

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-528017
(P2023-528017A)

(43)公表日 令和5年7月3日(2023.7.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/50 (2006.01)	C 1 2 N	15/50		4 C 0 7 6
C 0 7 K	14/165 (2006.01)	C 0 7 K	14/165	Z N A	4 C 0 8 5
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00		4 H 0 4 5
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全72頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-573138(P2022-573138)	(71)出願人	507002516	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和3年5月26日(2021.5.26)		アンセルム (アンスティチュート・ナシ		
(85)翻訳文提出日	令和5年1月23日(2023.1.23)		オナル・ドゥ・ラ・サンテ・エ・ドゥ・		
(86)国際出願番号	PCT/EP2021/064098		ラ・ルシェルシュ・メディカル)		
(87)国際公開番号	WO2021/239838		フランス・7 5 0 1 3・パリ・リュ・ド		
(87)国際公開日	令和3年12月2日(2021.12.2)		ゥ・トルビアク・1 0 1		
(31)優先権主張番号	20305550.4	(71)出願人	509004712	最終頁に続く	
(32)優先日	令和2年5月26日(2020.5.26)		ベイラー リサーチ インスティテュート		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		BAYLOR RESEARCH INS		
(31)優先権主張番号	20306415.9		TITUTE		
(32)優先日	令和2年11月20日(2020.11.20)		アメリカ合衆国 7 5 2 0 4 テキサス州		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ダラス ライブ オーク ストリート 3 4		
(31)優先権主張番号	21305092.5	(71)出願人	511214484	最終頁に続く	
	最終頁に続く		アシスターンス ピュブリク・オビト ド		

(54)【発明の名称】 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) ポリペプチドおよびワクチン目的でのその使用

(57)【要約】

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) のパンデミックは、紛れもなく今世紀最大の人類への世界的健康脅威として出現した。SARS-CoV-2ワクチンは、このウイルスが集団に定着した場合に罹患率と死亡率を減少させるために不可欠となる。本発明者らは、SARS-CoV-2に対する候補ワクチンを設定した。特に、本発明者らは、オンラインソフトウェア (NetMHC-4.0およびNetMHCI-2.3) およびペプチド結合予測ソフトウェアによって予測されたMHC-Iおよび-IIエピトープをマッピングするためにこれらのタンパク質のアミノ酸配列のイン・シリコ分析のおかげでワクチン候補に含まれるべき特定のエピトープを同定した。また、B細胞エピトープもオンラインソフトウェア (BepiPred-2.0およびDiscotope) を用いてマッピングするとともに、SARS-CoV-2および-CoV-1の間で配列が相同なエピトープに富む領域もマッピングした。最後に、本発明者らは、本発明の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドを含み、ワクチン目的に適しているいくつかの特異的CD40抗体を作製した。従って、本発明は、SARS-CoV-2ポリペプチドおよびワクチン目的でのその使用に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Nタンパク質に由来し、かつ、配列番号2の276番の残基～411番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（N276-411、「N pep 2」）。

【請求項 2】

配列番号2の276番の残基～411番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50；51；52；53；54；55；56；57；58；59；60；61；62；63；64；65；66；67；68；69；70；71；72；73；74；75；76；77；78；79；80；81；82；83；84；85；86；87；88；89；90；91；92；93；94；95；96；97；98；99；100；101；102；103；104；105；106；107；108；109；110；111；112；113；114；115；116；117；118；119；120；121；122；123；124；125；126；127；128；129；130；131；132；133；134；135；または136個の連続するアミノ酸を含む、請求項1に記載のポリペプチド（N276-411）。

10

【請求項 3】

配列番号2の276番の残基～411番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項1のポリペプチド（N276-411）。

20

【請求項 4】

Sタンパク質に由来し、かつ、配列番号3の125番の残基～250番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（S125-250、「S pep 1」）。

【請求項 5】

配列番号3の125番の残基～250番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50；51；52；53；54；55；56；57；58；59；60；61；62；63；64；65；66；67；68；69；70；71；72；73；74；75；76；77；78；79；80；81；82；83；84；85；86；87；88；89；90；91；92；93；94；95；96；97；98；99；100；101；102；103；104；105；106；107；108；109；110；111；112；113；114；115；116；117；118；119；120；121；122；123；124；125；または126個の連続するアミノ酸を含む、請求項4に記載のポリペプチド（S125-250）。

30

【請求項 6】

配列番号3の125番の残基～250番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項4に記載のポリペプチド（S125-250）。

40

【請求項 7】

配列番号3の125番の残基～250番の残基の範囲であり、かつ、C136S非自然突然変異を含む、アミノ酸配列からなる、請求項4に記載のポリペプチド（S125-250）。

【請求項 8】

Sタンパク質に由来し、かつ、配列番号3の1056番の残基～1209番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（S1056-1209、「S pep 4」）。

【請求項 9】

50

配列番号 3 の 1 0 5 6 番の残基～1 2 0 9 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0 ; 5 1 ; 5 2 ; 5 3 ; 5 4 ; 5 5 ; 5 6 ; 5 7 ; 5 8 ; 5 9 ; 6 0 ; 6 1 ; 6 2 ; 6 3 ; 6 4 ; 6 5 ; 6 6 ; 6 7 ; 6 8 ; 6 9 ; 7 0 ; 7 1 ; 7 2 ; 7 3 ; 7 4 ; 7 5 ; 7 6 ; 7 7 ; 7 8 ; 7 9 ; 8 0 ; 8 1 ; 8 2 ; 8 3 ; 8 4 ; 8 5 ; 8 6 ; 8 7 ; 8 8 ; 8 9 ; 9 0 ; 9 1 ; 9 2 ; 9 3 ; 9 4 ; 9 5 ; 9 6 ; 9 7 ; 9 8 ; 9 9 ; 1 0 0 ; 1 0 1 ; 1 0 2 ; 1 0 3 ; 1 0 4 ; 1 0 5 ; 1 0 6 ; 1 0 7 ; 1 0 8 ; 1 0 9 ; 1 1 0 ; 1 1 1 ; 1 1 2 ; 1 1 3 ; 1 1 4 ; 1 1 5 ; 1 1 6 ; 1 1 7 ; 1 1 8 ; 1 1 9 ; 1 2 0 ; 1 2 1 ; 1 2 2 ; 1 2 3 ; 1 2 4 ; 1 2 5 ; 1 2 6 ; 1 2 7 ; 1 2 8 ; 1 2 9 ; 1 3 0 ; 1 3 1 ; 1 3 2 ; 1 3 3 ; 1 3 4 ; 1 3 5 ; 1 3 6 ; 1 3 7 ; 1 3 8 ; 1 3 9 ; 1 4 0 ; 1 4 1 ; 1 4 2 ; 1 4 3 ; 1 4 4 ; 1 4 5 ; 1 4 6 ; 1 4 7 ; 1 4 8 ; 1 4 9 ; 1 5 0 ; 1 5 1 ; 1 5 2 ; 1 5 3 ; または 1 5 4 個の連続するアミノ酸を含む、請求項 8 に記載のポリペプチド (S 1 0 5 6 - 1 2 0 9) 。

10

【請求項 1 0】

配列番号 3 の 1 0 5 6 番の残基～1 2 0 9 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項 9 に記載のポリペプチド (S 1 0 5 6 - 1 2 0 9) 。

【請求項 1 1】

M タンパク質に由来し、かつ、配列番号 1 の 1 番の残基～1 1 0 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも 5 0 個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2 ポリペプチド (M 1 - 1 1 0) 。

20

【請求項 1 2】

配列番号 1 の 1 番の残基～1 1 0 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0 ; 5 1 ; 5 2 ; 5 3 ; 5 4 ; 5 5 ; 5 6 ; 5 7 ; 5 8 ; 5 9 ; 6 0 ; 6 1 ; 6 2 ; 6 3 ; 6 4 ; 6 5 ; 6 6 ; 6 7 ; 6 8 ; 6 9 ; 7 0 ; 7 1 ; 7 2 ; 7 3 ; 7 4 ; 7 5 ; 7 6 ; 7 7 ; 7 8 ; 7 9 ; 8 0 ; 8 1 ; 8 2 ; 8 3 ; 8 4 ; 8 5 ; 8 6 ; 8 7 ; 8 8 ; 8 9 ; 9 0 ; 9 1 ; 9 2 ; 9 3 ; 9 4 ; 9 5 ; 9 6 ; 9 7 ; 9 8 ; 9 9 ; 1 0 0 ; 1 0 1 ; 1 0 2 ; 1 0 3 ; 1 0 4 ; 1 0 5 ; 1 0 6 ; 1 0 7 ; 1 0 8 ; 1 0 9 ; または 1 1 0 個の連続するアミノ酸を含む、請求項 1 1 に記載のポリペプチド (M 1 - 1 1 0) 。

【請求項 1 3】

配列番号 1 の 1 番の残基～1 1 0 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項 1 1 に記載のポリペプチド (M 1 - 1 1 0) 。

30

【請求項 1 4】

M タンパク質に由来し、かつ、配列番号 1 の 1 3 2 番の残基～2 2 2 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも 5 0 個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2 ポリペプチド (M 1 3 2 - 2 2 2) 。

【請求項 1 5】

配列番号 1 の 1 3 2 番の残基～2 2 2 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0 ; 5 1 ; 5 2 ; 5 3 ; 5 4 ; 5 5 ; 5 6 ; 5 7 ; 5 8 ; 5 9 ; 6 0 ; 6 1 ; 6 2 ; 6 3 ; 6 4 ; 6 5 ; 6 6 ; 6 7 ; 6 8 ; 6 9 ; 7 0 ; 7 1 ; 7 2 ; 7 3 ; 7 4 ; 7 5 ; 7 6 ; 7 7 ; 7 8 ; 7 9 ; 8 0 ; 8 1 ; 8 2 ; 8 3 ; 8 4 ; 8 5 ; 8 6 ; 8 7 ; 8 8 ; 8 9 ; 9 0 ; または 9 1 個の連続するアミノ酸を含む、請求項 1 4 に記載のポリペプチド (M 1 3 2 - 2 2 2) 。

40

【請求項 1 6】

配列番号 1 の 1 3 2 番の残基～2 2 2 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項 1 4 に記載のポリペプチド (M 1 3 2 - 2 2 2) 。

【請求項 1 7】

N タンパク質に由来し、かつ、配列番号 2 の 7 8 番の残基～2 0 6 番の残基の範囲のア

50

ミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド(N78-206)。

【請求項18】

配列番号2の78番の残基～206番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; または129個の連続するアミノ酸を含む、請求項17に記載のポリペプチド(N78-206)。

10

【請求項19】

配列番号2の78番の残基～206番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項17に記載のポリペプチド(N78-206)。

【請求項20】

Sタンパク質に由来し、かつ、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド(S280-598)。

20

【請求項21】

配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; または319個の連続するアミノ酸を含む、請求項20に記載のポリペプチド(S2

30

40

50

80-598)。

【請求項22】

配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項20に記載のポリペプチド(S280-598)。

【請求項23】

配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、K417N、K417T、E484KおよびN501Y突然変異からなる群から選択される1以上の自然突然変異を含む、アミノ酸配列からなる、請求項20に記載のポリペプチド(S280-598)。

10

【請求項24】

配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、K417N、E484KおよびN501Y自然突然変異ならびにC538S非自然突然変異を含む、アミノ酸配列からなる、請求項20に記載のポリペプチド(S280-598)。

【請求項25】

Sタンパク質に由来し、かつ、配列番号3の680番の残基～1029番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド(S680-1029)。

【請求項26】

配列番号3の680番の残基～1029番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156; 157; 158; 159; 160; 161; 162; 163; 164; 165; 166; 167; 168; 169; 170; 171; 172; 173; 174; 175; 176; 177; 178; 179; 180; 181; 182; 183; 184; 185; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193; 194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212; 213; 214; 215; 216; 217; 218; 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 235; 236; 237; 238; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; 264; 265; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280; 281; 282; 283; 284; 285; 286; 287; 288; 289; 290; 291; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302; 303; 304; 305; 306; 307; 308; 309; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332; 333; 334; 335; 336; 337; 338; 339; 340; 341; 342; 343; 344; 345; 346; 347; 3

20

30

40

50

48 ; 349 ; または350個の連続するアミノ酸を含む、請求項25に記載のポリペプチド (S680-1029)。

【請求項27】

配列番号3の680番の残基～1029番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる、請求項25に記載のポリペプチド (S680-1029)。

【請求項28】

異種ポリペプチドが請求項1～27のいずれか一項に記載の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドにコンジュゲートまたは融合している、コンジュゲート。

【請求項29】

請求項1に記載のポリペプチド (N276-411、「N pep 2」)を含む、請求項28に記載のコンジュゲート。

【請求項30】

ポリペプチド (N276-411「N pep 2」)、ポリペプチド (S125-250、「S pep 1」)およびポリペプチド (S1056-1209、「S pep 4」)を含む、請求項29に記載のコンジュゲート。

【請求項31】

配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む、請求項30に記載のコンジュゲート。

【請求項32】

ポリペプチド (S125-250、「S pep 1」)およびポリペプチド (S1056-1209、「S pep 4」)を含む、請求項29に記載のコンジュゲート。

【請求項33】

配列番号6に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む、請求項32に記載のコンジュゲート。

【請求項34】

ポリペプチド (N276-411、「N pep 2」)およびRBDポリペプチドを含む、請求項29に記載のコンジュゲート。

【請求項35】

配列番号7に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む、請求項34に記載のコンジュゲート。

【請求項36】

異種ポリペプチドが免疫グロブリンドメイン、特に、抗体の重鎖または軽鎖である、請求項29に記載のコンジュゲート。

【請求項37】

抗体がIgG抗体、好ましくはIgG1もしくはIgG4抗体、またはいっそうより好ましくはIgG4抗体である、請求項36に記載のコンジュゲート。

【請求項38】

抗体が、DC免疫受容体 (DCIR)、MHCクラスI、MHCクラスII、CD1、CD2、CD3、CD4、CD8、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD19、CD20、CD29、CD31、CD40、CD43、CD44、CD45、CD54、CD56、CD57、CD58、CD83、CD86、CMRF-44、CMRF-56、DCIR、DC-ASPGR、CLEC-6、CD40、BDCA-2、MARCO、DEC-205、マンノース受容体、ランゲリン、DECTIN-1、B7-1、B7-2、IFN-γ受容体およびIL-2受容体、ICAM-1、Fcy受容体、LOX-1、およびASPGRからなる群から選択されるAPCの表面抗原に対するものである、請求項36に記載のコンジュゲート。

【請求項39】

抗体がCD40に対するものである、請求項38に記載のコンジュゲート。

【請求項40】

10

20

30

40

50

C D 4 0 抗体が

・ 以下を含む 1 2 E 1 2 抗体：

・ 相補性決定領域 C D R 1 H、C D R 2 H および C D R 3 H を含んでなり、C D R 1 H がアミノ酸配列 G F T F S D Y Y M Y（配列番号 8）を有し、C D R 2 H がアミノ酸配列 Y I N S G G G S T Y Y P D T V K G（配列番号 9）を有し、かつ、C D R 3 H がアミノ酸配列 R G L P F H A M D Y（配列番号 10）を有する、重鎖、ならびに

・ 相補性決定領域 C D R 1 L、C D R 2 L および C D R 3 L を含んでなり、C D R 1 L がアミノ酸配列 S A S Q G I S N Y L N（配列番号 11）を有し、C D R 2 L がアミノ酸配列 Y T S I L H S（配列番号 12）を有し、かつ、C D R 3 L がアミノ酸配列 Q Q F N K L P P T（配列番号 13）を有する、軽鎖、あるいは

10

・ 以下を含む 1 1 B 6 抗体：

・ 相補性決定領域 C D R 1 H、C D R 2 H および C D R 3 H を含んでなり、C D R 1 H がアミノ酸配列 G Y S F T G Y Y M H（配列番号 14）を有し、C D R 2 H がアミノ酸配列 R I N P Y N G A T S Y N Q N F K D（配列番号 15）を有し、かつ、C D R 3 H がアミノ酸配列 E D Y V Y（配列番号 16）を有する、重鎖；ならびに

・ 相補性決定領域 C D R 1 L、C D R 2 L および C D R 3 L を含んでなり、C D R 1 L がアミノ酸配列 R S S Q S L V H S N G N T Y L H（配列番号 17）を有し、C D R 2 L がアミノ酸配列 K V S N R F S（配列番号 18）を有し、かつ、C D R 3 L がアミノ酸配列 S Q S T H V P W T（配列番号 19）を有する、軽鎖、あるいは

20

・ 以下を含む 1 2 B 4 抗体：

・ 相補性決定領域 C D R 1 H、C D R 2 H および C D R 3 H を含んでなり、C D R 1 H がアミノ酸配列 G Y T F T D Y V L H（配列番号 20）を有し、C D R 2 H がアミノ酸配列 Y I N P Y N D G T K Y N E K F K G（配列番号 21）を有し、かつ、C D R 3 H がアミノ酸配列 G Y P A Y S G Y A M D Y（配列番号 22）を有する、重鎖、ならびに

・ 相補性決定領域 C D R 1 L、C D R 2 L および C D R 3 L を含んでなり、C D R 1 L がアミノ酸配列 R A S Q D I S N Y L N（配列番号 23）を有し、C D R 2 L がアミノ酸配列 Y T S R L H S（配列番号 24）を有し、かつ、C D R 3 L がアミノ酸配列 H H G N T L P W T（配列番号 25）を有する、軽鎖

に由来する、請求項 39 に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 41】

C D 4 0 抗体が、表 A に記載されている m A b 1、m A b 2、m A b 3、m A b 4、m A b 5 および m A b 6 からなる群から選択される、請求項 39 に記載のコンジュゲート。

【請求項 42】

抗体がランゲリンに特異的である、請求項 38 に記載のコンジュゲート。

【請求項 43】

抗体が、A T C C 受託番号 P T A - 9 8 5 2 を有する抗体 1 5 B 1 0 に由来するか、または A T C C 受託番号 P T A - 9 8 5 3 を有する抗体 2 G 3 に由来するか、または W O 2 0 1 1 0 3 2 1 6 1 号公報に記載されている抗体 9 1 E 7、3 7 C 1、もしくは 4 C 7 に由来する、請求項 42 に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 44】

抗体が、表 B に記載されている m A b 7、m A b 8、m A b 9、m A b 10、m A b 11 および m A b 12 からなる群から選択される、請求項 43 に記載のコンジュゲート。

【請求項 45】

異種ポリペプチドが請求項 1～27 のいずれか一項に記載の 1 個以上の S A R S - C o V - 2 ポリペプチドと融合して融合タンパク質を形成している、請求項 28 に記載のコンジュゲート。

【請求項 46】

S A R S - C o V - 2 ポリペプチドが直接またはリンカーを介して異種ポリペプチドに融合している、請求項 45 に記載のコンジュゲート。

【請求項 47】

50

リンカーが Flex V1、f1、f2、f3、または f4 からなる群から選択される、請求項 46 に記載のコンジュゲート。

【請求項 48】

CD40 抗体（「Gen2a」と呼称）からなり、
・抗体の重鎖が RDB ポリペプチドに融合し、かつ
・抗体の軽鎖がポリペプチド（N276-411「Npep2」）、ポリペプチド（S125-250、「Spep1」）およびポリペプチド（S1056-1209、「Spep4」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合している、
請求項 39～41 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 49】

Gen2a 抗体の軽鎖が配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項 48 に記載のコンジュゲート。

【請求項 50】

Gen2a 抗体が配列番号 48 に示される重鎖および配列番号 49 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 48 に記載のコンジュゲート。

【請求項 51】

CD40 抗体（「Gen2b」と呼称）からなる、請求項 39～41 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

・抗体の重鎖がポリペプチド（S125-250、「Spep1」）およびポリペプチド（S1056-1209、「Spep4」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合し、
・抗体の軽鎖がポリペプチド（N276-411、「Npep2」）および RBD ポリペプチドを含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合している、
コンジュゲート。

【請求項 52】

Gen2b 抗体の重鎖が配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項 51 に記載のコンジュゲート。

【請求項 53】

Gen2b の軽鎖が配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項 51 に記載のコンジュゲート。

【請求項 54】

Gen2b 抗体が配列番号 50 に示される重鎖および配列番号 51 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 51 に記載のコンジュゲート。

【請求項 55】

CD40 抗体（「Gen2c」と呼称）からなる、請求項 39～41 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

・抗体の重鎖がポリペプチド（N276-411「Npep2」）、ポリペプチド（S125-250、「Spep1」）およびポリペプチド（S1056-1209、「Spep4」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合し、かつ
・抗体の軽鎖が RDB ポリペプチドに融合している、
コンジュゲート。

【請求項 56】

Gen2c 抗体の重鎖が配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項 55 に記載のコンジュゲート。

【請求項 57】

Gen2c 抗体が配列番号 52 に示される重鎖および配列番号 53 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 55 に記載のコンジュゲート。

【請求項 58】

CD40 抗体（「CD40.CoV2v」と呼称）からなる、請求項 39～41 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

10

20

30

40

50

・抗体の重鎖が R D B ポリペプチドに融合し、かつ
 ・抗体の軽鎖がポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）、ポリペプチド（S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」）およびポリペプチド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合している、
 コンジュゲート。

【請求項 5 9】

C D 4 0 . C o V 2 抗体の軽鎖が配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項 5 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 6 0】

配列番号 5 4 に示される重鎖および配列番号 5 5 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 5 8 に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 6 1】

C D 4 0 抗体（「C D 4 0 . N 2 . R B D v」と呼称）からなる、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

・抗体の重鎖がポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）に融合し、
 ・抗体の軽鎖が R B D ポリペプチドに融合している、
 コンジュゲート。

【請求項 6 2】

配列番号 5 6 に示される重鎖および配列番号 5 7 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 6 1 に記載のコンジュゲート。

20

【請求項 6 3】

C D 4 0 抗体（「C D 4 0 . N 2 . R B D v - 2」と呼称）からなる、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

・抗体の重鎖が R B D ポリペプチドに融合し、
 ・抗体の軽鎖がポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）に融合している、
 コンジュゲート。

【請求項 6 4】

C D 4 0 抗体（「C D 4 0 . R B D v . S 4 . N 2」と呼称）からなる、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

・抗体の重鎖が R B D ポリペプチド、およびポリペプチド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合し、
 ・抗体の軽鎖がポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）に融合している、
 コンジュゲート。

30

【請求項 6 5】

C D 4 0 . R B D v . S 4 . N 2 抗体の重鎖が配列番号 5 8 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項 6 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 6 6】

配列番号 5 9 に示される重鎖および配列番号 6 0 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 6 4 に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 6 7】

C D 4 0 抗体（「C D 4 0 . N 2 S 1 . R B D v S 4」と呼称）からなる、請求項 3 9 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、

・抗体の重鎖がポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）、およびポリペプチド（S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合し、
 ・抗体の軽鎖が R B D ポリペプチド、およびポリペプチド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」）を含んでなるポリエピトープポリペプチドに融合している、
 コンジュゲート。

【請求項 6 8】

50

CD40・N2S1・RBDvS4抗体の軽鎖が配列番号58に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項67に記載のコンジュゲート。

【請求項69】

CD40・N2S1・RBDvS4抗体の重鎖が配列番号61に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している、請求項67に記載のコンジュゲート。

【請求項70】

配列番号62に示される重鎖および配列番号63に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項67に記載のコンジュゲート。

10

【請求項71】

RBDポリペプチドが、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K417N、E484K、N501Y自然突然変異および非自然C538S突然変異を含む（「RBD南アフリカ株」）、アミノ酸からなる、請求項58、61、63、64または67に記載のコンジュゲート。

【請求項72】

抗原としての請求項1～27のいずれか一項に記載の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドおよび／または請求項28～71のいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む、ワクチン組成物。

20

【請求項73】

請求項1～27のいずれか一項に記載の2、3、4、5、6、7または8個のSARS-CoV-2ポリペプチドを含む、請求項72に記載のワクチン組成物。

【請求項74】

請求項1～27のいずれか一項に記載の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドおよび／または請求項28～71のいずれか一項に記載のコンジュゲートをコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項75】

必要とする対象にSARS-CoV-2のワクチン接種を行う方法であって、治療上有効な量の、請求項1～27のいずれか一項に記載の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドおよび／または請求項28～71のいずれか一項に記載の1個以上のコンジュゲート、および／または請求項72に記載のワクチン組成物、および／または請求項74に記載のポリヌクレオチドを投与することを含んでなる、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学、特に、ウイルス学およびワクチン学の分野にある。

