(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507595
(P2025-507595A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/10	*(2006.01)*	C07K	16/10	ZNA	4B063
C12N 15/13	*(2006.01)*	C12N	15/13		4B064
C12N 15/63	*(2006.01)*	C12N	15/63	Z	4B065
C12N 1/15	*(2006.01)*	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	*(2006.01)*	C12N	1/19		4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全217頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-548670(P2024-548670)
(86)(22)出願日　令和5年2月17日(2023.2.17)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月11日(2024.10.11)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/054109
(87)国際公開番号　WO2023/156636
(87)国際公開日　令和5年8月24日(2023.8.24)
(31)優先権主張番号　2202232.1
(32)優先日　令和4年2月18日(2022.2.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2203423.5
(32)優先日　令和4年3月11日(2022.3.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2206777.1
最終頁に続く

(71)出願人　325001612
アールキューバイオ・コビッド・リミテッド
RQBIO COVID LIMITED
英国ダブリュー１２・７アールゼット、ロンドン、ウッド・レーン５８、スケール・スペース
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
(72)発明者　モンコルサパヤ，ジュタティップ
英国オーエックス３・０エルキュー、オ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体

(57)【要約】
本開示は、ＣＯＶＩＤ－１９を含むコロナウイルス感染症並びにコロナウイルス感染症と関連する疾患及び／又は合併症の予防、処置及び／又は診断に有用な抗体に関する。特に、本開示は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体及びその使用に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体であって、抗体Ｏｍｉ１２又は表３内の２７個の抗体のいずれか１つの少なくとも３つのＣＤＲを含む抗体。
【請求項２】
（ａ）表３内の抗体の少なくとも４つ、５つ若しくは６つ全てのＣＤＲ；
（ｂ）表３内の抗体の重鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる重鎖可変ドメイン；
（ｃ）表３内の抗体の軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる軽鎖可変ドメイン；並びに／又は
（ｄ）表３内の抗体の重鎖可変ドメイン及び軽鎖ドメインに対してそれぞれ少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン
を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項３】
表３内の前記抗体は、
（ａ）Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２；
（ｂ）Ｏｍｉ０３及びＯｍｉ１２；
（ｃ）Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２；
（ｄ）Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８及びＯｍｉ０８；又は
（ｅ）Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ０８、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ３６及びＯｍｉ３８
からなる群から選択される、請求項１又は２に記載の抗体。
【請求項４】
表１～３のいずれか１つにおける第１の抗体に由来するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに表１～３のいずれか１つにおける第２の抗体に由来するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含むが、前記第１の抗体及び前記第２の抗体は、異なることを条件とする、請求項１に記載の抗体。
【請求項５】
表１～３のいずれか１つにおける第１の抗体に由来する重鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有する重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び表１～３のいずれか１つにおける第２の抗体に由来する軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有する軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含む、請求項４に記載の抗体。
【請求項６】
前記第１及び第２の抗体は、同じ生殖細胞系重鎖ｖ領域に由来し、任意選択的に、前記重鎖ｖ領域は、ＩＧＨＶ１－６９、ＩＧＨＶ３－５３、ＩＧＨＶ１－５８、ＩＧＨＶ３－６６、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ３－３３、ＩＧＨＶ１－１８、ＩＧＨＶ３－９又はＩＧＨＶ４－３１である、請求項４又は５に記載の抗体。
【請求項７】
前記第１の抗体及び前記第２の抗体は、
（ａ）任意選択的に、表４に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２９、ベータ－２７、抗体１５０、抗体１５８、抗体１７５、抗体２２２及び抗体２６９；
（ｂ）任意選択的に、表５に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２７、Ｏｍｉ３６、ベータ－２７、抗体１５０、抗体１５８、抗体１７５、抗

