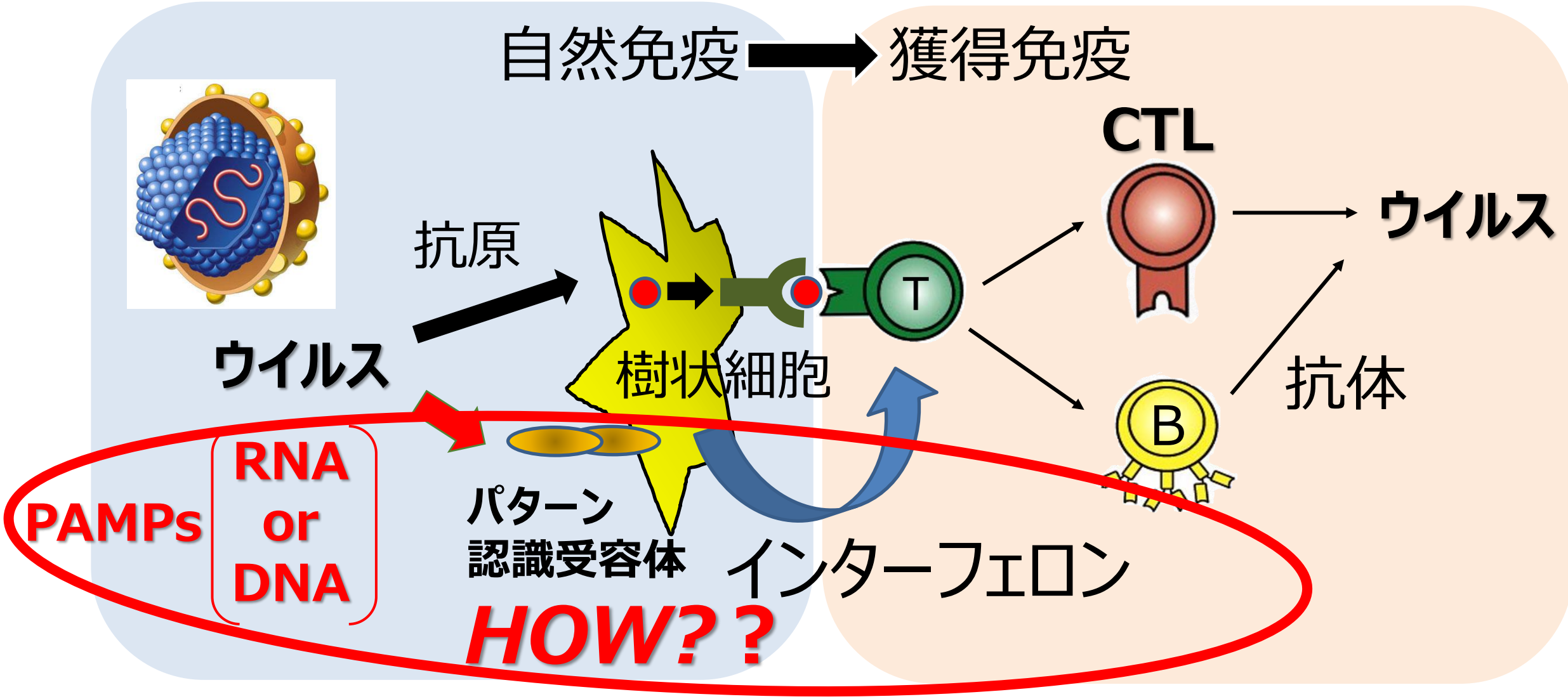
ウイルスに対する免疫応答



ウイルスに対する免疫応答

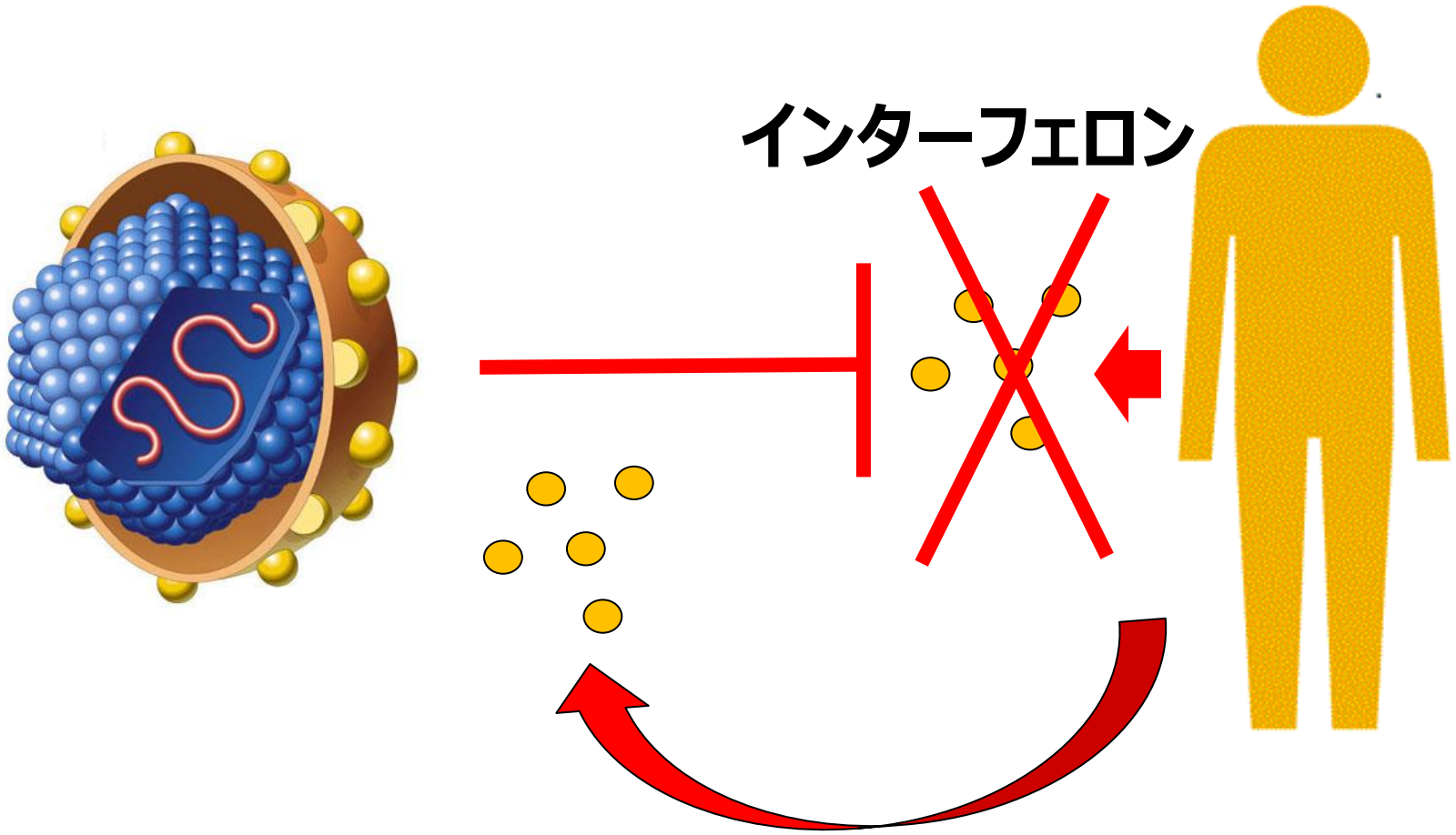


ウイルスに対する免疫応答

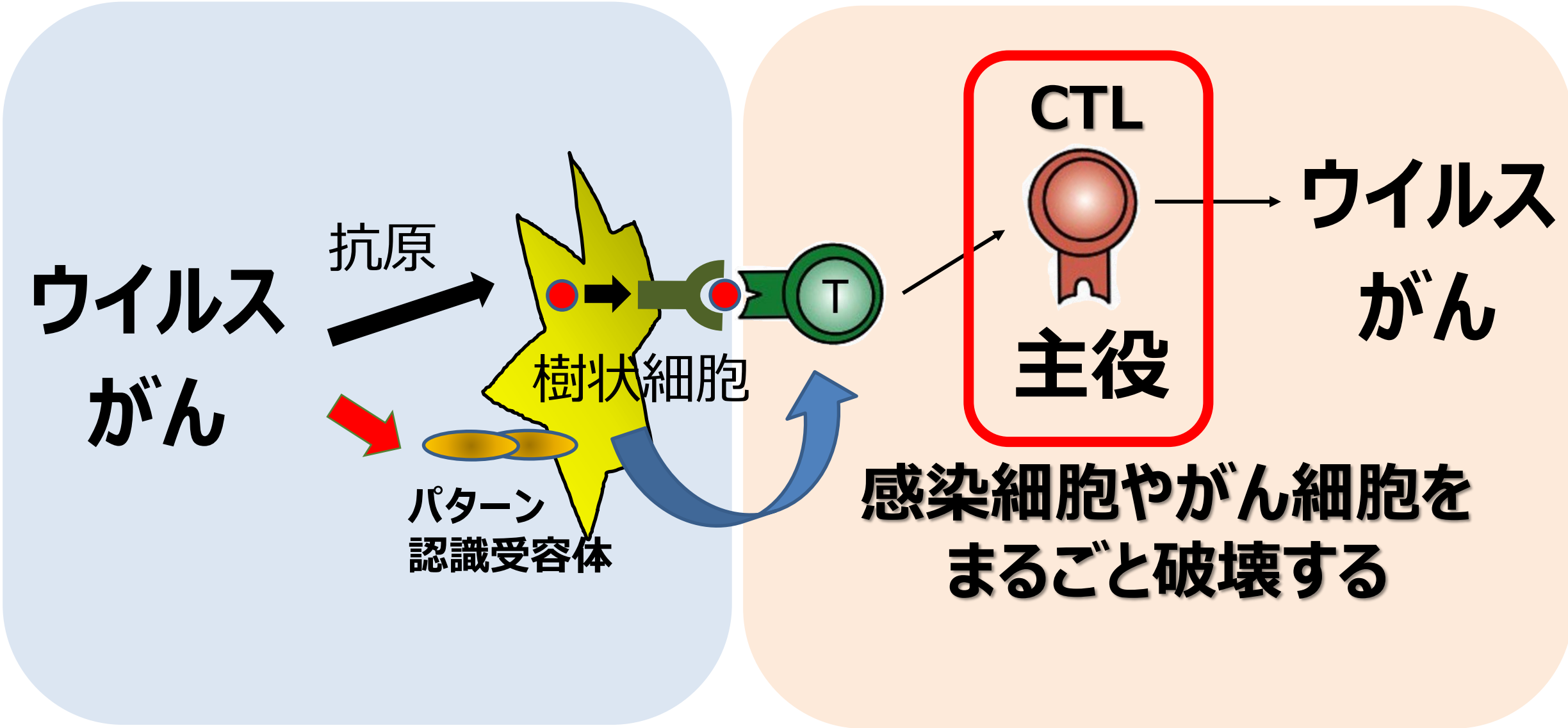


ウイルスと宿主免疫の攻防戦

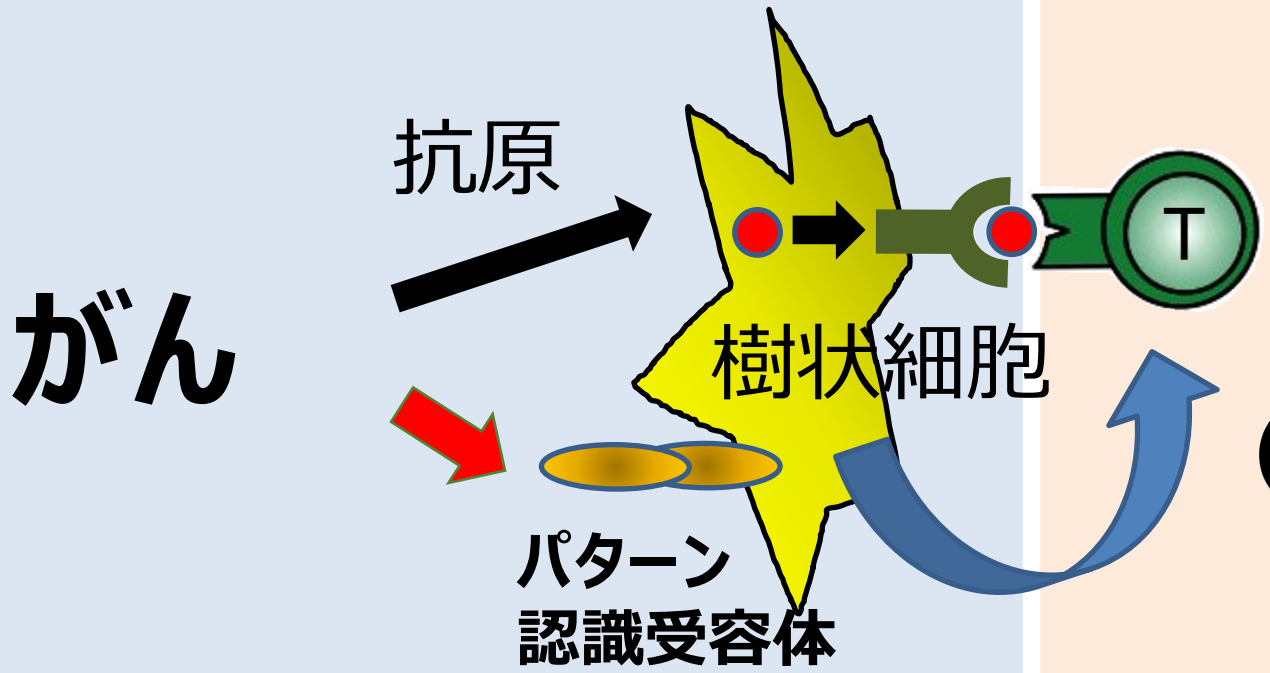
HCV　対　ヒト

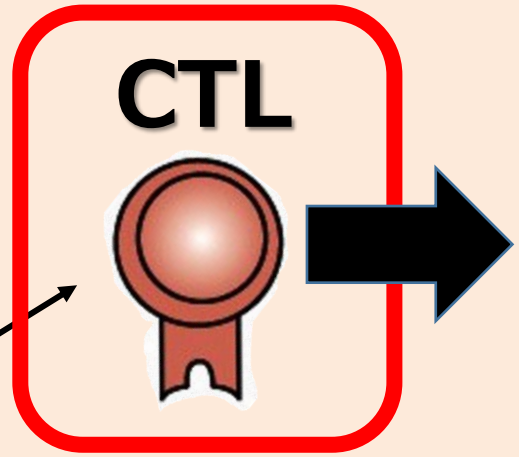


免疫学的にはウイルスもがんも同じ



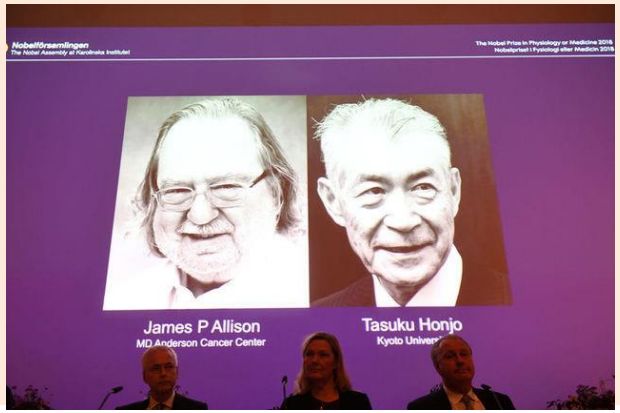
がん免疫はCTLのブレーキ解除で増強される





がん

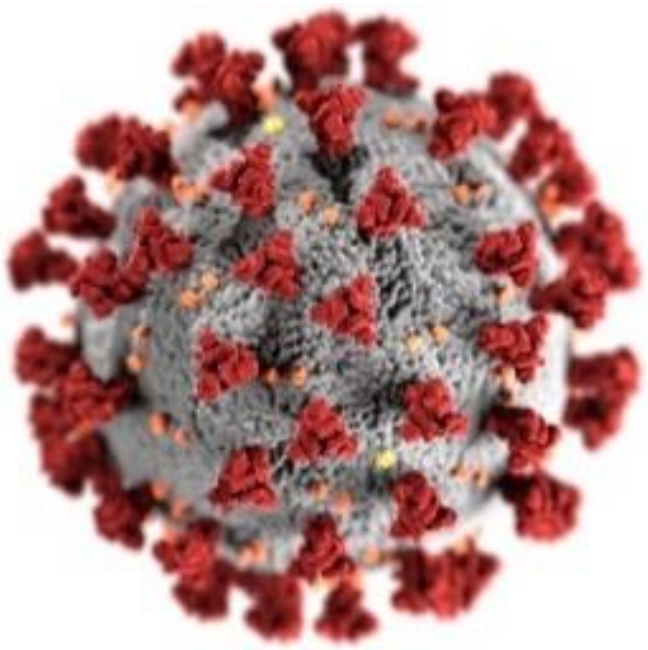
ブレーキ解除
（2018年 ノーベル賞）



“CTLA-4”
“PD-1”

引用：The official website of the Nobel Prize - NobelPrize.org

本日の内容



1. 免疫の基本
2. ウイルス免疫とがん免疫
3. ワクチンとは？
4. コロナワクチンとは？

ワクチン　“人為的に獲得免疫を誘導”



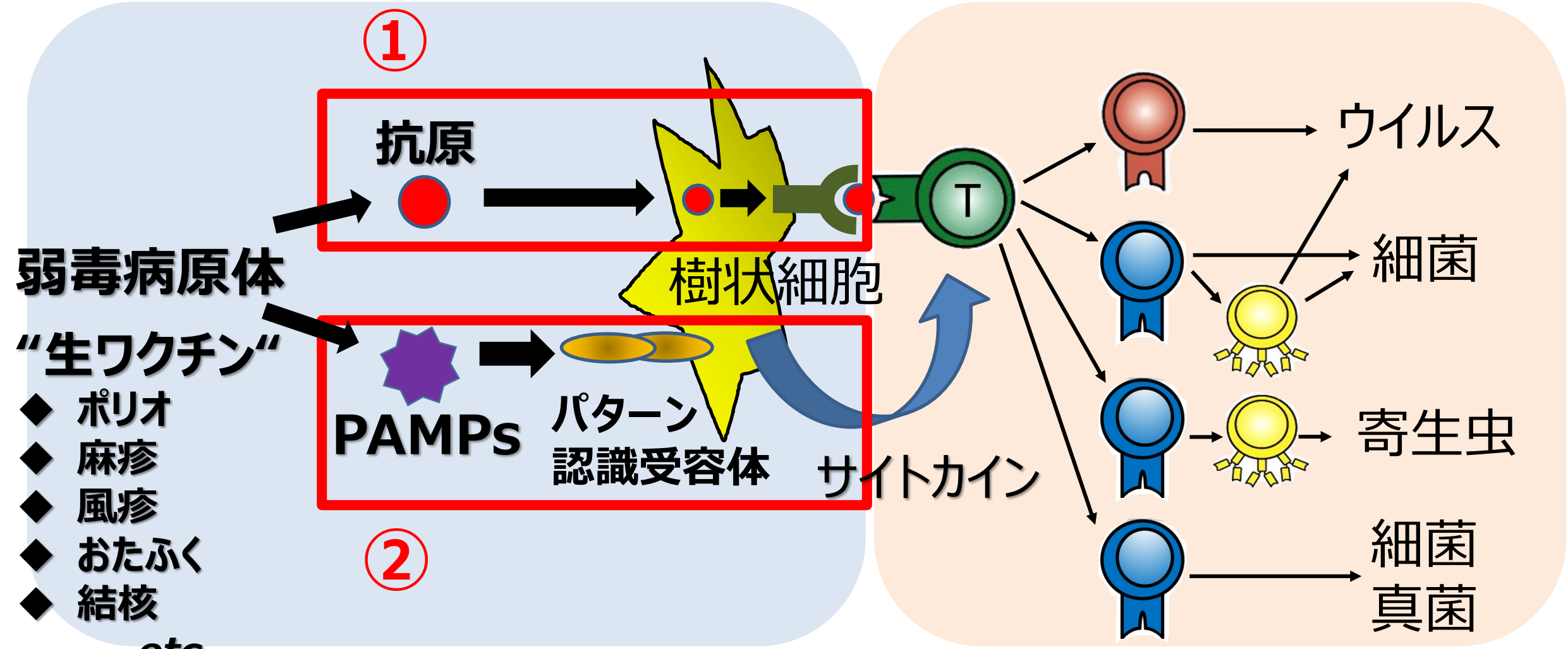


1796年 種痘ワクチン
江戸時代

引用（左）：http://www.med.akita-u.ac.jp/~doubutu/matsuda/kougi/JALASinOkayama/kougi/Jenner.html
引用（右）：https://edo-g.com/blog/2020/03/infectious_disease.html/infectious_disease2_l