【背景技術】

【0002】

2019年12月に中国武漢で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型（SARS-CoV-2）は、世界的な健康への脅威を引き起こした。2020年3月11日、WHOはCOVID-19をパンデミックと宣言した。急速さ、世界的な拡散速度および観測された死亡率の上昇は、公衆衛生、社会経済および科学的な課題を提起している。まだ今のところ極めて旺盛に拡散していると思われ、2020年5月10日現在、185か国以上に感染し、410万を超える症例が確認され、死者数は28万人を超える。SARS-CoV-2は、軽度の上気道疾患（風邪に似た症状）に類似した臨床病態を呈し、時に重症の下気道疾患および肺外症状が現れて多臓器不全および死に至る呼吸器症候群を引き起こし得る。このパンデミックは、死亡率10%の2002年のSARS-CoV、および死亡率36%の2012年のMERS-CoVを含む、いくつかの高病原性ヒトコロナウイルス感染症に続くものである。治療薬もワクチンもない。しかしながら、このウイルスが集団に定着した場合に罹患率と死亡率を減らすために、SARS-CoV-2ワ

40

50

クチンが不可欠となる。

【発明の概要】

【0003】

本発明は、SARS-CoV-2ポリペプチドおよびワクチン目的でのその使用に関する。

【0004】

発明の詳細な説明

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）パンデミックは、紛れもなく今世紀最大の人類への世界的健康脅威として出現した。急速さ、世界的な拡散速度および観測された死亡率の上昇は、公衆衛生、社会経済および科学的な課題を提起している。SARS-CoV-2は、軽度の上気道疾患（風邪に似た症状）に似た臨床病態を呈する呼吸器症候群を引き起こし、時には重篤な下気道疾患および肺外症状が現れて多臓器不全および死に至ることがある。治療薬もワクチンもない。しかしながら、このウイルスが集団に定着した場合に罹患率と死亡率を減らすために、SARS-CoV-2ワクチンが不可欠となる。候補ワクチンの開発を加速させるためには、新興および再興病原体に特化および適合した、すぐに使えるワクチンプラットフォームの使用が重要である。本発明者らは、SARS-CoV-2に対する候補ワクチンを設定した。特に、本発明者らは、オンラインソフトウェア（NetMHC-4.0およびNetMHCIIE-2.3）およびペプチド結合予測ソフトウェアによって予測されたMHC-Iおよび-IIエピトープをマッピングするためにこれらのタンパク質のアミノ酸配列のイン・シリコ（in silico）分析のおかげでワクチン候補に含まれるべき特定のエピトープを同定した。また、B細胞エピトープもオンラインソフトウェア（BepiPred-2.0およびDiscoTope）を用いてマッピングするとともに、SARS-CoV-2および-CoV-1の間で配列が相同なエピトープに富む領域もマッピングした。

【0005】

定義：

本明細書で使用する場合、「対象」または「必要とする対象」という用語は、ヒトまたは非ヒト哺乳類を意図するものである。一般に、患者は、SARS-CoV-2に罹患しているか、または罹患している可能性がある。

【0006】

本明細書で使用する場合、「コロナウイルス」という用語は、当技術分野におけるその一般的な意味を有し、コロナウイルス科のメンバーのいずれのメンバーも指す。コロナウイルスは、そのゲノムが、特定のウイルスによって約27kb～約33kbの長さのプラス鎖RNAであるウイルスである。ビリオンRNAは、5'末端にキャップおよび3'末端にポリAテールを有する。このRNAの長さにより、コロナウイルスはRNAウイルスゲノムの中で最大となっている。特に、コロナウイルスRNAは、（1）RNA依存性RNAポリメラーゼ、（2）Nタンパク質、（3）3つのエンベロープ糖タンパク質、および（4）3つの非構造タンパク質をコードしている。これらのコロナウイルスは、様々な哺乳類および鳥類に感染する。コロナウイルスは、呼吸器感染症（一般的）、腸管感染症（主として12か月以上の乳児）、および可能性としては神経学的症候群を引き起こす。コロナウイルスは、呼吸器分泌物のエアロゾルによって伝染する。

【0007】

本明細書で使用する場合、「重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2」または「SARS-CoV-2」という用語は、当技術分野におけるその一般的な意味を有し、軽い上気道疾患（風邪に似た症状）に似た臨床病態および時に重症下気道疾患および肺外症状を呈して多臓器不全および死に至る呼吸器症候群であるコロナウイルス疾患2019（COVID-19）を引き起こすコロナウイルスの株を指す。特に、この用語は、NCBIアクセス番号MN975262で完全なゲノムがアクセス可能な重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2分離株2019-nCoV_HKU-SZ-005b_2020を指す。

【0008】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、「C o v i d - 1 9」という用語は、重症急性呼吸器症候群
コロナウイルス2によって誘発される呼吸器疾患を指す。

【0009】

本明細書で使用する場合、「無症状」という用語は、コロナウイルス感染に関して検出
可能な症状のない対象を指す。本明細書で使用する場合、「有症状」という用語は、コ
ロナウイルス感染の検出可能な症状のある対象を指す。コロナウイルス感染の症状には、倦
怠感、嗅覚消失、頭痛、咳、発熱、呼吸困難が含まれる。

【0010】

本明細書で使用する場合、「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」と
いう用語は、本明細書では、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指して互換的に使用され
る。また、この用語は、例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質化、リン
酸化、または標識成分との結合などの修飾を受けたアミノ酸ポリマーも包含する。遺伝子
療法の文脈で論じる場合、ポリペプチドは、それぞれの無傷のポリペプチド、または無傷
のタンパク質の所望の生化学的機能を保持するそのフラグメントもしくは遺伝子操作され
た誘導体を指す。

【0011】

本明細書で使用する場合、「ポリヌクレオチド」という用語は、デオキシリボヌクレオ
チドもしくはリボヌクレオチド、またはそれらの類似体を含む任意の長さのヌクレオチド
の重合体を指す。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体
などの修飾ヌクレオチドを含んでもよく、非ヌクレオチド成分が挿入されていてもよい。
存在する場合、ヌクレオチド構造への修飾は、ポリマーのアセンブリの前または後に付与
され得る。ポリヌクレオチドという用語は、本明細書で使用する場合、二本鎖分子および
一本鎖分子を互換的に指す。別段の指定または要求がない限り、ポリヌクレオチドである
本明細書に記載の発明の任意の態様は、二本鎖形態と、二本鎖形態を構成することが知ら
れているか予測されている2つの相補的な一本鎖形態のそれぞれの両方を包含する。

【0012】

本明細書で使用する場合、「に由来する」という表現は、第1の成分（例えば、第1の
ポリペプチド）、またはその第1の成分からの情報が、異なる第2の成分（例えば、第1
のポリペプチドとは異なる第2のポリペプチド）を単離、誘導または作製するために使用
される工程を指す。

【0013】

本明細書で使用する場合、2配列間の「同一性パーセント」は、その2配列の最適なア
ライメントのために導入する必要のあるギャップの数、および各ギャップの長さを考慮
して、それらの配列に共通の同一の位置の数の関数である（すなわち、同一性パーセント
＝同一の位置の数／位置の総数×100）。配列の比較と2配列間の同一性パーセントの
決定は、下記のように数学的アルゴリズムを用いて達成することができる。2つのアミノ
酸配列間の同一性パーセントは、Needleman and Wunschアルゴリズム(Needleman, Saul B. & Wunsch, Christian D. (1970). "A general method
applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of
two proteins". Journal of Molecular Biology. 48 (3): 443-53.)を用いて決定
することができる。また、2つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の同一性パーセン
トは、例えばEMBOS Needle（ペアワイズアライメント；www.ebi.ac.uk
で利用可能）などアルゴリズムを用いて決定することもできる。例えば、EMBOS
Needleは、BLOSUM62行列とともに、「ギャップオープンペナルティ」を10、「ギャップエクステン
ドペナルティ」を0.5として使用することができる。一般に、「同一性パーセント」は
、一致した位置の数を比較した位置の数で割って100を掛けた関数である。例えば、ア
ライメント後に比較した2配列の間で、10個の配列位置のうち6個が同一であれば、同
一性は60%である。同一性%は、通常、解析を行うクエリー配列の全長にわたって決定

10

20

30

40

50

される。同じ第1のアミノ酸配列または核酸配列を有する2つの分子は、いかなる化学的および／または生物学的修飾にも関係なく同一である。本発明によれば、第1のアミノ酸配列が第2のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するとは、第1の配列が第2のアミノ酸配列と90；91；92；93；94；95；96；97；98；99または100%の同一性を有することを意味する。

【0014】

本明細書で使用する場合、「突然変異」という用語は、当該技術分野におけるその一般的な意味を有し、置換、欠失または挿入を指す。特に、「置換」という用語は、特定の位置の特定のアミノ酸残基が除去され、別のアミノ酸残基が同じ位置に挿入されることを意味する。本明細書中、突然変異は、標準的な突然変異命名法に従って参照される。特に、「突然変異」という用語は、「自然突然変異」と「非自然突然変異」を包含する。

10

【0015】

本明細書で使用する場合、「自然突然変異」という用語は、SARS-CoV-2ポリペプチドの自然発生変異体に見出すことができるいずれの突然変異も指し、それには一般に、B.1.1.7系統（別名20I/501Y.V1 Variant of Concern (VOC) 202012/01）、B.1.351系統（別名20H/501Y.V2）及びP.1系統（別名20J/501Y.V3）を含む。前記突然変異は、当該技術分野で周知であり、参照により組み込まれる以下の参考文献に記載されているものを含む。

- (1) Jie Hu et al. The D614G mutation of SARS-CoV-2 spike protein enhances viral infectivity and decreases neutralization sensitivity to individual convalescent sera. bioRxiv (2020).
- (2) Korber B. et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. bioRxiv (2020). doi.org/10.1101/2020.04.29.069054.
- (3) Lizhou Zhang et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. bioRxiv (2020). doi.org/10.1101/2020.06.12.148726.
- (4) Junxian Ou et al. Emergence of RBD mutations in circulating SARS-CoV-2 strains enhancing the structural stability and human ACE2 receptor affinity of the spike protein. bioRxiv (2020). doi:10.1101/2020.03.15.991844v4
- (5) Saha, P. et al. Mutations in Spike Protein of SARS-CoV-2 Modulate Receptor Binding, Membrane Fusion and Immunogenicity: An Insight into Viral Tropism and Pathogenesis of COVID-19. chemRxiv (2020). doi:10.26434/chemrxiv.12320567.v1
- (6) Jian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo, Gang Ye, Qibin Geng, Ashley Auerbach, Fang Li. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proceedings of the National Academy of Sciences May 2020, 117 (21) 11727-11734; DOI: 10.1073/pnas.2003138117
- (7) Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, Katharine H.D. Crawford, Tyler N. Starr, Keara D. Malone, Helen Y. Chu, Jesse D. Bloom, bioRxiv 2020.12.31.425021; doi: https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021
- (8) Nicholas G. Davies, Rosanna C. Barnard, Christopher I. Jarvis, Adam J. Kucharski, James Munday, Carl A. B. Pearson, Timothy W. Russell, Damien C. Tully, Sam Abbott, Amy Gimma, William Waite, Kerry LM Wong, Kevin van Zandvoort, CMMID COVID-19 Working Group, Rosalind M. Eggo, Sebastian Funk, Mark Jit, Katherine E. Atkins, W. John Edmunds. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. medRxiv 2020.12.24.20248822; doi: https:

20

30

40

50

//doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822

(9) Houriiyah Tegally, Eduan Wilkinson, Marta Giovanetti, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv 2020.12.21.20248640; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>

(10) Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-CoV-2 Genome. Osong Public Health Res Perspect. 2020;11(3):101-111. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.3.05

(11) Nilgiriwala K, Mandal A, Patel G, Mestry T, Vaswani S, Shaikh A, Sriraman K, Parikh S, Udupa S, Chatterjee N, Shastri J, Mistry N. Genome Sequences of Five SARS-CoV-2 Variants from Mumbai, India, Obtained by Nanopore Sequencing. Microbiol Resour Announc. 2021 Apr 15;10(15):e00231-21

(12) Wenjuan Zhang, Brian D Davis, Stephanie S Chen, Jorge M Sincuir Martinez, Jasmine T Plummer, Eric Vail. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. JAMA. 2021 Apr 6;325(13):1324-1326 [0016]

例えば、突然変異 N501Y は、それぞれ南東イングランド、ブラジル／日本および南アフリカで最初に確認された 3 つの SARS-CoV-2 系統 B.1.1.7、P.1 (別名 20J/501Y.V3) および 501Y.V2 に共通の、S タンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) 内の非同義変異である。これは RBD 内の重要な接触残基の 1 つであり、ヒトおよびマウスの ACE2 との結合親和性を高めることが確認されている。S タンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) 内の E484K 突然変異は、南アフリカとブラジルの新系統それぞれ 501Y.S2 と B.1.1.28 に存在し、多くの中和抗体の結合に重要であることが示されている RBD 内の残基に影響を及ぼす。S タンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) 内の E484Q 突然変異は、インドとデンマークからの新系統それぞれ B.1.617 と B.1.429 に存在し、RBD 内の同じ残基に影響を及ぼす。L452R 突然変異は、スパイクタンパク質とそのヒト ACE2 受容体との相互作用を安定化させ、それによってウイルスの感染力を高める得ることが研究により示唆された。従って、この突然変異は抗体認識に影響を与え、SARS-CoV-2 の免疫逃避を可能にする。この突然変異を有するウイルスは、人々の回復期の血清中の抗体による認識を逃れることが示されており、従って、ワクチンの有効性を変更する可能性がある (例えば、Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, Katharine H.D. Crawford, Tyler N. Starr, Keara D. Malone, Helen Y. Chu, Jesse D. Bloom, bioRxiv 2020.12.31.425021 参照)。他の突然変異もいくつか発見されている。S1 タンパク質の突然変異 K417N、K417T、V367F、N354D、W436R または V483A は、より高い親和性で ACE2 に結合することが示されている。V483A および G476S 突然変異は、MERS および SARS-CoV の研究において、ヒトの受容体結合親和性に関係することが従前に報告されている。他方、R408I は、潜在的に ACE2 結合親和性を低下させる。本発明によれば、主要な自然突然変異としては、配列番号 3 の 417 番のアミノ酸残基 (K) がアミノ酸残基 (N) で置換されている配列番号 3 の K417N 突然変異、配列番号 3 の 417 番のアミノ酸残基 (K) がアミノ酸残基 (T) で置換されている配列番号 3 の K417T 突然変異、配列番号 3 の 484 番のアミノ酸残基 (E) がアミノ酸残基 (K) で置換されている配列番号 3 の E484K 突然変異、484 番のアミノ酸残基 (E) がアミノ酸残基 (Q) で置換されている配列番号 3 の E48Q 突然変異、配列番号 3 の 452 番のアミノ酸残基 (L) がアミノ酸残基 (N) で置換されている配列番号 3 の L452N 突然変異、および配列番号 3 の 501 番のアミノ酸残基 (N) がアミノ酸残基 (Y) で置換されている配列番号 3 の N501Y 突然変異が含まれる。

10

20

30

40

50

【0017】

本明細書で使用する場合、「非自然突然変異」という用語は、本発明のポリペプチドに遺伝的に挿入されるいずれの突然変異も指す。特に、前記突然変異は、ポリペプチドの産生を容易にするために挿入される。例えば、前記突然変異としては、配列番号3の136番のアミノ酸残基（C）がアミノ酸残基（S）によって置換された突然変異C136S、ならびに配列番号3の538番のアミノ酸残基（C）がアミノ酸残基（S）で置換されている配列番号3の突然変異C538Sが含まれる。前記突然変異は、本発明のポリペプチド内にジスルフィド結合が生じることを回避するために特に好適である。

【0018】

本明細書で使用する場合、「膜タンパク質」または「Mタンパク質」という用語は、他のウイルスタンパク質との相互作用を介してウイルスの形態形成および組み立てにおいて中枢的役割を果たすウイルスエンベロープの構成要素であるSARS-CoV-2のタンパク質を指す。一般に、膜タンパク質は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有する。

【0019】

配列番号1 > sp | P O D T C 5 | V M E 1 _ _ S A R S 2 膜タンパク質 O S = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 O X = 2 6 9 7 0 4 9 P E = 3 S V = 1。ポリペプチドM p e p 1およびM p e p 2を下線で示す。

【0020】

【化1】

MADSNGTITVEELKKLLLEQWNLVIGFLFTWICLLQFAYANRNRFYIIKLIFLWLLWPVTIACFVLAA
VYRINWITGGIAIAMACLVGLMWLSYFIASFRLFARTRSMWSFNPETNILLNVPLHGTILTRPLLESEL
VIGAVILRGHLRIAGHHLGRCDIKDLPKEITVATSRTLSYYKLGASQRVAGDSGFAAYSRYRIGNYKLN
TDHSSSSDNIALLVQ

【0021】

本明細書で使用する場合、「核タンパク質」または「Nタンパク質」という用語は、プラス鎖ウイルスゲノムRNAをらせん状のリボヌクレオキャプシド（RNP）に封入し、ウイルスゲノムおよび膜タンパク質Mとの相互作用を介してビリオンの組み立て中に基本的な役割を果たすSARS-CoV-2タンパク質を指す。

【0022】

配列番号2 > sp | P O D T C 9 | N C A P _ _ S A R S 2 核タンパク質 O S = 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 O X = 2 6 9 7 0 4 9 G N = N P E = 1 S V = 1。ポリペプチドN p e p 1およびN p e p 2を下線で示す。

【0023】

【化2】

MSDNGPQNQRNAPRITFGGSPDSTGSGNNGERSGARSKQRRPQGLPNNTASWFTALTQHGKEDLKFFRG
QGVPIINTNSSPDDQIGYRRATRRIRGGDGKMKDLSPRWYFYLLGTGPEAGLPYGANKDGIWVATEGA
LNTPKDHIGTRNPANNAIIVLQLPQGTTLPGKFYAEGSRGGSQASSRSSSRNSSRNSTPGSSRGTS
ARMAGNGGDAALALLLDRLNQLLESKMSGKGQQQGGQTVTKKSAAEASKKPRQKRTATKAYNVTQAFGR
RGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPN
FKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMSSA
DSTQA

【0024】

本明細書で使用する場合、「スパイクタンパク質」または「Sタンパク質」という用語は、その細胞受容体（すなわちACE2）に結合し、膜融合とウイルス侵入を媒介するSARS-CoV-2スパイク糖タンパク質を指す。3量体Sタンパク質の各単量体は約180kDaで、S1とS2の2つのサブユニットを含み、それぞれ付着と膜融合を媒介する。特に、スパイクタンパク質S1は、宿主の受容体（すなわち、ヒトACE2受容体）と相互作用することによって、ビリオンを細胞膜に付着させる。スパイクタンパク質S2は、クラスEウイルス融合タンパク質として機能することにより、ビリオンと細胞膜の融

合を媒介する。現在のモデルでは、このタンパク質は、融合前の天然状態、前ヘアピン中間状態、融合後のヘアピン状態、の少なくとも3つの立体配座状態を有する。ウイルスと標的細胞の膜融合時には、コイルドコイル領域（ヘプタッドリピート）は3量体ヘアピン構造をとり、融合ペプチドをエクトドメインのC末端領域に近接して配置する。この構造の形成により、ウイルス膜と標的細胞膜の並置とそれに続く融合が促進されると思われる。スパイクタンパク質S2'は、ウイルスのエンドサイトーシス時に起こるS2切断の後に露出するウイルス融合ペプチドとして機能する。一般に、スパイクタンパク質は、配列番号3に示されるアミノ酸配列を有する。

【0025】

配列番号3> s p | P O D T C 2 | S P I K E _ S A R S 2 スパイク糖タンパク質 O S
= 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 O X = 2 6 9 7 0 4 9 G N = S P E = 1
S V = 1。ポリペプチド S p e p 1、S p e p 2、S p e p 3 および S p e p 4 を下線で示す。RBDポリペプチドを斜体と太字で示す。

【0026】

【化3】

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIH
VSGTNGTKRFDNPFVLPFNDGVYFASTSEKSNIRGWIFGTTLDLSTQSLIVNNAATNVVIKVCFFQFCND
PFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKH
TPINLVRLDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRFTL
LKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNIITNLCPFGEVFNAT
RFASVYAWNRRKRI SN CVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQ
TGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGV
EGFNCFYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVL
TESNKKFLFPQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSEFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVP
VAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAHEVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQ
SIIAYTMSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQYGSF
CTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLENKVTL
ADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIP
FAMQMAYRENGIGVTQNVLYENQKLIANQFN SAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQL
SSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLG
QSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNF T TAPAI CHDGAHFPREGVFVSNGTHWFEV
TQRNFYEPQLITTDNTFVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGIN
ASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCS
CLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT

【0027】

本明細書で使用する場合、「RBDポリペプチド」という用語は、配列番号3、すなわち、スパイクタンパク質の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなるポリペプチドを指す。

【0028】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲のアミノ酸配列からなる。

【0029】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、1以上の非自然突然変異を含むアミノ酸からなる。いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、538番に非自然突然変異を含むアミノ酸からなる。いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、C538S突然変異を含むアミノ酸からなる。

【0030】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～

10

20

30

40

50

541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、1以上の自然突然変異を含むアミノ酸からなる。いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、417、452、484または501番に1以上の自然突然変異を含むアミノ酸からなる。いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K417N、K417T、L452N、E84Q、E484KおよびN501Y突然変異からなる群から選択される位置に1以上の自然突然変異を含むアミノ酸からなる。

【0031】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、1以上の非自然突然変異（特に、C538S突然変異）および1以上の自然突然変異（好ましくは、K417N、K417T、L452N、E84Q、E484KおよびN501Y突然変異のうち1以上）を含むアミノ酸からなる。

10

【0032】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、N501Y自然突然変異およびC538S非自然突然変異を含むアミノ酸からなる。

【0033】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K417T、E484K、N501Y自然突然変異および非自然突然変異C538Sを含むアミノ酸からなる。

20

【0034】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K417N、E484K、N501Y自然突然変異および非自然C538S突然変異を含むアミノ酸（「RBD南アフリカ株」または「RBDsA Var」）からなる。

【0035】

いくつかの態様では、RBDポリペプチドは、配列番号3の319番のアミノ酸残基～541番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、E484Q、L452N自然突然変異および非自然C538S突然変異を含むアミノ酸（「RBDインド株」）からなる。

30

【0036】

本明細書で使用する場合、「コンジュゲート」または交換可能な「コンジュゲートしたポリペプチド」という用語は、1以上のポリペプチドの共有結合によって形成される複合分子またはキメラ分子を示すことを意図する。「共有結合」または「コンジュゲーション」という用語は、ポリペプチドおよび非ペプチド部分が互いに直接共有結合しているか、あるいはまた1または複数のブリッジ、スペーサー、または連結部分などの1または複数の介在部分を介して互いに間接的に共有結合していることを意味する。特定のコンジュゲートは融合タンパク質である。

【0037】

本明細書で使用する場合、「融合タンパク質」という用語は、異種ポリペプチドに作動可能に連結された本発明の少なくとも1つのポリペプチドを含む。融合タンパク質内で、「作動可能に連結された」という用語は、本発明のペプチドと異種ポリペプチドが互いにインフレームで融合していることを示すことを意図される。

40

【0038】

本明細書で使用する場合、「異種ポリペプチド」という用語は、前記異種ポリペプチドが融合しているものと同じタンパク質に由来しないポリペプチドを指す。

【0039】

本明細書で使用する場合、「リンカー」という用語は、本発明のペプチドを異種ポリペプチドと連結する少なくとも1つのアミノ酸の配列を指す。リンカーは当業者に周知であり、一般に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、1