体２２２、抗体２６９、抗体４０及び抗体３９８；
（ｃ）任意選択的に、表６に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、Ｏｍｉ１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３及び抗体３１８；
（ｄ）任意選択的に、表７に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、ベーター４９、ベーター５０、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ２４、Ｏｍｉ３０、Ｏｍｉ３１、Ｏｍｉ３４及びＯｍｉ３８；
（ｅ）任意選択的に、表８に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、ベーター２２、ベーター２９、抗体１５９及びＯｍｉ０９；
（ｆ）任意選択的に、表９に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、ベーター２０、ベーター４３、Ｏｍｉ３２及びＯｍｉ３３；
（ｇ）任意選択的に、表１０に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、抗体２７８、ベーター４４、Ｏｍｉ２６及びＯｍｉ４１；
（ｈ）任意選択的に、表１１に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、抗体５８、Ｏｍｉ２５、Ｏｍｉ３５及びＯｍｉ４２；又は
（ｉ）任意選択的に、表１２に記載される抗体の１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含む、ベーター５６及びＯｍｉ２３
からなる群から両方とも選択される、請求項４～６のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項８】
表３～１２内の前記抗体は、
（ａ）Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２；
（ｂ）Ｏｍｉ０３及びＯｍｉ１２；
（ｃ）Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２；
（ｄ）Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８及びＯｍｉ０８；又は
（ｅ）Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ０８、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ３６及びＯｍｉ３８
からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項９】
例えば、ＩｇＧ１定常領域を含む完全長抗体であるか、又は血清半減期が延長されるような少なくとも１つの修飾を含むＦｃ領域を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１０】
Ｏｍｉ－１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３及び抗体３１８などの生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来し、且つ重鎖可変領域の位置５３にプロリンを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の２つ以上の抗体を含む抗体の組合せ。
【請求項１２】
抗体の組合せであって、
（ａ）請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体と；
（ｂ）表１又は表２内の抗体の少なくとも３つのＣＤＲを含む抗体であって、例えば、
（ｉ）表１若しくは表２内の抗体の少なくとも４つ、５つ若しくは６つ全てのＣＤＲ；
（ｉｉ）表１若しくは表２内の抗体の重鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる重鎖可変ドメイン；
（ｉｉｉ）表１若しくは表２内の抗体の軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる軽鎖可変ドメイン；並びに／又は

（ｉｖ）表１若しくは表２内の抗体の重鎖可変ドメイン及び軽鎖ドメインに対してそれぞれ少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン
を含む抗体と
を含む抗体の組合せ。
【請求項１３】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の２つ、３つ又は４つの抗体を含む、請求項１１又は１２に記載の抗体の組合せ。
【請求項１４】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体をコードする１つ以上のポリヌクレオチド、前記ポリヌクレオチドを含む１つ以上のベクター又は前記ベクターを含む宿主細胞。
【請求項１５】
コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体を生成する方法であって、請求項１４に記載の宿主細胞を培養することと、前記培養から前記抗体を単離することとを含む方法。
【請求項１６】
（ａ）請求項１～１２のいずれか一項に記載の抗体又は請求項１１～１３のいずれか一項に記載の抗体の組合せと、（ｂ）少なくとも１つの薬学的に許容される希釈剤又は担体とを含む医薬組成物。
【請求項１７】
治療によってヒト又は動物の身体を処置する方法に使用するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
コロナウイルス感染症又はコロナウイルス感染症と関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防する方法に使用するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
対象においてコロナウイルス感染症又はコロナウイルス感染症と関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防する方法であって、治療有効量の、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項１６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項２０】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症、例えばＣＯＶＩＤ－１９を処置するためのものである、請求項１９又は２０に記載の方法。
【請求項２１】
試料におけるコロナウイルス又はそのタンパク質断片の存在を特定する方法であって、
（ｉ）前記試料を、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体又は請求項１１～１３のいずれか一項に記載の組合せと接触させることと、
（ｉｉ）抗体－抗原複合体の存在又は不在を検出することと
を含み、前記抗体－抗原複合体の存在は、前記試料におけるコロナウイルス又はその断片の存在を示す、方法。
【請求項２２】
対象においてコロナウイルス感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防する方法であって、請求項２１に記載の方法に従って試料におけるコロナウイルスの存在を特定することと、前記対象を、請求項１～１３のいずれか一項に記載の抗体若しくは組合せ、抗ウイルス薬又は抗炎症剤で処置することとを含む方法。
【請求項２３】
コロナウイルス感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症を予防、処置及び／又は診断するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体、請求項１１～１３のいず