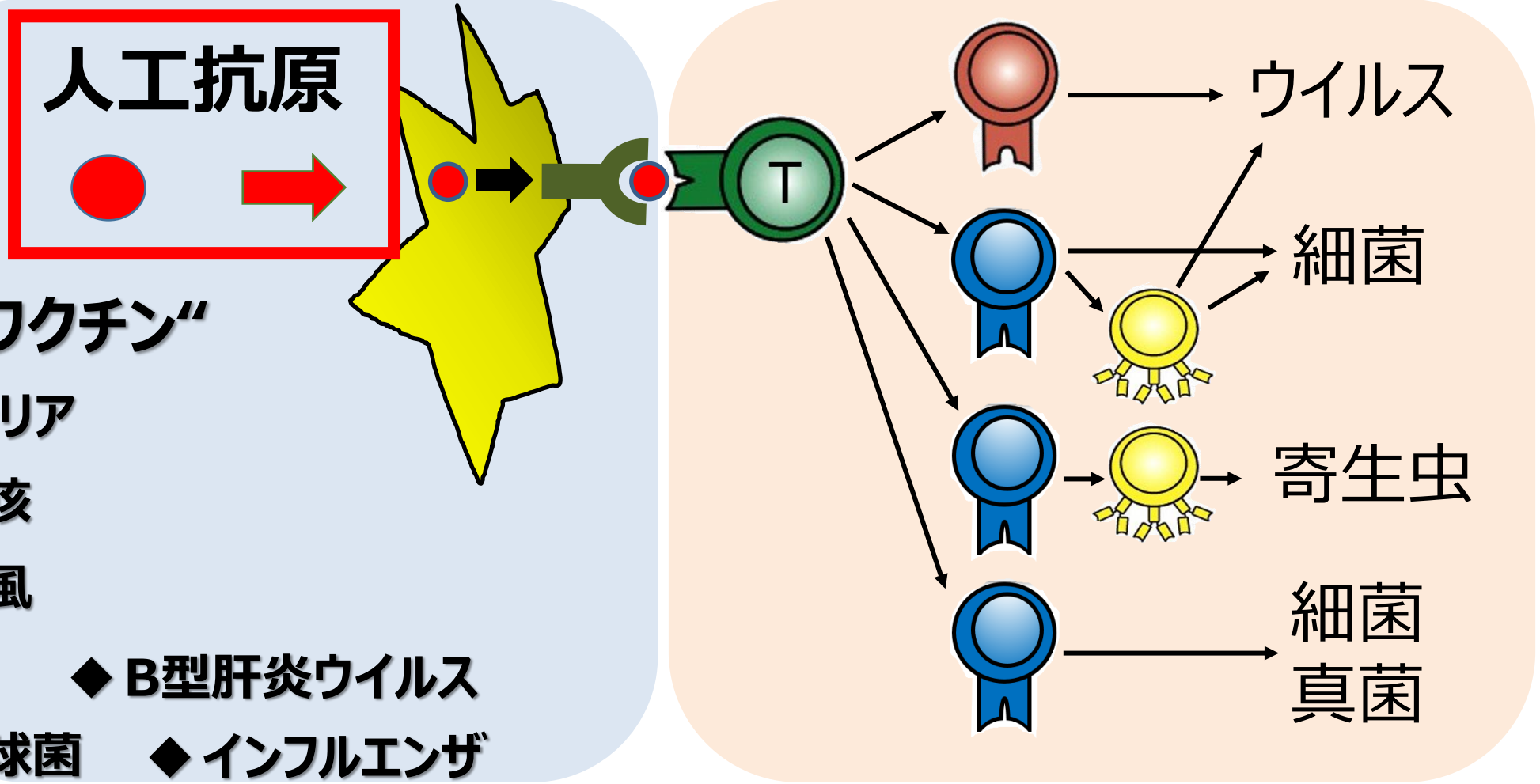
ワクチン その１

“人為的に獲得免疫を誘導”



ワクチン その２

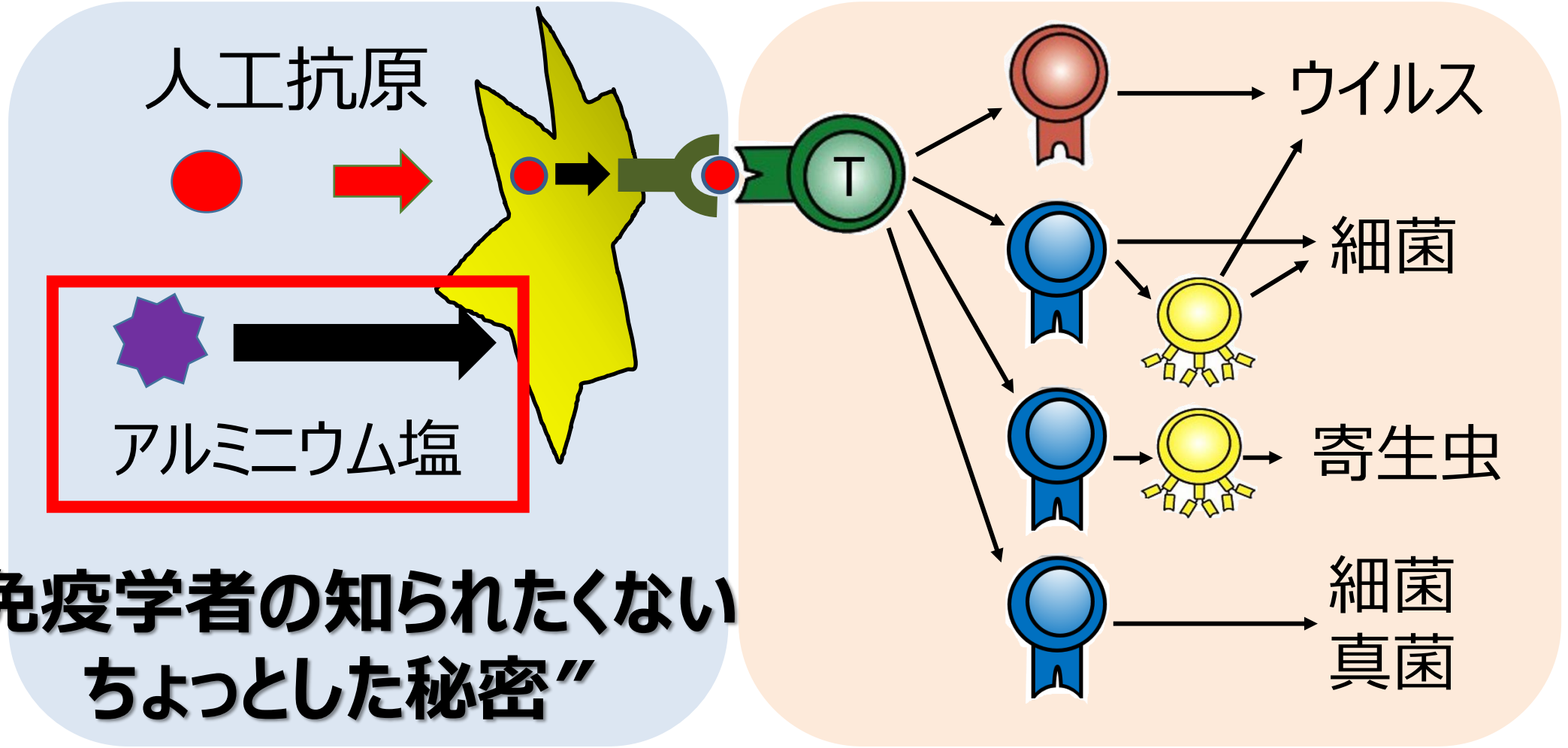
“人為的に獲得免疫を誘導”



“不活化ワクチン“

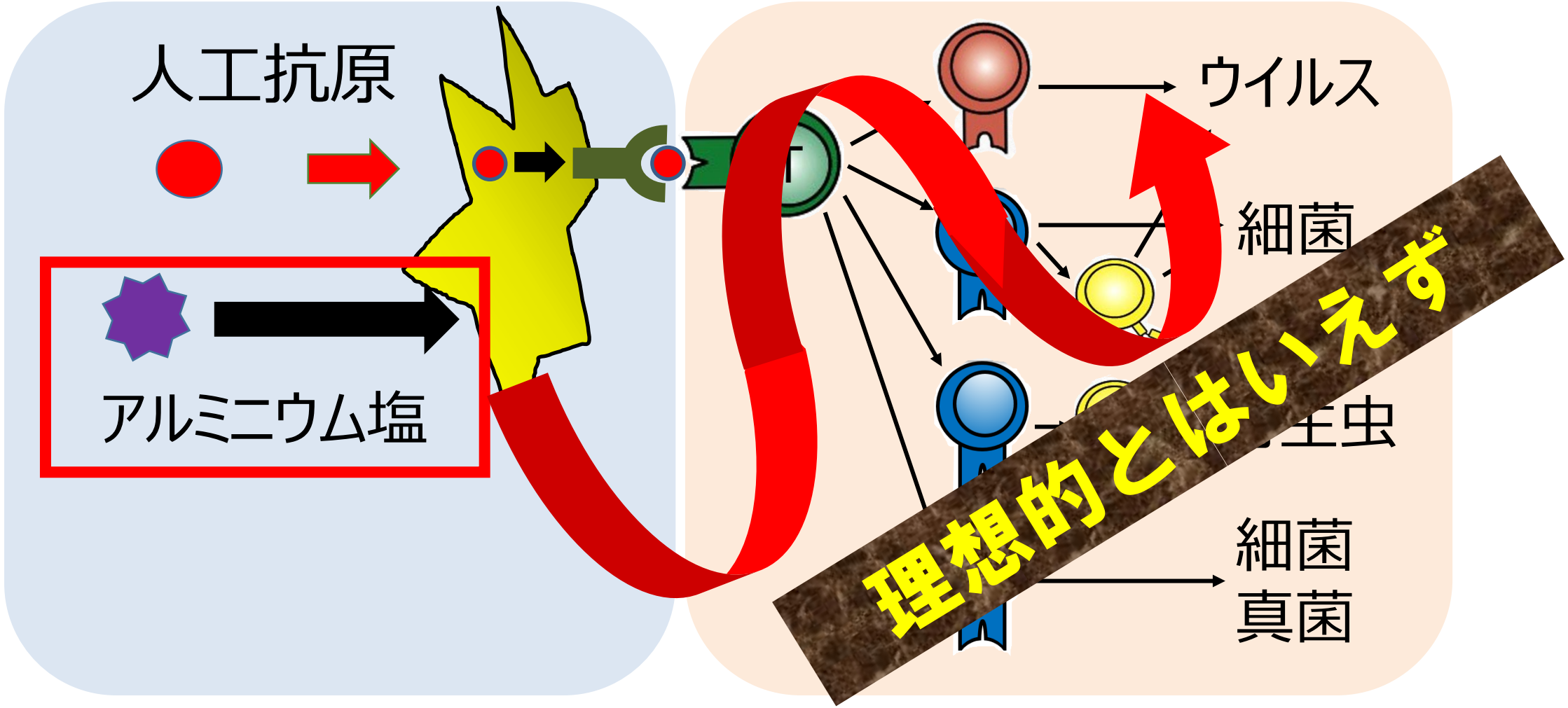
- **ジフテリア**
- **百日咳**
- **破傷風**
- **HPV**
- **B型肝炎ウイルス**
- **肺炎球菌**
- **インフルエンザ**

抗原を投与するといってもアジュバントが入っている

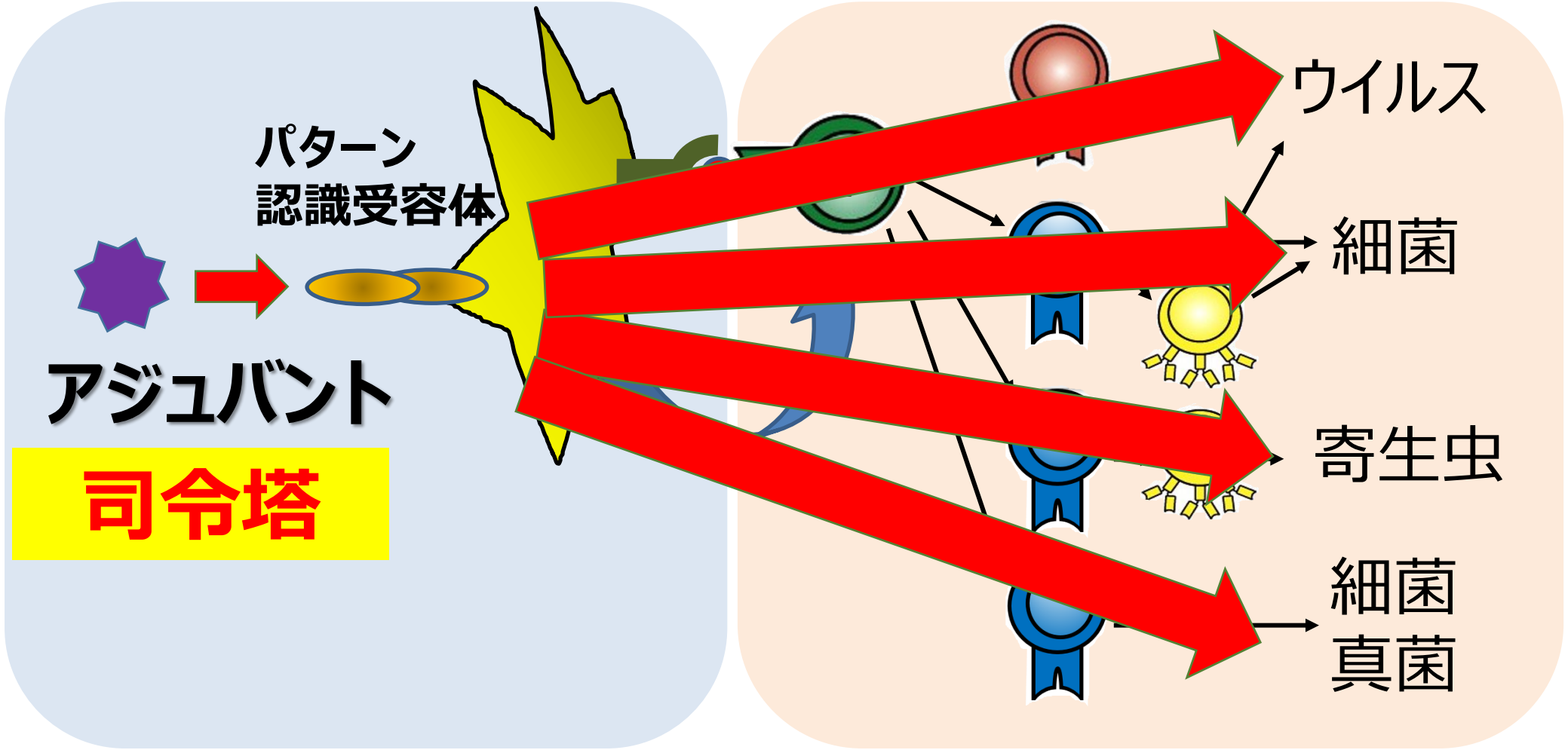


**“免疫学者の知られたくない
ちょっとした秘密”**

経験則によるアジュバントには限界あり



これからのワクチン戦略



これからのワクチン戦略

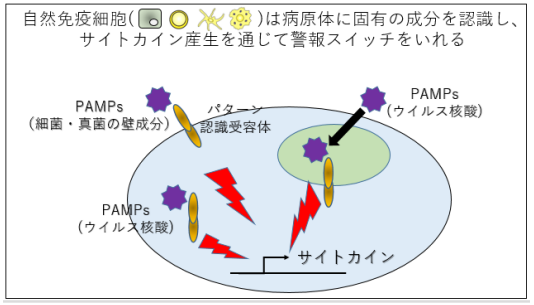


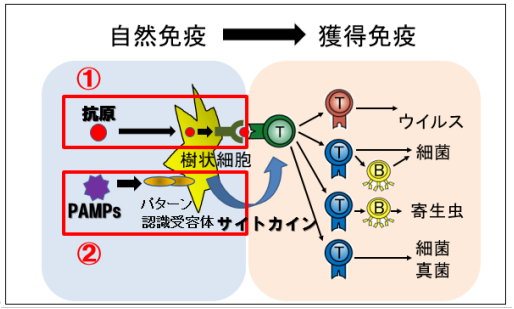
ワクチンは経験則からサイエンスの時代へ





1796年 種痘ワクチン







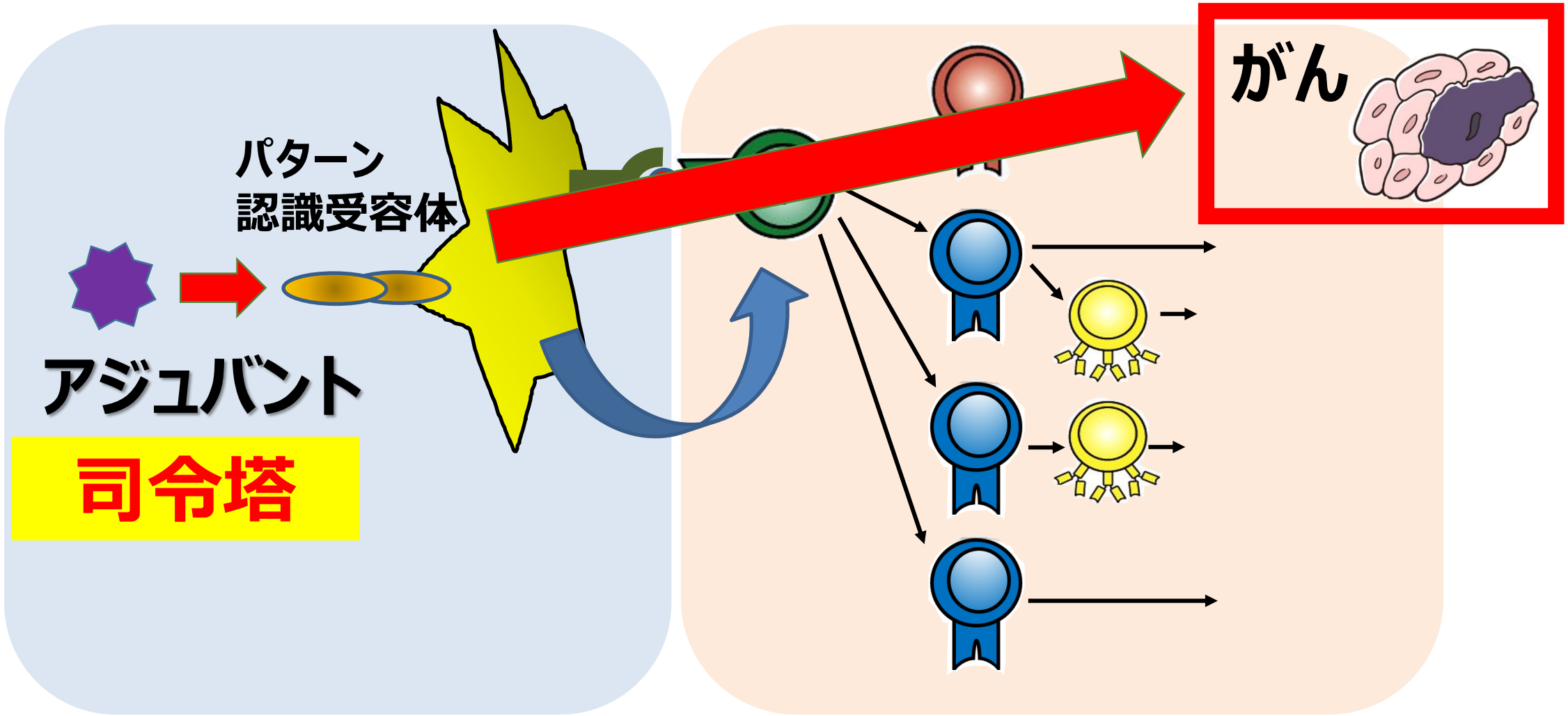
引用：The official website of the Nobel Prize - NobelPrize.org