50

5、16、17、18、19、20またはそれを超えるアミノ酸を含む。

【0040】

本明細書で使用する場合、「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、抗原と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を指す。齧歯類および霊長類の天然抗体において、2つの重鎖がジスルフィド結合により互いに連結され、各重鎖はジスルフィド結合により軽鎖に連結されている。軽鎖には、ラムダ（ λ ）とカッパ（ κ ）の2つのタイプがある。抗体分子の機能活性を決定する5つの主要な重鎖クラス（またはアイソタイプ）が存在する：IgM、IgD、IgG、IgAおよびIgE。各鎖は明瞭に異なる配列ドメインを含む。典型的なIgG抗体では、軽鎖は、可変ドメイン（VL）と定常ドメイン（CL）の2つのドメインを含む。重鎖は、1つの可変ドメイン（VH）と3つの定常ドメイン（CH1、CH2およびCH3、CHと総称する）の4つのドメインを含む。軽鎖（VL）および重鎖（VH）両方の可変領域は、抗原に対する結合認識および特異性を決定する。軽鎖（CL）および重鎖（CH）の定常領域ドメインは、軽鎖（CL）および重鎖（CH）の定常領域ドメインは、抗体鎖の結合、分泌、胎盤通過性、補体結合、およびFc受容体（FcR）への結合など、重要な生物学的特性を付与する。Fvフラグメントは、免疫グロブリンのFabフラグメントのN末端部分であり、1本の軽鎖と1本の重鎖の可変部分からなる。抗体の特異性は、抗体結合部位と抗原決定基の間の構造的相補性にある。抗体の結合部位は、主に超可変領域または相補性決定領域（CDR）からの残基で構成されている。時には、非超可変領域またはフレームワーク領域（FR）からの残基が抗体結合部位に関与することもあり、またはドメイン構造全体、従って接合部位に影響を及ぼすこともある。相補性決定領域またはCDRとは、天然の免疫グロブリン結合部位の本来のFv領域の結合親和性と特異性を共に規定するアミノ酸配列を指す。免疫グロブリンの軽鎖および重鎖は、それぞれL-CDR1、L-CDR2、L-CDR3およびH-CDR1、H-CDR2、H-CDR3と呼ばれる3つのCDRを有する。従って、抗原結合部位は、重鎖V領域と軽鎖V領域のそれぞれから設定されるCDRを含む、通常6個のCDRを含む。フレームワーク領域（FR）とは、CDRの間に挟まれたアミノ酸配列を指す。従って、軽鎖および重鎖の可変領域は、通常、以下の配列の4つのフレームワーク領域と3つのCDRを含む：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。抗体可変ドメイン中の残基は、Kabataらによって考案されたシステムに従って慣例的に符番される。このシステムは、Kabat et al., 1987, Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA (Kabat et al., 1992, hereafter “Kabat et al.”)に示されている。Kabata残基の指定は、配列番号の配列中のアミノ酸残基のリニアナンバリングに必ずしも直接対応しない。実際の直鎖アミノ酸配列は、基本可変ドメイン構造のフレームワークであれ相補性決定領域（CDR）であれ、構造成分の短縮、または挿入に対応する厳密なKabata符番よりも少ないまたは追加のアミノ酸を含む場合がある。残基の適正なKabata符番は、抗体の配列中の相同性のある残基と「標準」Kabata符番配列とのアラインメントによって、所定の抗体について決定することができる。重鎖可変ドメインのCDRは、Kabata符番システムに従って、残基31～35（H-CDR1）、残基50～65（H-CDR2）および残基95～102（H-CDR3）に配置される。軽鎖可変ドメインのCDRは、Kabata符番システムに従って、残基24～34（L-CDR1）、残基50～56（L-CDR2）および残基89～97（L-CDR3）に配置される。以下に記載する抗体については、CDRは、www.bioinf.org.ukのCDR検索アルゴリズムを用いて決定されている。抗体ページ内の「配列を見てCDRを特定する方法（How to identify the CDRs by looking at a sequence）」と題された節を参照のこと。

【0041】

本明細書で使用する場合、「免疫グロブリンドメイン」という用語は、抗体鎖（例えば、従来の4鎖抗体または重鎖抗体もしくは軽鎖抗体の鎖）の球状領域、またはこのような球状領域から本質的になるポリペプチドを指す。

【0042】

本明細書で使用する場合、「Fc領域」という用語は、天然配列Fc領域および変異体Fc領域を含む免疫グロブリン重鎖C末端領域を定義するために使用される。ヒトIgG重鎖Fc領域は一般に、IgG抗体のC226番からまたはP230からカルボキシル末端までのアミノ酸残基を含むと定義される。Fc領域内の残基の符番は、KabatsのEUIンデックスの符番である。Fc領域のC末端リシン（残基K447）は、例えば、抗体の生産または精製の際に除去することができる。よって、本発明の抗体の組成物は、全てのK447残基が除去された抗体集団、K447残基が除去されていない抗体集団、およびK447残基を含むおよび含まない抗体の混合物を含む抗体集団を含み得る。

【0043】

本明細書で使用する場合、「エピトープ」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、免疫応答成分により認識される少なくとも8アミノ酸のフラグメントである。本明細書で使用する場合、「免疫応答成分」という用語としては、限定されるものではないが、マクロファージ、リンパ球、Tリンパ球、キラーTリンパ球、免疫応答モジュレーター、ヘルパーTリンパ球、抗原受容体、抗原提示細胞、細胞傷害性Tリンパ球、T-8リンパ球、CD1分子、Bリンパ球、抗体、組換え抗体、遺伝子操作抗体、キメラ抗体、単一特異性抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、ダイアボディ、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、ヘテロ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体フラグメント、および／または合成抗体の少なくとも一部が含まれる。「エピトープ」という用語は、抗原、パラトープ結合部位、抗原決定基、および／または決定基と互換的に使用することができる。

【0044】

本明細書で使用する場合、「ポリエピトープポリペプチド」という用語は、少なくとも2つのエピトープを含むポリペプチドを指す。特に、本発明のポリエピトープポリペプチドは、本発明の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドを含む。

【0045】

本明細書で使用する場合、「抗体エピトープ」という用語は、特定の抗体により認識され得る、または特定の抗体の形成を誘導するペプチドを指す。

【0046】

本明細書で使用する場合、「キメラ抗体」という用語は、非ヒト抗体のVHドメインとVLドメイン、およびヒト抗体のCHドメインとCLドメインを含む抗体を指す。一態様では「キメラ抗体」は、抗原結合部位（可変領域）が、異なるもしくは変更されたクラス、エフェクター機能および／または種の定常領域、またはキメラ抗体、例えば、酵素、毒素、アゴニスト分子、例えば、CD40リガンド、ホルモン、増殖因子、薬物などに新たな特性を付与する全く異なる分子に連結されるように、定常領域（すなわち、重鎖および／もしくは軽鎖）、またはその一部が変更、置換または交換されている；あるいは（b）可変領域、またはその一部が、異なるまたは変更された抗原特異性を有する可変領域が変更、置換または交換されている抗体分子である。キメラ抗体はまた、霊長類化、特に、ヒト化抗体を含む。さらに、キメラ抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の性能をさらに精密化するために行われる。さらに詳しくは、Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); および Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)を参照（米国特許第4,816,567号；および Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)参照）。

【0047】

本明細書で使用する場合、「ヒト化抗体」という用語は、マウス抗体の6つのCDRとヒト化されたフレームワークおよび定常領域を有する抗体を含む。より具体的には、「ヒト化抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、マウスなどの別の哺乳類種の生殖細胞系に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされている抗体を含み得る。

【0048】

本明細書で使用する場合、「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域を有する抗体を含むことを意図する。本発明のヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基（例えば、イン・ビトロ（*in vitro*）ではランダム突然変異誘発もしくは部位特異的突然変異誘発によってまたはイン・ビボ（*in vivo*）では体細胞突然変異によって導入される突然変異）を含み得る。しかしながら、一態様では、「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、マウスなどの他の哺乳類種の生殖細胞系に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされている抗体を含むことは意図されない。

10

【0049】

本明細書で使用する場合、「ヒト白血球抗原系」または「HLA」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、ヒトの主要組織適合性遺伝子複合体（MHC）を指す。遺伝子座は、細胞表面抗原提示タンパク質をコードする多くの遺伝子を含む。ある特定の遺伝子によりコードされるタンパク質は抗原としても知られる。主要HLA抗原は、HLAクラスII抗原（A、BおよびC）およびHLAクラスIII抗原（DR、DPおよびDQ）である。HLAクラスII抗原は、通常、細胞内に由来するペプチド（8～12アミノ酸）を提示し、細胞を破壊するCD8細胞傷害性T細胞を誘引する。HLAクラスIII抗原は、通常、細胞外に由来するペプチドをCD4 Tヘルパーリンパ球に提示し、B細胞および他の免疫細胞を刺激する。

20

【0050】

本明細書で使用する場合、「免疫応答」という用語は、宿主の体内の抗原に対する免疫系の反応であり、抗原特異的抗体および／または細胞傷害応答の生成を含む。最初の抗原暴露に対する免疫応答（一次免疫応答）は、通常、数日から2週間のタイムラグの後に検出可能であるが、同じ抗原によるその後の刺激に対する免疫応答（二次免疫応答）は、一次免疫応答の場合よりも迅速である。導入遺伝子産物に対する免疫応答は、導入遺伝子によってコードされる免疫原性産物に対して惹起され得る体液性（例えば、抗体応答）および細胞性（例えば、細胞溶解性T細胞応答）免疫応答の両方を含み得る。免疫応答のレベルは、当技術分野で既知の方法（例えば、抗体価の測定）によって測定することができる。

30

【0051】

本明細書で使用する場合、「APC」または「抗原提示細胞」という用語は、T細胞を活性化し得る細胞を表し、限定されるものではないが、特定のマクロファージ、B細胞および樹状細胞が含まれる。

【0052】

本明細書で使用する場合、「樹状細胞」または「DC」という用語は、リンパ系組織または非リンパ系組織に見られる形態的に類似した細胞種の多様な集団の任意のメンバーを指す。これらの細胞は、その特徴的な形態、高レベルの表面MHCクラスII発現（Steinman, et al, Ann. Rev. Immunol. 9:271 (1991)；そのような細胞の記述については、参照により本明細書に組み込まれる）を特徴とする。

40

【0053】

本明細書で使用する場合、「CD40」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、ヒトCD40ポリペプチド受容体を指す。いくつかの態様では、CD40は、UniProtKB-P25942（ヒトTNFR5とも呼称）によって報告されているヒトカノニカル配列のアイソフォームである。

【0054】

本明細書で使用する場合、「CD40L」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、例えば、UniProtKB-P25942によって報告されているヒトCD40Lポリペプチドを指し、配列番号4のそのCD40-結合ドメインを含む。CD40Lは、可溶性ポリペプチドとして表すことができ、CD40受容体の天然リガンドであ

50

る。

【0055】

配列番号4>CD40L結合ドメイン

【化4】

MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQGLYYIYAQVTFCSNR
EASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQOSIHLGGVFELQPGASVFNVTDPSSQVSHG
TGFTSFGLLKL

【0056】

本明細書で使用する場合、「CD40アゴニスト抗体」という用語は、B細胞増殖アッセイなどの細胞系アッセイにおいて、CD40Lの不在下でCD40により媒介されるシグナル伝達活性を増強する抗体を指すことが意図される。特に、CD40アゴニスト抗体は、(i) イン・ビトロにおいてフローサイトメトリー分析により、またはCFSE標識細胞の反復希釈の分析によって測定されるように、B細胞の増殖を誘導し；かつ／または(ii) イン・ビトロにおいて樹状細胞活性化アッセイで測定されるように、IL-6、IL-12、またはIL-15などのサイトカインの分泌を誘導する。

【0057】

本明細書で使用する場合、「ランゲリン」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、ヒトC型レクチンドメインファミリー4メンバーKポリペプチドを指す。いくつかの態様では、ランゲリンは、UniProtKB-Q9UJ71によって報告されているヒトカノニカル配列のアイソフォーム（ヒトCD207とも呼称）である。

【0058】

本明細書で使用する場合、「治療」または「治療する」という用語は、疾患に罹患しているリスクがあるまたは疾患に罹患している疑いがある患者ならびに病気の患者または疾患もしくは病状に罹患していると診断された患者の治療を含む、予防的または防止的処置と治癒的または疾患修飾的処置の両方を指し、臨床再発の抑制を含む。治療は、医学的障害を有する患者または最終的に障害となる可能性のある患者に対して、障害もしくは再発障害の1以上の症状を予防する、治癒する、発症を遅延させる、重症度を軽減する、もしくは改善するために、またはそのような治療を行わない場合に予想されるよりも患者の生存期間を延長するために投与され得る。「治療レジメン」とは、病気の治療パターン、例えば、治療中に使用される投与パターンを意味する。治療レジメンは、導入レジメンと維持レジメンを含み得る。「導入レジメン」または「導入期間」という語句は、疾患の初期治療に用いられる治療レジメン（または治療レジメンの一部）を指す。導入レジメンの一般的な目標は、治療レジメンの初期期間中に患者に高レベルの薬物を提供することである。導入レジメンは、（部分的または全体的に）「ローディングレジメン」を採用することができ、これには、医師が維持レジメン中に採用するよりも多量の薬物を投与すること、医師が維持レジメン中に薬物を投与するよりも頻繁に薬物を投与すること、またはその両方を含み得る。「維持療法」または「維持期間」という語句は、病気の治療中に患者の維持のために使用される治療レジメン（または治療レジメンの一部）を指し、例えば、患者を長期間（数か月または数年）にわたって寛解状態に保つために使用される。維持レジメンは、連続療法（例えば、毎週、毎月、毎年などの定期的な間隔で薬物を投与する）または間欠療法（例えば、中断治療、間欠治療、再発時の治療、または特定の所定の基準[例えば、疼痛、疾患発現など]に至った際の治療）を使用することができる。

【0059】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、担体および／または賦形剤などの他の薬剤を伴う本明細書に記載の組成物、またはその薬学上許容される塩を指す。本明細書に提供される医薬組成物は一般に、薬学上許容される担体を含む。

【0060】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容される担体」という用語は、所望の特定の投与

10

20

30

40

50

形に適するあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutical-Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、医薬組成物の調剤において使用される種々の担体およびそれらの調整のための公知の技術を開示している。

【0061】

本明細書で使用する場合、「ワクチン接種」または「ワクチン接種を行う」という用語は、限定されるものではないが、対象において特定の抗原に対する免疫応答を惹起する方法を意味する。

【0062】

本明細書で使用する場合、「ワクチン組成物」という用語は、免疫応答を誘導するためにヒトまたは動物に投与することができる組成物を意味することが意図され、この免疫応答は、特定の細胞、特に、APC、Tリンパ球およびBリンパ球の活性化をもたらすことができる。

【0063】

本明細書で使用する場合、「抗原」という用語は、MHC分子によってプロセッシングを受け、提示された場合に、抗体またはT細胞受容体(TCR)が特異的に結合することができる分子を指す。抗原は、さらに、免疫系により認識され得る、ならびに／または体液性免疫応答および／もしくは細胞性免疫応答を誘導してBリンパ球および／もしくはTリンパ球の活性化をもたらし得る。抗原は、1以上のエピトープまたは抗原部位(B-エピトープおよびT-エピトープ)を有し得る。

【0064】

本明細書で使用する場合、「アジュバント」という用語は、対象または動物に投与した際に、抗原に対する免疫応答を誘導および／または増強することができる化合物を指す。それはまた、特定の抗原に対する特異的な免疫応答を加速、延長、またはその質を強化するために一般的に作用する物質を意味することが意図される。本発明の文脈では、「アジュバント」という用語は、自然免疫応答の一過性の反応に影響を与えることによって自然免疫応答を増強するとともに、抗原提示細胞(APC)、特に樹状細胞(DC)の活性化と成熟によって適応免疫応答のより長期的な効果を増強する化合物を意味する。

【0065】

本明細書で使用する場合、「治療上有効な量」という表現は、医療に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比で免疫応答を誘導するのに十分な量の本発明の有効成分を意味する。

【0066】

本明細書で使用する場合、「免疫チェックポイント阻害剤」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、免疫阻害チェックポイントタンパク質の機能を阻害するいずれの化合物も指す。本明細書で使用する場合、「免疫チェックポイントタンパク質」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、シグナルを上昇させる(刺激性チェックポイント分子)またはシグナルを低減する(抑制性チェックポイント分子)のいずれかにおいてT細胞により発現される分子を指す。免疫チェックポイント分子は、当技術分野において、CTLA-4およびPD-1依存性経路と同様の免疫チェックポイント経路を構成すると認識されている(例えば、Pardoll, 2012. Nature Rev Cancer 12:252-264; Mellman et al., 2011. Nature 480:480-489参照)。阻害性チェックポイント分子の例としては、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、CD277、IDO、KIR、PD-1、LAG-3、TIM-3およびVISTAが挙げられる。

【0067】

本発明のポリペプチド：

本発明の1つの目的は、Mタンパク質に由来し、かつ、配列番号1の1番の残基～110番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少

10

20

30

40

50

なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（「M pep 1」とも呼称されるM1-110）に関する。

【0068】

いくつかの態様では、ポリペプチド（M1-110）は、配列番号1の1番の残基～110番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50；51；52；53；54；55；56；57；58；59；60；61；62；63；64；65；66；67；68；69；70；71；72；73；74；75；76；77；78；79；80；81；82；83；84；85；86；87；88；89；90；91；92；93；94；95；96；97；98；99；100；101；102；103；104；105；106；107；108；109；または110個の連続するアミノ酸を含む。

10

【0069】

いくつかの態様では、ポリペプチド（M1-110）は、配列番号1の1番の残基～110番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（M1-110）は、1以上の自然突然変異を含む。

【0070】

本発明のさらなる目的は、Mタンパク質に由来し、かつ、配列番号1の132番の残基～222番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（「M pep 2」とも呼称されるM132-222）に関する。

20

【0071】

いくつかの態様では、ポリペプチド（M132-222）は、配列番号1の132番の残基～222番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50；51；52；53；54；55；56；57；58；59；60；61；62；63；64；65；66；67；68；69；70；71；72；73；74；75；76；77；78；79；80；81；82；83；84；85；86；87；88；89；90；または91個の連続するアミノ酸を含む。

【0072】

いくつかの態様では、ポリペプチド（M132-222）は、配列番号1の132番の残基～222番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（M132-222）は、1以上の自然突然変異を含む。

30

【0073】

本発明のさらなる目的は、Nタンパク質に由来し、かつ、配列番号2の78番の残基～206番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（「N pep 1」とも呼称されるN78-206）に関する。

【0074】

いくつかの態様では、ポリペプチド（N78-206）は、配列番号2の78番の残基～206番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50；51；52；53；54；55；56；57；58；59；60；61；62；63；64；65；66；67；68；69；70；71；72；73；74；75；76；77；78；79；80；81；82；83；84；85；86；87；88；89；90；91；92；93；94；95；96；97；98；99；100；101；102；103；104；105；106；107；108；109；110；111；112；113；114；115；116；117；118；119；120；121；122；123；124；125；126；127；128；または129個の連続するアミノ酸を含む。

40

【0075】

50

いくつかの態様では、ポリペプチド（N 7 8－2 0 6）は、配列番号 2 の 7 8 番の残基～2 0 6 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（N 7 8－2 0 6）は、1 以上の自然突然変異を含む。

【0 0 7 6】

本発明のさらなる目的は、N タンパク質に由来し、かつ、配列番号 2 の 2 7 6 番の残基～4 1 1 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも 5 0 個の連続するアミノ酸からなる、S A R S－C o V－2 ポリペプチド（「N p e p 2」とも呼称される N 2 7 6－4 1 1）に関する。

【0 0 7 7】

いくつかの態様では、ポリペプチド（N 2 7 6－4 1 1）は、配列番号 2 の 2 7 6 番の残基～4 1 1 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0；5 1；5 2；5 3；5 4；5 5；5 6；5 7；5 8；5 9；6 0；6 1；6 2；6 3；6 4；6 5；6 6；6 7；6 8；6 9；7 0；7 1；7 2；7 3；7 4；7 5；7 6；7 7；7 8；7 9；8 0；8 1；8 2；8 3；8 4；8 5；8 6；8 7；8 8；8 9；9 0；9 1；9 2；9 3；9 4；9 5；9 6；9 7；9 8；9 9；1 0 0；1 0 1；1 0 2；1 0 3；1 0 4；1 0 5；1 0 6；1 0 7；1 0 8；1 0 9；1 1 0；1 1 1；1 1 2；1 1 3；1 1 4；1 1 5；1 1 6；1 1 7；1 1 8；1 1 9；1 2 0；1 2 1；1 2 2；1 2 3；1 2 4；1 2 5；1 2 6；1 2 7；1 2 8；1 2 9；1 3 0；1 3 1；1 3 2；1 3 3；1 3 4；1 3 5；または 1 3 6 個の連続するアミノ酸を含む。

【0 0 7 8】

いくつかの態様では、ポリペプチド（N 2 7 6－4 1 1）は、配列番号 2 の 2 7 6 番の残基～4 1 1 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（N 2 7 6－4 1 1）は、1 以上の自然突然変異を含む。

【0 0 7 9】

本発明のさらなる目的は、S タンパク質に由来し、かつ、配列番号 3 の 1 2 5 番の残基～2 5 0 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも 5 0 個の連続するアミノ酸からなる、S A R S－C o V－2 ポリペプチド（「S p e p 1」とも呼称される S 1 2 5－2 5 0）に関する。

【0 0 8 0】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 1 2 5－2 5 0）は、配列番号 3 の 1 2 5 番の残基～2 5 0 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0；5 1；5 2；5 3；5 4；5 5；5 6；5 7；5 8；5 9；6 0；6 1；6 2；6 3；6 4；6 5；6 6；6 7；6 8；6 9；7 0；7 1；7 2；7 3；7 4；7 5；7 6；7 7；7 8；7 9；8 0；8 1；8 2；8 3；8 4；8 5；8 6；8 7；8 8；8 9；9 0；9 1；9 2；9 3；9 4；9 5；9 6；9 7；9 8；9 9；1 0 0；1 0 1；1 0 2；1 0 3；1 0 4；1 0 5；1 0 6；1 0 7；1 0 8；1 0 9；1 1 0；1 1 1；1 1 2；1 1 3；1 1 4；1 1 5；1 1 6；1 1 7；1 1 8；1 1 9；1 2 0；1 2 1；1 2 2；1 2 3；1 2 4；1 2 5；または 1 2 6 個の連続するアミノ酸を含む。

【0 0 8 1】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 1 2 5－2 5 0）は、配列番号 3 の 1 2 5 番の残基～2 5 0 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。

【0 0 8 2】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 1 2 5－2 5 0）は、1 以上の自然突然変異を含む。

【0 0 8 3】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 1 2 5－2 5 0）は、配列番号 3 の 1 2 5 番の残基～2 5 0 番の残基の範囲であり、かつ、1 3 6 番に非自然突然変異を含むアミノ酸配

10

20

30

40

50

列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（S 1 2 5 - 2 5 0）は、配列番号 3 の 1 2 5 番の残基～2 5 0 番の残基の範囲であり、かつ、C 1 3 6 S 非自然突然変異（「S p e p 1 c 1 3 6 s」）を含むアミノ酸配列からなる。

【0084】

本発明のさらなる目的は、S タンパク質に由来し、かつ、配列番号 3 の 2 8 0 番の残基～5 9 8 番の残基の範囲のアミノ酸配列の少なくとも 5 0 個の連続するアミノ酸からなるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有する、S A R S - C o V - 2 ポリペプチド（「S p e p 2」）とも呼称される S 2 8 0 - 5 9 8）に関する。