れか一項に記載の組合せ又は請求項１６に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２４】
コロナウイルス感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防するための薬剤の製造のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の抗体、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の組合せ又は請求項１６に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２５】
前記コロナウイルス感染症は、系統アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ又はオミクロンのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株によって引き起こされ、任意選択的に、前記オミクロン株の系統は、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ１．１、オミクロンＢＡ．２又はオミクロンＢＡ．３である、請求項１７若しくは１８に記載の使用のための抗体、請求項１９～２２のいずれか一項に記載の方法又は請求項２３若しくは２４に記載の使用。
【請求項２６】
コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体であって、ＩＭＧＴナンバリングに従う重鎖可変領域の位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されている、抗体。
【請求項２７】
ＡＺＤ８８９５、Ｏｍｉ－１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３又は抗体３１８である、請求項２６に記載の抗体。
【請求項２８】
コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体であって、配列番号９６１に対して≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする、抗体。
【請求項２９】
配列番号７３１、５９１、４６１、６２、１８２、２６２、３３２又は９６３に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする、請求項２６～２８のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３０】
配列番号５９１、４６１、６２、１８２、２６２又は３３２を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のバリンは、プロリンで置換されている、請求項２６～２９のいずれか一項に記載の抗体。
【請求項３１】
配列番号９６１を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のイソロイシンは、プロリンで置換されている、請求項２６～２９のいずれか一項に記載の抗体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＣＯＶＩＤ－１９を含むコロナウイルス感染症並びにコロナウイルス感染症と関連する疾患及び／又は合併症の予防、処置及び／又は診断に有用な抗体に関する。
【背景技術】
【０００２】
ＣＯＶＩＤ－１９という名称のウイルスの重症急性呼吸器症候群は、中国の武漢で２０１９年１２月に最初に報告された。ウイルスは、全世界にわたって迅速に広まり、１２ヵ月以内に２億人超の感染及び４千４百万人超の死亡を確認するパンデミックに至った。病原体であるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、全て重度の呼吸症候群を引き起こすＳＡＲＳ－Ｃｏ

Ｖ－１及びＭＥＲＳコロナウイルスに関係するベータコロナウイルスである。

【０００３】

ＣＯＶＩＤ－１９の病原体としてのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の同定から数ヶ月以内に疾患及びウイルスの理解に相当な進歩があった。現在、デキサメタゾン及びトシリズマブ並びにモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を含むいくつかの立証された処置が存在し、これらは、予防的背景及び治療的背景の両方に用いられた場合に有効であることが示されている（非特許文献１）。これらの進歩にも関わらず、パンデミックは、決して制御下になく、感染の波が継続している。

【０００４】

コロナウイルスは、以下の４つの構造タンパク質を有する：ヌクレオカプシド、エンベロープ、膜及びスパイク（Ｓ）タンパク質。スパイクタンパク質は、最も顕著な表面タンパク質である。スパイクタンパク質は、細長い三量体構造を有し、標的細胞の係合並びにウイルス膜及び宿主膜の融合のトリガーを担う。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１の両方に由来するスパイクタンパク質は、細胞表面受容体としてアンギオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）を用いる。ＡＣＥ２は、上下気道の上皮細胞を含むいくつかの組織で発現される。

【０００５】

Ｓタンパク質は、２つのサブユニット、受容体結合を媒介するＳ１並びにウイルス膜及び宿主細胞膜の融合を担うＳ２からなる。Ｓタンパク質は、受容体結合又はトリプシン処理に従うＳ１及びＳ２間の切断により、融合後状態に移行することができる動的構造である。一部のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２配列では、フーリンプロテアーゼ切断部位がＳ１サブユニットとＳ２サブユニットとの間に挿入されており、切断部位の変異は、動物モデルで疾患を軽減する。Ｓ１断片は、Ｓの膜遠位先端を占有し、Ｎ末端ドメイン（ＮＴＤ）及び受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）に再分割され得る。両方の領域は、免疫原性である一方、ＲＢＤは、ＡＣＥ２結合のための相互作用表面を含有する。通常、Ｓ２の最上部に対して詰め込まれているが、ＲＢＤは、上方に向きを変えてＡＣＥ２に係合することができる。モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、「アップ」及び「ダウン」高次構造の一方又は両方を認識する。

【０００６】

Ｓタンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２とＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１との間で比較的保存される（７６％）が、ＲＢＤ及びＮＴＤは、Ｓ２ドメイン（９０％）よりも保存されない（それぞれ７４％及び５０％）。ＭＥＲＳ－ＣｏＶ及び季節性ヒトコロナウイルスによる保存は、かなり低い（１９～２１％）。全体的に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１とでも交差反応性の制限を示す。