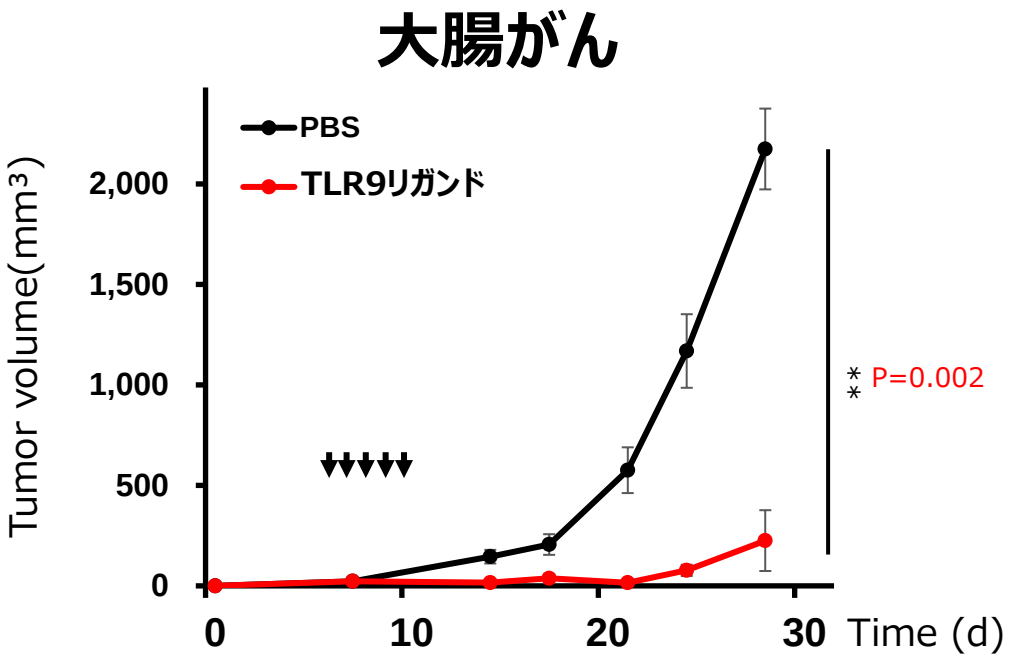
引用：Akira Laboratory ホームページ

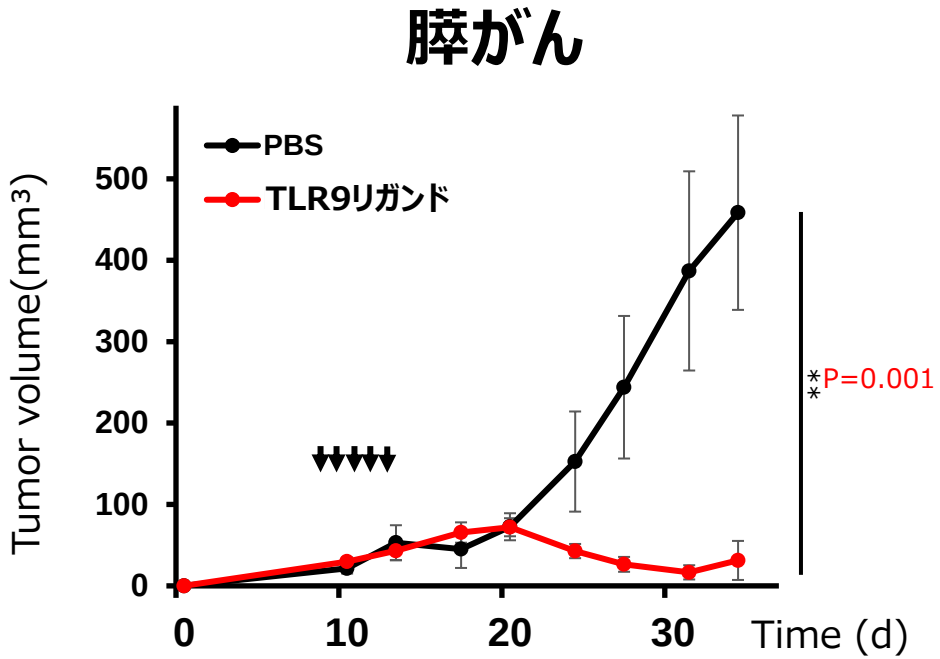
2011年ノーベル賞　自然免疫

自然免疫アジュバントを用いた
がん免疫ワクチン



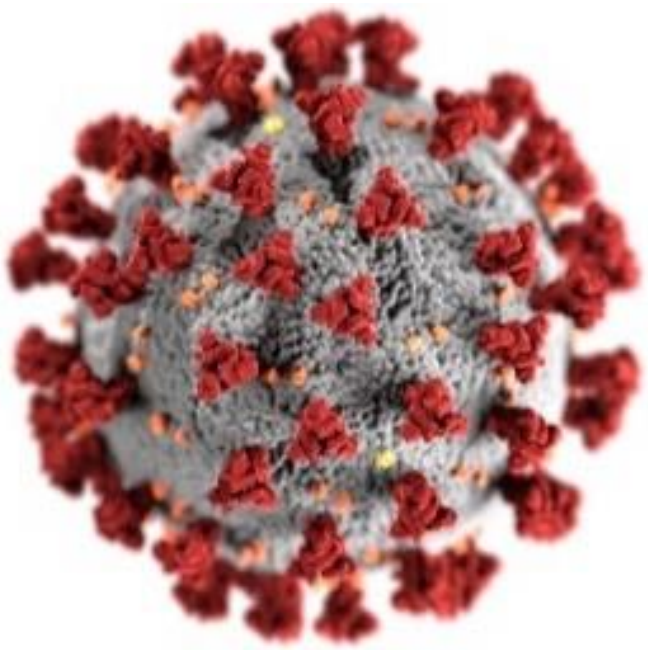
新規TLR9リガンドをもちいた がん免疫ワクチン





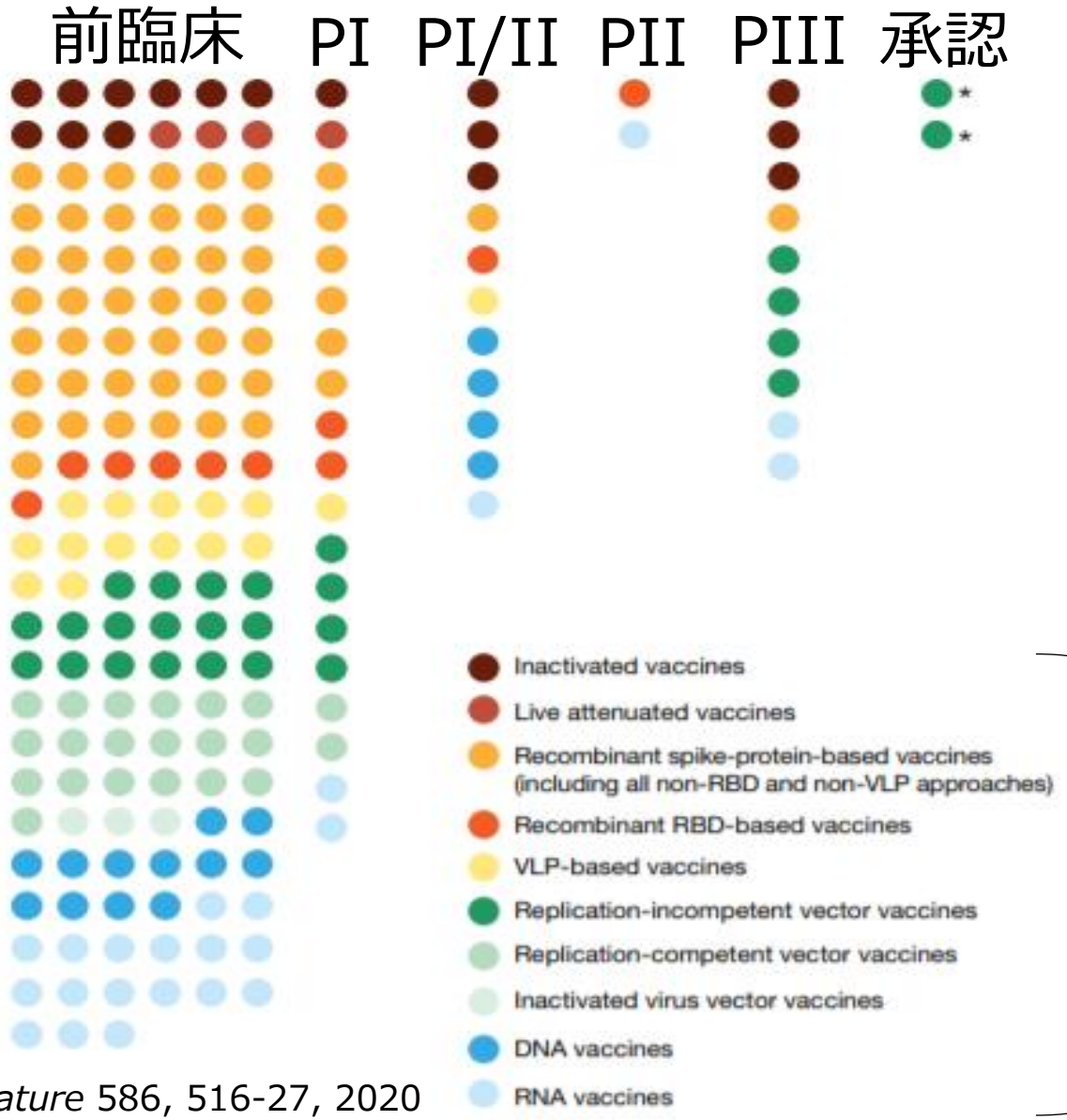
Okada H et al. unpublished data

本日の内容

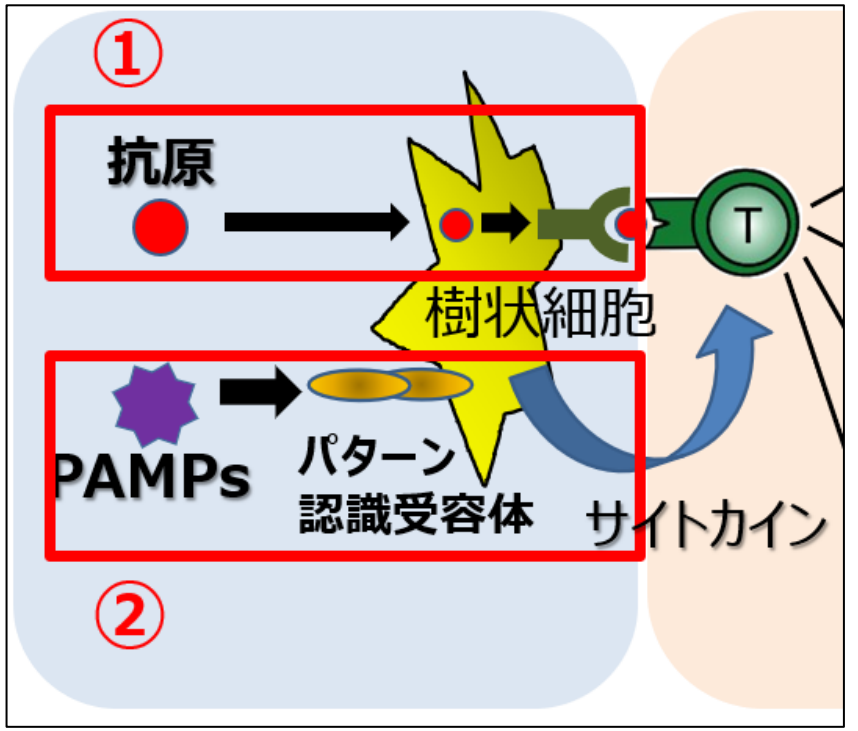


1. 免疫の基本
2. ウイルス免疫とがん免疫
3. ワクチンとは？
4. コロナワクチンとは？

新型コロナワクチン

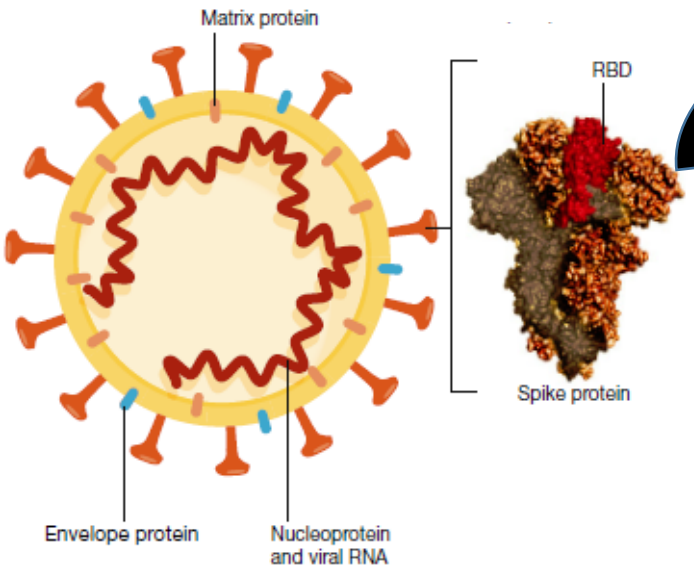


Nature 586, 516-27, 2020



多くのワクチン戦略

新型コロナワクチン



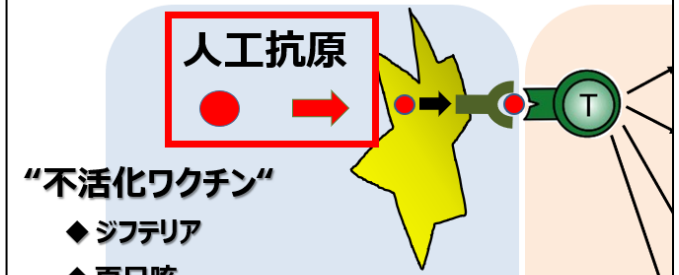
Nature 586, 516-27, 2020　改変

スパイクタンパク
一部

スパイクタンパク
全部

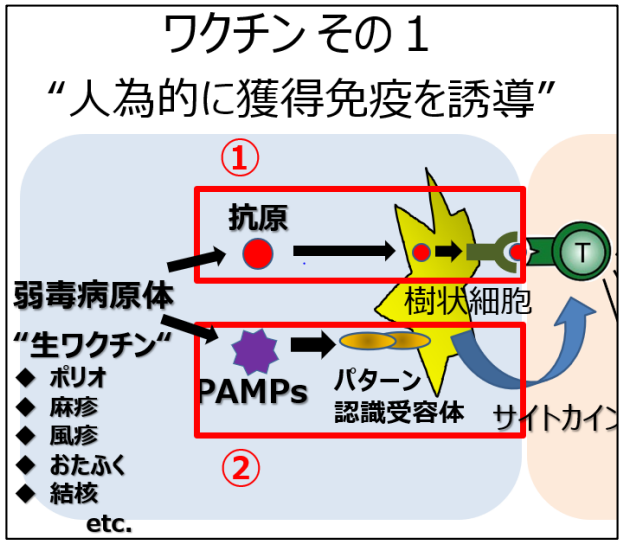
アラム

ワクチン その２
“人為的に獲得免疫を誘導”



生ワクチン

ワクチン その１
“人為的に獲得免疫を誘導”

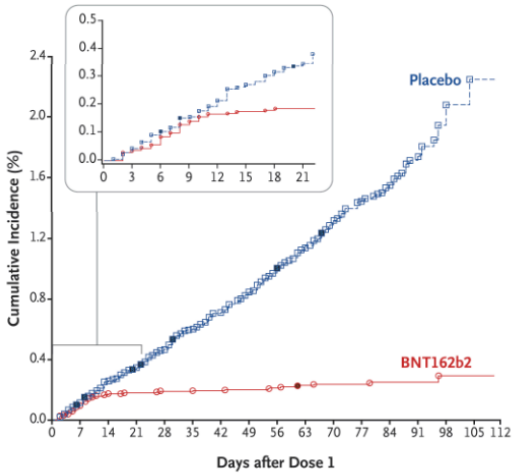


RNAワクチン
ウイルスベクターワクチン

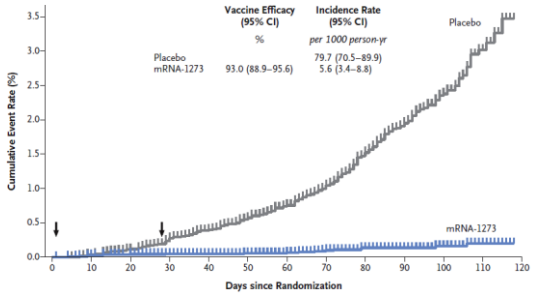
表 2　COVID-19 ワクチンの臨床試験における有効率 [6-8)]

企業	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数／接種者数（%） 接種群	発症者数／接種者数（%） 非接種群 [a]	有効率% (95% CI)
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≧16	30 μg (0.3 mL) 2 回（21 日間隔）	8 / 18,198 (0.04%)	160 / 18,325 (0.87%)	95.0 (90.3–97.6)
モデルナ	mRNA-127	mRNA	≧18	100 μg (0.5 mL) 2 回（28 日間隔）	5 / 13,934 (0.04%)	90 / 13,883 (0.65%)	94.5 (86.5–97.8)
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルスベクター	≧18	LD[b]/SD 2 回（28 日間隔）	3 / 1,367 (0.2%)	30 / 1,374 (2.2%)	90.0 (67.4–97.0)
				SD[c]/SD 2 回（28 日間隔）	27 / 4,440 (0.6%)	71 / 4,455 (1.6%)	62.1 (41.0–75.7)

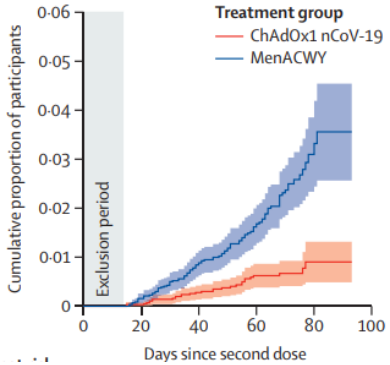
日本感染症学会　COVID-19 ワクチンに関する提言, 2020



NEJM, 383, 2020



NEJM, 384, 2021



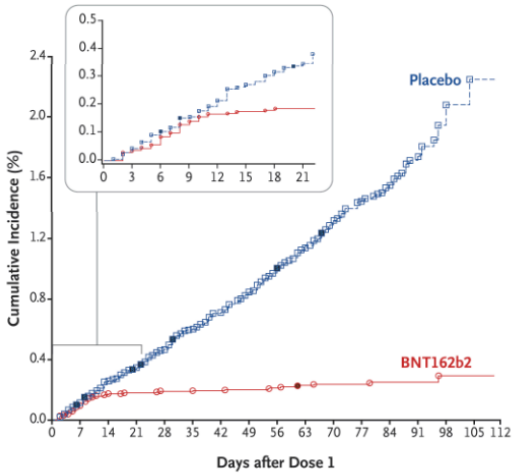
Lancet, 397, 2021

RNAワクチン
ウイルスベクターワクチン
DNAワクチン(森下竜一先生)

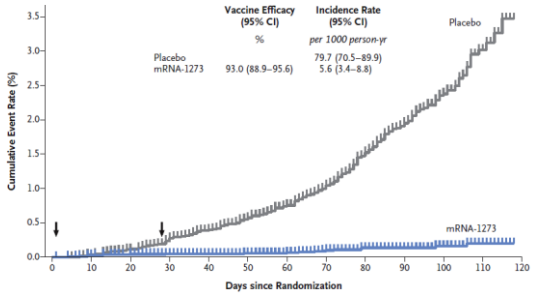
表 2　COVID-19 ワクチンの臨床試験における有効率 [6-8)]

企業	ワクチン	種類	年齢	接種用量	発症者数／接種者数（%） 接種群	発症者数／接種者数（%） 非接種群 [a]	有効率% (95% CI)
ファイザー	BNT162b2	mRNA	≧16	30 μg (0.3 mL) 2 回（21 日間隔）	8 / 18,198 (0.04%)	160 / 18,325 (0.87%)	95.0 (90.3–97.6)
モデルナ	mRNA-127	mRNA	≧18	100 μg (0.5 mL) 2 回（28 日間隔）	5 / 13,934 (0.04%)	90 / 13,883 (0.65%)	94.5 (86.5–97.8)
アストラゼネカ	ChAdOx1	ウイルスベクター	≧18	LD[b]/SD 2 回（28 日間隔）	3 / 1,367 (0.2%)	30 / 1,374 (2.2%)	90.0 (67.4–97.0)
				SD[c]/SD 2 回（28 日間隔）	27 / 4,440 (0.6%)	71 / 4,455 (1.6%)	62.1 (41.0–75.7)