【0085】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 2 8 0 - 5 9 8）は、配列番号 3 の 2 8 0 番の残基～5 9 8 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0 ; 5 1 ; 5 2 ; 5 3 ; 5 4 ; 5 5 ; 5 6 ; 5 7 ; 5 8 ; 5 9 ; 6 0 ; 6 1 ; 6 2 ; 6 3 ; 6 4 ; 6 5 ; 6 6 ; 6 7 ; 6 8 ; 6 9 ; 7 0 ; 7 1 ; 7 2 ; 7 3 ; 7 4 ; 7 5 ; 7 6 ; 7 7 ; 7 8 ; 7 9 ; 8 0 ; 8 1 ; 8 2 ; 8 3 ; 8 4 ; 8 5 ; 8 6 ; 8 7 ; 8 8 ; 8 9 ; 9 0 ; 9 1 ; 9 2 ; 9 3 ; 9 4 ; 9 5 ; 9 6 ; 9 7 ; 9 8 ; 9 9 ; 1 0 0 ; 1 0 1 ; 1 0 2 ; 1 0 3 ; 1 0 4 ; 1 0 5 ; 1 0 6 ; 1 0 7 ; 1 0 8 ; 1 0 9 ; 1 1 0 ; 1 1 1 ; 1 1 2 ; 1 1 3 ; 1 1 4 ; 1 1 5 ; 1 1 6 ; 1 1 7 ; 1 1 8 ; 1 1 9 ; 1 2 0 ; 1 2 1 ; 1 2 2 ; 1 2 3 ; 1 2 4 ; 1 2 5 ; 1 2 6 ; 1 2 7 ; 1 2 8 ; 1 2 9 ; 1 3 0 ; 1 3 1 ; 1 3 2 ; 1 3 3 ; 1 3 4 ; 1 3 5 ; 1 3 6 ; 1 3 7 ; 1 3 8 ; 1 3 9 ; 1 4 0 ; 1 4 1 ; 1 4 2 ; 1 4 3 ; 1 4 4 ; 1 4 5 ; 1 4 6 ; 1 4 7 ; 1 4 8 ; 1 4 9 ; 1 5 0 ; 1 5 1 ; 1 5 2 ; 1 5 3 ; 1 5 4 ; 1 5 5 ; 1 5 6 ; 1 5 7 ; 1 5 8 ; 1 5 9 ; 1 6 0 ; 1 6 1 ; 1 6 2 ; 1 6 3 ; 1 6 4 ; 1 6 5 ; 1 6 6 ; 1 6 7 ; 1 6 8 ; 1 6 9 ; 1 7 0 ; 1 7 1 ; 1 7 2 ; 1 7 3 ; 1 7 4 ; 1 7 5 ; 1 7 6 ; 1 7 7 ; 1 7 8 ; 1 7 9 ; 1 8 0 ; 1 8 1 ; 1 8 2 ; 1 8 3 ; 1 8 4 ; 1 8 5 ; 1 8 6 ; 1 8 7 ; 1 8 8 ; 1 8 9 ; 1 9 0 ; 1 9 1 ; 1 9 2 ; 1 9 3 ; 1 9 4 ; 1 9 5 ; 1 9 6 ; 1 9 7 ; 1 9 8 ; 1 9 9 ; 2 0 0 ; 2 0 1 ; 2 0 2 ; 2 0 3 ; 2 0 4 ; 2 0 5 ; 2 0 6 ; 2 0 7 ; 2 0 8 ; 2 0 9 ; 2 1 0 ; 2 1 1 ; 2 1 2 ; 2 1 3 ; 2 1 4 ; 2 1 5 ; 2 1 6 ; 2 1 7 ; 2 1 8 ; 2 1 9 ; 2 2 0 ; 2 2 1 ; 2 2 2 ; 2 2 3 ; 2 2 4 ; 2 2 5 ; 2 2 6 ; 2 2 7 ; 2 2 8 ; 2 2 9 ; 2 3 0 ; 2 3 1 ; 2 3 2 ; 2 3 3 ; 2 3 4 ; 2 3 5 ; 2 3 6 ; 2 3 7 ; 2 3 8 ; 2 3 9 ; 2 4 0 ; 2 4 1 ; 2 4 2 ; 2 4 3 ; 2 4 4 ; 2 4 5 ; 2 4 6 ; 2 4 7 ; 2 4 8 ; 2 4 9 ; 2 5 0 ; 2 5 1 ; 2 5 2 ; 2 5 3 ; 2 5 4 ; 2 5 5 ; 2 5 6 ; 2 5 7 ; 2 5 8 ; 2 5 9 ; 2 6 0 ; 2 6 1 ; 2 6 2 ; 2 6 3 ; 2 6 4 ; 2 6 5 ; 2 6 6 ; 2 6 7 ; 2 6 8 ; 2 6 9 ; 2 7 0 ; 2 7 1 ; 2 7 2 ; 2 7 3 ; 2 7 4 ; 2 7 5 ; 2 7 6 ; 2 7 7 ; 2 7 8 ; 2 7 9 ; 2 8 0 ; 2 8 1 ; 2 8 2 ; 2 8 3 ; 2 8 4 ; 2 8 5 ; 2 8 6 ; 2 8 7 ; 2 8 8 ; 2 8 9 ; 2 9 0 ; 2 9 1 ; 2 9 2 ; 2 9 3 ; 2 9 4 ; 2 9 5 ; 2 9 6 ; 2 9 7 ; 2 9 8 ; 2 9 9 ; 3 0 0 ; 3 0 1 ; 3 0 2 ; 3 0 3 ; 3 0 4 ; 3 0 5 ; 3 0 6 ; 3 0 7 ; 3 0 8 ; 3 0 9 ; 3 1 0 ; 3 1 1 ; 3 1 2 ; 3 1 3 ; 3 1 4 ; 3 1 5 ; 3 1 6 ; 3 1 7 ; 3 1 8 ; または 3 1 9 個の連続するアミノ酸を含む。

【0086】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 2 8 0 - 5 9 8）は、配列番号 3 の 2 8 0 番の残基～5 9 8 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。

【0087】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S 2 8 0 - 5 9 8）は、配列番号 3 の 2 8 0 番の残基～5 9 8 番の残基の範囲であり、かつ、1 以上の非自然突然変異を含むアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（S 2 8 0 - 5 9 8）は、配列番号 3 の 2 8 0 番の残基～5 9 8 番の残基の範囲であり、かつ、5 3 8 番に非自然突然変異を含むアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（S 2 8 0 - 5 9 8）は、配列番号 3 の 2 8 0 番の残基～5 9 8 番の残基の範囲であり、かつ、C 5 3 8 S

非自然突然変異を含むアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列からなる。

【0088】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S280-598）は、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、1以上の自然突然変異を含むアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（S280-598）は、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、417、438または501番に1以上の自然突然変異を含むアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド（S280-598）は、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、K417N、K417T、E484KおよびN501Y突然変異からなる群から選択される1以上の自然突然変異を含むアミノ酸配列からなる。

10

【0089】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S280-598）は、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、N501Y自然突然変異およびC538S非自然突然変異を含むアミノ酸配列からなる。

【0090】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S280-598）は、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、K417T、E484K、N501Y自然突然変異およびC538S非自然突然変異を含むアミノ酸配列からなる。

【0091】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S280-598）は、配列番号3の280番の残基～598番の残基の範囲であり、かつ、K417N、E484K、N501Y自然突然変異およびC538S非自然突然変異を含むアミノ酸配列からなる。

20

【0092】

本発明のさらなる目的は、Sタンパク質に由来し、かつ、配列番号3の680番の残基～1029番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも50個の連続するアミノ酸からなる、SARS-CoV-2ポリペプチド（「S pep3」とも呼称されるS680-1029）に関する。

【0093】

いくつかの態様では、ポリペプチド（S680-1029）は、配列番号3の680番の残基～1029番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列の50；51；52；53；54；55；56；57；58；59；60；61；62；63；64；65；66；67；68；69；70；71；72；73；74；75；76；77；78；79；80；81；82；83；84；85；86；87；88；89；90；91；92；93；94；95；96；97；98；99；100；101；102；103；104；105；106；107；108；109；110；111；112；113；114；115；116；117；118；119；120；121；122；123；124；125；126；127；128；129；130；131；132；133；134；135；136；137；138；139；140；141；142；143；144；145；146；147；148；149；150；151；152；153；154；155；156；157；158；159；160；161；162；163；164；165；166；167；168；169；170；171；172；173；174；175；176；177；178；179；180；181；182；183；184；185；186；187；188；189；190；191；192；193；194；195；196；197；198；199；200；201；202；203；204；205；206；207；208；209；210；211；212；213；214；215；216；217；218；219；220；221；222；223；224；225；226；227；228；229；230；231；232；233；234；235；236；237；238；239；240；241；242；243；244；245；246；247；248；249；250；

30

40

50

2 5 1 ; 2 5 2 ; 2 5 3 ; 2 5 4 ; 2 5 5 ; 2 5 6 ; 2 5 7 ; 2 5 8 ; 2 5 9 ; 2 6 0 ;
 2 6 1 ; 2 6 2 ; 2 6 3 ; 2 6 4 ; 2 6 5 ; 2 6 6 ; 2 6 7 ; 2 6 8 ; 2 6 9 ; 2 7 0 ;
 2 7 1 ; 2 7 2 ; 2 7 3 ; 2 7 4 ; 2 7 5 ; 2 7 6 ; 2 7 7 ; 2 7 8 ; 2 7 9 ; 2 8 0 ;
 2 8 1 ; 2 8 2 ; 2 8 3 ; 2 8 4 ; 2 8 5 ; 2 8 6 ; 2 8 7 ; 2 8 8 ; 2 8 9 ; 2 9 0 ;
 2 9 1 ; 2 9 2 ; 2 9 3 ; 2 9 4 ; 2 9 5 ; 2 9 6 ; 2 9 7 ; 2 9 8 ; 2 9 9 ; 3 0 0 ;
 3 0 1 ; 3 0 2 ; 3 0 3 ; 3 0 4 ; 3 0 5 ; 3 0 6 ; 3 0 7 ; 3 0 8 ; 3 0 9 ; 3 1 0 ;
 3 1 1 ; 3 1 2 ; 3 1 3 ; 3 1 4 ; 3 1 5 ; 3 1 6 ; 3 1 7 ; 3 1 8 ; 3 1 9 ; 3 2 0 ;
 3 2 1 ; 3 2 2 ; 3 2 3 ; 3 2 4 ; 3 2 5 ; 3 2 6 ; 3 2 7 ; 3 2 8 ; 3 2 9 ; 3 3 0 ;
 3 3 1 ; 3 3 2 ; 3 3 3 ; 3 3 4 ; 3 3 5 ; 3 3 6 ; 3 3 7 ; 3 3 8 ; 3 3 9 ; 3 4 0 ;
 3 4 1 ; 3 4 2 ; 3 4 3 ; 3 4 4 ; 3 4 5 ; 3 4 6 ; 3 4 7 ; 3 4 8 ; 3 4 9 ; または 3
 5 0 個の連続するアミノ酸を含む。

10

【0094】

いくつかの態様では、ポリペプチド (S 6 8 0 - 1 0 2 9) は、配列番号 3 の 6 8 0 番の残基～1 0 2 9 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド (S 6 8 0 - 1 0 2 9) は、1 以上の自然突然変異を含む。本発明のさらなる目的は、S タンパク質に由来し、かつ、配列番号 3 の 1 0 5 6 番の残基～1 2 0 9 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の少なくとも 5 0 個の連続するアミノ酸からなる、S A R S - C o V - 2 ポリペプチド (「S p e p 4」とも呼称される S 1 0 5 6 - 1 2 0 9) に関する。

20

【0095】

いくつかの態様では、ポリペプチド (S 1 0 5 6 - 1 2 0 9) は、配列番号 3 の 1 0 5 6 番の残基～1 2 0 9 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列の 5 0 ; 5 1 ; 5 2 ; 5 3 ; 5 4 ; 5 5 ; 5 6 ; 5 7 ; 5 8 ; 5 9 ; 6 0 ; 6 1 ; 6 2 ; 6 3 ; 6 4 ; 6 5 ; 6 6 ; 6 7 ; 6 8 ; 6 9 ; 7 0 ; 7 1 ; 7 2 ; 7 3 ; 7 4 ; 7 5 ; 7 6 ; 7 7 ; 7 8 ; 7 9 ; 8 0 ; 8 1 ; 8 2 ; 8 3 ; 8 4 ; 8 5 ; 8 6 ; 8 7 ; 8 8 ; 8 9 ; 9 0 ; 9 1 ; 9 2 ; 9 3 ; 9 4 ; 9 5 ; 9 6 ; 9 7 ; 9 8 ; 9 9 ; 1 0 0 ; 1 0 1 ; 1 0 2 ; 1 0 3 ; 1 0 4 ; 1 0 5 ; 1 0 6 ; 1 0 7 ; 1 0 8 ; 1 0 9 ; 1 1 0 ; 1 1 1 ; 1 1 2 ; 1 1 3 ; 1 1 4 ; 1 1 5 ; 1 1 6 ; 1 1 7 ; 1 1 8 ; 1 1 9 ; 1 2 0 ; 1 2 1 ; 1 2 2 ; 1 2 3 ; 1 2 4 ; 1 2 5 ; 1 2 6 ; 1 2 7 ; 1 2 8 ; 1 2 9 ; 1 3 0 ; 1 3 1 ; 1 3 2 ; 1 3 3 ; 1 3 4 ; 1 3 5 ; 1 3 6 ; 1 3 7 ; 1 3 8 ; 1 3 9 ; 1 4 0 ; 1 4 1 ; 1 4 2 ; 1 4 3 ; 1 4 4 ; 1 4 5 ; 1 4 6 ; 1 4 7 ; 1 4 8 ; 1 4 9 ; 1 5 0 ; 1 5 1 ; 1 5 2 ; 1 5 3 ; または 1 5 4 個の連続するアミノ酸を含む。

30

【0096】

いくつかの態様では、ポリペプチド (S 1 0 5 6 - 1 2 0 9) は、配列番号 3 の 1 0 5 6 番の残基～1 2 0 9 番の残基の範囲のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列からなる。いくつかの態様では、ポリペプチド (S 1 0 5 6 5 - 1 2 0 9) は、1 以上の自然突然変異を含む。

【0097】

コンジュゲートおよび融合タンパク質

いくつかの態様では、本発明は、異種ポリペプチドが本発明の 1 個以上の S A R S - C o V - 2 ポリペプチドにコンジュゲートまたは融合しているコンジュゲートに関する。

40

【0098】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、2、3、4、5、6、7 または 8 個の本発明の S A R S - C o V - 2 ポリペプチドを含む。いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、ポリペプチド (M 1 - 1 1 0、「M p e p 1」)、ポリペプチド (M 1 3 2 - 2 2 2、「M p e p 2」)、ポリペプチド (N 7 8 - 2 0 6、「N p e p 1」)、ポリペプチド (N 2 7 6 - 4 1 1、「N p e p 2」)、ポリペプチド (S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」)、ポリペプチド (S 2 8 0 - 5 9 8、「S p e p 2」)、ポリペプチド (S 6 8 0 - 1 0 2 9、「p e p 3」およびポリペプチド (S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、

50

S p e p 4」)を含む。

【0099】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、前記コンジュゲートをコードするポリヌクレオチド中に存在する制限クロニング部位に由来する1個以上の配列を含む。一般に、前記配列は、2つのアミノ酸残基からなっており、一般に、A P、A S、A R、P R、S A、T R、およびT S 配列を含む。

【0100】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、シグナルペプチドの配列を含む。本明細書で使用する場合、「シグナルペプチド」という用語は、当技術分野でのその一般的な意味を有し、タンパク質の前駆体の形態でN末端ペプチドとして存在するプレペプチドを指す。シグナルペプチドの機能は、それが付着された発現ポリペプチドの小胞体への輸送を促すことである。シグナルペプチドは通常、この過程で切断される。シグナルペプチドは、ポリペプチドを生産するために使用される生物に対して異種であっても同種であってもよい。

【0101】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、ポリペプチド(N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」)、ポリペプチド(S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」)およびポリペプチド(S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」)を含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、N末端からC末端に向かって、ポリペプチド(N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」)、ポリペプチド(S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」)およびポリペプチド(S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」)の融合物、ならびに場合により、S p e p 1からN p e p 2をおよび／もしくはS p e p 4からS p e p 1を分離する、本明細書に記載される1以上のリンカーを含むポリエピトープポリペプチドを含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、N p e p 2 - S p e p 1 - f 2 - S p e p 4の式を有するポリエピトープポリペプチドを含み、式中、f 2は、本明細書で後述されるリンカーを表す。いくつかの態様では、コンジュゲートは、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む。

【0102】

【化5】

配列番号5 > N p e p 2 - S p e p 1 - f 2 - S p e p 4 ポリエピトープポリペプチド

RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDENVFKDQV
ILLNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIKVCFQFS
NDPFLGVVYHKNNKSNMSEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPIN
LVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTRPTSTPADSSITPTATPTATPTTIKGAPHGVVFLHV
TYVPAQEKNFETTAPAICHGKAHFPREGVEVSNQTHWFVTORNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

【0103】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、ポリペプチド(S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」)およびポリペプチド(S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」)を含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、N末端からC末端に向かって、ポリペプチド(N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」)およびポリペプチド(S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」)の融合物、ならびに場合により、S p e p 1からN p e p 2を分離する、本明細書で後述されるリンカーを含むポリエピトープポリペプチドを含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、S p e p 1 - f 2 - S p e p 4の式を有するポリエピトープポリペプチドを含み、式中、f 2は、本明細書に記載されるリンカーを表す。いくつかの態様では、コンジュゲートは、配列番号6に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む。

【0104】

【化 6】

配列番号 6 > S p e p 1 - f 2 - S p e p 4

NVVIKVCEFFQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDG
YFKIYSKHTFPINLVRDLPGGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTRPTSTPADSSITPTATPTATPTI
KGAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFETAPAIKCHDGAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV
VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKEYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL
GKYEQY

10

【0105】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、ポリペプチド（N276-411、「N p e p 2」）および RBD ポリペプチドを含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、N 末端から C 末端に向かって、ポリペプチド（N276-411「N p e p 2」）および RBD ポリペプチドの融合物、および場合により、RBD から N p e p 2 を分離する、本明細書で後述されるリンカーを含むポリエピトープポリペプチドを含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む。

【0106】

【化 7】

20

配列番号 7 > N p e p 2 - RBD

RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
ILLNKHIDAYKTFFPTEPKKDKKKKADETQALPQRQKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMASRVQPTESIVRFP
NITNLCPFGGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSEFVIRGD
EVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPC
NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

【0107】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、RBD_{SA VAR} ポリペプチドおよびポリペプチド（S1056-1209、「S p e p 4」）を含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、配列番号 58 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む。

30

【0108】

【化 8】

配列番号 58 > RBD_{SA VAR} - S p e p 4

RVQPTESIVRFPNITNLCPFGGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFT
NVYADSEFVIRGDEVQRQIAPGQTGNIADYNYKLDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFFERDI
STEIQAGSTPCNGVKGFNCFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVVLSELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNFAS
APHGVVFLHVTYVPAQEKNFETAPAIKCHDGAHFPREGVFSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVI
GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKEYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGK
YEQY

40

【0109】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、ポリペプチド（N276-411、「N p e p 2」）およびポリペプチド（S125-250、「S p e p 1」）を含む。いくつかの態様では、コンジュゲートは、配列番号 63 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドを含む。

【0110】

50

【化 9】

配列番号 61 > N p e p 2 - S p e p 1

RRGPEQTQGNFGDQELIRQGTDYKHWPOIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQV
 ILLNKHIDAYKTFPPTEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMASNVVIKVCFFQFS
 NDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPIN
 LVRDLPGGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYL

【0111】

いくつかの態様では、異種ポリペプチドは、抗体の免疫グロブリンドメイン、特に、Fc領域である。より詳しくは、異種ポリペプチドは、抗体の重鎖および／または軽鎖である。

【0112】

いくつかの態様では、抗体は、IgG抗体、好ましくはIgG1またはIgG4抗体、またはいっそうより好ましくはIgG4抗体である。

【0113】

いくつかの態様では、抗体は、キメラ抗体、特に、キメラマウス／ヒト抗体である。

【0114】

いくつかの態様では、抗体は、ヒト化抗体である。

【0115】

キメラまたはヒト化抗体は、上記のように作製されたマウスモノクローナル抗体の配列に基づいて作製することができる。重鎖および軽鎖免疫グロブリンをコードするDNAは、対象とするマウスハイブリドーマから取得し、標準的な分子生物学的技術を用いて非マウス（例えばヒト）免疫グロブリン配列を含むように操作することができる。例えば、キメラ抗体を作出するために、当技術分野で公知の方法を用いて（例えば、Cabillyらの米国特許第4,816,567号参照）、マウス可変領域をヒト定常領域に連結することができる。ヒト化抗体を作出するために、当技術分野で公知の方法を用いて、マウスCDR領域をヒトフレームワークに挿入することができる。例えば、Winterの米国特許第5,225,539号、Queenらの米国特許第5,530,101号；同第5,585,089号；同第5,693,762号および同第6,180,370号参照。

【0116】

いくつかの態様では、抗体は、ヒト抗体である。いくつかの態様では、ヒト抗体は、マウス免疫系ではなくヒト免疫系の一部を有するトランスジェニックマウスまたはトランスクロモソミックマウスを用いて同定することができる。これらのトランスジェニックマウスおよびトランスクロモソミックマウスは、本明細書でそれぞれHuMAbマウスおよびKMマウスと呼ばれ、本明細書において「ヒトIgマウス」と総称されるマウスを含む。HuMAbマウス（登録商標）（Medarex, Inc.）は、再構成されていないヒト重鎖（μおよびγ）およびκ軽鎖免疫グロブリン配列を、内因性μおよびκ鎖遺伝子座を不活性化する標的突然変異とともにコードするヒト免疫グロブリン遺伝子ミニ遺伝子座を含む（例えば、Lonberg, et al., 1994 Nature 368(6474): 856-859参照）。別の態様では、ヒト抗体は、ヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入染色体を有するマウスなど、導入遺伝子および導入染色体上にヒト免疫グロブリン配列を有するマウスを用いて作製することができる。本明細書において「KMマウス」と呼ばれるこのようなマウスは、IshidaらのPCT公開WO 02/43478に詳細に記載されている。

【0117】

いくつかの態様では、抗体は、APCの表面抗原に対するものであり、従って、本発明のSARS-CoV-2ポリペプチドは、免疫応答を惹起するために前記細胞に標的化される。

【0118】

いくつかの態様では、抗体は、DC免疫受容体（DCIR）、MHCクラスI、MHC

クラスII、CD1、CD2、CD3、CD4、CD8、CD11b、CD14、CD15、CD16、CD19、CD20、CD29、CD31、CD40、CD43、CD44、CD45、CD54、CD56、CD57、CD58、CD83、CD86、CMRF-44、CMRF-56、DCIR、DC-ASPGR、CLEC-6、CD40、BDCA-2、MARCO、DEC-205、マンノース受容体、ランゲリン、DEC TIN-1、B7-1、B7-2、IFN- γ 受容体およびIL-2受容体、ICAM-1、Fcy受容体、LOX-1、およびASPGRと特異的に結合する抗体から選択される。いくつかの態様では、抗体は、プロフェッショナルAPCの細胞表面マーカーに特異的である。好ましくは、抗体は、DC、例えば、CD83、CMRF-44またはCMRF-56の細胞表面マーカーに特異的である。抗体は、B細胞またはマクロファージなどの別のプロフェッショナルAPCの細胞表面マーカーに特異的であってもよい。

10

【0119】

いくつかの態様では、抗体は、DC、B細胞、および他のAPCの両方で発現されるCD40に特異的であり、従って、より多数のAPCが動員される。

【0120】

いくつかの態様では、CD40抗体は、12E12抗体に由来し、
 ・相補性決定領域CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hを含み、CDR1Hがアミノ酸配列GFTFS DY YMY（配列番号8）を有し、CDR2Hがアミノ酸配列YINS GGSTYYPDTVKG（配列番号9）を有し、かつ、CDR3Hがアミノ酸配列RGLPFHAMDY（配列番号10）を有する、重鎖、および
 ・相補性決定領域CDR1L、CDR2LおよびCDR3Lを含み、CDR1Lがアミノ酸配列SASQG I S NYLN（配列番号11）を有し、CDR2Lがアミノ酸配列YTSILHS（配列番号12）を有し、かつ、CDR3Lがアミノ酸配列QQFNKLPT（配列番号13）を有する、軽鎖を含む。

20

【0121】

いくつかの態様では、CD40抗体は、11B6抗体に由来し、
 ・相補性決定領域CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hを含み、CDR1Hがアミノ酸配列GYSFTGY YMH（配列番号14）を有し、CDR2Hがアミノ酸配列RINPYNGATSYNQNF KD（配列番号15）を有し、かつ、CDR3Hがアミノ酸配列EDYVY（配列番号16）を有する、重鎖、および
 ・相補性決定領域CDR1L、CDR2LおよびCDR3Lを含み、CDR1Lがアミノ酸配列RSSQS L VHSNGNTYLH（配列番号17）を有し、CDR2Lがアミノ酸配列KVS NRFS（配列番号18）を有し、かつ、CDR3Lがアミノ酸配列SQSTHV PWT（配列番号19）を有する、軽鎖を含む。