【０００７】

Ｓは、細胞表面に発現したＡＣＥ２と、スパイクのＳ１断片内の受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）の先端にある２５アミノ酸のパッチであるＳ受容体結合モチーフ（ＡＣＥ－２フットプリントとしても知られている）との相互作用を介して標的細胞へのウイルス付着に関与する。付着後、Ｓの切断によってＳ１が放出され、これによりＳ２の大きい構造変化によって疎水性融合ループが露出して、ウイルスと宿主細胞膜の融合が実行され、ウイルスゲノムが宿主細胞の細胞質に放出されて、ウイルスの複製が開始される。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染個体から生成されるｍＡｂの大きいパネルの分析により、Ｓ１及びＳ２にわたるマルチエピトープに結合するｍＡｂが明らかとなっている。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の元の株に対して生成された大部分のｍＡｂは、高い親和性でＳに結合することができるが、中和活性をほとんど又は全く示さない。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のゲノムサーベーランスにより、構造タンパク質及び非構造タンパク質内で何千もの変異が特定されている。しかしながら、２０２０年の終わり頃、局所的に優占株に迅速になったウイルスバリアントが記載され、懸念されるバリアント（ＶｏＣ）の世界的な蔓延及びその命名に至った。

【０００８】

伝染性が高いアルファ（Ｂ．１．１．７）は、最初に英国で特定された。Ｂ．１．１．

７は、スパイク内において、ＡＣＥ２相互作用表面にＮ５０１Ｙを含む９アミノ酸変化を保有する。ベータ（Ｂ．１．３５１としても知られている５０１Ｙ．Ｖ２）は、南アフリカで最初に報告された。スパイクタンパク質内に１０及び１２アミノ酸変化をそれぞれ有するガンマ（Ｐ．１、５０１Ｙ．Ｖ２）は、ブラジルで最初に報告された。デルタが最初にインドから報告されて、現在全世界にわたって広がっており、いくつかの国でアウトブレイクを引き起こした。オミクロンＢＡ．１は、２０２１年１１月下旬に南アフリカで初めて報告され、世界中に広がり、多くの国で優勢なバリアントとなり、デルタからほぼ完全に取って代わった。

【０００９】

ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５及びＢＡ．４／５を含むオミクロンの一連の亜系統が出現し、先行する株を打ち負かし、地域的又は世界的に優勢になった。オミクロンＳタンパク質には、ＲＢＤ内の１５個の置換を含む３０超の変異が見られ、伝播性の増加（非特許文献２）及び中和抗体力価の広範囲にわたる大幅な低下（非特許文献３）につながっている。

【００１０】

オミクロンＢＡ．２は、ＢＡ．１とほぼ同時に報告された。ＢＡ．２によって引き起こされるオミクロン感染の割合は、いくつかの国で増加しており、デンマーク及びインドでは優勢な亜系統となっている。

【００１１】

ＲＢＤに追加のＲ３４６Ｋ変異を含有するＢＡ．１．１は、ある時点で世界のオミクロン配列の約４０％を占め、英国及び米国では約３５～６０％を占めていた（非特許文献４）が、直ちにＢＡ．２に破られた。ＢＡ．２は、ＲＢＤ内の６つを含む、Ｓの８つの固有の置換を含有し、ＢＡ．１に見られる１３個の変異を欠いており（非特許文献５）、２０２２年８月現在、世界中で優勢な株となっている。最近、ＢＡ．２．１２．１は、複数の国で同定され、北米で大規模な地域的流行を引き起こした（２０２２年５月２５日時点での配列の５８％）（非特許文献６）。

【００１２】

疾患の重症度が上昇するというエビデンスはないものの、ＢＡ．２は、ＢＡ．１に対してわずかに伝染上の優位性を有することが明らかになっている。２０２２年４月初旬、南アフリカのハウテン州から２つの新しいオミクロン系統が報告され、ＢＡ．４及びＢＡ．５と命名された。ＢＡ．４及びＢＡ．５（同一のＳ配列を有する）は、ハウテン州で優勢なオミクロン株となり、南アフリカで新たな感染の波を加速させた。

【００１３】

２０２２年６月以降、受容体結合親和性がより高く、抗体反応からのエスケープが著しく強化されたＢＡ．４／５（非特許文献７）は、南アフリカから世界中に急速に広がり、現在では新たな世界的優勢株となり、多くの地域でＢＡ．５が支配的となっている。これらのバリアント（特にＢＡ．５）は、現在、多くの国で配列決定された症例の大部分を占めている。

【００１４】

２０２２年５月初旬、ＢＡ．２．７５と命名された新しいオミクロン亜系統がインドで出現した。この株は、その後、英国、米国、オーストラリア、ドイツ及びカナダを含む多くの国に広がった。しかし、多くの国で配列決定が不完全であり、規模も大幅に縮小されているため、ＢＡ．２．７５の真の有病率を判断するのは、困難である。