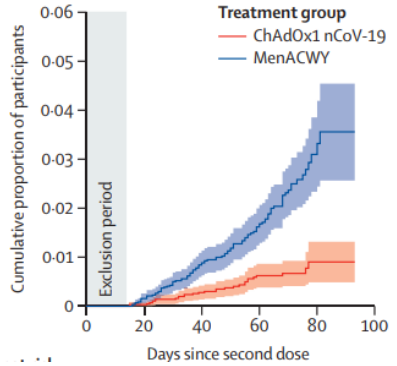
日本感染症学会　COVID-19 ワクチンに関する提言, 2020



NEJM, 383, 2020

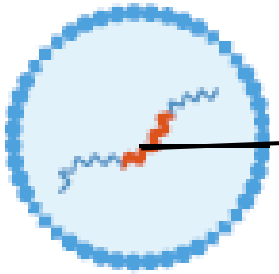


NEJM, 384, 2021



Lancet, 397, 2021

RNAワクチン



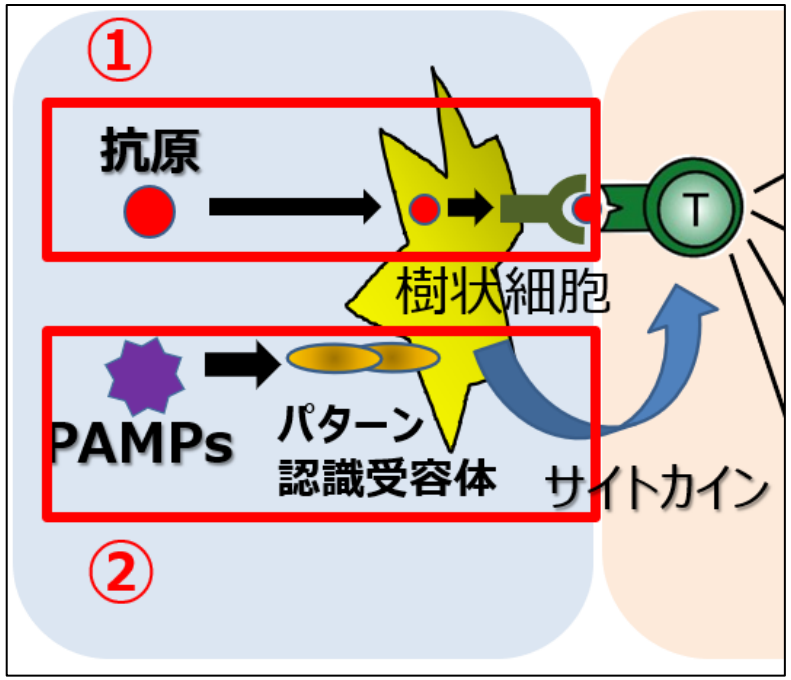
コロナ抗原（スパイクタンパク  ）をコードするRNA

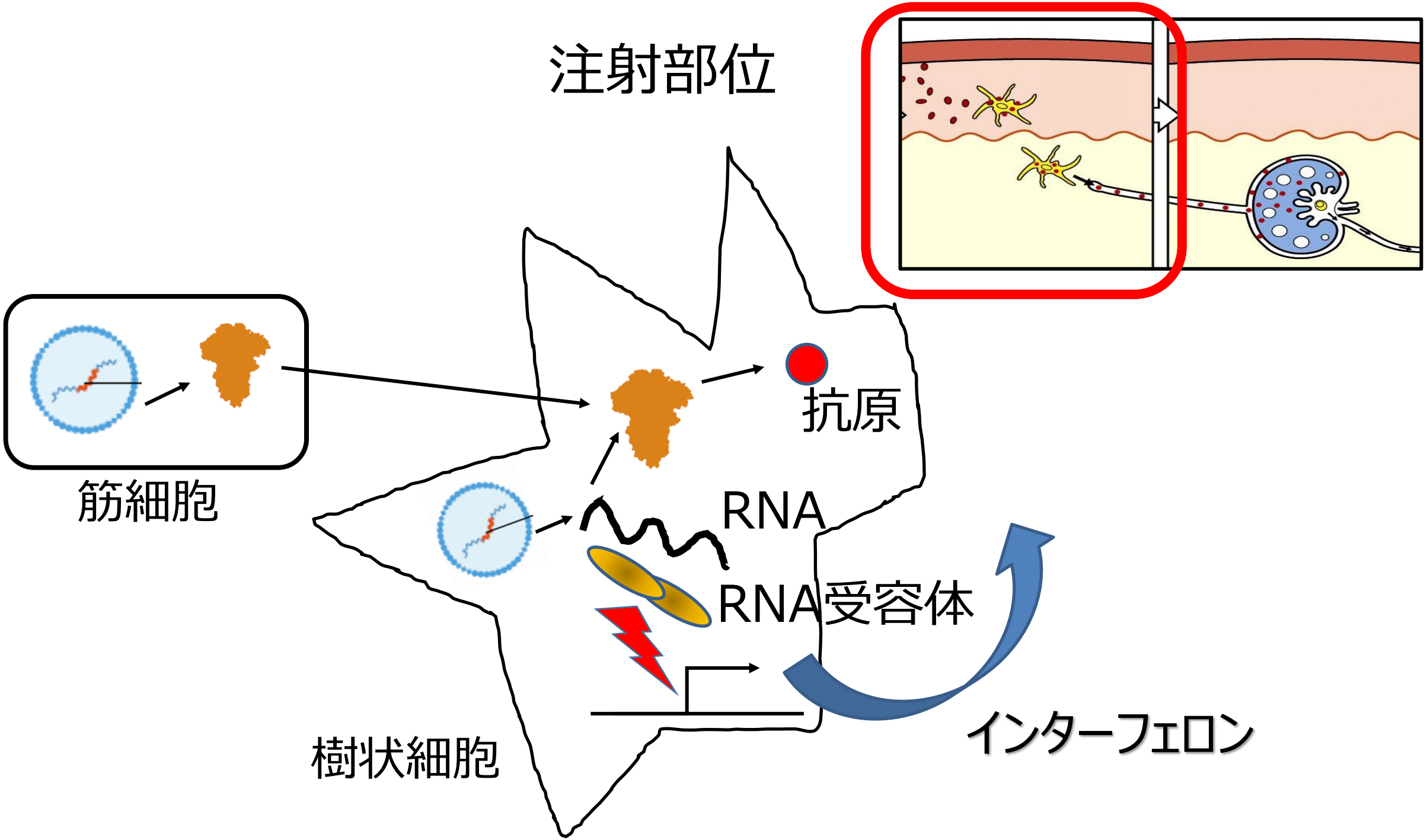
脂質ナノ粒子でRNAを包む

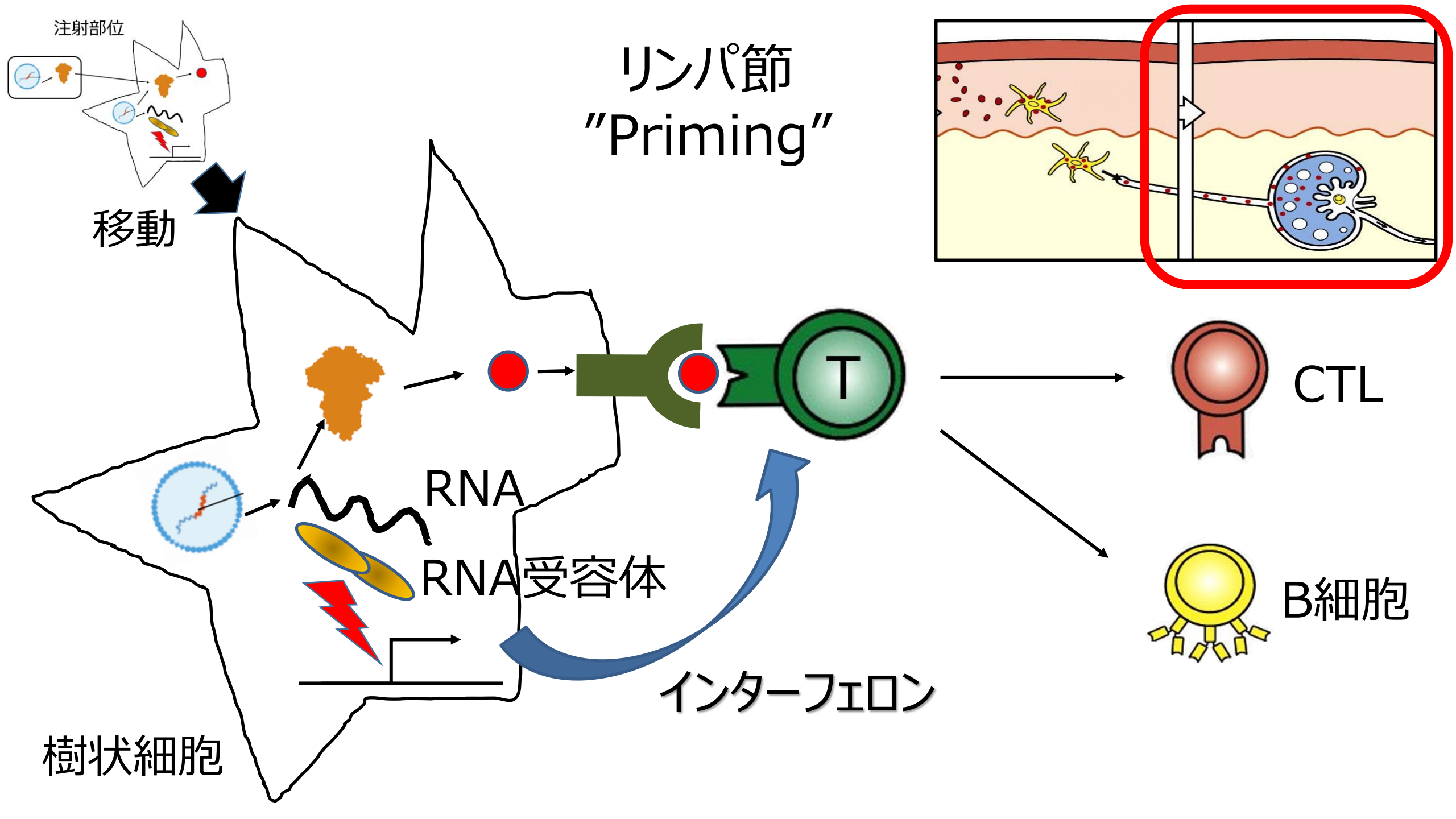
RNAから抗原をつくる

RNAで自然免疫を刺激
（内因性アジュバント）






注射部位
抗原
筋細胞
RNA
RNA受容体
樹状細胞
インターフェロン


注射部位
リンパ節
”Priming”
移動
T
CTL
RNA
RNA受容体
B細胞
インターフェロン
樹状細胞

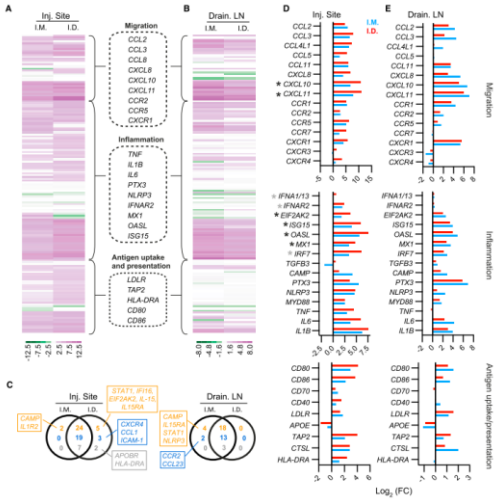
RNAワクチン参考文献

Molecular Therapy
Original Article

Efficient Targeting and Activation of Antigen-Presenting Cells In Vivo after Modified mRNA Vaccine Administration in Rhesus Macaques

Frank Liang,[1,2] Gustaf Lindgren,[1,2] Ang Lin,[1,2] Elizabeth A. Thompson,[1,2] Sebastian Ols,[1,2] Josefine Röhss,[3,4] Shinu John,[5] Kimberly Hassett,[5] Olga Yuzhakov,[5] Kapil Bahl,[5] Luis A. Brito,[4] Hugh Salter,[4,6] Giuseppe Ciaramella,[5] and Karin Loré[1,2]

[1]Department of Medicine Solna, Immunology and Allergy Unit, L2:04, Karolinska Institutet, 17176 Stockholm, Sweden; [2]Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, 17176 Stockholm, Sweden; [3]Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden; [4]Moderna Therapeutics, 320 Bent Street, Cambridge, MA 02141, USA; [5]Valera LLC, a Moderna Venture, 500 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA; [6]Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden



Mol Ther 25, 2635-47, 2017

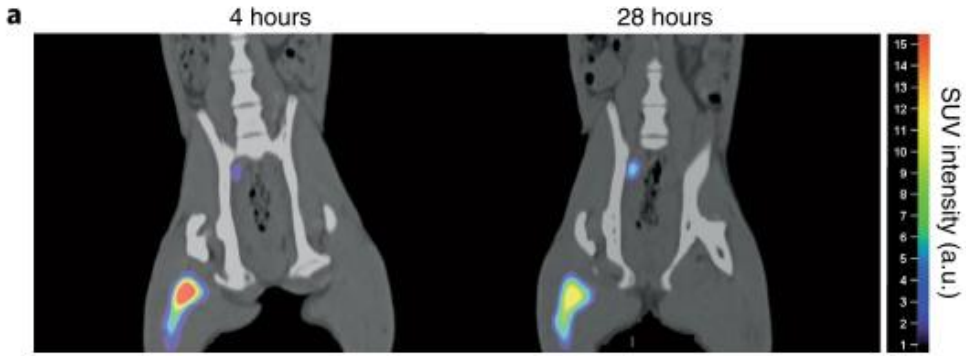


引用：https://en.wikipedia.org/wiki/Macaque

nature biomedical engineering
ARTICLES
https://doi.org/10.1038/s41551-019-0378-3

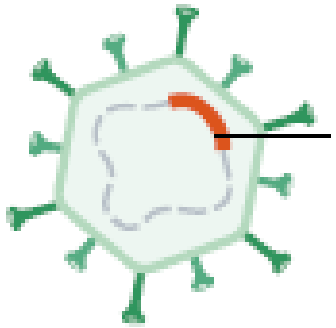
Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET-CT and near-infrared imaging

Kevin E. Lindsay[1,5], Sushma M. Bhosle[1,5], Chiara Zurla[1,5], Jared Beyersdorf[1], Kenneth A. Rogers[2], Daryll Vanover[1], Peng Xiao[2], Mariluz Araínga[2], Lisa M. Shirreff[2], Bruno Pitard[3], Patrick Baumhof[4], Francois Villinger[2] and Philip J. Santangelo[1*]



Nat Biomed Eng 3, 371-80, 2019

ウイルスベクターワクチン

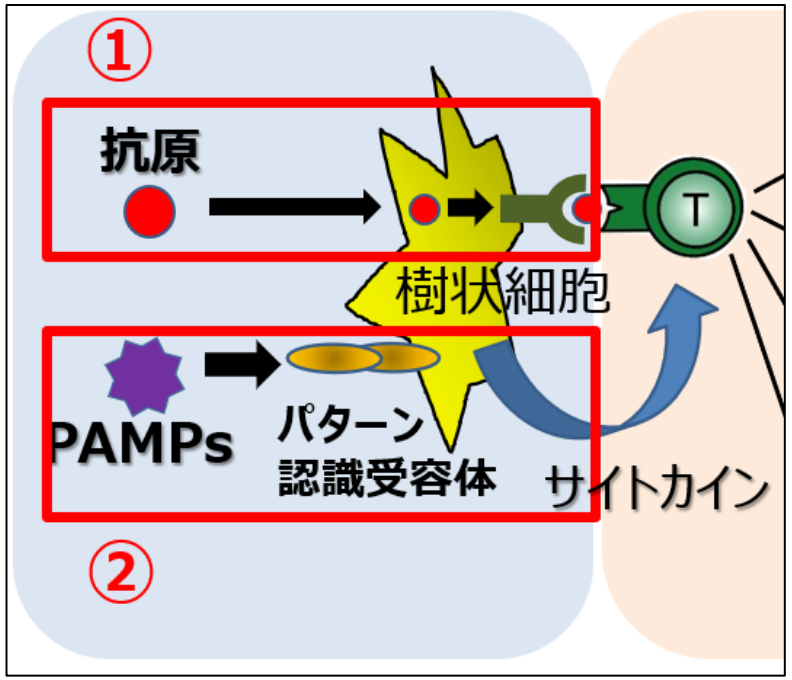


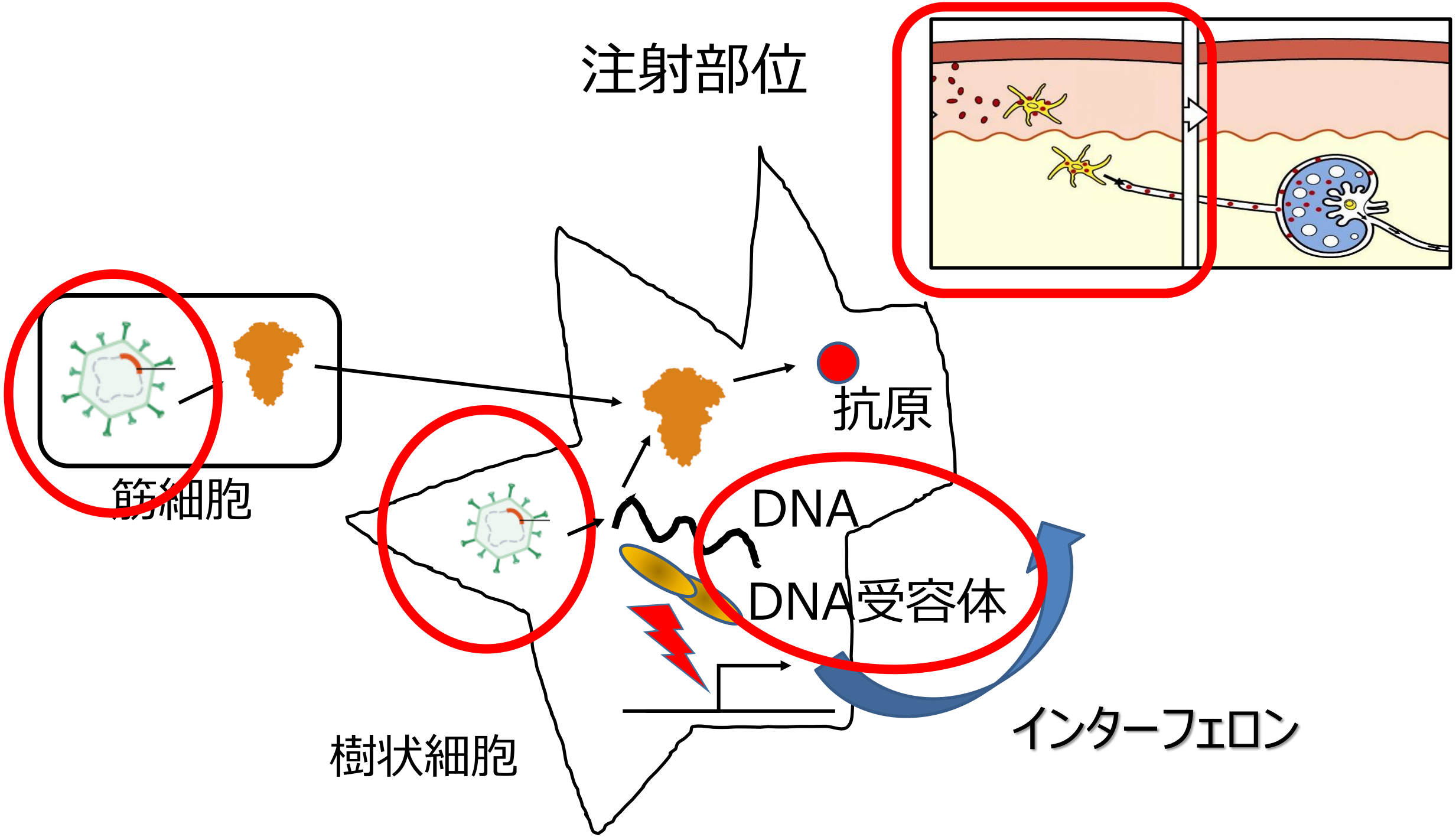
コロナ抗原（スパイクタンパク）をコードするDNA部分

人工アデノウィルス(DNAウイルス)

DNA → RNA → 抗原をつくる

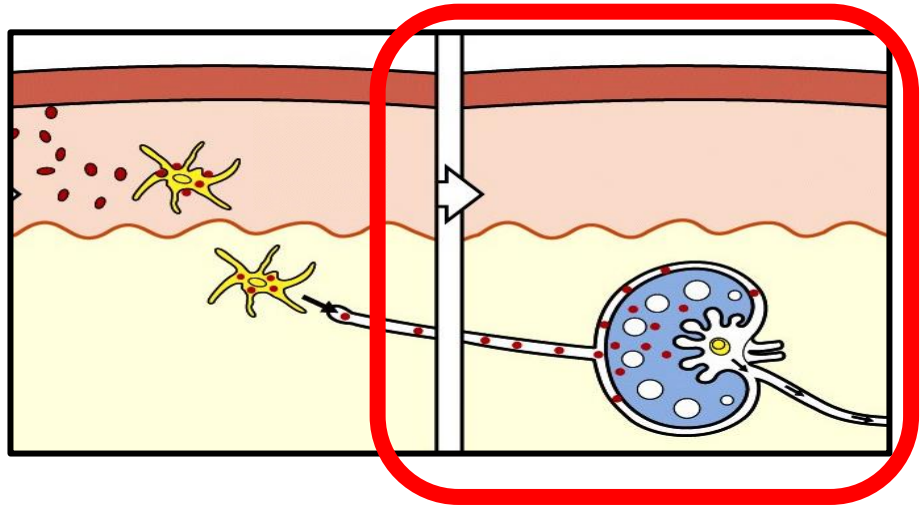
ウイルスDNAで自然免疫を刺激
（内因性アジュバント）




注射部位
筋細胞
抗原
DNA
DNA受容体
樹状細胞
インターフェロン

注射部位より
移動

リンパ節
"Priming"