30

【0122】

いくつかの態様では、CD40抗体は、12B4抗体に由来し、
 ・相補性決定領域CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hを含み、CDR1Hがアミノ酸配列GYTFTDYVLH（配列番号20）を有し、CDR2Hがアミノ酸配列YINPYNDGT KYNEKF KG（配列番号21）を有し、かつ、CDR3Hがアミノ酸配列GYPAYSGYAMDY（配列番号22）を有する、重鎖、および
 ・相補性決定領域CDR1L、CDR2LおよびCDR3Lを含み、CDR1Lがアミノ酸配列RASQDI S NYLN（配列番号23）を有し、CDR2Lがアミノ酸配列YTSRLHS（配列番号24）を有し、かつ、CDR3Lがアミノ酸配列HHGNTLPWT（配列番号25）を有する、軽鎖を含む。

40

【0123】

いくつかの態様では、CD40抗体は、表Aに記載されているmAb1、mAb2、mAb3、mAb4、mAb5およびmAb6からなる群から選択される。

50

【 0 1 2 4 】

【 表 1 】

表 A: CD40 抗体

mAb1 [11B6 VH/VkV2]	配列番号 26	配列番号 27
mAb2 [11B6 VHV3/VkV2]	配列番号 28	配列番号 27
mAb3 [12B4]	配列番号 29	配列番号 30
mAb4 [24A3]	配列番号 31	配列番号 32
mAb5 [CP870,893]	配列番号 33	配列番号 34
mAb 6 [12E12]	配列番号 35	配列番号 36

10

20

【 0 1 2 5 】

配列番号 26 (ヒト化 11B6 の重鎖可変鎖領域 (VH) (v2) のアミノ酸配列)

【 0 1 2 6 】

【 化 1 0 】

EVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYSFTGYMHVVKQAHGQGLEWIGRINPYNGATSYNQNFKDRAT
 LTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDYVYWGQGTITVTVSSAS

30

【 0 1 2 7 】

配列番号 27 (ヒト化 11B6 VL の軽鎖可変鎖 (VL) V_k (v2) のアミノ酸配列)

【 化 1 1 】

DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSQVPDRFSG
 SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPWTFGGGTK

【 0 1 2 8 】

配列番号 28 (ヒト化 11B6 の重鎖可変鎖領域 VH (v3) のアミノ酸配列)

【 化 1 2 】

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTGYMHVVRQAPGQGLEWIGRINPYNGATSYNQNFKDRVT
 LTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDYVYWGQGTITVTVSSAS

40

【 0 1 2 9 】

配列番号 29 (mAb3 (12B4) の VH アミノ酸配列)

50

【化 1 3】

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVLHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTYNEKFKGKAT
LTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGYPAYSGYAMDYWGQGTSTVTVSSAS

【0 1 3 0】

配列番号 3 0 (m A b 3 (1 2 B 4) の V L アミノ酸配列)

【化 1 4】

DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT
DYSLTISNLEQEDIATYFCHHGNTLPWTFGGGTK

10

【0 1 3 1】

配列番号 3 1 (m A b 4 (2 4 A 3 H C) の V H アミノ酸配列)

【化 1 5】

DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYSWHWIRQFPGNKLEWMGYIYYSGSTNYNPSLKSRIS
ITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDSATYFCARFYYGYSFFDYWGQGTTLTVSSAS

【0 1 3 2】

配列番号 3 2 (m A b 4 (2 4 A 3 K C) の V L アミノ酸配列)

【化 1 6】

QIVLTQSPAIFMSASPGKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLSAGVPPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTK

20

【0 1 3 3】

配列番号 3 3 (m A b 5 の V H アミノ酸配列)

【化 1 7】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPDSSGNTNYAQKFQGRVT
MTRDTSISSTAYMELNRLRSDDTAVYYCARDQPLGYCTNGVCSYFDYWGQGTTLTVTVSSAS

30

【0 1 3 4】

配列番号 3 4 (m A b 5 の V L アミノ酸配列)

【化 1 8】

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSWLAWYQQKPGKAPNLLIYTASTLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQANIFPLTFGGGTK

【0 1 3 5】

配列番号 3 5 (m A b 6 (1 2 E 1 2 H 3 ヒト化 H C) の V H アミノ酸配列)

【化 1 9】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFT
ISRDNANKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGTTLTVTVSSAS

40

【0 1 3 6】

配列番号 3 6 (m A b 6 (ヒト化 K 2 1 2 E 1 2) の V L アミノ酸配列)

50

【化 20】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPPTFGGGTK

【0137】

いくつかの態様では、CD40抗体は、CD40アゴニスト抗体である。CD40アゴニスト抗体は、WO2010/009346号公報、WO2010/104747号公報およびWO2010/104749号公報に記載されている。開発中の他の抗CD40アゴニスト抗体としては、ファイザー社により開発された完全ヒトIgG2 CD40アゴニスト抗体であるCP-870、893がある。これはCD40とKD3.48×10⁻¹⁰Mで結合するが、CD40L（例えば、米国特許第7,338,660号参照）およびヒト膀胱癌細胞株を免疫原として作出されたマウス抗体クローンS2C6からシアトル・ジェネティクス社により開発されたヒト化IgG1抗体であるSGN-40の結合は遮断しない。これはCD40とKD1.0×10⁻⁹Mで結合し、CD40とCD40Lの間の相互作用の増強を介して働き、従って、部分アゴニスト効果を示す(Francisco J A, et al., Cancer Res, 60: 3225-31, 2000)。いっそうより詳しくは、CD40アゴニスト抗体は、表Aに記載されているmAb1、mAb2、mAb3、mAb4、mAb5およびmAb6からなる群から選択される。

【0138】

いくつかの態様では、CD40アゴニスト抗体の重鎖または軽鎖（すなわち、本発明1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドにコンジュゲートまたは融合していない鎖）は、CD40LのCD40結合ドメインにコンジュゲートまたは融合している。

【0139】

いくつかの態様では、CD40LのCD40結合ドメインは、前記CD40アゴニスト抗体の軽鎖または重鎖のC末端に、場合によりリンカー、好ましくは本明細書で後述されるFlexV1リンカーを介して融合している。

【0140】

いくつかの態様では、本発明の抗体は、CD40アゴニスト抗体からなり、抗体の重鎖は本発明の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドに融合またはコンジュゲートし、軽鎖はCD40LのCD40結合ドメイン（配列番号4）にコンジュゲートまたは融合している。

【0141】

いくつかの態様では、抗体は、ランゲリンに特異的である。

【0142】

いくつかの態様では、抗体は、ATCC受託番号PTA-9852を有する抗体15B10に由来する。いくつかの態様では、抗体は、ATCC受託番号PTA-9853を有する抗体2G3に由来する。いくつかの態様では、抗体は、WO2011032161号公報に記載されている抗体91E7、37C1、または4C7に由来する。

【0143】

いくつかの態様では、抗ランゲリン抗体は、15B10抗体の相補性決定領域CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hを含む重鎖と15B10抗体の相補性決定領域CDR1L、CDR2LおよびCDR3Lを含む軽鎖を含む。

【0144】

いくつかの態様では、抗ランゲリン抗体は、2G3抗体の相補性決定領域CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hを含む重鎖と2G3抗体の相補性決定領域CDR1L、CDR2LおよびCDR3Lを含む軽鎖を含む。

【0145】

いくつかの態様では、抗ランゲリン抗体は、4C7抗体の相補性決定領域CDR1H、CDR2HおよびCDR3Hを含む重鎖と4C7抗体の相補性決定領域CDR1L、CD

10

20

30

40

50

R 2 L および C D R 3 L を含む軽鎖を含む。

【 0 1 4 6 】

いくつかの態様では、抗は、表 B に記載されている m A b 7、m A b 8、m A b 9、m A b 1 0、m A b 1 1 および m A b 1 2 からなる群から選択される。

【 0 1 4 7 】

【 表 2 】

mAb7 [15B10]	配列番号 37	配列番号 38
mAb8 [2G3]	配列番号 39	配列番号 40
mAb9 [4C7]	配列番号 41	配列番号 42

10

【 0 1 4 8 】

配列番号 3 7 （ 1 5 B 1 0 の重鎖可変鎖領域（V H）のアミノ酸配列）

【 化 2 1 】

20

SVKMSCKASGYTFTDYVISWVKQRTGQGLEWIGDIYPGSGYSFYNNFNGKATLTADKSSTTAYMQLSS
LTSEDSAVYFCA

【 0 1 4 9 】

配列番号 3 8 （軽鎖可変鎖（V L）1 5 B 1 0 のアミノ酸配列）

【 化 2 2 】

30

ASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFGVDPDRFSGSGSGTNFTLKISRVEAED
LGLYFCS

【 0 1 5 0 】

配列番号 3 9 （ 2 G 3 の重鎖可変鎖領域（V H）のアミノ酸配列）

【 化 2 3 】

SSVKMSCKASGYTFTDYVISWVKQRTGQGLEWIGDIYPGSGYSFYNNFNGKATLTADKSSTTAYMQLS
SLTSEDSAVYFCA

【 0 1 5 1 】

配列番号 4 0 （軽鎖可変鎖（V L）2 G 3 のアミノ酸配列）

【 化 2 4 】

40

VTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLFTGLIGGTNNRVSGVDPDRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEA
IYFCA

【 0 1 5 2 】

配列番号 4 1 （ 4 C 7 の重鎖のアミノ酸配列）

50

【化 2 5】

QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFIDHDMHWVQQTPVYGLEWIGAIDPETGDTGYNQKFKGKAI
 LTADKSSRTAYMELRSLTSEDSAVYYCTIPFYYSNYSFPAYWGQALVTVSAAKTTAPSVYPLAPVCGG
 TTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAALLQSGLYTLSSSVTVTSNTWPSQTITCNVAH
 PASSTKVDKKIEPRVPITQNPCPPLKECPPCADLLGGPSVFI FPPKIKDVLMI SLSPMVT CVVVDVSED
 DPDAQISWVFNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNRALPSPIEKTISK
 PRGPVRAPQVYVLP PPAEEMTKKEFSLTCMITGFLPAEIAVDWTSNGRTEQNYKNTATVLDSDGSYFMY
 SKLRVQKSTWERGSLFACSVVHEGLHNHLTKTISRSLGKAS

10

【0 1 5 3】

配列番号 4 2 (4 C 7 の軽鎖のアミノ酸配列)

【化 2 6】

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQRKPGSSPKPWIYATSNLASGVPAFSGSGSGTS
 YSLTISRVEAEDAATYYCQWSSNPLTFGAGTKLELKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLNNE
 YPKDINVKWKIDGSE RQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS
 FNRNEC

【0 1 5 4】

20

いくつかの態様では、異種ポリペプチドは、化学カップリングを使用することにより本発明の 1 個以上の SARS-CoV-2 ポリペプチドとコンジュゲートする。抗体のそのコンジュゲート部分への付着またはコンジュゲーションのためには、いくつかの方法が当技術分野で知られている。ある部分を抗体にコンジュゲートするために使用されているリンカータイプの例としては、限定されるものではないが、ヒドラゾン、チオエーテル、エステル、ジスルフィドおよびペプチド含有リンカー、例えば、バリニン-シトルリンリンカーが挙げられる。例えば、リソソームコンパートメント内の低 pH による切断に感受性のある、またはカテプシン（例えば、カテプシン B、C、D）などの腫瘍組織で優先的に発現されるプロテアーゼなどのプロテアーゼによる切断に感受性のあるリンカーを選択することができる。ポリペプチドをコンジュゲートするための技術は、特に、当技術分野で周知である（例えば、Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy (Reisfeld et al. 編, Alan R. Liss, Inc., 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery," Controlled Drug Delivery (Robinson et al. 編, Marcel Deiker, Inc., 第2版 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications (Pinchera et al. 編, 1985); "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy (Baldwin et al. 編, Academic Press, 1985); および Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58 参照; 例えば、PCT 公開 WO 89/12624 も参照)。一般に、ペプチドは、抗体上のリシン残基またはシステイン残基に、それぞれ N-ヒドロキシスクシンイミドエステルまたはマレイミド官能基を介して共有結合している。操作されたシステインを用いたコンジュゲーションまたは非天然アミノ酸の組み込みの方法は、コンジュゲートの均質性を向上させることが報告されている (Axup, J.Y., Bajjuri, K.M., Ritland, M., Hutchins, B.M., Kim, C.H., Kazane, S.A., Halder, R., Forsyth, J.S., Santidrian, A.F., Stafin, K., et al. (2012). Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109, 16101-16106.; Junutula, J.R., Flagella, K.M., Graham, R.A., Parsons, K.L., Ha, E., Raab, H., Bhakta, S., Nguyen,

30

40

50

T., Dugger, D.L., Li, G., et al. (2010). Engineered thio-trastuzumab-DM1 conjugate with an improved therapeutic index to target human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Clin. Cancer Res.16, 4769-4778)。Junutula et al. (Nat Biotechnol. 2008; 26:925-32)は、従来のコンジュゲーション方法に比べて治療係数の向上を示すことが主張されている「THIOMAB」(TDC)と呼ばれるシステインに基づく部位特異的コンジュゲーションを開発した。抗体に組み込まれている非天然アミノ酸へのコンジュゲーションはまたADCに関しても探索されているが、このアプローチの一般性はまだ確立されていない(Axup et al., 2012)。特に、当業者はまた、アシルドナーグルタミン含有タグ（例えば、Gin含有ペプチドタグもしくはQ-タグ）で操作されたFc含有ポリペプチドまたはポリペプチド操作（例えば、ポリペプチド上のアミノ酸欠失、挿入、置換、もしくは突然変異）により反応性とされた内因性グルタミンも想定する。次に、トランスグルタミナーゼはアミンドナー剤（例えば、反応性アミンを含むまたは反応性アミンと結合している小分子）と共有結合的に架橋して、アミンドナー剤がアシルドナーグルタミン含有タグまたは接近可能な／露出した／反応性内因性グルタミン（WO2012059882号公報）を介してFc含有ポリペプチドに部位特異的にコンジュゲートしている操作されたFc含有ポリペプチドコンジュゲートの安定かつ均質な集団を形成することができる。

10

【0155】

いくつかの態様では、異種ポリペプチド（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体）は、US20160031988A1およびUS20120039916A1に記載されているコヘシン融合タンパク質への非共有結合的カップリングを可能にするためのドックリンドメインまたはマルチブルドメインによって本発明の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドとコンジュゲートしている。

20

【0156】

いくつかの態様では、異種ポリペプチド（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体）は、本発明の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドと融合して融合タンパク質を形成している。

【0157】

いくつかの態様では、異種ポリペプチド（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体）は、本発明のSARS-CoV-2ポリペプチドのN末端またはC末端に融合させることができる。

30

【0158】

いくつかの態様では、本発明のSARS-CoV-2ポリペプチドは、異種ポリペプチド（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体）に直接またはリンカーを介して融合している。本明細書で使用する場合、「直接」という用語は、本発明のSARS-CoV-2ポリペプチドの末端（N末端またはC末端）の（最初または最後の）アミノ酸が異種ポリペプチドの末端（N末端またはC末端）の（最初または最後の）アミノ酸と融合していることを意味する。この直接的融合は、(Vigneron et al., Science 2004, PMID 15001714)、(Warren et al., Science 2006, PMID 16960008)、(Berkers et al., J. Immunol. 2015a, PMID 26401000)、(Berkers et al., J. Immunol. 2015b, PMID 26401003)、(DeLong et al., Science 2016, PMID 26912858) (Liepe et al., Science 2016, PMID 27846572)、(Babon et al., Nat. Med. 2016, PMID 27798614)に本質的に記載されているように行うことができる。

40

【0159】

いくつかの態様では、リンカーは、下記のFlexV1、f1、f2、f3、またはf4からなる群から選択される。

【0160】

50

【化 2 7】

QTPNTISVTPTNNSPTNNSNPKNP (flexV1, 配列番号 :43)
 SSVSPTTSVHPTPTSVEPTPTKSSP (f1, 配列番号 :44)
 PTSTPADSSITPTATPTATPTIKG (f2, 配列番号 :45)
 TVTPTATATPSAIVTTITPTATTKP (f3, 配列番号 :46)
 TNGSITVAATAPTVTPTVNATPSAA (f4, 配列番号 :47)

【0161】

いくつかの態様では、本発明の融合タンパク質は、直接またはリンカーにより間接的に互いに融合させることができる本発明の2、3、4、5、6、7または8つのSARS-CoV-2ポリペプチドを含む。いくつかの態様では、本発明の融合タンパク質は、リンカーにより直接または間接的に互いに融合させることができるポリペプチド(M1-110)、ポリペプチド(M132-222)、ポリペプチド(N78-206)、ポリペプチド(N276-411)、ポリペプチド(S125-250)、ポリペプチド(S280-598)、ポリペプチド(S680-1029)およびポリペプチド(S1056-1209)を含む。

【0162】

いくつかの態様では、異種ポリペプチド(特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体)は、ポリペプチド(S125-250、「S pep1」)に融合しているRBDポリペプチドを含むポリエピトープポリペプチドとコンジュゲートしていない。

【0163】

いくつかの態様では、異種ポリペプチド(特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体)は、ポリペプチド(S1056-1209、「S pep4」)に融合しているポリペプチド(N276-411「N pep2」)を含むポリエピトープポリペプチドとコンジュゲートしていない。

【0164】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート(「Gen2a」または「CD40.CCoV2」と呼称)は、CD40抗体(特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される12E12抗体に由来するCD40抗体)からなり、

- ・抗体の重鎖は、RDBポリペプチドに融合し、かつ
- ・抗体の軽鎖は、ポリペプチド(N276-411「N pep2」)、ポリペプチド(S125-250、「S pep1」)およびポリペプチド(S1056-1209、「S pep4」)を含むポリエピトープポリペプチドに融合している。

【0165】

いくつかの態様では、Gen2a抗体の軽鎖は、N pep2-S pep1-f2-S pep4の式を有するポリエピトープポリペプチドに融合し、式中、f2は本明細書に記載されるリンカーを表す。いくつかの態様では、Gen2a抗体の軽鎖は、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している。

【0166】

いくつかの態様では、Gen2a抗体は、配列番号48に示される重鎖と配列番号49に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【0167】

配列番号48> [h抗CD40VH3-LV-hIgG4H-C-ViralSARS-CoV-2-Spike-RBD]

10

20

30

40

【化 2 8】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSLCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPDTVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDPHK
PSNTKVDKRVESKYGPPCPPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW
NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGKIADYN
YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGNNYNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFP
LQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

10

【0168】

配列番号 49 > [h 抗 CD 40 V K 2 - L V - h I g G K - C - f 4 - V i r a l S A R
S - C o V - 2 - N p e p 2 - S p e p 1 - f 2 - S p e p 4]

【化 2 9】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLIHSQVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLPEDFATYYCQQFNKLPPTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECASITVAATAPTVTPTVNATPSAAASRRGPEQTQGNFQDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFA
PSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTEPKDKKKKAD
ETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIKVCFFQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEF
RVYSSANNCTFEYVSQPFLLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPLQGFSALEPL
VDLPIGINITRFQTLALHRSYLTRPTSTPADSSTITPTATPTATPTIKGAPHGVVFLHVTYVPAQEK
NFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNQTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVIGIVNNTVYDPLQ
ELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGLDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

20

【0169】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート（「Gen 2 b」と呼称）は、CD 40
抗体（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される 1 2 E 1 2 抗体に
由来する任意の CD 40 抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、ポリペプチド（S 1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」）およびポリペプ
チド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」）を含むポリエトープポリペプチドに融合
し、
- ・抗体の軽鎖は、ポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1、「N p e p 2」）および R B D ポリ
ペプチドを含むポリエトープポリペプチドに融合している。

30

【0170】

いくつかの態様では、Gen 2 b 抗体の重鎖は、S p e p 1 - f 2 - S p e p 4 の式を
有するポリエトープポリペプチドに融合している、式中、f 2 は本明細書に記載される
リンカーを表す。いくつかの態様では、Gen 2 b 抗体の重鎖は、配列番号 6 に示される
アミノ酸配列を有するポリエトープポリペプチドに融合している。

【0171】

いくつかの態様では、Gen 2 b の軽鎖は、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有す
るポリエトープポリペプチドに融合している。いくつかの態様では、Gen 2 b 抗体は
、配列番号 5 0 に示される重鎖と配列番号 5 1 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含
む。

40

【0172】

配列番号 50 > [h A n t i - D 4 0 V H 3 - L V - h I g G 4 H - C - F l e x - v 1
- V i r a l S A R S - C o V - 2 - S p e p 1 - f 2 - p e p 4]

50

【化 3 0】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSLCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TKTYTCNV DHK
PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYCKKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKASQTPTNTISVTPTNNTPTNNSNPKPNPARNVVIKV
CEFQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDG
YFKIYSKHTPINLVRLDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTL LALHRSYLTRPTSTPADSSTITPTATP
TATPTIKGAPHG VVFLHVTYVPAQEKNF TTA PAICH DGKAHFPREGVFVSN GTHWFVTQRNFYEPQIIT
TDNTFVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDISGINASVVNIQKEIDR
LNEVAKN LNESLIDLQELGKYEQY

10

【0 1 7 3】

配列番号 5 1 > [h A N T I C D 4 0 V K 2 - L V - h I g G K - C - f 4 - V i r a l
S A R S - C o V - 2 - N p e p 2 - S p i k e - R B D]

【化 3 1】

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLIHS GVPSRFS GSGSGT
DYTLTISSLPEDFATYYCQQFNKLPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECAS TNGSITVAATAPTVTPVTNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFA
PSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPKDKKKKAD
ETQALPQRQKQQT VTL LPAADLDDFSKQLQQSMASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGGEVFNATRFASVY
AWNKRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSP TKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIAD
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFENCY
FPLQSYGEFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

20

【0 1 7 4】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート（「Gen 2 c」と呼称）は、CD 4 0
抗体（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される 1 2 E 1 2 抗体に
由来する任意の CD 4 0 抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、ポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）、ポリペプチド（S
1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」）およびポリペプチド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p
e p 4」）を含むポリエピトープポリペプチドに融合し、かつ
- ・抗体の軽鎖は、R B D ポリペプチドに融合している。

30

【0 1 7 5】

いくつかの態様では、Gen 2 c 抗体の重鎖は、N p e p 2 - S p e p 1 - f 2 - S p
e p 4 の式を有するポリエピトープポリペプチドに融合し、式中、f 2 は本明細書に記載
されるリンカーを表す。いくつかの態様では、Gen 2 c 抗体の重鎖は、配列番号 5 に示
されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している。

【0 1 7 6】

いくつかの態様では、Gen 2 c 抗体は、配列番号 5 2 に示される重鎖と配列番号 5 3
に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

40

【0 1 7 7】

配列番号 5 2 > [h A n t i - C D 4 0 V H 3 - L V - h I g G 4 H - C - f 4 - V i r
a l S A R S - C o V - 2 - N p e p 2 - S p e p 1 - f 2 - S p e p 4]

【化 3 2】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV D HK
PSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTV D KS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKASTNGSITVAATAPTPTPTVNATPSAAAASRRGPEQTQ
GNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIL
LNKHIDAYKTFPPTPKDKKKKADETQALPQRQKKQQT V TLLPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIKVCE
FQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF
KIYSKHTPINLVRDL PQGFSALEPLVDLP IGINITRFQTL LALHRSYLTRPTSTPADSSITPTATPTA
TPTIKGAPHGVVFLHVTYVPAQEKNF T TAPAICH DGKAHF PREGVFVSN GTHWFVTQRNFYEPQIITTD
NTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPD VDLGDISGINASV VNIQKEIDRLN
EVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

10

【0 1 7 8】

配列番号 5 3 > [h 抗 C D 4 0 V K 2 - L V - h I g G K - C - V i r a l S A R S - C
o V - 2 - S p i k e - R B D]

【化 3 3】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLIHS GVP SRFS GSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKL PPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECASRVQPTESIVRFPNITNLCPFGVEFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
CYGVSPTKINDLCFTN VYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
GNYNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFE
LLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

20

【0 1 7 9】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート（「C D 4 0 . C o V 2 v」と呼称）は、
C D 4 0 抗体（特に、本発明に開示される任意の抗体、特に、上記に定義される 1 2 E
1 2 抗体に由来する任意の C D 4 0 抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、R B D ポリペプチドに融合し、かつ
- ・抗体の軽鎖は、ポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）、ポリペプチド（S
1 2 5 - 2 5 0、「S p e p 1」）およびポリペプチド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p
e p 4」）を含むポリエピトープポリペプチドに融合している。