【００１５】

これらのバリアントの全ては、Ｓ内に多重変異を含有し、ＲＢＤ、ＮＴＤ及び場合によりＳ１とＳ２との間のフーリン切断部位内に変化を含む。アルファ（Ｎ５０１Ｙ）、ベータ（Ｋ４１７Ｎ、Ｅ４８４Ｋ、Ｎ５０１Ｙ）、ガンマ（Ｋ４１７Ｔ、Ｅ４８４Ｋ、Ｎ５０１Ｙ）及びデルタ（Ｌ４５２Ｒ、Ｔ４７８Ｋ）に見出されるＲＢＤ変異は、ＡＣＥ２相互作用表面内又はその表面に密に隣接して位置し、そこで、ＲＢＤ変異は、ＡＣＥ２相互作用を調節し、中和抗体の結合を損なわせる潜在性を有する。ＡＣＥ２相互作用の親和性の

増大は、アルファ、ベータ、ガンマ及びデルタ（それぞれ７、１９、１９、２倍）について際立っており、ウイルス伝播性を高める役割を果たす可能性がある。オミクロンは、残基の３０個の置換、及び６個の欠失、及び３個の挿入を有するスパイク（Ｓ）遺伝子に集中した前例のない数の変異を含有する。オミクロンＢＡ．１（Ｇ３３９Ｄ、Ｓ３７１Ｌ、Ｓ３７３Ｐ、Ｓ３７５Ｆ、Ｋ４１７Ｎ、Ｎ４４０Ｋ、Ｇ４４６Ｓ、Ｓ４７７Ｎ、Ｔ４７８Ｋ、Ｅ４８４Ａ、Ｑ４９３Ｒ、Ｇ４９６Ｓ、Ｑ４９８Ｒ、Ｎ５０１Ｙ、Ｙ５０５ＨのＲＢＤ変異）は、固有の変異Ｓ３７１Ｌ、Ｇ４４６Ｓ及びＧ４９６Ｓを含有し、一部の単離株ではＲ３４６Ｋ（ＢＡ．１．１）を含有する一方、ＢＡ．２は、Ｓ３７１Ｆ、Ｔ３７６Ａ、Ｄ４０５Ｎ及びＲ４０８Ｓを含有する。ＢＡ．３は、ＢＡ．１及びＢＡ．２に関連する固有の変異を含有せず、Ｎ末端ではＢＡ．１に似ており、変異Ｇ４９６ＳからＣ末端でＢＡ．２に似たものに切り替わる、２つの融合であると思われる。

【００１６】

ＢＡ．２．７５は、ＢＡ．２と比較してＳタンパク質に複数の変異変化を含有し、これは、ＮＴＤ内の４つの置換（Ｗ１５２Ｒ、Ｆ１５７Ｌ、Ｉ２１０Ｖ、Ｇ２５７Ｓ）及びＲＢＤ内の４つの置換：Ｄ３３９Ｈ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及びＲ４９３Ｑを含む。

【００１７】

ＢＡ．２に関連する３つの新しいバリアント、すなわちＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．２．１３も複数の国で検出されている。これらは、ＢＡ．２スパイク受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）と比較して、それぞれＬ４５２Ｒ、Ｌ４５２Ｑ及びＬ４５２Ｍの単一の変異を含有する（図２９）。そのうち、ニューヨークで最初に同定されたＢＡ．２．１２．１は、米国で優勢となり、２０２２年５月２５日時点でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２分離株の約５８％を占めている。Ｌ４５２Ｒは、デルタ及びカッパバリアントに見られ、Ｌ４５２Ｑは、ラムダに見られるが、Ｌ４５２Ｍは、新規である。

【００１８】

残基４５２の側鎖の物理化学的特性を考慮すると、ＢＡ．２．１３は、比較的穏やかな変化になると予想され、ＬからＭにすると、側鎖のサイズが大きくなるが、疎水性が維持される。ＢＡ．２．１２．１のＬからＱは、一定の極性特性を導入するが、ＢＡ．２．１１は、最もラジカルであり、ＬからＲは、大きい塩基性アミノ酸を導入する。