T

CTL

B細胞

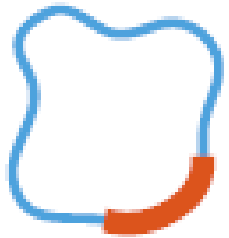
DNA

DNA受容体

インターフェロン

樹状細胞

DNAワクチン



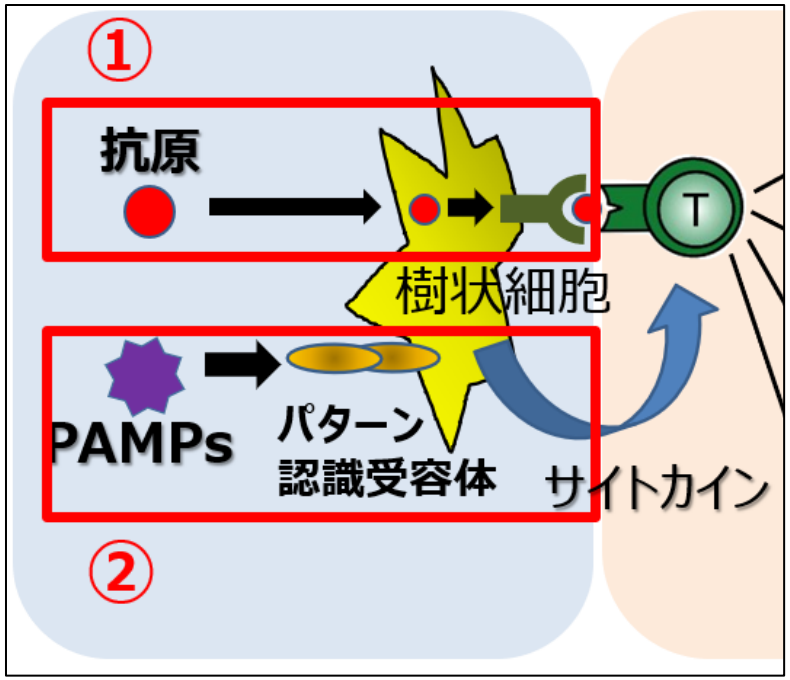
コロナ抗原（スパイクタンパク  ）を
コードするDNA部分

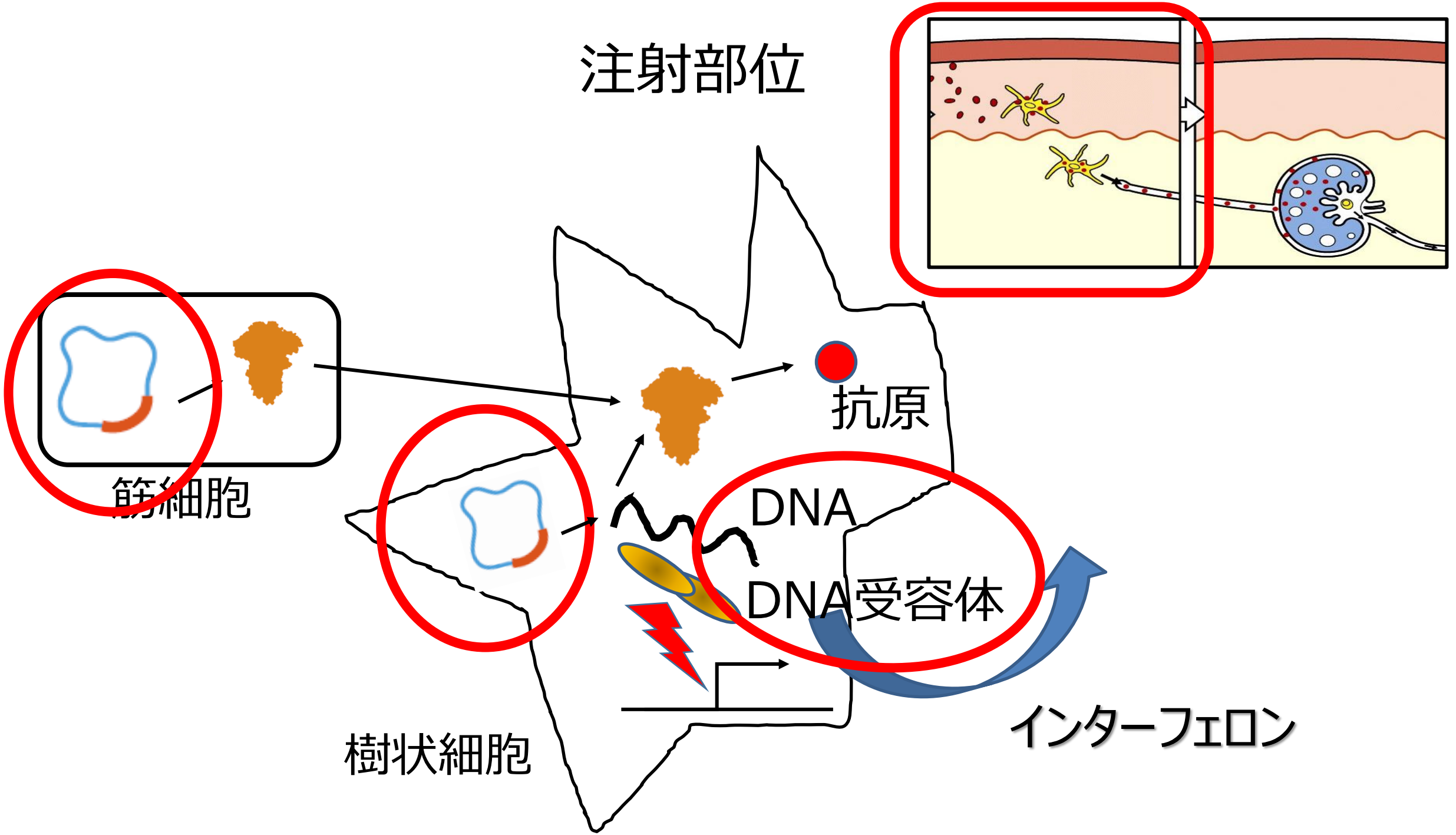
DNAプラスミド

DNA → RNA → 抗原をつくる



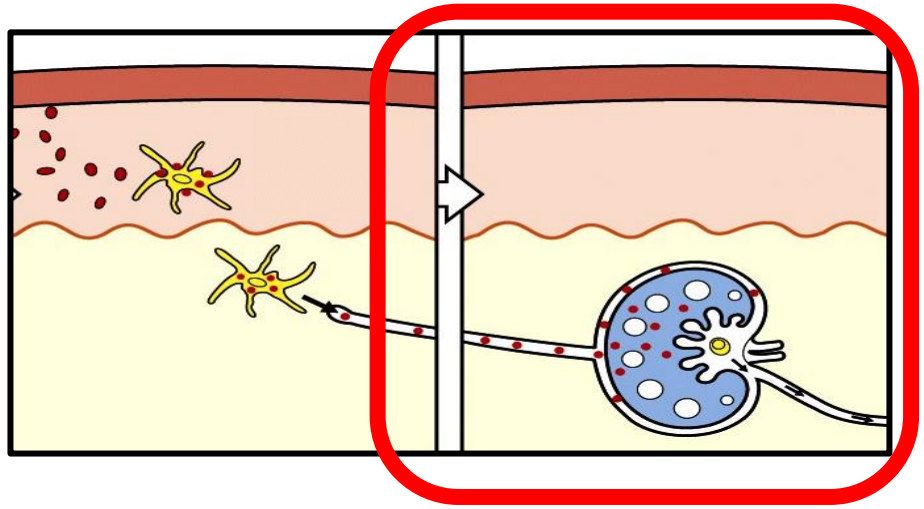
プラスミドDNAで自然免疫を刺激
（内因性アジュバント）




注射部位
筋細胞
抗原
DNA
DNA受容体
樹状細胞
インターフェロン

注射部位より
移動

リンパ節
"Priming"



T

CTL

B細胞

DNA

DNA受容体

インターフェロン

樹状細胞

DNAワクチン参考文献

Vol 451|7 February 2008|doi:10.1038/nature06537 nature

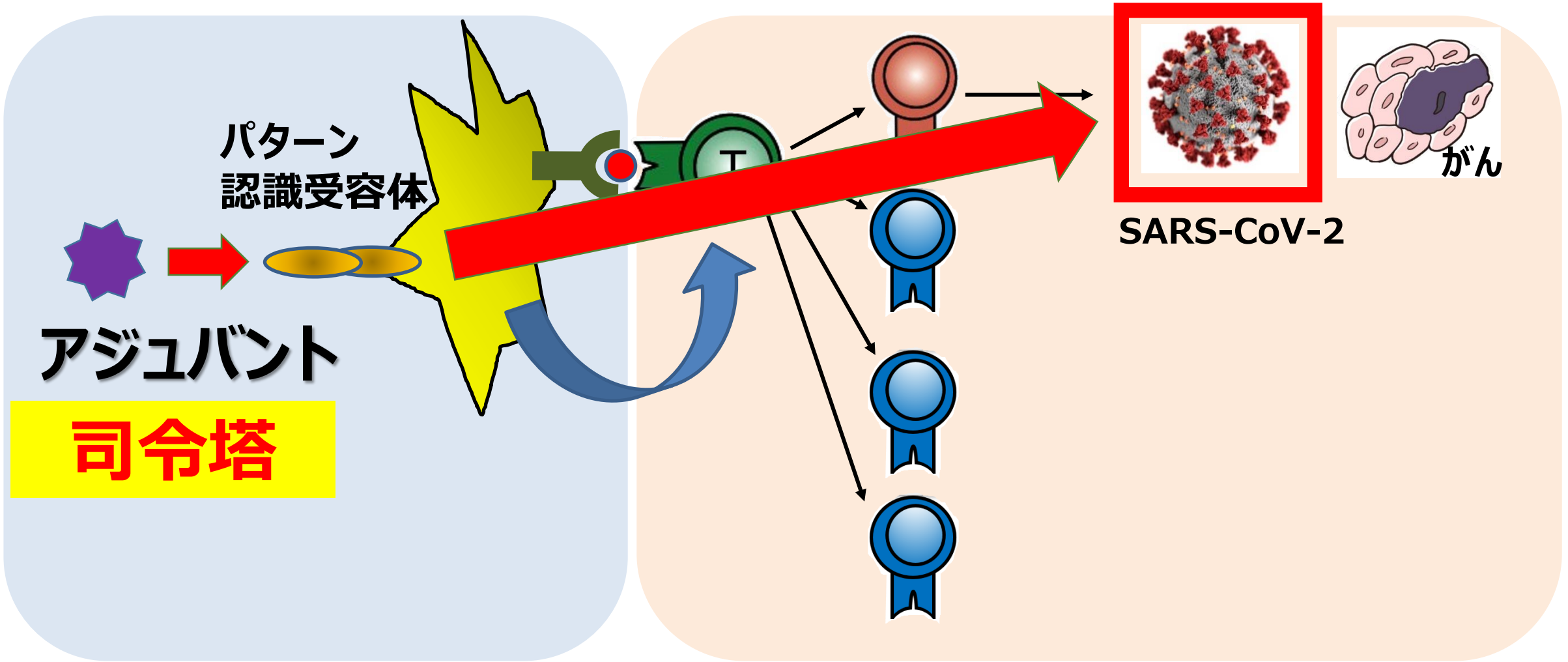
LETTERS

TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines

Ken J. Ishii[1,2,3]*, Tatsukata Kawagoe[3,4]*, Shohei Koyama[3,4,7], Kosuke Matsui[4], Himanshu Kumar[3,4], Taro Kawai[1,3,4], Satoshi Uematsu[3,4], Osamu Takeuchi[1,3,4], Fumihiko Takeshita[6], Cevayir Coban[3,4,5] & Shizuo Akira[1,3,4,5]

Nature 451, 725-9, 2008

ベストの自然免疫アジュバントを用いた新型コロナワクチン



COVID-19に対するワクチン開発の最前線

Development of Vaccine Against COVID-19

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学

森下竜一

ウイルスワクチン

少なくとも7つのチームが、ウイルス自体を弱体化または不活化した形でワクチンを開発しています。
麻疹やポリオに対するワクチンなど、多くの既存のワクチンはこの方法で作られていますが、広範な安全性試験が必要です。
北京のSinovac Biotechは、不活性化されたバージョンのSARS-CoV-2を人間でテストし始めました。

ウイルスベクターワクチン

約25のグループがウイルスベクターワクチンに取り組んでいると言います。はしかやアデノウイルスなどのウイルスは、体内でコロナウイルスタンパク質を産生できるように遺伝子操作されています。これらのウイルスは弱体化されているため、病気を引き起こすことはありません。細胞内で複製できるタイプと、主要な遺伝子が無効になっているために複製できないタイプの2つがあります。

タンパク質ベースのワクチン

多くの研究者は、コロナウイルスのタンパク質を直接体内に注入したいと考えています。コロナウイルスの外皮を模倣するタンパク質またはタンパク質シェルの断片も使用できます。

核酸ワクチン

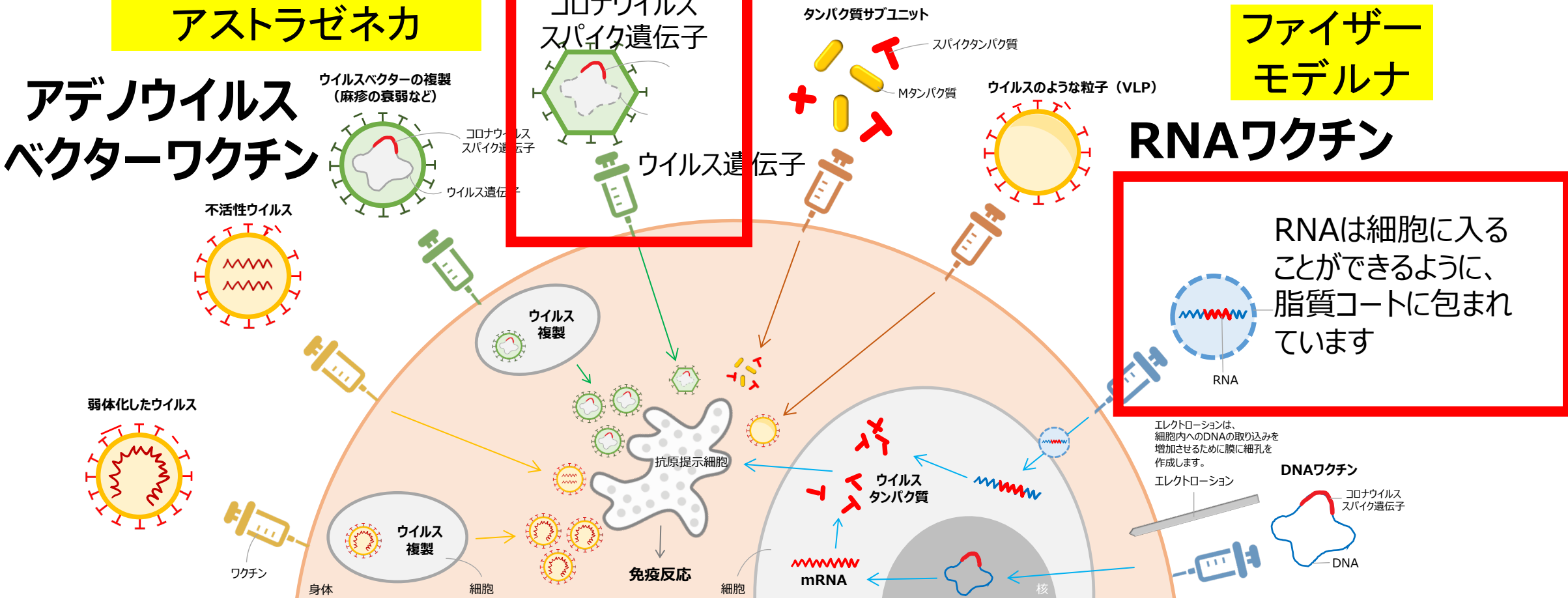
少なくとも20のチームが、免疫応答を促すコロナウイルスタンパク質に遺伝的指示（DNAまたはRNAの形式）を使用することを目指しています。核酸はヒト細胞に挿入され、ウイルスタンパク質のコピーが作成されます。これらのワクチンのほとんどは、ウイルスのスパイクタンパク質をコードしています。

アストラゼネカ

アデノウイルス
ベクターワクチン

ファイザー
モデルナ

RNAワクチン



ワクチン接種の問題点

- ワクチン接種

  全国民対象

  （医療関係者・高齢者・ハイリスク優先）

  公費保障

  副作用は国家賠償

  県単位？

- ワクチンの供給体制

  アストラゼネカ（アデノウイルス） 6000万：欧米承認（審査中）

  ファイザー（RNA） 6000万:米英承認（日本でも、2月14日）

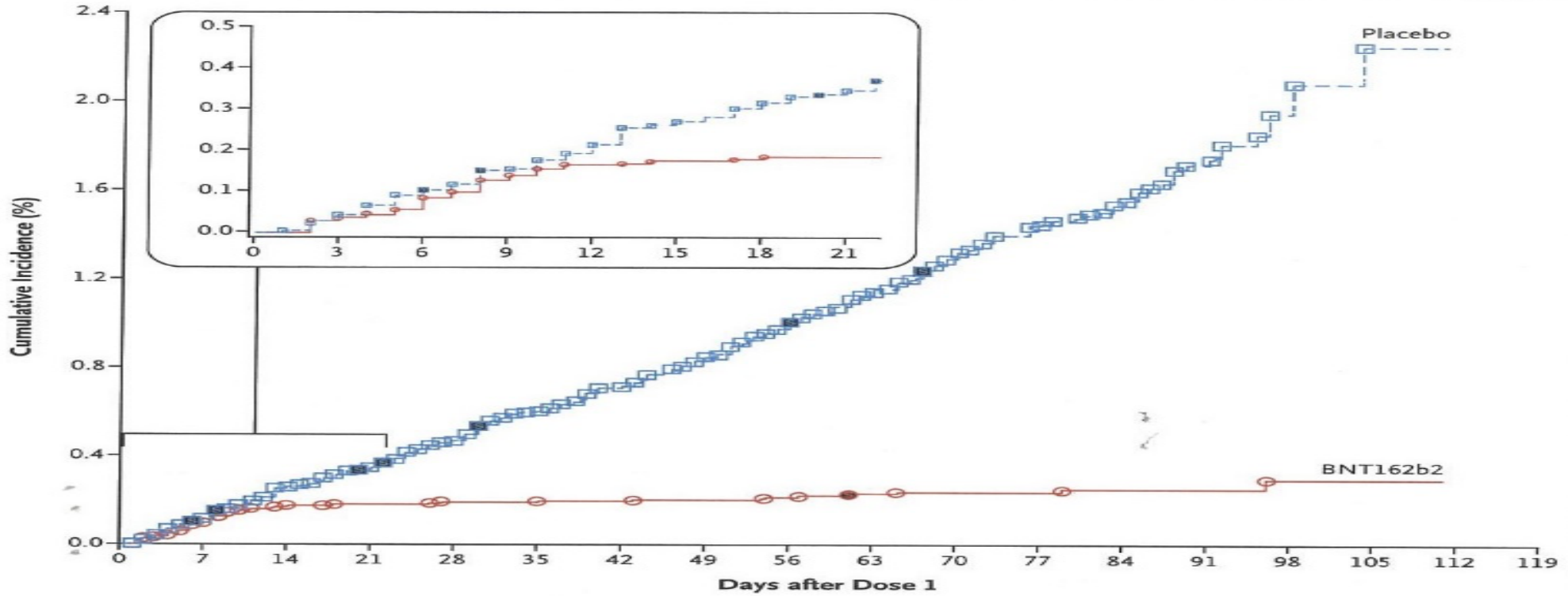
  モデルナ（RNA） 2500万：欧米承認

- 残された問題点

  長期の有効性・副反応

  ロジステック・保管（ファイザー：－70度）

ファイザーのRNAワクチン（NEJM2020より）



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 μg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI)
	No. of participants	Surveillance time *person-yr (no. at risk)*	No. of participants	Surveillance time *person-yr (no. at risk)*	*percent*
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

Figure 3. Efficacy of BNT162b2 against Covid-19 after the First Dose.

Shown is the cumulative incidence of Covid-19 after the first dose (modified intention-to-treat population). Each symbol represents Covid-19 cases starting on a given day; filled symbols represent severe Covid-19 cases. Some symbols represent more than one case, owing to overlapping dates. The inset shows the same data on an enlarged y axis, through 21 days. Surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from the first dose to the end of the surveillance period. The confidence interval (CI) for vaccine efficacy (VE) is derived according to the Clopper–Pearson method.

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
		(N=18,198)		**(N=18,325)**		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	2.214 (1,7411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
		(N=19,965)		**(N=20,172)**		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	2.332 (18,559)	169	2.345 (18,708)	94.6 (89.9–97.3)	>0.9999

* The total population without baseline infection was 36,523; total population including those with and those without prior evidence of infection was 40,137.
† The surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.
‡ The credible interval for vaccine efficacy was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.
§ Posterior probability was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI)†
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Age group					
16 to 55 yr	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)
≥65 yr	1	0.508 (3,848)	19	0.511 (3,880)	94.7 (66.7–99.9)
≥75 yr	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0 (–13.1–100.0)
Sex					
Male	3	1.124 (8,875)	81	1.108 (8762)	96.4 (88.9–99.3)
Female	5	1.090 (8,536)	81	1.114 (8,749)	93.7 (84.7–98.0)
Race or ethnic group‡					
White	7	1.889 (14,504)	146	1.903 (14,670)	95.2 (89.8–98.1)
Black or African American	0	0.165 (1,502)	7	0.164 (1,486)	100.0 (31.2–100.0)
All others	1	0.160 (1,405)	9	0.155 (1,355)	89.3 (22.6–99.8)
Hispanic or Latinx	3	0.605 (4,764)	53	0.600 (4,746)	94.4 (82.7–98.9)
Non-Hispanic, non-Latinx	5	1.596 (12,548)	109	1.608 (12,661)	95.4 (88.9–98.5)
Country					
Argentina	1	0.351 (2,545)	35	0.346 (2,521)	97.2 (83.3–99.9)
Brazil	1	0.119 (1,129)	8	0.117 (1,121)	87.7 (8.1–99.7)
United States	6	1.732 (13,359)	119	1.747 (13,506)	94.9 (88.6–98.2)

* Surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.
† The confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived according to the Clopper–Pearson method, adjusted for surveillance time.
‡ Race or ethnic group was reported by the participants. "All others" included the following categories: American Indian or Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported.