30

【0 1 8 0】

いくつかの態様では、C D 4 0 . C o V 2 v 抗体の軽鎖は、N p e p 2 - S p e p 1 -
f 2 - S p e p 4 の式を有するポリエピトープポリペプチドに融合し、f 2 は本明細書に
記載されるリンカーを表す。いくつかの態様では、C D 4 0 . C o V 2 v 抗体の軽鎖は、
配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している。
。

【0 1 8 1】

いくつかの態様では、C D 4 0 . C o V 2 v 抗体は、配列番号 5 4 に示される重鎖と配
列番号 5 5 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

40

【0 1 8 2】

配列番号 5 4 > [h A n t i - C D 4 0 V H 3 - L V - h I g G K - C - V i r a l S A
R S - C o V - 2 - S p i k e - R B D C 2 2 1 S 変異体（南アフリカ突然変異 2 0 H /
5 0 1 Y . V 2）]

【0 1 8 3】

50

【化 3 4】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSLCATSGFTFSDDYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYYTCNV D HK
PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV D KS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKASRVQPTESIVRFPNITNLCFPGEVFNATRFASVYAW
NRKRISANNCTFEYVLSYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGN IADYN
YKLPDDFTGCVIAWNSNLDKSGVGNYNLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYFP
LQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

10

【0184】

配列番号 55 > [hAnt i - C D 4 0 V K 2 - L V - h I g G K - C - f 4 - V i r a
l S A R S - C o v - 2 - N p e p 2 - S p e p 1 C 1 2 S - f 2 - S p e p 4]

【化 3 5】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSSLQPEDFATYYCQQFNKLPTTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTK
SFNRGECASITVAATAPTVPTVNATPSAAASRRGPEQTQGNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFA
PSAFAFFGMSRIQMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKAD
ETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSMARNVVIKVCEQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEF
RVYSSANNCTFEYVLSYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGN IADYN
YKLPDDFTGCVIAWNSNLDKSGVGNYNLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYFP
LQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

20

【0185】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート（「C D 4 0 . N 2 . R B D v」と呼称）
は、C D 4 0 抗体（特に、上記に定義される 1 2 E 1 2 抗体に由来する任意の C D 4 0
抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、ポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）に融合し、かつ
- ・抗体の軽鎖は、R B D ポリペプチドに融合している。

30

【0186】

いくつかの態様では、C D 4 0 . N 2 . R B D v は、配列番号 5 6 に示される重鎖と配
列番号 5 7 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【0187】

配列番号 56 > [hAnt i - C D 4 0 V H 3 - L V - h I g G 4 H - C - f 4 - V i r
a l S A R S - C o v - 2 - N p e p 2]

【化 3 6】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSLCATSGFTFSDDYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYYTCNV D HK
PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV D KS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKASTNGSITVAATAPTVPTVNATPSAAASRRGPEQTQ
GNFGDQELIRQGT DYKHWPQIAQFAPSAFAFFGMSRIQMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIL
LNKHIDAYKTFPPTPEPKDKKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLLPAADLDDFSKQLQQSM

40

【0188】

配列番号 57 > [hAnt i - C D 4 0 V K 2 - L V - h I g G K - C - V i r a l S A
R S - C o V - 2 - S p i k e - R B D c 2 2 1 s S A v a r]

50

【化 3 7】

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLIHSQVPSRFSGSGSGT
 DYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
 FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECASRVQPTEISIVRFPNITNLCPPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
 CYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
 NNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFE
 LLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNF

【0 1 8 9】

10

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲートは、CD 40 抗体（「CD 40 . N 2 . R B D v - 2」と呼称）（特に、上記に定義される 1 2 E 1 2 抗体に由来する任意の CD 40 抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、R B D ポリペプチドに融合し、かつ
- ・抗体の軽鎖は、ポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」に融合している。

【0 1 9 0】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート（「CD 40 . R B D v S 4 . N 2」と呼称）は、CD 40 抗体（特に、上記に定義される 1 2 E 1 2 抗体に由来する任意の CD 40 抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、R B D ポリペプチドおよびポリペプチド（S 1 0 5 6 - 1 2 0 9、「S p e p 4」）を含むポリエピトープポリペプチドに融合し、かつ
- ・抗体の軽鎖は、ポリペプチド（N 2 7 6 - 4 1 1「N p e p 2」）に融合している。

20

【0 1 9 1】

いくつかの態様では、CD 40 . R B D v S 4 . N 2 抗体の重鎖は、配列番号 5 8 に示されるアミノ酸配列を有するポリエピトープポリペプチドに融合している。

【0 1 9 2】

いくつかの態様では、CD 40 . R B D v S 4 . N 2 は、配列番号 5 9 に示される重鎖と配列番号 6 0 に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【0 1 9 3】

配列番号 5 9 > [h A n t i - C D 4 0 V H 3 - L V - h I g G 4 H - C - V i r a l S A R S - C o V - 2 - R B D c 2 2 1 s S A v a r - S p e p 4]

30

【化 3 8】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFT
 ISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
 ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYYTCNV DHK
 PSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNW
 YVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
 QVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
 RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKASRVQPTEISIVRFPNITNLCPPFGEVFNATRFASVYAW
 NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSP TKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQGTGNIADYN
 YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAGSTPCNGVKGFNCYFPL
 QSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNFASAPHG VVFLHVTYVPAQE
 KNFTTAPAI CHDGAHFPREGV FVSN GTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVI GIVNNTVYDPL
 QPELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

40

【0 1 9 4】

配列番号 6 0 > [h A n t i - C D 4 0 V K 2 - L V - h I g G K - C - f 4 - V i r a l S A R S - C o V - 2 - N p e p 2]

50

【化 3 9】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLIHSQVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECASITVAATAPTVTPTVNATPSAAASRRGPEQTQGNFQDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFA
PSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVILLNKHI DAYKTFPPTEPKKDKKKKAD
ETQALPQRQKKQQTVTLTPAADLDDFSKQLQQSM

【0195】

いくつかの態様では、本発明のコンジュゲート（「CD40・N2S1・RBDvS4」と呼称）は、CD40抗体（特に、上記に定義される12E12抗体に由来する任意のCD40抗体）からなり、

- ・抗体の重鎖は、ポリペプチド（N276-411「N pep 2」）およびポリペプチド（S125-250、「S pep 1」）を含むポリエトープポリペプチドに融合し、
- ・抗体の軽鎖は、RBDポリペプチドおよびポリペプチド（S1056-1209、「S pep 4」）を含むポリエトープポリペプチドに融合している。

【0196】

いくつかの態様では、CD40・N2S1・RBDvS4抗体の軽鎖は、配列番号58に示されるアミノ酸配列を有するポリエトープポリペプチドに融合している。いくつかの態様では、CD40・N2S1・RBDvS4抗体の重鎖は、配列番号61に示されるアミノ酸配列を有するポリエトープポリペプチドに融合している。

【0197】

いくつかの態様では、CD40・N2S1・RBDvS4抗体は、配列番号62に示される重鎖と配列番号63に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

【0198】

配列番号62 > [hAnt i - CD40VH3 - LV - hIgG4H - C - f4 - Vir al SARS - CoV - 2 - N pep 2 - S pep 1 c12s]

【化 4 0】

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRGLPFHAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGKTYTCNV DHK
PSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VHLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLKASTNGSITVAATAPTVTPTVNATPSAAASRRGPEQTQ
GNFGDQELIRQGTQDYKHWPQIAQFAPSASAFFGMSRIGMEVTPSGTWLTYTGAIKLDDKDPNFKDQVIL
LNKHIDAYKTFPPTEPKKDKKKKKADETQALPQRQKKQQTVTLTPAADLDDFSKQLQQSMASNVVIKVCE
EQFSNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFMLDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYF
KIYSKHTPINLVRDLPGGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYL

【0199】

配列番号63 > [hAnt i - CD40VK2 - LV - hIgGK - C - Vir al SARS - CoV - 2 - RBDc221s SA var - S pep 4]

【化 4 1】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSLIHSQVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCQQFNKLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECASRVQPTESIVRFNITNLCPFGGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFK
CYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGNIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
NYYLYRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVKGFNCYFPLQSYGFQPTYGVGYQPYRVVLSFE
LLHAPATVCGPKKSTNLVKNKSVNFASAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAI CHDGAHFPREGV FVS
NGTHWFTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVI GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPD VDL
GDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQY

【0200】

いくつかの態様では、上記に定義されるコンジュゲート Gen 2 a、Gen 2 b、Gen 2 c、CD 40 . Co V 2 v、CD 40 . N 2 . R B D v、CD 40 . N 2 . R B D v - 2、CD 40 . R B D v S 4 . N 2 または CD 40 . N 2 S 1 . R B D v S 4 に含まれる R B D ポリペプチドは、配列番号 3 の 3 1 9 番のアミノ酸残基～5 4 1 番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、非自然 C 5 3 8 S 突然変異および配列番号 3 の特に 4 1 7、4 5 2、4 8 4 または 5 0 1 番のうち 1 以上に少なくとも 1 つの自然突然変異を含むアミノ酸からなる。

【0201】

特に、上記に定義されるコンジュゲート Gen 2 a、Gen 2 b、Gen 2 c、CD 40 . Co V 2 v、CD 40 . N 2 . R B D v、CD 40 . N 2 . R B D v - 2、CD 40 . R B D v S 4 . N 2 または CD 40 . N 2 S 1 . R B D v S 4 に含まれる R B D ポリペプチドは、

- ・配列番号 3 の 3 1 9 番のアミノ酸残基～5 4 1 番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、N 5 0 1 Y 自然突然変異および C 5 3 8 S 非自然突然変異を含むアミノ酸；
- ・配列番号 3 の 3 1 9 番のアミノ酸残基～5 4 1 番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K 4 1 7 T、E 4 8 4 K、N 5 0 1 Y 自然突然変異および非自然突然変異 C 5 3 8 S 突然変異を含むアミノ酸；
- ・配列番号 3 の 3 1 9 番のアミノ酸残基～5 4 1 番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K 4 1 7 N、E 4 8 4 K、N 5 0 1 Y 自然突然変異および非自然 C 5 3 8 S 突然変異を含むアミノ酸（「R B D 南アフリカ株」）；または
- ・配列番号 3 の 3 1 9 番のアミノ酸残基～5 4 1 番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、E 4 8 4 Q、L 4 5 2 N 自然突然変異および非自然 C 5 3 8 S 突然変異を含むアミノ酸（「R B D インド株」）からなり得る。

【0202】

上記に定義されるコンジュゲート Gen 2 a、Gen 2 b、Gen 2 c、CD 40 . Co V 2 v、CD 40 . N 2 . R B D v、CD 40 . N 2 . R B D v - 2、CD 40 . R B D v S 4 . N 2 または CD 40 . N 2 S 1 . R B D v S 4 に含まれる R B D ポリペプチドは、好ましくは、配列番号 3 の 3 1 9 番のアミノ酸残基～5 4 1 番のアミノ酸残基の範囲であり、かつ、K 4 1 7 N、E 4 8 4 K、N 5 0 1 Y 自然突然変異および非自然 C 5 3 8 S 突然変異（「R B D 南アフリカ株」）を含むアミノ酸からなり得る。

【0203】

本発明のポリペプチドを生産する方法：

本発明の S A R S - C o V - 2 ポリペプチド、融合タンパク質、抗体は、限定されるものではないが、任意の化学的技術、生物学的技術、遺伝学的技術または酵素的技術などの、単独または組み合わせたそれ自体当技術分野で公知の任意の技術によって生産され得る。所望の配列のアミノ酸配列がわかれば、当業者はポリペプチドの生産のための標準的技術によって前記ポリペプチドを容易に生産することができる。例えば、それらは、周知の固相法を用い、好ましくは、製造者の説明書に従って市販のペプチド合成装置（例えば、Applied Biosystems、フォスターシティ、カリフォルニア州により製造）を用いて合成することができる。あるいは、本発明のポリペプチドおよび融合タンパク質は当技術分野で現在周知である組換え DNA 技術によって合成することができる。例えば、これらのフラグメントは、所望の（ポリ）ペプチドをコードする DNA 配列の発現ベクターへの組み込みおよびこのベクターの所望のポリペプチドを発現する好適な真核生物または原核生物宿主への導入後に DNA 発現産物として得ることができ、その後、これらのフラグメントはこれらの宿主から、周知の技術を用いて単離することができる。

【0204】

組換え発現のため、DNA 構築物は、好ましくは、本発明によるコンジュゲートの重鎖および軽鎖の N 末端におけるシグナルペプチドをコードする配列を含む。

【0205】

10

20

30

40

50

医薬組成物およびワクチン組成物：

本明細書に記載される融合タンパク質および抗体および抗体を含むSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲートは、1以上の医薬組成物の一部として投与してもよい。任意の従来の担体媒体が、望ましくない生物学的効果を生じることによるか、そうでなければ医薬組成物の他の成分と有害な方法で相互作用することにより、本発明のポリペプチドと不適合である場合を除き、その使用は本発明の範囲内にあることが企図される。薬学上許容される担体として働き得る材料のいくつかの例として、限定されるものではないが、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガカントガム；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐薬ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張性生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性適合滑沢剤が挙げられ、ならびに調剤者の判断によって、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も本組成物中に存在することができる。

10

20

【0206】

本明細書に記載される融合タンパク質および抗体を含むSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲートは、ワクチン組成物を作製するために特に好適である。

【0207】

いくつかの態様では、本発明のワクチン組成物は、1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドを抗原として含む。本発明のSARS-CoV-2ポリペプチドの利点の1つは、それがHLAクラスI制限エピトープおよび／またはHLAクラスII制限エピトープおよび／または抗体エピトープを含む複数のエピトープを含むことである。

【0208】

いくつかの態様では、本発明のワクチン組成物は、本発明の2、3、4、5、6、7または8つのSARS-CoV-2ポリペプチドを含む。いくつかの態様では、本発明のワクチン組成物は、理想的には、ポリペプチド(M1-110)、ポリペプチド(M132-222)、ポリペプチド(N78-206)、ポリペプチド(N276-411)、ポリペプチド(S125-250)、ポリペプチド(S280-598)、ポリペプチド(S680-1029)およびポリペプチド(S1056-1209)を含む。

30

【0209】

いくつかの態様では、本発明のワクチン組成物は、本発明の1以上のコンジュゲート（本明細書に記載の融合タンパク質および抗体を含む）を抗原として含む。

【0210】

よって、いくつかの態様では、本発明のワクチン組成物は、アジュバントを含む。いくつかの態様では、アジュバントはミョウバンである。いくつかの態様では、アジュバントは、30～70重量(w/w)％、好ましくは40～60重量％、より好ましくは45～55重量％で存在する不完全フロイントアジュバント(IFA)またはその他の油に基づくアジュバントである。いくつかの態様では、本発明のワクチン組成物は、TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、およびTLR8アゴニストからなる群から選択される少なくとも1つのトル様受容体(TLR)アゴニストを含む。

40

【0211】ポリヌクレオチドおよびその使用：

本発明のさらなる目的は、本発明のSARS-CoV-2ポリペプチドまたはコンジュゲート（本発明の融合タンパク質および抗体を含む）をコードするポリヌクレオチドに関す

50

る。ポリヌクレオチドは好ましくは、本発明によるコンジュゲートの重鎖および軽鎖のN末端にシグナルペプチドをコードする配列を含み、これによりそのコンジュゲートはイン・ビボにおいて発現および分泌され得る。

【0212】

一般に、前記ポリヌクレオチドは、プラスミド、コスミド、エピソーム、人工染色体、ファージまたはウイルスベクターなどのいずれの好適なベクターにも含まれ得るDNAまたはRNA分子である。

【0213】

本発明のポリヌクレオチドは、必要とする対象にワクチン接種を行うために特に好適である。

【0214】

本明細書で定義されるように、ポリヌクレオチドを対象に送達するための多種多様な方法が存在する。例えば、本発明のポリヌクレオチドは、カチオン性リポソームを含むカチオン性ポリマーを用いて製剤化することができる。他のリポソームもまた、自己酸性核酸分子を製剤化して送達するための有効な手段となる。あるいは、DNAは、薬理学的送達のために、ウイルスベクター、ウイルス粒子、または細菌に組み込むことができる。ウイルスベクターは、感染能、弱毒化（疾患を誘発する能力を低下させる変異を有する）、または複製欠陥を有し得る。病原性自己タンパク質の沈着、蓄積、または活性を防止するためにDNAを利用する方法は、コードされた自己抗原に対する体液性応答を増加させるウイルスベクターまたは他の送達システムの使用によって増強され得る。いくつかの態様では、DNAは、金粒子、多糖類に基づく支持体、または注入、吸入、もしくは粒子衝撃（弾道送達）によって送達され得る他の粒子もしくはビーズを含む固体支持体とコンジュゲートし得る。核酸製剤を送達する方法は、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第5,399,346号、同第5,580,859号、および同第5,589,466号参照。哺乳類細胞に導入するためにいくつかのウイルスに基づくシステムが開発されている。例えば、レトロウイルスシステムが記載されている（米国特許第5,219,740号；Miller et al, *Biotechniques* 7:980-990 (1989); Miller, *Human Gene Therapy* 1:5-14, (1990); Scarpa et al, *Virology* 180:849-852 (1991); Burns et al, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90:8033-8037 (1993); および Boris-Lawrie and Temin, *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3: 102-109 (1993)。核酸送達のためには、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターシステムもまた開発されている。AAVベクターは、当技術分野で周知の技術を用いて容易に構築することができる。例えば、米国特許第5,173,414号および同第5,139,941号；国際公開第WO92/01070号および同第WO93/03769号；Lebkowski et al, *Molec. Cell Biol.* 8:3988-3996 (1988); Vincent et al, *Vaccines* 90 (Cold Spring Harbor Laboratory Press) (1990); Carter, *Current Opinion in Biotechnology* 3:533-539 (1992); Muzyczka, *Current Topics in Microbiol. And Immunol.* 158:97-129 (1992); Kotin, *Human Gene Therapy* 5:793-801 (1994); Shelling et al., *Gene Therapy* 1: 165-169 (1994); および Zhou et al., *J. Exp. Med.* 179: 1867-1875 (1994) 参照。

【0215】

いくつかの態様では、本発明のポリヌクレオチドは、ウイルスベクターを用いずに送達される。例えば、ポリヌクレオチドは、対象に送達する前にリポソームに封入することができる。脂質カプセル封入は一般に、核酸と安定に結合することができるか、または核酸を保持することができるリポソームを用いて達成される。核酸送達のための担体としてのリポソームの使用に関する総説としては、例えば、Hug et al, *Biochim. Biophys. Acta.* 1097: 1-17 (1991); Straubinger et al., *Methods of Enzymology*, 101: 512-527 (1983) 参照。あるいは、ポリヌクレオチドは、エレクトロポレーションによって送達される（すなわち、エレクトロポレーションによる筋肉送達）。

【0216】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、筋肉（「IM」）注射によって送達される。いくつかの態様では、本発明の核酸分子は、鼻腔内、経口、皮下、皮内、静脈内、粘膜、経皮送達するか、または真皮に送達される粒子と結合させるか、または真皮を介して送達する。あるいは、ポリヌクレオチドは、リポソームも荷電脂質を用いてまたは用いずに局所適用によって皮膚細胞に送達することができる。さらなる別法は、核酸を吸入薬剤として送達することである。

【0217】

治療方法：

本明細書に記載されるSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲート（融合タンパク質および抗体を含む）ならびに医薬組成物またはワクチン組成物は、SARS-CoV-2に対する免疫応答を誘導するために特に好適であり、従って、ワクチン目的に使用することができる。

10

【0218】

よって、本発明のさらなる目的は、治療上有効な量の本発明の1個以上のSARS-CoV-2ポリペプチドを投与することを含むSARS-CoV-2を、それを必要とする対象にワクチンとして接種するための方法に関する。

【0219】

本発明のさらなる目的は、治療上有効な量の本明細書に記載される1以上のコンジュゲートを投与することを含む、SARS-CoV-2を、それを必要とする対象にワクチンとして接種するための方法に関する。

20

【0220】

本発明のさらなる目的は、治療上有効な量の本明細書に記載される医薬組成物またはワクチン組成物を投与することを含む、SARS-CoV-2を、それを必要とする対象にワクチンとして接種するための方法に関する。

【0221】

本発明のさらなる目的は、治療上有効な量の本明細書に記載されるポリヌクレオチドを投与することを含む、SARS-CoV-2を、それを必要とする対象にワクチンとして接種するための方法に関する。

【0222】

いくつかの態様では、本明細書に記載されるSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲート（融合タンパク質および抗体を含む）および医薬組成物またはワクチン組成物は、Covid-19の治療のために特に好適である。

30

【0223】

いくつかの態様では、対象は、ヒトまたはコロナウイルス感染に感受性のある他のいずれかの動物（例えば、鳥類および哺乳類）（例えば、ネコおよびイヌなどの飼育動物；ウマ、ウシ、ブタ、ニワトリなどの家畜および農用動物）であり得る。一般に、前記対象は、非霊長類（例えば、ラクダ、ロバ、シマウマ、ウシ、ブタ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ネコ、イヌ、ラット、およびマウス）および霊長類（例えば、サル、チンパンジー、およびヒト）を含む哺乳類である。いくつかの態様では、対象は、非ヒト動物である。いくつかの態様では、対象は、農用動物またはペットである。いくつかの態様では、対象はヒトである。いくつかの態様では、対象はヒト幼児である。いくつかの態様では、対象はヒト小児である。いくつかの態様では、対象はヒト成人である。いくつかの態様では、対象は、ヒト高齢者である。いくつかの態様では、対象は、ヒト未熟児である。

40

【0224】

いくつかの態様では、対象は、症候性または無症候性であり得る。

【0225】

一般に、本発明の有効成分（すなわち、本明細書に記載されるSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲート（融合タンパク質および抗体を含む）および医薬組成物またはワクチン組成物）は、治療上有効な量で対象に投与される。本発明の化合物および組成物の総1日使用量は健全な医学的判断の範囲で主治医によって決定されると理解され

50

る。特定の治療上有効な用量レベルまたは任意の特定の対象は、治療される障害および障害の重症度；使用する特定の化合物の活性；使用する特定の組成物、対象の年齢、体重、健康状態、性別および食餌；使用する特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療期間；使用する特定のポリペプチドと併用または同時使用される薬物などを含む医学分野で周知の様々な因子によって異なる。例えば、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に投与量を増加させることは、十分当業者の技量の範囲内にある。しかしながら、生成物の1日用量は、0.01～1,000mg/成人/日の広範囲にわたって変更可能である。特に、組成物は、治療対象に症状に合わせた用量調節を行うために0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250および500mgの有効成分を含有する。薬剤は、一般に、約0.01mg～約500mgの有効成分、特に、1mg～約100mgの有効成分を含有する。有効量の薬物は、通常、0.0002mg/kg～約20mg/kg体重/日、特に約0.001mg/kg～7mg/kg体重/日の用量レベルで供給される。

10

20

30

40

50

【0226】

本明細書に記載されるSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲート（融合タンパク質および抗体を含む）および医薬組成物またはワクチン組成物は、任意の投与経路、特に、経口、鼻腔、直腸、局所的、口内（例えば、舌下）、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）および経皮投与によって対象に投与することができるが、任意の所与の場合において最も好適な経路は、治療される病態の性質および重症度および使用される特定の活性剤によって異なる。

【0227】

いくつかの態様では、本明細書に記載されるSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲート（融合タンパク質および抗体を含む）および医薬組成物またはワクチン組成物は、例えば、SARS-CoV-2コロナウイルスに対する既知の治療薬またはワクチン接種法と組み合わせて対象に投与することができる。このような既知の治療薬の限定されない例としては、限定されるものではないが、レムデシビル、ロピナビル、リトナビル、ヒドロキシクロロキン、およびクロロキンなどの抗ウイルス薬が挙げられる。いくつかの態様では、本明細書に記載されるSARS-CoV-2ポリペプチドおよびコンジュゲート（融合タンパク質および抗体を含む）および医薬組成物またはワクチン組成物は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。免疫チェックポイント阻害剤としては、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、PD-L2アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、VISTAアンタゴニスト、TIM-3アンタゴニスト、LAG-3アンタゴニスト、IDOアンタゴニスト、KIR2Dアンタゴニスト、A2ARアンタゴニスト、B7-H3アンタゴニスト、B7-H4アンタゴニスト、およびBTLAアンタゴニストが挙げられる。いくつかの態様では、PD-1（プログラム細胞死-1）軸アンタゴニストとしては、PD-1アンタゴニスト（例えば、抗PD-1抗体）、PD-L1（プログラム細胞死リガンド-1）アンタゴニスト（例えば、抗PD-L1抗体）およびPD-L2（プログラム細胞死リガンド-2）アンタゴニスト（例えば、抗PD-L2抗体）が挙げられる。いくつかの態様では、抗PD-1抗体は、MDX-1106（ニボルマブ、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、およびオブジーボ（登録商標）としても知られる）、Merck 3475（ペンブロリズマブ、MK-3475、ラムプロリズマブ、キートルーダ（登録商標）、およびSCH-900475としても知られる）、ならびにCT-011（ピディリズマブ、hBAT、およびhBAT-1としても知られる）からなる群から選択される。いくつかの態様では、PD-1結合アンタゴニストは、AMP-224（B7-DCIgとしても知られる）である。いくつかの態様では、抗PD-L1抗体は、YW243.55.S70、MPDL3280A、MDX-1105、およびMED14736からなる群から選択される。BMS-936559としても知られるMDX-1105は、WO2007/005874号公報に記載の抗PD-L1抗体である。抗体YW243.55.S70は、W