【００１９】

同一のＳ配列を有するさらなるバリアントＢＡ．４及びＢＡ．５は、ＢＡ．２から進化したと考えられる。ＢＡ．４及びＢＡ．５の配列は、ＢＡ．２の配列と高度に関連しているが、追加の変異を含有する。特に、ＮＴＤの残基６９及び７０が欠失しており（Ａｌｐｈａ、ＢＡ．１、ＢＡ．３にも見出される）、ＲＢＤ内に２つの追加の置換：Ｌ４５２Ｒ（デルタにも見出される）及びＦ４８６Ｖを含有する。最後に、ＢＡ．４及びＢＡ．５は、ＢＡ．１及びＢＡ．２で見られるＱ４９３Ｒの変化を欠き、ビクトリア／武漢株と同様にＱ４９３に復帰する。ＲＢＤを見ると、ＢＡ．４及びＢＡ．５は、ＶｏＣアルファ（Ｎ５０１Ｙ）、ベータ（Ｋ４１７Ｎ、Ｅ４８４Ｋ、Ｎ５０１Ｙ）、ガンマ（Ｋ４１７Ｔ、Ｅ４８４Ｋ、Ｎ５０１Ｙ）、デルタ（Ｌ４５２、Ｔ４７８Ｋ）の前述の全ての位置で変異を構築しており、唯一の違いは、ＢＡ．４及びＢＡ．５ではベータ及びガンマで、Ｅ４８４ＫではなくＥ４８４Ａであることである。

【００２０】

２０２２年９月現在、ＢＡ．４．６と命名された、ＢＡ．４／５に関連する新しいバリアントが出現し、ＢＡ．５が優勢な米国で拡大している（２０２２年９月１０日現在での有病率は、８７．５％であり、２０２２年７月初旬の配列の２％未満から２０２２年８月中旬には６％超と３倍に増加した）。ＢＡ．４／５と比較すると、ＢＡ．４．６は、スパイクタンパク質（Ｓ）に２つのさらなる変異、ＲＢＤのＲ３４６Ｔ及びＣ末端ドメインのＮ６５８Ｓを含有する。ＢＡ．１．１のＲ３４６Ｋ変異は、ＢＡ．１と比較して血清中和を低下させ、いくつかのモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の活性を損なうため、Ｒ３４６Ｔ変異は、ＢＡ．４／５よりも抗体回避が強化されるという懸念が生じている（非特許文献５）。モノクローナル抗体を用いるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検出キットも開発されている。

例として、例えばＩｎｎｏｖａ（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｒａｐｉｄ　Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ　Ｔｅｓｔ）及びＱｕｉｄｅｌ（Ｓｏｆｉａ　２　ＳＡＲＳ　Ａｎｔｉｇｅｎ　ＦＩＡ）によるラテラルフロー試験が挙げられる。しかしながら、これらの試験は、非常に不正確であることが報告されている。

【００２１】

２０２３年１月現在、ＢＡ．２と比較して最大８つのさらなるＲＢＤアミノ酸置換を有する、ＢＱ．１及びＸＢＢなどのさらなるバリアントが出現している。

【００２２】

感染症例から単離されたモノクローナル抗体（ｍＡｂ）のパネルの構造機能マッピングにより、Ｓの抗原性及び中和のメカニズムについてかなりの理解が得られた。強力な中和抗体の大部分は、ＡＣＥ２のフットプリント又はその近傍に結合し、ＡＣＥ２の相互作用をブロックすることで機能し、それにより細胞付着及び感染を防ぐ。強力なｍＡｂの相互作用の第２の部位は、Ｓ３０９に例示される位置Ｎ３４３のＮ結合型グリカンの近傍にあり、これらの抗体は、ＡＣＥ２の相互作用をブロックしないが、Ｓ三量体を不安定化させる役割を果たし得る。第３の強力なｍＡｂのグループは、Ｓ１のＮ末端ドメインに結合するが、その作用機序は、現在のところ不明である。潜在的な対象である別のＲＢＤエピトープは、ＡＣＥ２フットプリントの外側にあり、ここで結合するｍＡｂは、強力な中和剤ではないが、それでもインビボで効果的に保護することができる（非特許文献８；非特許文献９；非特許文献１０；非特許文献１１）。