ファイザーのRNAワクチン（FDA審査資料より）

Table 17. Frequency of Solicited Systemic Adverse Events Within 7 Days After Each Vaccination-Reactogenicity Subset of the Phase 2/3 Safety Population*, 18 to 55 Years of Age

Adverse Event	BNT162b2 Dose 1 N=2238 n (%)	Placebo Dose 1 N=2248 n (%)	BNT162b2 Dose 2 N=2045 n (%)	Placebo Dose 2 N=2053 n (%)
Fever				
≥38.0°C	85 (3.7)	20 (0.9)	331 (15.8)	10 (0.5)
>38.0°C to 38.4°C	64 (2.8)	10 (0.4)	194 (9.2)	5 (0.2)
>38.4°C to 38.9°C	15 (0.7)	5 (0.2)	110 (5.2)	3 (0.1)
>38.9°C to 40.0°C	6 (0.3)	3 (0.1)	26 (1.2)	2 (0.1)
>40.0°C	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)

ファイザーのRNAワクチン（FDA審査資料より）

Table 15. Frequency of Solicited Local Reactions Within 7 Days After Each Vaccination, Reactogenicity Subset of the Phase 2/3 Safety Population*, 18 to 55 Years of Age

Local Reaction	BNT162b2 Dose 1 N=2238 n (%)	Placebo Dose 1 N=2248 n (%)	BNT162b2 Dose 2 N=2045 n (%)	Placebo Dose 2 N=2053 n (%)
Pain[a]				
Any	1904 (83.1)	322 (14.0)	1632 (77.8)	245 (11.7)
Mild	1170 (51.1)	308 (13.4)	1039 (49.5)	225 (10.7)
Moderate	710 (31.0)	12 (0.5)	568 (27.1)	20 (1.0)
Severe	24 (1.0)	2 (0.1)	25 (1.2)	0 (0.0)
Redness[b]				
Any	104 (4.5)	26 (1.1)	123 (5.9)	14 (0.7)
Mild	70 (3.1)	16 (0.7)	73 (3.5)	8 (0.4)
Moderate	28 (1.2)	6 (0.3)	40 (1.9)	6 (0.3)
Severe	6 (0.3)	4 (0.2)	10 (0.5)	0 (0.0)
Swelling[b]				
Any	132 (5.8)	11 (0.5)	132 (6.3)	5 (0.2)
Mild	88 (3.8)	3 (0.1)	80 (3.8)	3 (0.1)
Moderate	39 (1.7)	5 (0.2)	45 (2.1)	2 (0.1)
Severe	5 (0.2)	3 (0.1)	7 (0.3)	0 (0.0)

Source: adapted from EUA 27034, amendment 3, Table 17.
n = number of participants with the specified reaction.
N = number of participants reporting at least 1 yes or no response for the specified reaction after the specified dose.
[a] Mild: does not interfere with activity; moderate: interferes with activity; severe: prevents daily activity.
[b] Mild: 2.0 to ≤5.0 cm; moderate: 5.0 to ≤10.0 cm; severe: >10.0 cm.
* Participants in the reactogenicity subset of the safety population ≥16 years of age enrolled by October 9, 2020 and received at least 1 dose of vaccine or placebo.
Data analysis cutoff date: November 14, 2020.

ファイザーのRNAワクチン（FDA審査資料より）

Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
VRBPAC Briefing Document

Adverse Event	BNT162b2 Dose 1 N=2238 n (%)	Placebo Dose 1 N=2248 n (%)	BNT162b2 Dose 2 N=2045	Placebo Dose 2 N=2053 n (%)
Fatigue[a]				
Any	1085 (47.4)	767 (33.4)	1247 (59.4)	479 (22.8)
Mild	597 (26.1)	46 (20.3)	442 (21.1)	248 (11.8)
Moderate	455 (19.9)	289 (12.6)	708 (33.7)	217 (10.3)
Severe	33 (1.4)	11 (0.5)	97 (4.6)	14 (0.7)
Headache[a]				
Any	959 (41.9)	775 (33.7)	1085 (51.7)	506 (24.1)
Mild	628 (27.4)	505 (22.0)	538 (25.6)	321 (15.3)
Moderate	308 (13.4)	251 (10.9)	480 (22.9)	170 (8.1)
Severe	23 (1.0)	19 (0.8)	67 (3.2)	15 (0.7)
Chills[a]				
Any	321 (14.0)	146 (6.4)	737 (35.1)	79 (3.8)
Mild	230 (10.0)	111 (4.8)	359 (17.1)	65 (3.1)
Moderate	82 (3.6)	33 (1.4)	333 (15.9)	14 (0.7)
Severe	9 (0.4)	2 (0.1)	45 (2.1)	0 (0.0)
Vomiting[b]				
Any	28 (1.2)	28 (1.2)	40 (1.9)	25 (1.2)
Mild	24 (1.0)	22 (1.0)	28 (1.3)	16 (0.8)
Moderate	4 (0.2)	5 (0.2)	8 (0.4)	9 (0.4)
Severe	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)
Diarrhea[c]				
Any	255 (11.1)	270 (11.7)	219 (10.4)	177 (8.4)
Mild	206 (9.0)	217 (9.4)	179 (8.5)	144 (6.8)
Moderate	46 (2.0)	52 (2.3)	36 (1.7)	32 (1.5)
Severe	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.2)	1 (0.0)
New or worsened muscle pain[a]				
Any	487 (21.3)	249 (10.8)	783 (37.3)	173 (8.2)
Mild	256 (11.2)	175 (7.6)	326 (15.5)	111 (5.3)
Moderate	218 (9.5)	72 (3.1)	410 (19.5)	59 (2.8)
Severe	13 (0.6)	2 (0.1)	47 (2.2)	3 (0.1)
New or worsened joint pain[a]				
Any	251 (11.0)	138 (6.0)	459 (21.9)	109 (5.2)
Mild	147 (6.4)	95 (4.1)	205 (9.8)	54 (2.6)
Moderate	99 (4.3)	43 (1.9)	234 (11.2)	51 (2.4)
Severe	5 (0.2)	0 (0.0)	20 (1.0)	4 (0.2)
Use of antipyretic or pain medication	638 (27.8)	332 (14.4)	945 (45.0)	266 (12.6)

Source: adapted from EUA 27036, amendment 3, Table 19.
n = number of participants with the specified reaction.
N = number of participants in the reactogenicity subset reporting at least 1 yes or no response for the specified reaction after the specified dose.
[a] Mild: does not interfere with activity; moderate: some interference with activity; severe: prevents daily activity.
[b] Mild: 1 to 2 times in 24 hours; moderate: >2 times in 24 hours; severe: requires intravenous hydration.
[c] Mild: 2 to 3 loose stools in 24 hours; moderate: 4 to 5 loose stools in 24 hours; severe: 6 or more loose stools in 24 hours.
* Participants in the reactogenicity subset of the safety population ≥16 years of age enrolled by October 9, 2020 and received at least 1 dose of vaccine or placebo.
Data analysis cutoff date: November 14, 2020.

ファイザーRNAワクチン（日本人データ：PMDA審査資料）

表 10　治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（安全性解析対象集団）

	1 回目		2 回目	
	本剤群（N=119）	プラセボ群（N=41）	本剤群（N=116）	プラセボ群（N=41）
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
局所反応				
注射部位疼痛	103（86.6）	1（ 2.4）	92（79.3）	0
発赤	16（13.4）	0	12（10.3）	0
腫脹	15（12.6）	0	10（ 8.6）	0
全身反応				
発熱	17（14.3）	0	38（32.8）	0
疲労	48（40.3）	4（ 9.8）	70（60.3）	1（ 2.4）
頭痛	39（32.8）	6（14.6）	51（44.0）	5（12.2）
悪寒	30（25.2）	2（ 4.9）	53（45.7）	1（ 2.4）
嘔吐	0	0	1（ 0.9）	0
下痢	6（ 5.0）	0	6（ 5.2）	1（ 2.4）
筋肉痛	17（14.3）	1（ 2.4）	19（16.4）	0
関節痛	17（14.3）	2（ 4.9）	29（25.0）	0

N=解析対象例数、n＝発現例数

ファイザーRNAワクチン（日本人データ：PMDA審査資料）

表 14　治験薬各回接種後 7 日間における反応原性事象（反応原性解析対象集団）

	事象名	1 回目		2 回目	
		本剤群 (N=4,093)	プラセボ群 (N=4,090)	本剤群 (N=3,758)	プラセボ群 (N=3,749)
		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
局所反応	注射部位疼痛	3,186 （77.8）	488 （11.9）	2,730 （72.6）	372 （ 9.9）
	発赤	189 （ 4.6）	45 （ 1.1）	243 （ 6.5）	26 （ 0.7）
	腫脹	250 （ 6.1）	32 （ 0.8）	256 （ 6.8）	16 （ 0.4）
全身反応	発熱	111 （ 2.7）	27 （ 0.7）	512 （13.6）	14 （ 0.4）
	疲労	1,700 （41.5）	1,172 （28.7）	2,086 （55.5）	756 （20.2）
	頭痛	1,413 （34.5）	1,100 （26.9）	1,732 （46.1）	735 （19.6）
	悪寒	434 （10.6）	203 （ 5.0）	1,114 （29.6）	125 （ 3.3）
	嘔吐	37 （ 0.9）	37 （ 0.9）	51 （ 1.4）	30 （ 0.8）
	下痢	402 （ 9.8）	388 （ 9.5）	356 （ 9.5）	276 （ 7.4）
	筋肉痛	738 （18.0）	398 （ 9.7）	1,260 （33.5）	260 （ 6.9）
	関節痛	406 （ 9.9）	247 （ 6.0）	772 （20.5）	170 （ 4.5）

N=解析対象例数、n＝発現例数 （%）

ファイザーRNAワクチン接種の問題点

- 副反応対策

  米英では深刻なアナフィラキシー反応（10万人に1人？）

  高齢者で有病者でのデータは、不明

  医療関係者への接種では、グループを分けて投与？

- ワクチンの供給体制

  ー70度の冷凍庫の確保：推奨される保存条件（-70±10度）：最大30日間維持

  解凍後は、冷蔵条件（2～8度）で最大5日間保存

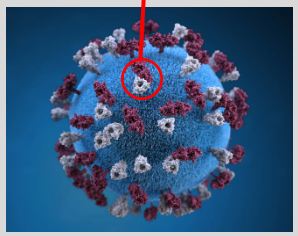
  集団接種？

新型コロナウイルスに対するワクチンのP1/2試験結果

薬剤名	用法用量	No.	Pain (P, B)	Systemic	免疫原性
BNT162b1 Pfizer P1/2 medRxiv June 2020	0.01mg 3週間隔2回	12	7, 10	倦怠感（60-70%） 頭痛（80-100%） 悪寒・筋肉痛・関節痛 発熱（≥38°C） リンパ球減少（50%） 好中球減少（8%）	ELISA(RBD) 10^3-10^4 中和抗体価(Pseudo V) SARS-CoV-2/mNG ID_{50} 256
	0.03mg 3週間隔2回	12	12, 12		
	0.1mg 単回	12	12, 12		
	Placebo	9	2		
ChAdOx1 AZD1222 P1/2 Lancet July 2020	$5x10^{10}$ 単回 10例; 4週間隔2回	487	328	倦怠感（60%） 頭痛（60%） 好中球減少（46%）	ELISA(SP) 10^2-10^3 中和抗体価(Pseudo V) PRNT IC_{50} 256 IF γ SFC/mil 10^2-10^3
	髄膜炎菌ﾜｸﾁﾝ 単回	477	180		
mRNA-1273 Moderna P1 NEJM July 2020	0.025mg 4週間隔2回	15	10, 10	蕁麻疹（2回目接種中止） 倦怠感（70-80%） 頭痛（60-100%）	ELISA(SP2, RBD) 10^3-10^5 中和抗体価(Pseudo V) PsVNA ID_{50} 256 $PRNT_{80}$ 512
	0.1mg 4週間隔2回	15	14, 15		
	0.25mg 4週間隔2回	15	15, 15		
Ad5 CanSino P1 Lancet June 2020	$5x10^{10}$ 4週間隔2回	36	17	発熱（40-50%） 倦怠感（40%） 頭痛（30-40%）	ELISA(RBD) ≥x4 97-100% 中和抗体価 SARS-CoV-2 ≥x4 50-75%
	$1x10^{11}$ 4週間隔2回	36	20		
	$1.5x10^{11}$ 4週間隔2回	36	21		
Ad5 CanSino P2 Lancet July 2020	$5x10^{10}$ 4週間隔2回	129	72	発熱（20-30%） 倦怠感（30-40%） 頭痛（30%）	ELISA(RBD) ≥x4 70-80% 中和抗体価 SARS-CoV-2 ≥x4 50% If γ SFC/mil 10-10^2
	$1x10^{11}$ 4週間隔2回	253	145		
	Placebo	126	11		
NVX-CoV2373 rSARS-CoV-2+M1 NovaVax NEJM Sept 2020	0.005mg 3週間隔2回	25	10, 15	頭痛（40-60%） 倦怠感（40-50%） 頭痛・倦怠感（重度） 発熱（≥38°C）Hb減少	ELISA(RBD) 10^4-10^5 中和抗体価(Wild) SARS-CoV-2/mNG IC_{99} 10^3
	0.025mg 3週間隔2回	25	12, 16		
rAd26.rAd5	rAd26(D1)+rAd26(D21)	20	8	頭痛（L; 25, 45%） 発熱（L; 30, 95%）	
	rAd26(D1)+rAd26(D21)L	20	12		

“新型コロナウイルス”ワクチン開発について

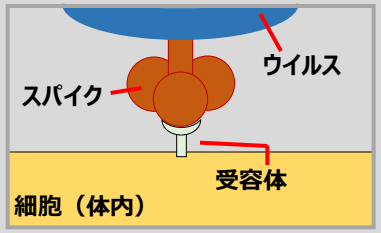
ウイルスとは？



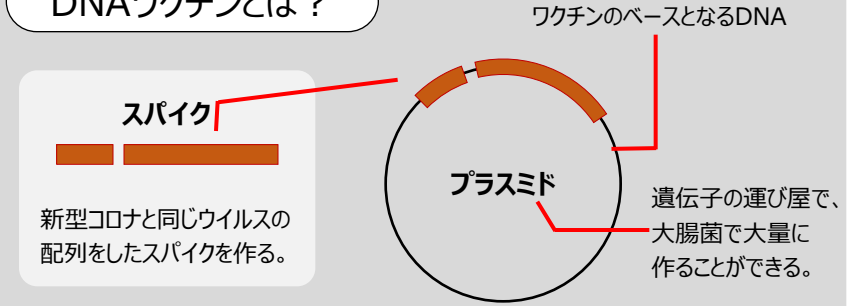
スパイク
感染の足掛かり
となるタンパク質

ウイルスイメージ

体内でウイルスと受容体が結合すると、
ウイルスが細胞に侵入し、感染する



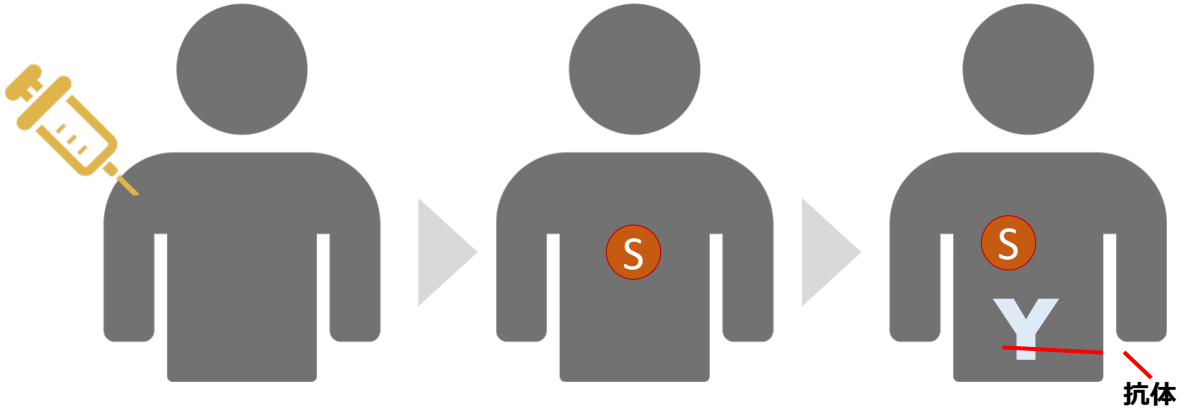
DNAワクチンとは？



新型コロナと同じウイルスの
配列をしたスパイクを作る。

中身が空っぽで無害なスパイクだけが付いているDNA。
スパイクだけだと何の作用も働かない。

ワクチンの仕組み：スパイクだけを体内に発現させ抗体を作るためのもの

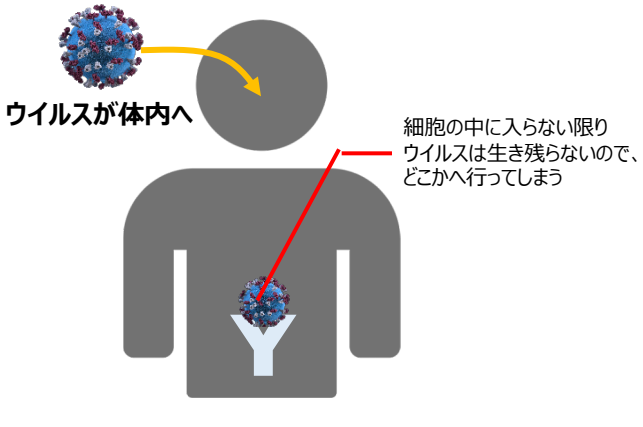


ワクチンを接種

スパイクを発現

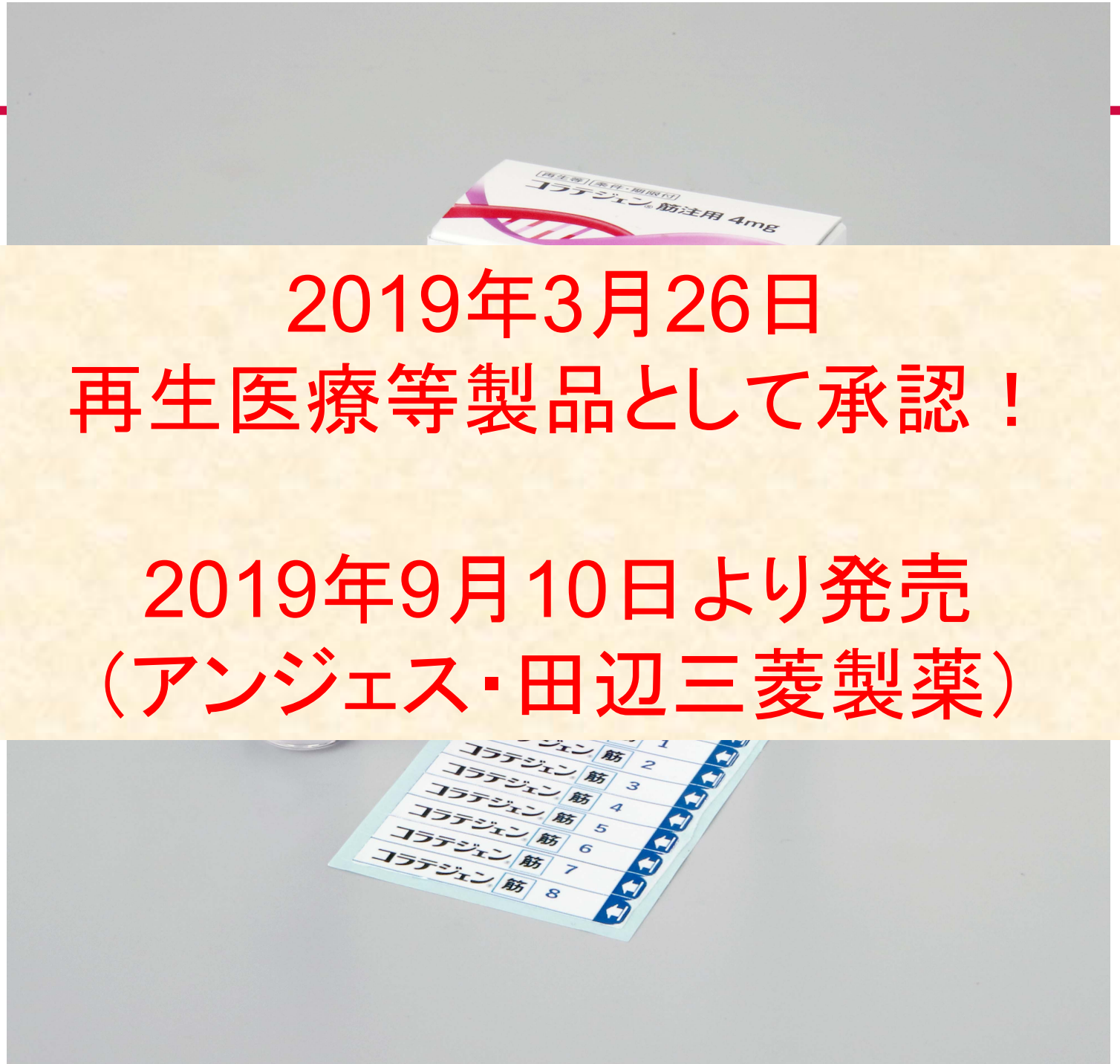
細胞が抗体を作る

無害のスパイクに対して、
抗体ができるので
抵抗力ができる



**ウイルスのスパイクと抗体が結合するので、
細胞の受容体と結合ができない**

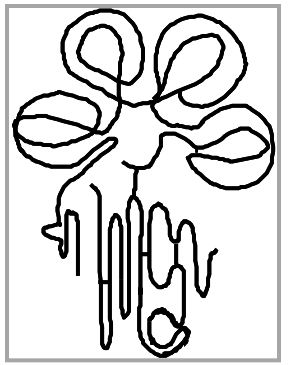
抗体があるので、ウイルスが体内に入ってきても細胞に
到着する前に抗体がウイルスを捕まえる。