WO 2010/077634 A1に記載の抗PD-L1である。MED14736は、WO 2011/066389号公報およびUS 2013/034559号公報に記載の抗PD-L1抗体である。MDX-1106-04、ONO-4538またはBMS-936558としても知られるMDX-1106は、米国特許第8,008,449号およびWO 2006/121168号公報に記載の抗PD-1抗体である。MK-3475またはSCH-900475としても知られるMerck 3745は、米国特許第8,345,509号およびWO 2009/114335号公報に記載の抗PD-1抗体である。hBATまたはhBAT-1としても知られるCT-011（ピジジルマブ）は、WO 2009/101611号公報に記載の抗PD-1抗体である。B7-DCIgとしても知られるAMP-224は、WO 2010/027827号公報およびWO 2011/066342号公報に記載のPD-L2-Fc融合可溶性受容体である。アテゾリムマブは、米国特許第8,217,149号に記載の抗PD-L1抗体である。アベルマブは、米国特許第20140341917号に記載の抗PD-L1抗体である。CA-170は、WO 2015033301号公報およびWO 2015033299号公報に記載のPD-1アンタゴニストである。他の抗PD-1抗体は、米国特許第8,609,089号、US 2010028330、および／またはUS 20120114649に開示されている。いくつかの態様では、PD-1阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブから選択される抗PD-1抗体である。いくつかの態様では、PD-L1アンタゴニストは、アベルマブ、BMS-936559、CA-170、デュルバルマブ、MCLA-145、SP142、STI-A1011、STIA1012、STI-A1010、STI-A1014、A110、KY1003およびアテゾリムマブを含む群から選択され、好ましいものは、アベルマブ、デュルバルマブまたはアテゾリムマブである。

10

20

【0228】

本発明を以下の図および実施例によりさらに説明する。しかしながら、これらの実施例および図は、本発明の範囲を何ら限定するものと解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】

【0229】

【図1】抗CD40、SARS-CoV-2 Gen 2a、2b、2c融合タンパク質の設計および物理的特性。A) 抗CD40、SARS-CoV-2 Gen 2a、2b、2c、CD40、CoV2v、CD40、N2、RBDv、CD40、N2、RBDv-2、CD40、RBDvS4、N2、CD40、N2S1、RBDvS4融合タンパク質の概略図。B) 還元および非還元SDS PAGEによりプロテイン-A精製した抗CD40、SARS-CoV-2 Gen 2a、2b、2c融合タンパク質の3つの異なるバッチをクーマシーブリリアントブルーR250で染色したものの分析。分子量マーカーは両ゲルの右端のレーンに示される（BenchMark Pre-Stained Protein Ladder; 180、115、82、64、49、37、26、19、15、6 kDa; ThermoFisher）。

30

【図2】A) ヒトCD40およびB) ヒトIgGに対する抗CD40 Gen 2a、Gen 2bおよびGen 2c融合タンパク質の結合。示された構築物に対応する融合タンパク質をモル濃度によって正規化し、希釈系をヒトCD40エクトドメインタンパク質（上のパネル）、またはヤギ抗ヒトIgGポリクローナル血清のいずれかでコーティングした表面に加え、インキュベートして結合させ、洗浄し、次いでセイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRP）にコンジュゲートした抗ヒトIgG試薬とともにインキュベートした後、洗浄し、HRP発色基質で現像した。

40

【図3】SARS-CoV-2感染回復ドナーPBMC培養物中でのSARS-CoV-2特異的T細胞のイン・ビトロ増殖によって判定されたGen 2a、Gen 2bおよびGen 2c融合タンパク質中のCD40標的SARS-CoV2 pep抗原。SARS-CoV-2⁺ドナー患者1 PBMCを9日間IL-2および抗CD40 Gen 2a、Gen 2b、Gen 2c融合タンパク質（1 nMまたは10 nM）とともに培養した後、プレフェルジン-Aとともに、SARS-CoV-2 N領域およびS領域に特異的なペプ

50

チドプールで6時間刺激し、次いで、細胞内サイトカイン染色（ICS）により分析した。1 = DMSO刺激；2、3、4 = N領域を含むペプチドプールによる刺激；5、6、7 = RBD領域を含むペプチドプールによる刺激；8 = SEBポリクローナル刺激；9、10 = S p e p 1領域を含むペプチドプールによる刺激；11、12 = S p e p 4領域を含むペプチドプールによる刺激。棒グラフは、細胞内インターフェロン γ （I+）、細胞内腫瘍壊死因子 α （T+）、または両方（I+T+）を有するCD4⁺T細胞%の積算値を示す。

【図4】種々のH鎖およびL鎖構築物同時トランスフェクション実験の相対的発現のCD40結合ELISAによる評価の例。ELISAプレートを、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ のヒトCD40エクトドメインタンパク質でコーティングし、結合した抗体の検出は抗ヒトIgG-HRP試薬によった。CHO-Sトランスフェクション上清を無希釈で開始した（a対照抗ヒトCD40 12E12 hIgG4抗体バッチPAB2220に関しては $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 点）。構築物の命名を表2に詳説する。

【図5】抗CD40・Gen2ワクチンにより誘導されたCOVID-19回復患者における多機能CD4⁺T細胞応答。13名のCOVID患者からのPBMCを0日目に1nMの抗CD40・Gen2aワクチンまたはワクチンに含まれる各抗原（RBD、S1、S4、N2）にオーバーラップする等モル量のペプチドプールのいずれかによって刺激した。IL-2とともに8日間培養した後、細胞を各個のペプチドプール（ $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ）によって再刺激した、またはしなかった（非刺激）。イン・ビトロT細胞増殖はフローサイトメトリーによって分析した。個々のCD4⁺T細胞応答（IFN γ 、TNF α およびIL-2の合計）およびワクチンで刺激したPBMCの平均値。統計分析のために多重比較一元配置ANOVA試験を使用した（ns、有意でない；* $p < 0.05$ ；*** $p < 0.001$ ；**** $p < 0.0001$ ）。

【図6】プライム注射の後のh u -マウス44日の脾臓におけるh u -B細胞内のSARS-CoV-2 Sタンパク質特異的IgGスイッチヒトB細胞頻度。A. 7~9匹/群の4つの試験群を含むNSGヒト化（h u）マウスのワクチン接種戦略の模式的概略。B. 免疫誘導44日後からのH u -マウス脾細胞を、まず、PE-SARS-CoV-2 Sタンパク質とともに4℃で1時間インキュベートした。洗浄工程後、細胞を4℃で30分間、抗マウスCD45、抗ヒト（h）CD45、抗hCD19、抗hCD20、抗hIgGで染色した。脾細胞上の染色はまた、生存マーカー（LiveDead aqua）も含んでいた。細胞をFACSバッファ（PBS 1%FCS）で2回洗浄し、LSRIIFローサイトメーター（BD Biosciences）で取得した。分析はFlowJo v. 10.7.1で実施した。

【実施例】

【0230】

実施例1：

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）パンデミックは、紛れもなく今世紀最大の人類への世界的健康脅威として出現した。SARS-CoV-2の急速性、世界的拡散速度および観測された高い死亡率は、公衆衛生、社会経済および科学的な課題を提起している。SARS-CoV-2は、軽度の上気道疾患（風邪に似た症状）に似た臨床像を示す呼吸器症候群を引き起こし、時には重篤な下気道疾患や肺外症状により多臓器不全および死に至ることもある。

【0231】

治療法もワクチンもない。しかし、SARS-CoV-2ワクチンは、このウイルスが集団に定着した場合に罹患率と死亡率を減少させるために不可欠となる。候補ワクチンの開発を加速させるためには、新興および再興病原体に特化および適合した、すぐに使えるワクチンプラットフォームの使用が重要である。本発明者らは、SARS-CoV-2に対する候補ワクチンを、新興および再興病原体に特化および適合した、そのすぐに使えるDC標的ワクチンプラットフォーム内に設定した。

【0232】

10

20

30

40

50

本発明者らは、特定のDCエンドサイトーシス受容体に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体(mAb)を用いて、内在性DCに標的抗原(パブリック、優性、交差反応性)送達するワクチンに特化したプラットフォームを開発した。本発明者らは、抗原提示と抗原特異的免疫応答の活性化を促進し、低用量の抗原でも強力な体液性および細胞性免疫応答を誘発することを意図している。本発明者らは、第I相試験においてHIVまたはHPVを標的とするワクチンの臨床開発につながる膨大な一連のイン・ビトロおよびイン・ビボデータを得た[1~6]。本発明者らは従前に、HIVのT細胞エピトープストレッチと融合した抗CD40 mAbsが、ヒト[3]、NHP[2]、またはヒト化マウスでポリエピトープT細胞応答を引き起こすことを証明した[1]。さらに、HIV・Env gp140と融合した抗CD40ワクチンをPoxベクターと組み合わせるか、またはDNAもしくはDREPHIVワクチンのブーストとして使用すると、強力な強固なT細胞およびB細胞応答が惹起された[6](P Liljestrom/Y Levy, パーソナルデータ)。このDC標的化プラットフォームは、現在、前臨床段階でいくつかの感染症(エボラ、インフルエンザ、クラミジア、結核感染症)で検証されており、今年、第I相臨床試験(HIV予防とHPVに関連した頭頸部癌)に進むことになっている。

10

20

30

40

50

【0233】

本発明者らは、これらのタンパク質のアミノ酸配列をイン・シリコで解析し、オンラインソフトウェア(NetMHC-4.0およびNetMHCI-2.3)およびペプチド結合予測ソフトウェアにより予測されるMHC-IおよびIIエピトープをマッピングすることで、ワクチン候補に含まれる特定のエピトープを同定した。また、B細胞エピトープもオンラインソフトウェア(BepiPred-2.0およびDiscotope)を用いてマッピングし、SARS-CoV-2と-CoV-1の間で配列が相同なエピトープに富む領域もマッピングした。

【0234】

SARS-CoV-2の4つの構造タンパク質(S、N、MおよびE)を、それぞれNetMHC-4.0(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHC-4.0>)およびNetMHCI-2.3(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCI-2.3>)、MHCクラス-IおよびMHCクラス-II/ペプチド結合予測ソフトウェアを用いて解析した。

【0235】

線形B細胞エピトープは、BepiPred-2.0(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?BepiPred-2.0>)を用いて予測した。

【0236】

80のHLAクラスI(9マーペプチドの場合)および54のHLAクラスII分子(15マーのペプチドの場合)をT細胞エピトープ予測のために使用した。

【0237】

記載のSARS-CoV-1のT細胞およびB細胞エピトープをリストアップし、SARS-CoV-2との相同性%ならびに異なるβ-コロナウイルス間の配列の保存性を調べた。

【0238】

予測されたB、CD8およびCD4 SARS-CoV-2エピトープ、ならびに記載のB、CD8およびCD4 SARS-CoV-1エピトープのクラスターを含む領域(特に異なるβ-コロナウイルス間で保存されている領域)を選択した。

【0239】

NAbが標的とするSARS-CoV-1の配列を、ワクチン領域に含むように特に選択した。

【0240】

Dahlikeらによって発表されたSARS-CoV-2のB細胞反応の最近のカルトグラフィーを考慮して、領域を定義した。

【0241】

また、他のグループによって発表されている T 細胞および B 細胞予測エピトープに従って、領域の調整を行った(Prachar M et al bioRxiv pre-print, Bojin F et al pre-print, Fast et al, [7-10])。

【0242】

上述の方法に基づき、本発明らは以下の対象領域を特定した(表1参照)。

【0243】

【表3】

表1:ワクチン設計に使用することができた SARS-CoV-2 タンパク質内の対象領域の特定

	特徴	ワクチンの提案	
	長さ(aa)		
全て	β-コロナウイルス間で保存されている領域の数		1415
	潜在的な SARS-CoV-2 CD8 T 細胞エピトープの数 ／クラス I カバレッジ%(A, B, C)		8
	発表されている潜在的な SARS-CoV-2 CD8 T 細胞 エピトープの% (予測)		5485/100%
	ヒトにおけるまたは動物モデルで保護に関連する、 記載の SARS-CoV-1 CD8 T 細胞エピトープの数 (記載のもの全て)		74%
	潜在的な SARS-CoV-2 CD4 T 細胞エピトープの数 (予測) ／クラス II HLA カバレッジ%(DR, DP, DQ)		13(28)
	発表されている潜在的な SARS-CoV-2 CD4 T 細胞 エピトープの数 (予測)	M1-110 M132-211 N78-206 N276-411 S125-250 S280-598 S680-1029 S1056-1209	7198/100%
	ヒトにおけるまたは動物モデルで保護に関連する、 記載の SARS-CoV-1 CD4 T 細胞エピトープ (記載のもの全て)		75%
	潜在的な SARS-CoV-2 線形 B 細胞エピトープの数 (予測)		11(36)
	発表されている潜在的な SARS-CoV-2 線形 B 細胞 エピトープの数 (予測)		35
	ヒトまたは動物モデルにおける中和活性に関連する 記載の SARS-CoV-1 B 細胞エピトープ (記載の もの全て)		68%
	ヒトにおける記載の SARS-CoV-2 線形 B 細胞エピ トープ		6(66)
			29

【0244】

実施例 2：

方法：

発現ベクターおよびタンパク質の精製・生産の方法および CD40 結合特異性を含む品質保証は、記載されている通り [1; 2; 3]。タンパク質の発現は、TransIT (登録商標) - CHO トランスフェクションキット (Mirus) を用いた CHO-S (チャイニーズハムスター卵巣細胞) - 過性トランスフェクションによって行った。クローニングには、CHO に最適化されたコドンを用いて様々な SARS-CoV-2 抗原領域をコードする合成 DNA カセットを用い、このカセットには、通常、様々な組合せでベクタ

ーに連結するために便利な制限部位が隣接している。

【0245】

[1] Flamar AL., S. Zurawski, F. Scholz, I. Gayet, L. Ni, XH. Li, E. Klechevsky, J. Quinn, S. Oh, D. H. Kaplan, J. Banchereau and G. Zurawski. 2012. Noncovalent assembly of anti-Dendritic Cell antibodies and antigens for evoking immune responses in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 189: 2645-55.

[2] Flamar AL., Y. Xue, S. M. Zurawski, M. Montes, B. King, L. Sloan, S. Oh, J. Banchereau, Y. Levy and G. Zurawski. 2013. Targeting concatenated HIV antigens to human CD40 expands a broad repertoire of multifunctional CD4+ and CD8+ T Cells. *AIDS.* 27: 2041-51.

[3] Zurawski G., X. Shen, S. Zurawski, G. D. Tomaras, D. C. Montafiori, M. Roederer, G. Ferrari, C. Lacabartz, P. Klucar, Z. Wang, K. E. Foulds, SF. Kao, X. Yu, A. Sato, N. L. Yates, C. LaBranche, S. Stanfield-Oakley, K. Kibler, B. Jacobs, A. Salazar, S. Self, E. Fulp, R. Gottardo, L. Galmin, D. Weiss, A. Cristillo, G. Pantaleo and Y. Levy. 2017. Superiority in rhesus macaques of targeting HIV-1 Env gp140 to CD40 versus LOX-1 in combination with replication-competent NYVAC-KC for induction of Env-specific antibody and T Cell responses. *J. Virol.* 91: 1-20.

【0246】

結果：

本発明者らは、従前に、ヒトDC受容体のパネル：CD40、DCIR、ランゲリンおよびLOX-1に対する新規抗原組換え抗体の発現、分泌および使用に関する組成物、方法の特許化した。DC標的化技術は、抗DC受容体モノクローナル抗体重鎖および／または軽鎖のC末端への病原体抗原の工学的直接融合に基づいている。そのため、選択されたCoV抗原領域のコーディング配列は、自社で定義したリンカーペプチドを挟んで、重鎖または軽鎖上の抗原領域の連結した文字列として分子クローニングにより融合される。

【0247】

ヒト化抗ヒトCD40 12E12 IgG4抗体の重鎖および軽鎖C末端に、フレキシブルリンカー領域を伴ってまたは伴わずに、様々なSARS-CoV-2抗原コード領域または領域の組合せを用いて、抗COVID-19 DC標的ワクチン候補の発現構築物を作製した。

【0248】

重鎖および軽鎖発現構築物をExp CHO-S細胞に一過性に共トランスフェクトし、次に分泌された組換え融合抗体タンパク質の発現について、ELISAにより、hIgG4レベルおよび／またはヒトCD40結合の相対的産生を測定して試験した。ELISA測定は、ヒト化抗ヒトCD40 12E12 IgG4抗体の1μg/ml標準曲線と比較して評定した（図4参照）。この初期アッセイは、どの構築物の組合せが、大規模化ワクチン生産に有用となり得る範囲の産物を生産するかを決定するためのものであった。これは、表2に示される生産能を反映している。

【0249】

表2に示す生産されたワクチン候補の品質は、(i)還元条件および非還元条件下でSDS-PAGEにより分離し、クーマシーブルーで染色した精製rAb抗原融合タンパク質のSDS-PAGE分析および／または(ii)サイズ排除クロマトグラフィー分析によって評価した。

【0250】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 2: 構築物の生産能

抗 CD40 ワクチン候補			ELISA CD40 結合 *	SDS PAGE 所見 **
名称 (存在する場合)	重鎖の抗原	軽鎖の抗原		
CD40.CoV2 - Gen2a	RBD	f-Npep2- Spep1 _(C136S) -f2- Spep4	中	良好な生産 (18 mgs), ホモダイ マー QA-
Gen2b	f-Spep1 _(C136S) -f2- Spep4	f-Npep2-RBD	低	フラグメント (1.4 mgs), QA-
Gen2c	f-Npep2- Spep1 _(C136S) --f2- Spep4	RBD	中	良好, エクスト ラバンドが少 ない
CD40.CoV2v	RBD _{SA} var	f-Npep2- Spep1 _(C136S) -f2- Spep4	中	良好であるが ホモダイマー QA-
CD40.N2.RBDv	f-Npep2	RBD _{SA} var	高	良好 (13.7 mgs), QA+
CD40.N2.RBDv-2	RBD _{SA} var	f-Npep2	高	良好 (15 mgs) QA+
CD40.RBDvS4.N2	RBD _{SA} var-Spep4	f-Npep2	中	良好 (<1 mg) QA+
CD40.N2S1.RBDvS4	f-Npep2- Spep1 _(C136S)	RBD _{SA} var-Spep4	中	良好 (1.3 mg) QA+

**ELISA CD40 結合分泌産物は、Expi CHO-S 細胞に H 鎖と L 鎖の発現構築物を共トランスフェクトした試験結果を指す。データは、1 μg/ml の内部アッセイ対照タンパク質（例えば、抗 CD40 12E12 mAb（例えば、抗ヒト CD40 12E12 hIgG4 抗体バッチ PAB2220）および／または従前に定義した発現特性を有する構築物、図 4 参照）に基づいて、無し、低、中または高として大別した。

** SDS PAGE の所見とは、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーによって CHO-S 上清から精製した後、還元および／または非還元 SDS.PAGE によって評価された製造ワクチン候補の品質を意味する。無しは、評価されなかったことを意味する（一般に発現が無または低であったため、または例えば中と同定された場合、再現できなかったかスケールアップした反復トランスフェクション実験に失敗したため）；良好な QA+は、H 鎖と L 鎖のバンドが抗原融合負荷と一致した移動位置に存在し、2H+2L 鎖構造と一致したバランスの良い染色を示すとともに、付加的な低分子量バンドによって示されるように分解が最小限である産物を指す。不良は、単独または組合せでいくつかの問題を表し、これには、2H+2L 鎖構造と一致しない産物、および／または付加的な低分子量バンドで示されるような劣化がある産物を表す多バンド QA-または断片化不良が含まれる。ホモダイマーは、典型的には、少量の 2H ならびに 2H+2L 産物に一致する非還元型の余分な低分子量バンドの存在を指す。

【0251】

特に、本発明者らは、以下のように生産能および品質が最もよい 8 つの構築物を作製した（図 1）：

- ・重鎖（h 抗 CD40 VH3-LV-h IgG4H）に 1 つのペプチド（Viral SARS-CoV-2 Spike-RBD）を有し、軽鎖（h 抗 CD40 VK2-LV-h IgGK）に 3 つのペプチド（Viral SARS-CoV-2 Npep2、Spep1、Spep4）を有する抗 CD40.COVID-19 構築物「Gen2a」
- ・重鎖（h 抗 CD40 VH3-LV-h IgG4H）に 2 つのペプチド（Viral SARS-CoV-2 Spep1、Spep4）を有し、軽鎖（h 抗 CD40 VK2-LV

-h IgGK) に2つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2、S p i k e - R B D) を有する抗CD40. COVID-19構築物「Gen2b」
 ・重鎖 (h抗CD40 VH3-LV-h IgG4H) に3つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2、S p e p 1、S p e p 4) を有し、軽鎖 (h抗CD40 VK2-LV-h IgGK) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 S p i k e - R B D) を有する抗CD40. COVID-19構築物「Gen2c」
 ・重鎖 (h抗CD40 VH3-LV-h IgG4H) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 S p i k e - R B D_{SA VAR}) を有し、軽鎖 (h抗CD40 VK2-LV-h IgGK) に3つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2、S p e p 1_{c136s}、S p e p 4) を有する抗CD40. COVID-19構築物「CD40. CoV2v」
 ・重鎖 (h抗CD40 VH3-LV-h IgG4H) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2) を有し、軽鎖 (h抗CD40 VK2-LV-h IgGK) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 S p i k e - R B D_{SA VAR}) を有する抗CD40. COVID-19構築物「CD40. N2. RBDv」、
 ・重鎖 (h抗CD40 VH3-LV-h IgG4H) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 S p i k e - R B D_{SA VAR}) を有し、軽鎖 (h抗CD40 VK2-LV-h IgGK) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2) を有する抗CD40. COVID-19構築物「CD40. N2. RBDv-2」
 ・重鎖 (h抗CD40 VH3-LV-h IgG4H) に2つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 S p i k e - R B D_{SA VAR}、S p e p 4) を有し、軽鎖 (h抗CD40 VK2-LV-h IgGK) に1つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2) を有する抗CD40. COVID-19構築物「CD40. RBDvS4. N2」
 ・重鎖 (h抗CD40 VH3-LV-h IgG4H) に2つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 N p e p 2、S p e p 1_{c136s}) を有し、軽鎖 (h抗CD40 VK2-LV-h IgGK) に2つのペプチド (V i r a l S A R S - C o V - 2 S p i k e - R B D_{SA VAR}、S p e p 4) を有する抗CD40. COVID-19構築物「CD40. N2S1. RBDvS4」

【0252】

本発明者らは、抗CD40 Gen2a、Gen2bおよびGen2c融合タンパク質がヒトCD40に結合することを確認した (図2)。次に、Gen2a、Gen2bおよびGen2c融合タンパク質中のCD40標的SARS-CoV2 pep抗原を、SARS-CoV-2感染回復ドナーPBMC培養におけるSARS-CoV-2特異的T細胞のイン・ビトロ拡大培養によって試験した (図3)。

【0253】

本発明者らは、図5に、抗CD40. Gen2aワクチンが、COVID-19回復者患者のPBMCにおいて多機能CD4+T細胞応答を誘発したことを示す。

【0254】

同種または異種のプライム／ブーストワクチン接種戦略で与えられた抗CD40 Gen2aワクチンの免疫原性を、図6Aに記載のプロトコールに従って調べた。結果を図6Bに示す。本発明者は、ワクチンがS特異的IgG+h u-B細胞を惹起することを示す (図6B)。興味深いことに、S特異的IgG+h u-B細胞を誘発するためにアジュバントの添加は必要でないことが示される (図6B)。

【0255】

本願を通じて、様々な参考文献が、本発明が属する技術水準を説明する。これらの参考文献の開示内容は、参照により本開示の一部とされる。

参考文献

10

20

30

40

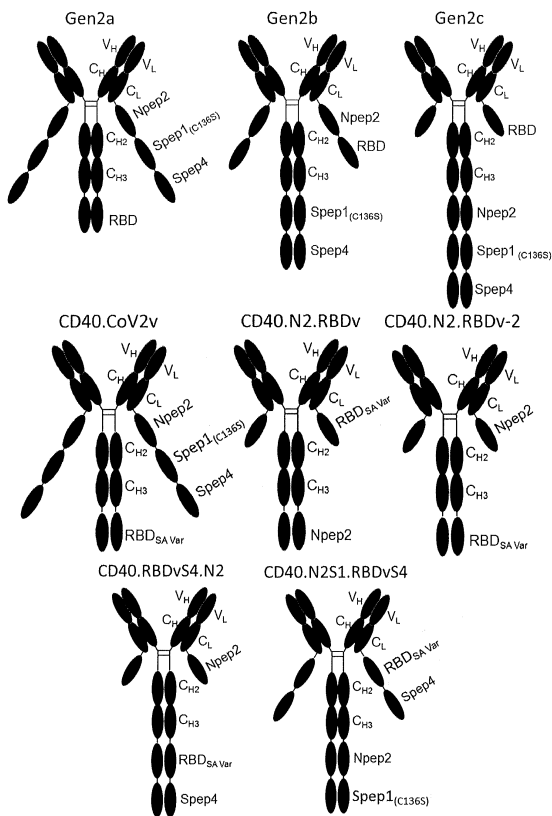
50

Throughout this application, various references describe the state of the art to which this invention pertains. The disclosures of these references are hereby incorporated by reference into the present disclosure.