【００２３】

ＢＡ．５に続いて、オミクロンの進化でいくつかの新しい傾向：ｉ）「第２世代」ＢＡ．２バリアント（ＢＡ．５の派生型を含む）の出現　－　系統分岐が長く、複数の抗原変異を有し、遺伝的中間体が欠如したバリアント、例えばＢＡ．２．７５、ＢＪ．１、ＢＳ．１、ＢＡ．２．１０．４及びＢＡ．２．３．２０（非特許文献１２）、並びにｉｉ）ＢＡ．５（非特許文献７）及びこれらの第２世代ＢＡ．２系統、特にＢＱ．１及びＢＡ．２．７５（ｈｔｔｐｓ：／／ｎｅｘｔｓｔｒａｉｎ．ｏｒｇ／ｎｅｘｔｃｌａｄｅ／ｓａｒｓ－ｃｏｖ－２／２１Ｌ）の両方で見られる加速抗原ドリフトが観察された。最終的に、これらの第２世代のバリアント２つ（ＢＪ．１及びＢＭ．１．１．１）間の組換えにより、ＸＢＢが生成された。これらのバリアントの多くは、公知抗原ＲＢＤ残基で大幅な収束進化を示し、変異は、中和抗体の結合を脅かし得る領域にあり、これによりワクチン又は以前のオミクロン感染を含む以前のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染によって得られる感染からの保護からのさらなるエスケープが生じる。

【００２４】

現在、ＢＡ．２とＢＡ．５との両方の分岐内からいくつかの系統が急速に成長している。最も顕著なのは、特に３４６、４４４、４４６、４５２、４６０、４８６、４９０及び４９４などの抗原ＲＢＤ位置における収束進化の程度が大きいことである。これらの系統は、ＢＡ．４／５分岐（自然にＬ４５２Ｒ、Ｆ４８６Ｖ及び復帰Ｒ４９３Ｑを含む）、例えばＢＡ．４．６及びＢＦ．７（Ｒ３４６Ｔ）、ＢＡ．４．７（Ｒ３４６Ｓ）、ＢＱ．１（Ｋ４４４Ｔ、Ｎ４６０Ｋ）及びＢＱ．１．１（Ｒ３４６Ｔ、Ｋ４４４Ｔ、Ｎ４６０Ｋ）；並びにＢＡ．２．７５分岐（自然にＧ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及び復帰Ｒ４９３Ｑを含む）、ＢＡ．２．７５．２（Ｒ３４６Ｔ及びＦ４８６Ｖ）、ＢＮ．１（Ｒ３４６Ｔ、Ｋ３５６Ｔ、Ｆ４９０Ｓ）からの例を含む。いくつかの他の第２世代のＢＡ．２バリアント株の例、例えばＢＪ．１（別名ＢＡ．２．１０．１．１；Ｒ３４６Ｔ、Ｌ３６８Ｉ、Ｖ４４５Ｐ、Ｇ４４６Ｓ、Ｖ４８３Ａ及びＦ４９０Ｖ）、ＢＡ．２．１０．４（Ｇ４４６Ｓ、Ｆ４８６Ｐ、Ｓ４９４Ｐ及びＲ４９３Ｑ復帰）、ＢＳ．１（ＢＡ．２．３．２．１；Ｒ３４６Ｔ、Ｌ４５２Ｒ、Ｎ４６０Ｋ、Ｇ４７６Ｓ）、ＢＡ．２．３．２０（Ｋ４４４Ｒ、Ｎ４５０Ｄ、Ｌ４５２Ｍ、Ｎ４６０Ｋ、Ｅ４８４Ｒ及びＱ４９３Ｒ復帰）及び最後にＢＡ．２．７５ｘＢＪ．１組換え体、ＸＢＢ（ＢＡ．２に対してＲ３４６Ｔ、Ｌ３６８Ｉ、Ｖ４４５Ｐ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、Ｆ４９０Ｓを含有する）も存在する。

【００２５】

これらの第２世代のＢＡ．２バリアントは、世界的に優勢になっており、２０２２年１２月２７日現在、ＢＱ．１のみで感染の５０％を占め（ｈｔｔｐｓ：／／ｃｏｖ－ｓｐｅｃｔｒｕｍ．ｏｒｇ／ｅｘｐｌｏｒｅ／Ｗｏｒｌｄ／ＡｌｌＳａｍｐｌｅｓ／Ｐａｓｔ６Ｍ）、ＸＢＢ．１．５（ＸＢＢ．１＋Ｆ４８６Ｐ）は、北米で急速に拡大している。