2019年3月26日
再生医療等製品として承認！

2019年9月10日より発売
（アンジェス・田辺三菱製薬）

HGFとは？（肝細胞増殖因子）



肝細胞増殖因子
（Hepatocyte Growth Factor ： HGF）

●1984年に日本で発見された成長因子。
　最も再生能力の高い臓器である肝臓で最初に発見されたため、肝細胞増殖因子と呼ばれる。

●その後、肝臓のみならず、血管、リンパ管、神経など生体の様々な臓器・組織の形成・再生において主要な役割を果たしていることがわかった。

●1995年に大阪大学の研究チームが、HGFに「血管を新生する」能力があることを発見した。

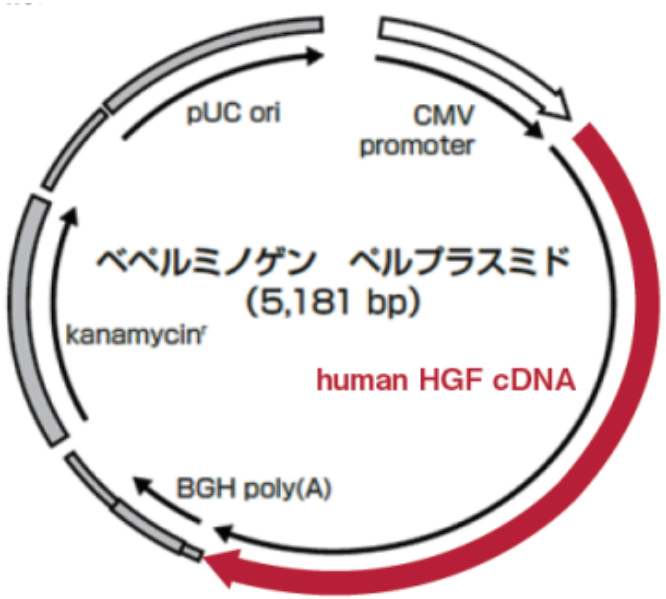
コラテジェンはヒト肝細胞増殖因子(HGF※)を発現する プラスミドDNAを主成分とする再生医療等製品です

※HGF(Hepatocyte growth factor)

ベペルミノゲン ペルプラスミドの構造

コラテジェンは、一般名ベペルミノゲン ペルプラスミドを主成分とした再生医療等製品である。ベペルミノゲン ペルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子を発現するプラスミドDNA である。5,181塩基対からなり、サイトメガロウイルスプロモーター/ エンハンサーによって制御されるヒト肝細胞増殖因子（HGF）cDNA、pUC 由来配列及びカナマイシン耐性遺伝子等を含む。

ベペルミノゲン ペルプラスミドの構造





CMV promoter:
サイトメガロウイルス由来のプロモーター。HGF蛋白質の発現を向上させる。

human HGF cDNA:
ヒトHGF遺伝子のcDNA。ヒトHGF遺伝子はヒト染色体7q21に位置している。

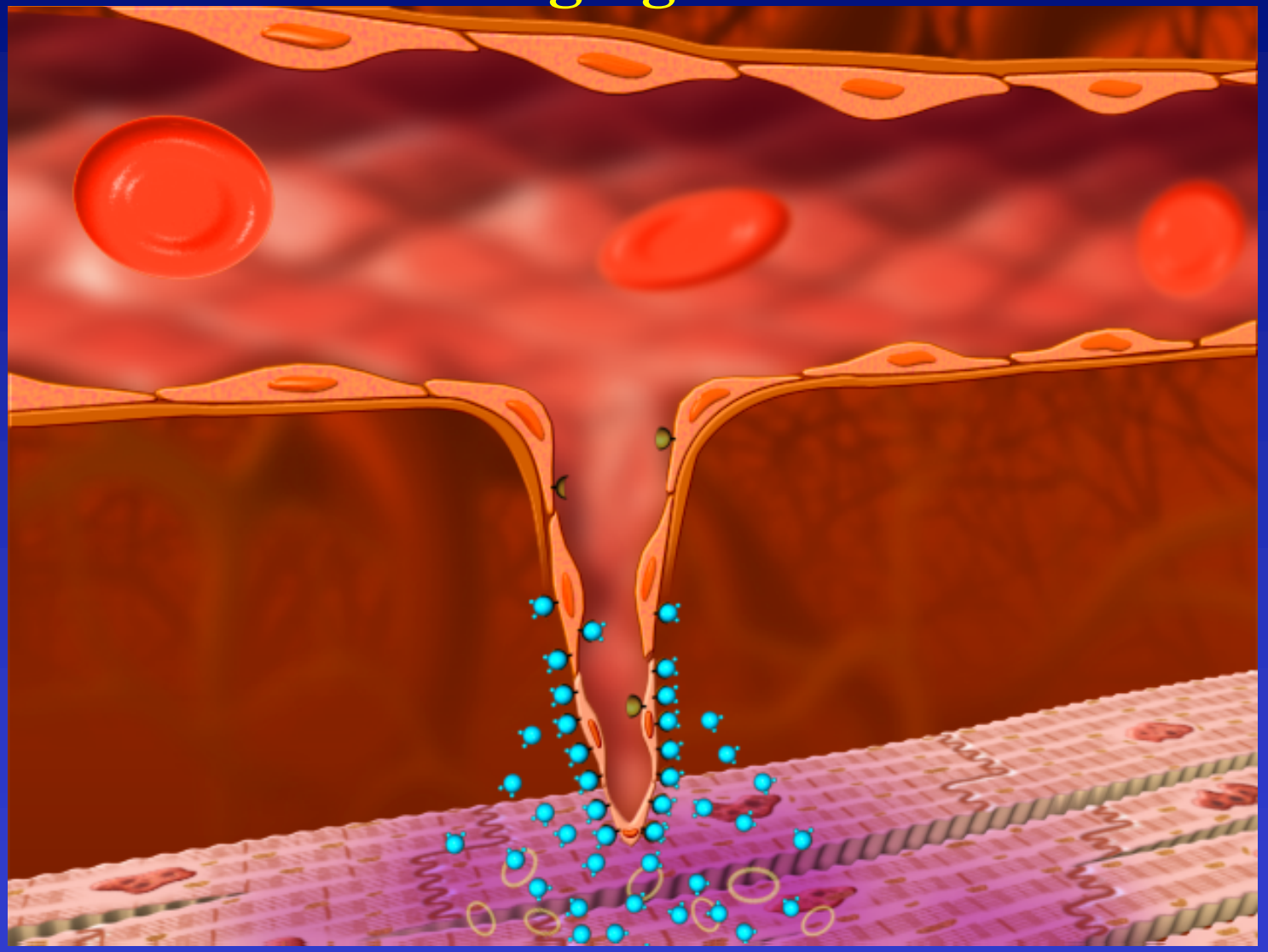
BGH poly(A):
ウシ成長因子遺伝子由来のポリA付加シグナル。HGF m-RNAの転写終結とポリAの付加を促進する事により転写効率を向上させ、HGF蛋白質の発現を向上させる。

kanamycin^r:
カナマイシン耐性遺伝子。宿主*E.coli*におけるプラスミドの選択マーカー。

pUC ori :
pUCベクター由来複製開始点。

HGF遺伝子が組み込まれた部分

Process of Angiogenesis（イメージ）



出典：AnGes提供イメージ図

HGF遺伝子治療薬の
1つの 国内初 と 4つの 世界初

①国内初の遺伝子治療用製品である

②世界初のプラスミド（DNA分子）製品である

③世界初のHGF実用化製品である

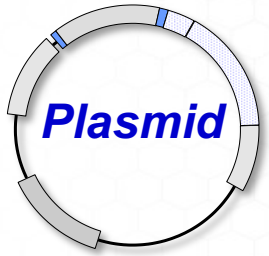
④世界初の末梢血管を新生する治療用製品である

⑤世界初の循環器医療領域での治療用製品である

Process of Development of Novel Coronavirus Vaccine

Coronavirus gene
(S: spike)





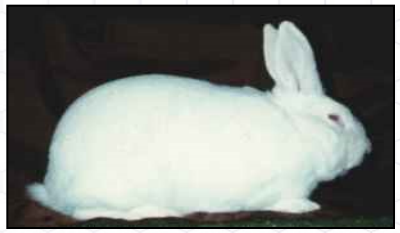




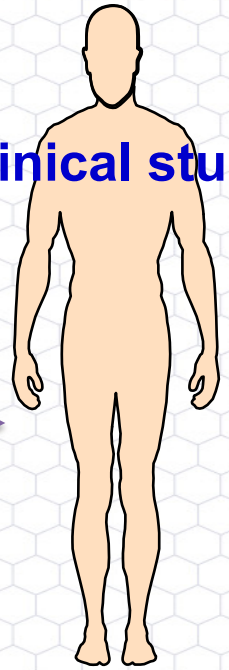
Efficacy pharmacology study in infection model
Pharmacology study

cGMP vaccine production

Safety study



IND



Clinical study

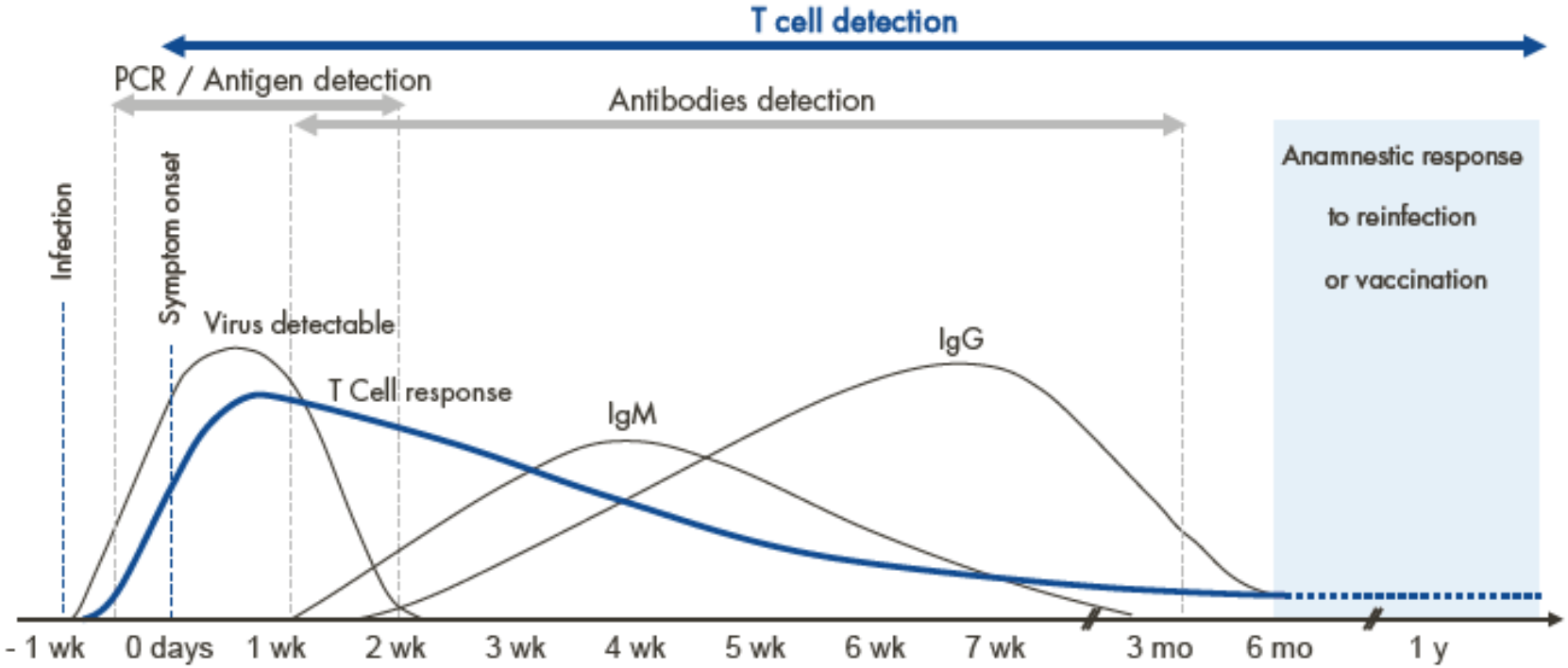
Safety of DNA plasmid vaccine

Since more than 10 years ago, DNA vaccines have been administered to a total of more than 1,400 healthy individuals in 12 clinical studies, and there have been no safety concerns.

プラスミドDNAワクチンの特徴
（WHOのワクチンガイドラインより）

- 抗原特異的なB細胞刺激による抗体産生及びTリンパ球活性（CD4+/CD8+細胞）による細胞性免疫の惹起
- 様々な抗原に対し、容易に対応できる
- 良好な安全性を確認済：ゲノムへの挿入はない
- ベクターに対する抗体産生がなく、繰り返し投与が可能
- 製造関連：製造が容易、製剤の安定性に優れる
  - 製造期間が短い (~6-8 週間)
  - 病原ウイルスを扱う必要がない
  - 生産には一般的な培養、精製施設で製造可
  - 長期備蓄が可能
  - 特別な設備・施設が必要ない

T cell response can be detected from the acute infection phase towards immunity



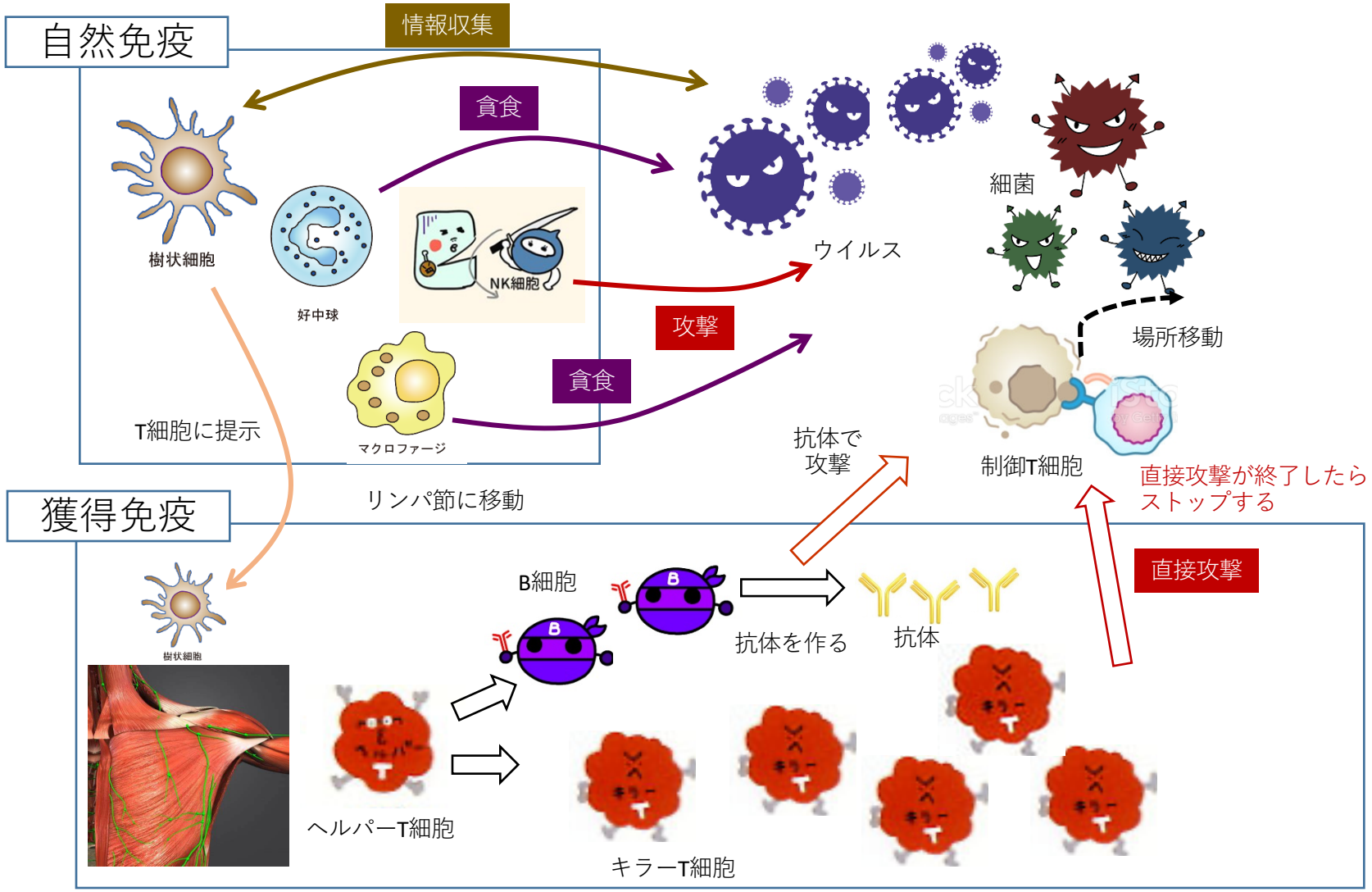
T cell response could be stimulated & detected even when Ab levels are low / undetectable

Adapted from JAMA_Covid19 and the Path to Immunity_ Stephens_2020 Oct

What if researchers could evaluate more than just antibody responses?	We could have a better understanding of the immune response to SARS-CoV-2
What if research could quantify SARS-CoV-2 immune responses?	We could help better prioritize vaccinations in the future
What if we had a research tool that helped assess vaccine efficacy?	We could better evaluate vaccination strategies in the future