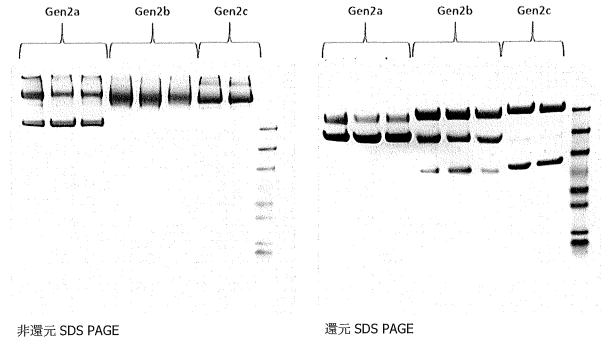
1. Cheng L, Wang Q, Li G, Banga R, Ma J, Yu H, et al. TLR3 agonist and CD40-targeting vaccination induces immune responses and reduces HIV-1 reservoirs. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4387-96. doi: 10.1172/JCI99005.
2. Flamar AL, Bonnabau H, Zurawski S, Lacabartz C, Montes M, Richert L, et al. HIV-1 T cell epitopes targeted to Rhesus macaque CD40 and DCIR: A comparative study of prototype dendritic cell targeting therapeutic vaccine candidates. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207794. doi: 10.1371/journal.pone.0207794. 10
3. Flamar AL, Xue Y, Zurawski SM, Montes M, King B, Sloan L, et al. Targeting concatenated HIV antigens to human CD40 expands a broad repertoire of multifunctional CD4+ and CD8+ T cells. *AIDS.* 2013;27(13):2041-51. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283624305.
4. Flamar AL, Zurawski S, Scholz F, Gayet I, Ni L, Li XH, et al. Noncovalent assembly of anti-dendritic cell antibodies and antigens for evoking immune responses in vitro and in vivo. *J Immunol.* 2012;189(5):2645-55. doi: 10.4049/jimmunol.1102390. 20
5. Yin W, Duluc D, Joo H, Xue Y, Gu C, Wang Z, et al. Therapeutic HPV Cancer Vaccine Targeted to CD40 Elicits Effective CD8+ T-cell Immunity. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(10):823-34. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0128.
6. Zurawski G, Shen X, Zurawski S, Tomaras GD, Montefiori DC, Roederer M, et al. Superiority in Rhesus Macaques of Targeting HIV-1 Env gp140 to CD40 versus LOX-1 in Combination with Replication-Competent NYVAC-KC for Induction of Env-Specific Antibody and T Cell Responses. *J Virol.* 2017;91(9). doi: 10.1128/JVI.01596-16. 30
7. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):495-500. doi: 10.1002/jmv.25698.
8. Lee CH, Koohy H. In silico identification of vaccine targets for 2019-nCoV. *F1000Res.* 2020;9:145. doi: 10.12688/f1000research.22507.2. 40
9. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses.* 2020;12(3). doi: 10.3390/v12030254.
10. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe.* 2020;27(4):671-80 e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.002.

【図面】

【図 1 A】



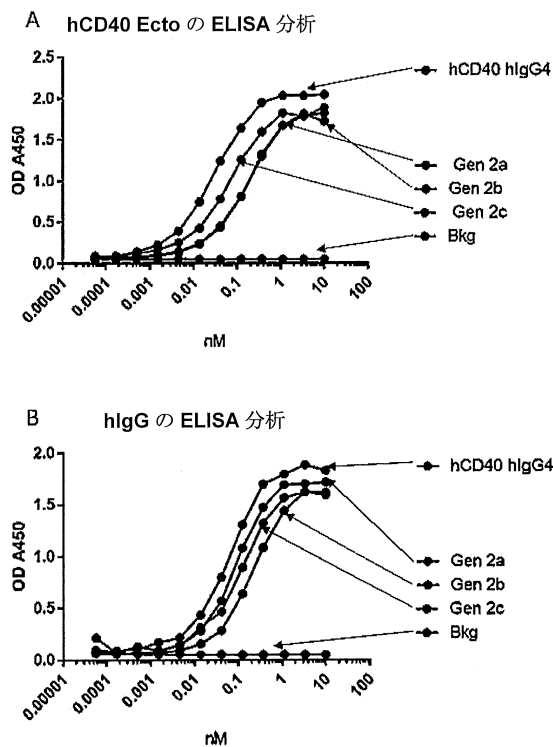
【図 1 B】



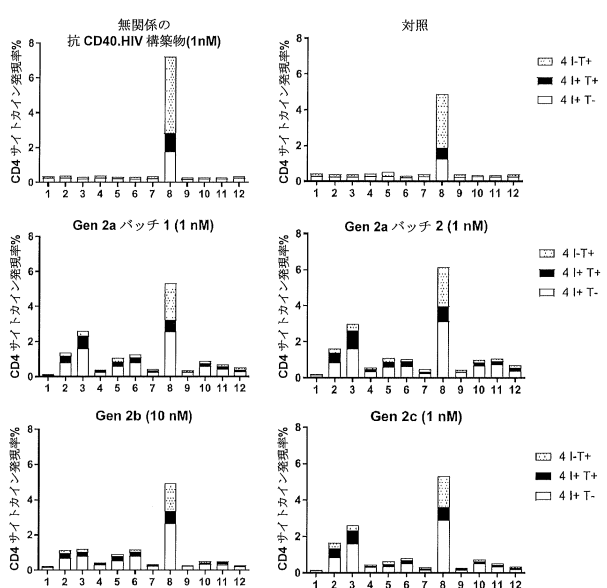
10

20

【図 2】



【図 3】

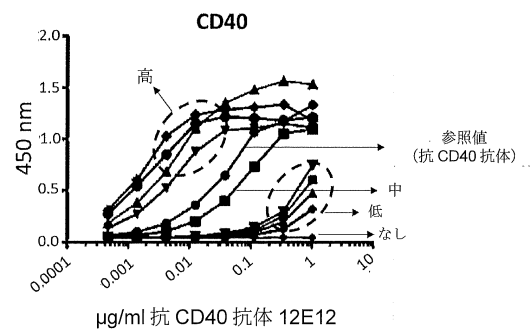


30

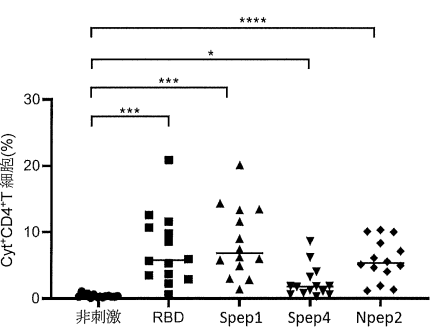
40

50

【図 4】

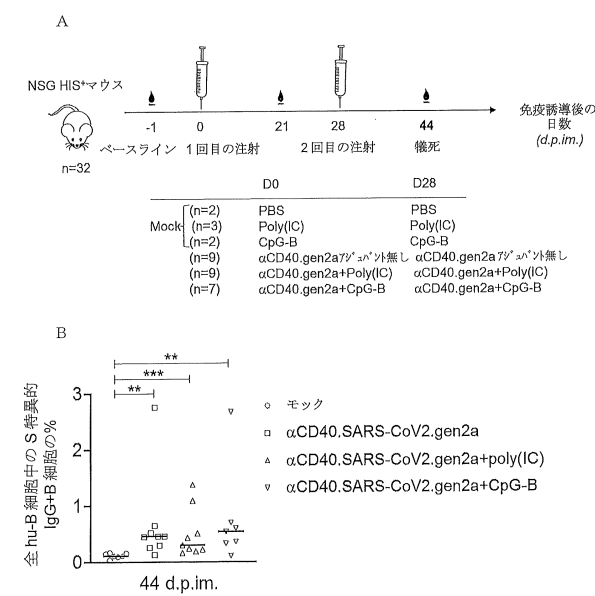


【図 5】



10

【図 6】



20

【配列表】

2023528017000001.app

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/064098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/12 A61K39/215 A61P31/14 C07K14/165
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P C12N C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GRIFONI ALBA ET AL: "A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2", CELL HOST & MICROBE, ELSEVIER, NL, vol. 27, no. 4, 16 March 2020 (2020-03-16) , page 671, XP086125935, ISSN: 1931-3128, DOI: 10.1016/J.CHOM.2020.03.002 [retrieved on 2020-03-16] cited in the application page 673 - page 677; tables 4, 5 ----- -/--	1-41, 45-47, 58-75

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2022

Date of mailing of the international search report

04/02/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Domingues, Helena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/064098

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KIYOTANI KAZUMA ET AL: "Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2", JOURNAL OF HUMAN GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP, GB; JP, vol. 65, no. 7, 6 May 2020 (2020-05-06), pages 569-575, XP037153205, ISSN: 1434-5161, DOI: 10.1038/s10038-020-0771-5 [retrieved on 2020-05-06] the whole document	1-29, 45-47, 72-75
Y	GRIFONI ALBA ET AL: "Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals", CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 181, no. 7, 20 May 2020 (2020-05-20), page 1489, XP086202865, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015 [retrieved on 2020-05-20] the whole document	1-29, 45-47, 72-75
Y	SYED FARAZ AHMED ET AL: "Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies", VIRUSES, vol. 12, no. 3, 25 February 2020 (2020-02-25), page 254, XP055716518, DOI: 10.3390/v12030254 table 3 and 4	1-29, 45-47, 72-75
Y,P	MUHAMMAD WAQAS ET AL: "Determine the Potential Epitope Based Peptide Vaccine Against Novel SARS-CoV-2 Targeting Structural Proteins Using Immunoinformatics Approaches", FRONTIERS IN MOLECULAR BIOSCIENCES, vol. 7, 15 October 2020 (2020-10-15), XP055766359, DOI: 10.3389/fmolb.2020.00227 the whole document	1-29, 45-47, 72-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/064098

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ABHISHEK SINGH ET AL: "Designing a multiple-epitope peptide based vaccine against SARS-CoV-2", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 10, no. 1, 1 October 2020 (2020-10-01), XP055757302, DOI: 10.1038/s41598-020-73371-y abstract figure 2; table 2 page 5 page 7, paragraph final	28-41, 45-75
Y	CHENG LIANG ET AL: "TLR3 agonist and CD40-targeting vaccination induces immune responses and reduces HIV-1 reservoirs", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 128, no. 10, 27 August 2018 (2018-08-27), pages 4387-4396, XP055840061, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI99005 abstract page 4388, right-hand column figures 1,4	28-41, 45-57, 72-75
Y	HASHEM ANWAR ET AL: "CD40-targeted S1 subunit vaccine protects against MERS-CoV and S1-associated pulmonary immunopathology in transgenic human DPP4 mouse model", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 202, no. Suppl 1, 1 May 2019 (2019-05-01), XP055840064, the whole document	28-41, 45-57, 72-75
Y,P	US 2020/164058 A1 (HASHEM ANWAR M [SA]) 28 May 2020 (2020-05-28) page 13, paragraph 144 paragraph [0157] paragraph [0164]; figures 6,7	28-41, 45-57, 72-75
Y	WO 2014/085580 A1 (BAYLOR RES INST [US]) 5 June 2014 (2014-06-05) paragraph [0250] - paragraph [0251] figure 3; example 2	28-41, 45-57, 72-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/064098

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ANONYMOUS: "4th HIV Research for Prevention conference (HIVR4P // Virtual) 27 & 28 January ; 3 & 4 February 2021", JOURNAL OF THE INTERNATIONAL AIDS SOCIETY, vol. 24, no. S1, 19 February 2021 (2021-02-19), pages 104-104, XP055879496, Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/toc/17582652/2021/24/S1> page 104	28-31, 36-41, 45-47, 58-75
Y	WO 2011/032161 A2 (BAYLOR RES INST [US]; BANCHEREAU JACQUES F [US] ET AL.) 17 March 2011 (2011-03-17) page 52 - page 53 figure 12	28, 36-38, 42-47, 72-75
Y	J. IDOYAGA ET AL: "Comparable T helper 1 (Th1) and CD8 T-cell immunity by targeting HIV gag p24 to CD8 dendritic cells within antibodies to Langerin, DEC205, and Clec9A", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 6, 24 January 2011 (2011-01-24), pages 2384-2389, XP055294773, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1019547108 page 2385, left-hand column, paragraph 2 figure 2 page 2387; figure 4	28, 36-38, 42-47, 72-75
Y	FEHRES CYNTHIA M ET AL: "Langerin-mediated internalization of a modified peptide routes antigens to early endosomes and enhances cross-presentation by human Langerhans cells", CELLULAR & MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 14, no. 4, 1 April 2017 (2017-04-01), pages 360-370, XP055879497, London ISSN: 1672-7681, DOI: 10.1038/cmi.2015.87 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/cmi201587.pdf> page 365 figures 4,5 page 369, paragraph final	28, 36-38, 42-47, 72-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/064098

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1 657 102 A (UNIV FUDAN [CN]) 24 August 2005 (2005-08-24)	1, 3, 28, 29, 45-47, 72-75
	table 1	
T	----- MARLIN ROMAIN ET AL: "Targeting SARS-CoV-2 receptor-binding domain to cells expressing CD40 improves protection to infection in convalescent macaques", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 12, no. 1, 1 September 2021 (2021-09-01), XP055840070, DOI: 10.1038/s41467-021-25382-0 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467- 021-25382-0> -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/064098

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/064098**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2021/064098

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3(completely); 28, 29, 45-47, 72-75(partially)

Concerns aspects related to a SARS-Cov-2 polypeptide (N276-411; Npep2) derived from the protein N and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 276 to the residue at position 411 in SEQ ID NO:2.

2. claims: 17-19(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

Concerns aspects related to a SARS-Cov-2 polypeptide (N78-206) derived from the protein N and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 78 to the residue at position 206 in SEQ ID NO: 2.

3. claims: 4-7(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

Concerns aspects related to a SARS-Cov-2 polypeptide (S125-250; Spep1) derived from the protein S and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 125 to the residue at position 250 in SEQ ID NO:3.

4. claims: 8-10(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

Concerns aspects related to a SARS-Cov-2 polypeptide (S1056-1209; Spep4) derived from the protein S and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 1056 to the residue at position 1209 in SEQ ID NO:3.

5. claims: 20-24(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

Concerns aspects related to a SARS-Cov-2 polypeptide (S280-598) derived from the protein S and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 280 to the residue at position 598 in SEQ ID NO:3.

6. claims: 25-27(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

10

20

30

40

50

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Concerns aspects related to a SARS-Cov-2 polypeptide (S680-1029) derived from the protein S and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 680 to the residue at position 1029 in SEQ ID NO:3.

7. claims: 11-13(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

Concerns a SARS-COV-2 polypeptide designated M1-110 derived from the protein M and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 1 to the residue at position 110 in SEQ ID NO: 1.

8. claims: 14-16(completely); 28, 45-47, 72-75(partially)

Concerns a SARS-COV-2 polypeptide designated M132-222 derived from the protein M and that consists of at least 50 consecutive amino acids having at least 90% identity with the amino acid sequence that ranges from the residue at position 132 to the residue at position 222 in SEQ ID NO: 1.

9. claims: 48-50, 55-57(completely); 28, 30, 31, 36-41, 45-47, 72-75(partially)

Concerns a conjugate wherein a heterologous polypeptide that is an antibody, namely an anti-CD40 Ab, is conjugated or fused to a polypeptide comprising the polypeptide (N276-411 "Npep2"), a polypeptide (S125-250, "Spep1") and the polypeptide (S1056-1209, "Spep4"), including the polypeptide of SEQ ID NO: 5. In particular it concerns a conjugate comprising such a polypeptide fused to the heavy or light chain of an anti-CD40 antibody that comprises, in addition, a RBD polypeptide fused to the heavy or light chain - constructs Gen2a and Gen2c in Fig. 1A.

10. claims: 32-35, 51-54(completely); 28, 36-41, 45-47, 72-75(partially)

Concerns a conjugate wherein a heterologous polypeptide that is an antibody, namely an anti-CD40 Ab, is conjugated or fused to a polypeptide comprising the polypeptide (S125-250, "Spep1") and the polypeptide (S1056-1209, "Spep4") including the polypeptide of SEQ ID NO: 6. In particular it concerns a conjugate wherein an anti-CD40 Ab is conjugated or fused via the heavy chain to a polypeptide comprising the polypeptide (S125-250, "Spep1") and the polypeptide (S1056-1209, "Spep4") and via the light chain to a polypeptide comprising

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2021/064098

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

polypeptide (N276-411, "Npep2") and a RBD polypeptide -
construct Gen2b in Fig. 1A.

10

11. claims: 58-60(completely); 28, 30, 31, 36-41, 45-47,
71-75(partially)

Concerns a conjugate wherein a heterologous polypeptide that
is an antibody, namely anti-CD40 Ab, is conjugated or
fused to a polypeptide comprising the
polypeptide (N276-411 "Npep2"), a polypeptide (S125-250,
"Spep1") and the polypeptide (S1056-1209, "Spep4"),
including the polypeptide of SEQ ID NO: 5. In particular it
concerns a conjugate comprising such a polypeptide
polypeptide fused to the light chain of an anti-CD40
antibody that comprises, in addition, a RBD polypeptide
fused to the heavy chain - construct CD40.CoV2v in Fig. 1A.

20

12. claims: 61-63(completely); 28, 29, 36-41, 45-47,
71-75(partially)

Concerns a conjugate wherein an anti-CD40 antibody is
conjugated or fused via the heavy chain to a polypeptide
(N276-411 "Npep2") and via the light chain to a RBD
polypeptide - construct CD40. N2.RBDv in Fig. 1A.

13. claims: 64-66(completely); 28, 36-41, 45-47, 71-75(partially)

Concerns a conjugate wherein an anti-CD40 antibody is
conjugated or fused via the heavy chain to a polypeptide
(S1056-1209, "Spep4"), and via the light chain to a RBD
polypeptide - construct CD40.RBDv.S4.N2 in Fig. 1A.

30

14. claims: 67-70(completely); 28, 36-41, 45-47, 71-75(partially)

Concerns a conjugate wherein an anti-CD40 antibody is
conjugated or fused via the heavy chain to a polypeptide
(N276-411 "Npep2"), and a polypeptide (S125-250, "Spep1") and
via the light chain to a polypeptide comprising a RBD
polypeptide and the polypeptide (S1056-1209, "Spep4") -
construct CD40.N2S1.RBDvS4 in Fig. 1A.

15. claims: 42-44(completely); 28, 36-38, 45-47, 72-75(partially)

40

Concerns a conjugate wherein an anti-Langerin antibody is
conjugated or fused to a polypeptide as defined in claims
1-27.

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2021/064098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020164058 A1	28-05-2020	US 10806784 B1	20-10-2020
		US 11219685 B1	11-01-2022
		US 2020164058 A1	28-05-2020
		US 2021077614 A1	18-03-2021
		US 2021077615 A1	18-03-2021
		US 2021228710 A1	29-07-2021
		US 2022008530 A1	13-01-2022

WO 2014085580 A1	05-06-2014	NONE	

WO 2011032161 A2	17-03-2011	AR 078423 A1	09-11-2011
		AU 2010291939 A1	05-04-2012
		BR 112012005713 A2	24-09-2019
		CA 2774140 A1	17-03-2011
		CN 102711824 A	03-10-2012
		EP 2477655 A2	25-07-2012
		JP 2013504599 A	07-02-2013
		JP 2015110582 A	18-06-2015
		TW 201116295 A	16-05-2011
		US 2011081343 A1	07-04-2011
		US 2014030264 A1	30-01-2014
		WO 2011032161 A2	17-03-2011

CN 1657102 A	24-08-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 39/215 (2006.01)	A 6 1 K 39/215	
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 47/64	
A 6 1 K 47/65 (2017.01)	A 6 1 K 47/65	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	Y
	A 6 1 K 39/395	N
	A 6 1 K 39/395	D

(32)優先日 令和3年1月26日(2021.1.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 21305482.8

(32)優先日 令和3年4月12日(2021.4.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ウ パリ (アペアシュベ)

フランス国 パリ アヴェニュー ヴィクトリア 3

(71)出願人 518322621

ユニヴェルシテ・パリ・エ・クレティユ・ヴァル・ドゥ・マルヌ

フランス・9 4 0 0 0・クレティユ・アヴェニュー・デュ・ジェネラル・ド・ゴール・6 1

(74)代理人 110003421

弁理士法人フィールズ国際特許事務所

(72)発明者 イヴ、レヴィ

フランス国クレティユ、セデックス、リュ、デュ、ジェネラル、サラユ、8、アンスティチュート、モンドール、ドゥ、ルシエルシュ、ピオメディカーレ、イエムエルベ、アンセルム、9 5 5、ファキュルテ、ドゥ、メドゥシーヌ、ドゥ、クレティユ

(72)発明者 ジェラール、ジュラフスキ

アメリカ合衆国テキサス州、ダラス、ライブ、オーク、ストリート、3 4 3 4、ベイラー、スコット、アンド、ホワイト、リサーチ、インスティテュート、バイオテクノロジー、センター

(72)発明者 サンドラ、ジュラフスキ

アメリカ合衆国テキサス州、ダラス、ライブ、オーク、ストリート、3 4 3 4、ベイラー、スコット、アンド、ホワイト、リサーチ、インスティテュート、センター、フォア、ヒューマン、ヴァクシンズ

(72)発明者 クリスティーヌ、ラカバラツ

フランス国クレティユ、アヴェニュー、デュ、マレシャル、ドゥ、ラト、ドゥ、タシニー、オピタル、オリ、モンドア、アンセルム、ウ9 5 5、ヴェエルイ、5 1

(72)発明者 シルヴァン、カルディノ

フランス国クレティユ、アヴェニュー、デュ、マレシャル、ドゥ、ラト、ドゥ、タシニー、オピタル、オリ、モンドア、アンセルム、ウ9 5 5、ヴェエルイ、5 1

(72)発明者 マチュー、サレノ

フランス国クレティユ、アヴニユ、デュ、マレシャル、ドウ、ラト、ドウ、タシニー、オピタル、
オリ、モンドア、アンセルム、ウ 9 5 5、ヴェエルイ、5 1

F ターム (参考) 4C076 CC41 EE41 EE59
 4C085 AA03 AA13 AA14 AA33 BA71 BB11 BB36 CC08 CC21 CC22
 CC23 DD62 EE01
 4H045 AA10 AA11 AA30 BA41 CA01 CA40 DA50 DA76 DA86 EA20
 EA31 FA74