免疫とは　「疫（えき）」から「免（まぬが）れる」

体内に侵入した病原体や異物に対して、まず「自然免疫」が攻撃を仕掛け、それでも撃退できない場合は「獲得免疫」が出動するという“２段構え”で外敵から足田を守っている



「防げ！免疫老化」大阪大学大学院　森下竜一　エスクリエート発行2020年12月16日

DNAワクチンの臨床試験

AG0301-COVID19-JN-01（NCT04463472）

健康成人を対象としたP1/2試験：大阪市大病院

1mg 2週間隔2回筋肉内接種（15例）

2mg 2週間隔2回筋肉内接種（15例）

4AG0302-COVID19-JN-01（NCT04527081）

健康成人を対象としたP1/2試験：阪大病院

2mg 2週間隔2回筋肉内接種（10例）

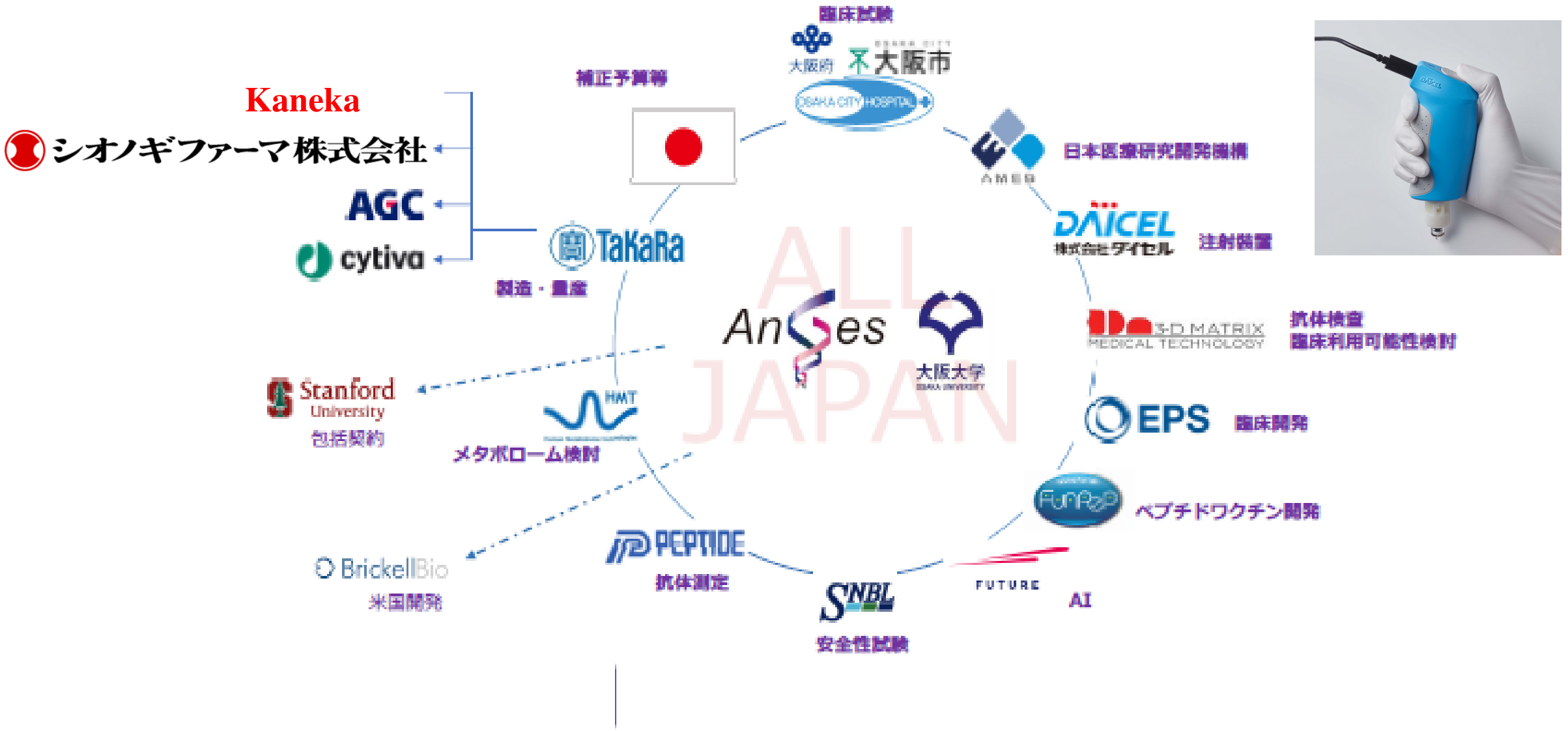
2mg 4週間隔2回筋肉内接種（10例）

2mg 2週間隔3回筋肉内接種（10例）

AG0302-COVID19-JN-02：多施設共同

健康成人を対象としたプラセボ比較P2/3試験：8か所

オールジャパン体制



ALL JAPAN

健常人を対象とした医師主導P1/2治験（皮内投与）

治験課題名：

健康成人を対象としたCOVID-19 DNAワクチン皮内投与接種時の安全性及び免疫原性に関する非盲検、非対照、第I/II相試験

対象：健常人

目標症例数：30症例

選択基準：

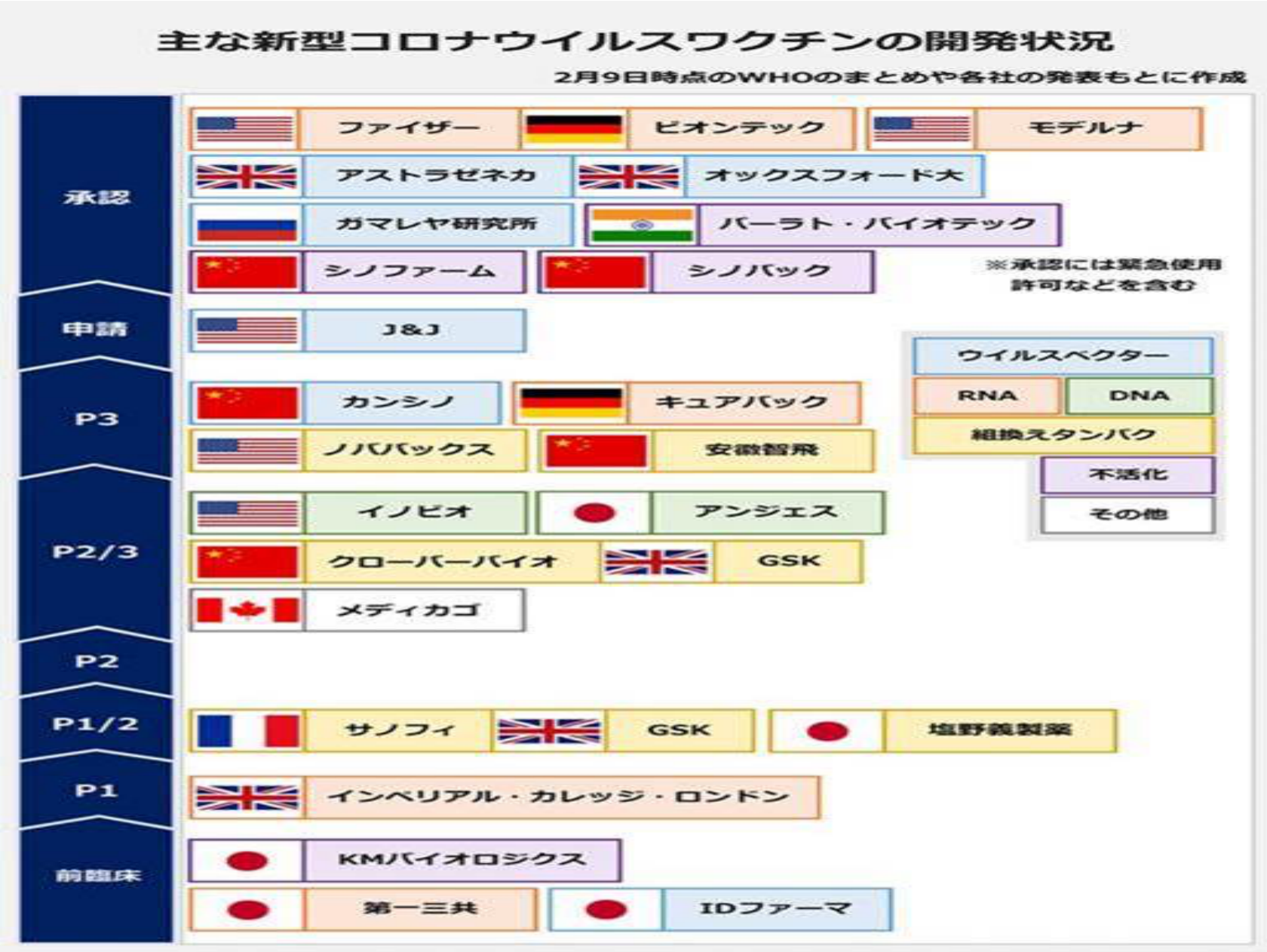
- 試験参加に本人の自由意思による文書同意
- 同意取得時の年齢が満20歳以上75歳以下の者
- PCR検査で、SARS-CoV-2陰性の者
- SARS-CoV-2 IgM抗体陰性の者
- SARS-CoV-2 IgG抗体陰性の者

DAICEL
株式会社ダイセル



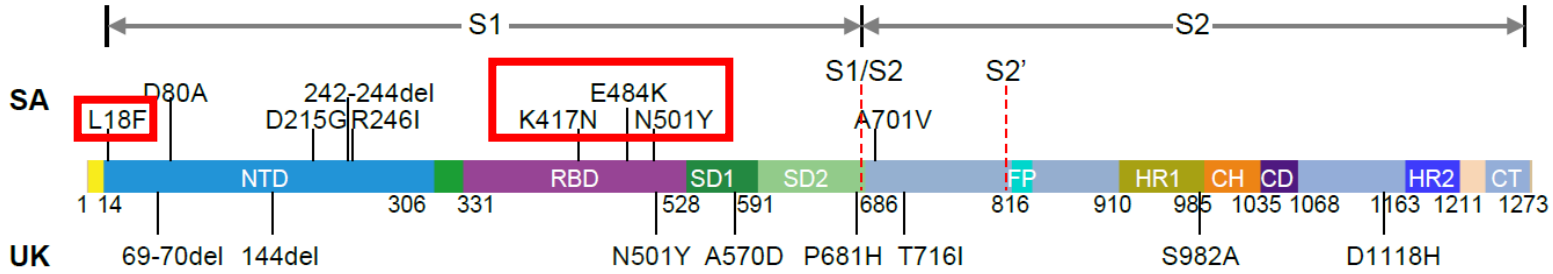


新規デバイスでの皮内投与により
プラスミド使用量の軽減が可能



- 出典：https://answers.ten-navi.com/pharmanews/17853/

SARS-CoV-2変異株の分析（RNAワクチン接種患者由来血清への耐性）



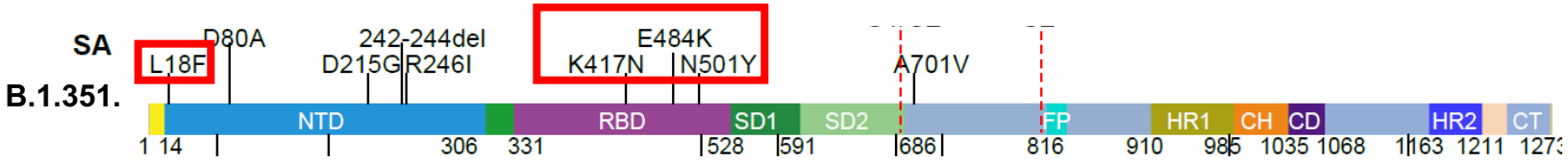
Brazil L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

B.1.1.28.1.

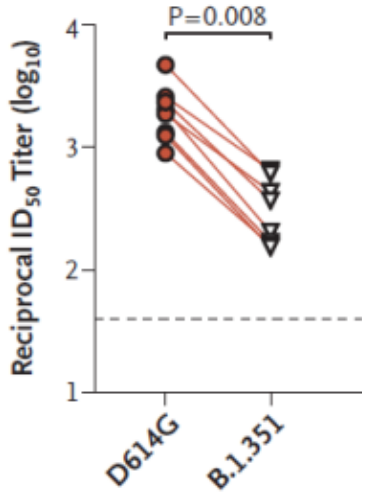
Fold change of IC50 from WT		Moderna vaccinee sera												Pfizer vaccinee sera									
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22
UK	UKΔ8	-2.7	-2.2	-3.0	-1.2	-1.7	-1.9	-1.2	-1.9	-1.4	1.0	-1.2	-1.8	-1.6	-1.9	-2.1	-1.8	+1.1	-2.4	-2.3	-3.2	-1.1	+1.1
	69-70del	+1.4	+1.4	-1.3	+1.2	-1.3	-1.1	+1.9	+1.1	+1.5	-1.4	+1.3	+1.3	-1.4	+1.3	-1.0	-1.0	-1.5	-1.3	+1.3	+1.3	-1.4	+2.1
	144del	-1.1	-1.2	-1.4	+2.1	-1.2	-1.2	-1.1	-1.2	-1.2	-1.1	+1.1	-1.3	-1.2	-1.7	-1.2	-1.2	-1.3	+1.1	-1.2	-1.6	+1.1	-1.3
	N501Y	+1.5	+1.1	-1.8	+1.6	-2.0	+1.9	+2.2	-2.0	-1.2	+4.6	+2.9	-1.2	-1.2	+1.2	-2.1	-1.6	-1.6	-1.5	-1.1	-2.4	-1.4	1.0
	A570D	+1.4	+2.2	+1.2	+2.4	+1.7	+1.6	+2.2	+1.5	1.0	+1.5	+1.4	+1.6	+1.2	+1.5	+1.5	+2.6	+1.2	+1.3	+1.8	+1.1	-1.2	+1.4
	P681H	+2.2	+1.2	-1.7	-1.5	-1.5	+1.0	+1.1	-1.4	1.0	-1.1	+1.1	+1.1	+1.2	+1.2	-1.3	+1.1	-1.1	-1.1	-1.0	-2.1	-1.3	-1.0
	T716I	+1.1	-1.1	-1.1	+1.6	+1.3	+1.3	+1.8	+1.1	1.0	+1.6	+1.2	+1.4	+1.7	+1.4	+1.3	+1.1	+1.1	+1.3	+1.1	+1.6	+1.1	+1.1
	S982A	-2.3	-1.5	-2.6	-1.8	-2.0	-1.6	-1.3	-2.5	-1.7	-1.5	-1.5	-1.5	-1.2	-1.6	-1.6	-1.7	-1.5	-1.9	-1.6	-2.4	-2.0	-1.3
	D1118H	-1.2	+1.1	-1.2	-1.4	+1.1	1.0	1.0	-1.5	-1.2	-1.1	1.0	+1.1	-1.2	-1.2	-1.6	-1.6	-1.2	-1.5	-1.2	-1.3	-1.7	-1.3
SA	SAΔ9	-6.9	-8.4	-22.7	-11.0	-6.1	-7.7	-2.9	-10.0	-4.8	-3.2	-13.0	-6.6	-3.0	-2.2	-9.2	-3.5	-2.5	-7.5	-10.4	-4.5	-15.0	-2.5
	L18F	+1.9	1.0	-1.8	-1.1	-1.3	1.0	+3.3	-1.5	1.0	+1.2	+1.8	1.0	+1.2	-1.3	+1.2	+1.2	1.0	-1.4	+1.4	-1.4	-1.5	+1.4
	D80A	+1.2	+1.5	-1.1	+2.1	+1.1	+1.5	+1.8	-1.5	+1.4	+3.0	+1.3	+1.1	+1.8	1.0	+1.2	+1.4	-1.5	-1.8	1.0	-1.8	-1.3	+1.1
	D215G	-1.3	+1.1	+1.1	-1.2	+1.3	+1.2	-1.1	-2.9	-1.1	+2.7	+1.1	-1.3	-1.1	+1.1	-1.8	-2.0	-1.2	-1.8	-1.3	1.0	-1.2	+1.1
	242-244del	-3.6	1.0	-1.3	-1.8	-1.7	-1.3	-1.7	-1.7	-1.4	-1.5	-1.6	-1.6	-1.4	-1.9	-1.4	-1.3	+1.5	+1.1	-1.3	-2.6	-1.6	-1.8
	R246I	-1.6	+1.1	-2.0	-1.1	-1.7	-1.2	+1.1	-2.1	-1.3	-1.1	1.0	-1.7	-1.5	-1.2	+1.6	1.0	+1.3	+2.0	+2.9	-4.0	1.0	-1.1
	K417N	+1.6	+1.4	-1.1	1.0	1.0	-1.2	+1.7	-1.3	+1.1	+1.4	-1.3	+1.5	+1.4	+1.8	+1.2	+1.4	-1.5	+1.9	+2.0	1.0	-1.8	+1.6
	E484K	-3.0	-2.3	-3.9	-4.0	-1.4	-2.8	-1.3	-3.3	-2.2	-2.6	-3.2	-1.8	-1.9	-2.7	-2.1	-1.6	-2.9	-11.3	-3.3	-3.2	-3.1	-1.8
	N501Y	+1.5	+1.1	-1.8	+1.6	-2.0	+1.9	+2.2	-2.0	-1.2	+4.6	+2.9	-1.2	-1.2	+1.2	-2.1	-1.6	-1.6	-1.5	-1.1	-2.4	-1.4	1.0
	A701V	-1.1	-1.2	-1.9	-2.2	-1.7	-1.6	-1.4	-1.7	+1.2	+1.1	+2.1	-1.1	-1.2	-1.3	-1.2	-1.1	-2.1	-1.5	-1.4	+1.1	-2.2	-1.5

Red: resistance >2 fold; Green: sensitization >2 fold

SARS-CoV-2のSA変異株の分析（RNAワクチン接種患者由来血清への耐性）

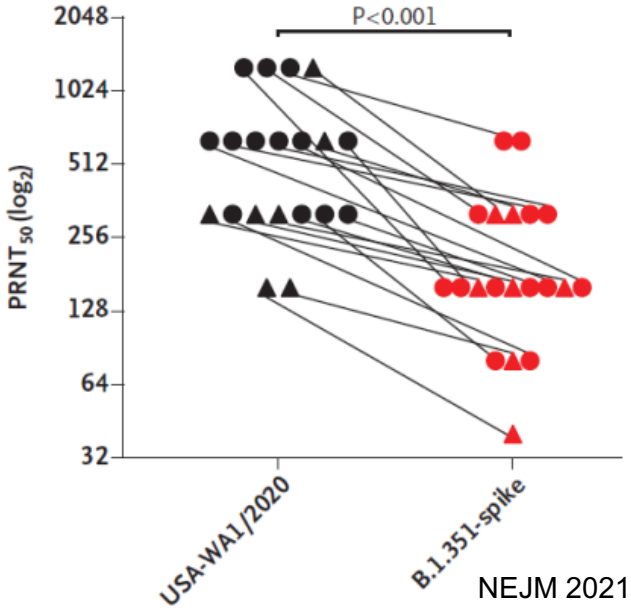


Moderna　RNAワクチン投与後患者血清



NEJM 2021

ファイザー　RNAワクチン投与後患者血清



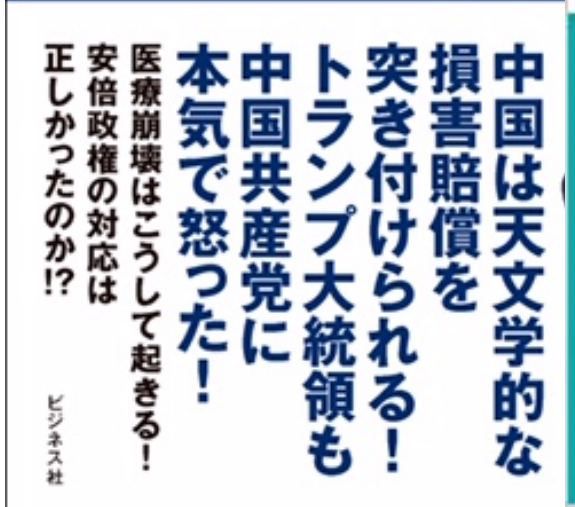
NEJM 2021

	SAΔ9	-6.9	-8.4	-22.7	-11.0	-6.1	-7.7	-2.9	-10.0	-4.8	-3.2	-13.0	-6.6	-3.0	-2.2	-9.2	-3.5	-2.5	-7.5	-10.4	-4.5	-15.0	-2.5
SA	L18F	+1.9	1.0	-1.8	-1.1	-1.3	1.0	+3.3	-1.5	1.0	+1.2	+1.8	1.0	+1.2	-1.3	+1.2	+1.2	1.0	-1.4	+1.4	-1.4	-1.5	+1.4
	D80A	+1.2	+1.5	-1.1	+2.1	+1.1	+1.5	+1.8	-1.5	+1.4	+3.0	+1.3	+1.1	+1.8	1.0	+1.2	+1.4	-1.5	-1.8	1.0	-1.8	-1.3	+1.1
	D215G	-1.3	+1.1	+1.1	-1.2	+1.3	+1.2	-1.1	-2.9	-1.1	+2.7	+1.1	-1.3	-1.1	+1.1	-1.8	-2.0	-1.2	-1.8	-1.3	1.0	-1.2	+1.1
	242-244del	-3.6	1.0	-1.3	-1.8	-1.7	-1.3	-1.7	-1.7	-1.4	-1.5	-1.6	-1.6	-1.4	-1.9	-1.4	-1.3	+1.5	+1.1	-1.3	-2.6	-1.6	-1.8
	R246I	-1.6	+1.1	-2.0	-1.1	-1.7	-1.2	+1.1	-2.1	-1.3	-1.1	1.0	-1.7	-1.5	-1.2	+1.6	1.0	+1.3	+2.0	+2.9	-4.0	1.0	-1.1
	K417N	+1.6	+1.4	-1.1	1.0	1.0	-1.2	+1.7	-1.3	+1.1	+1.4	-1.3	+1.5	+1.4	+1.8	+1.2	+1.4	-1.5	+1.9	+2.0	1.0	-1.8	+1.6
	E484K	-3.0	-2.3	-3.9	-4.0	-1.4	-2.8	-1.3	-3.3	-2.2	-2.6	-3.2	-1.8	-1.9	-2.7	-2.1	-1.6	-2.9	-11.3	-3.3	-3.2	-3.1	-1.8
	N501Y	+1.5	+1.1	-1.8	+1.6	-2.0	+1.9	+2.2	-2.0	-1.2	+4.6	+2.9	-1.2	-1.2	+1.2	-2.1	-1.6	-1.6	-1.5	-1.1	-2.4	-1.4	1.0
	A701V	-1.1	-1.2	-1.9	-2.2	-1.7	-1.6	-1.4	-1.7	+1.2	+1.1	+2.1	-1.1	-1.2	-1.3	-1.2	-1.1	-2.1	-1.5	-1.4	+1.1	-2.2	-1.5

Red: resistance >2 fold; Green: sensitization >2 fold

bioRxiv (https://doi.org.10.1101/2021.01.25.428137


新型
コロナの
日本
ワクチン
勝てる
森下竜一 長
Ryuichi Morishita


中国は天文学的な
損害賠償を
突き付けられる！
トランプ大統領も
中国共産党に
本気で怒った！
医療崩壊はこうして起きる！
安倍政権の対応は
正しかったのか!?
ビジネス社


新型コロナ
ワクチンを
打つ前に
読む本
森下 竜一
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座教授
新型コロナワクチン開発の
第一人者が教えるマスコミで報道されない
新型コロナウイルスの真実、接種前にぜひ
知っておくべき
ワクチンの知識
日や書房


どうする!?
感染爆発!!
日本は
ワクチン戦略を
中国は人民解放軍が
治験を始めた！
米欧は億人分単位で
ワクチンを確保した！
アジア各国は
日本に熱い視線を
新型コロナの正体
第2弾
緊急出版!
ビジネス社