【００２６】

ＲＢＤの外側では、収束進化の程度は低いが、それでも存在する。多くの第２世代のＢＡ．２バリアント系統は、ＮＴＤに欠失又は変異を含有し、多くの場合、ＶｏＣで見られるものと類似しており、例えばＢＪ．１及びＢＡ．２．１０．４のΔ約１４４（以前にはアルファ及びＢＡ．１で見られた）、ＢＪ．１、ＢＡ．２．７５及びＢＡ．２．１０．４のＮＳＰ１２　Ｇ６７１Ｓ（以前にはデルタで見られた）などである。

【００２７】

現在認可されているＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ワクチンの全ては、Ｓに対する抗体（及びＴ細胞）応答を誘導し、起源の武漢株に見出されるＳ配列を含有するように設計されている。したがって、ＶｏＣ内のＳ変異が免疫回避を引き起こして、ワクチン不全又は以前に感染した個体における反復感染に対する感受性の原因となり得るかに関して特定の懸念が存在する。

【００２８】

オミクロンＳの広範な変異負荷により、上記の強力な抗体の３つの結合部位、ＡＣＥ－２フットプリント、Ｎ３４３グリカンの周囲及びＮＴＤに結合するｍＡｂの大部分の活性が阻害される。これにより、自然感染又はワクチン接種からの血清の中和能力が著しく低下するか又は完全に失われ、これは、オミクロンの伝播性が高まり、爆発的に広がる一因となっている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００２９】

【非特許文献１】Ｂａｕｍ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０，Ｓｃｉｅｎｃｅ　３６９，１０１４－１０１８

【非特許文献２】Ｓｕｚｕｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２“Ａｔｔｅｎｕａｔｅｄ　ｆｕｓｏｇｅｎｉｃｉｔｙ　ａｎｄ　ｐａｔｈｏｇｅｎｉｃｉｔｙ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ　ｖａｒｉａｎｔ．”Ｎａｔｕｒｅ　６０３，７００－７０５

【非特許文献３】Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２“ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｂ．１．１．５２９　ｌｅａｄｓ　ｔｏ　ｗｉｄｅｓｐｒｅａｄ　ｅｓｃａｐｅ　ｆｒｏｍ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ　ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ．”Ｃｅｌｌ　１８５，４６７－４８４　ｅ４１５

【非特許文献４】Ｉｋｅｔａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２“Ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｅｖａｓｉｏｎ　ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ　ｓｕｂｌｉｎｅａｇｅｓ．”Ｎａｔｕｒｅ　６０４，５５３－５５６

【非特許文献５】Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２

【非特許文献６】Ｄｅｌ　Ｒｉｏ　ａｎｄ　Ｍａｌａｎｉ，２０２２，“ＣＯＶＩＤ－１９　ｉｎ　２０２２－Ｔｈｅ　Ｂｅｇｉｎｎｉｎｇ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｅｎｄ　ｏｒ　ｔｈｅ　Ｅｎｄ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｂｅｇｉｎｎｉｎｇ？”ＪＡＭＡ　３２７，２３８９－２３９０

【非特許文献７】Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２“Ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｅｓｃａｐｅ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｏｍｉｃｒｏｎ　ＢＡ．４　ａｎｄ　ＢＡ．５　ｆｒｏｍ　ｖａｃｃｉｎｅ　ａｎｄ　ＢＡ．１　ｓｅｒｕｍ．”Ｃｅｌｌ　１８５，２４２２－２４３３　ｅ２４１３

【非特許文献８】Ｈｕｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０

【非特許文献９】Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１

【非特許文献１０】Ｙｕａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０

【非特許文献１１】Ｚｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０

【非特許文献１２】ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｓｔｒａｔｅｎ　ｅｔ　ａｌ．２０２２．Ｉｍｍｕ

ｎｉｔｙ　５５，１７２５－１７３１
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００３０】
本発明の目的は、ＣＯＶＩＤ－１９、とりわけオミクロンの懸念されるバリアント（ＶｏＣ）並びにＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質内のＡＣＥ－２フットプリント、ＲＢＤ及び／又はＮＴＤにさらなる変異を有する、依然として特定されていないバリアントを含む、コロナウイルス感染症並びにコロナウイルス感染症と関連する疾患及び／又は合併症を予防、処置及び／又は診断するのに有用なさらなる改善された抗体を特定することである。
【課題を解決するための手段】
【００３１】
本発明者らは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質を認識する２８個のヒトモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を特定した（表３を参照されたい）。これらの抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して強力な中和活性を示した。表３の抗体の一部は、ｈＣｏＶ－１９／武漢／ＷＩＶ０４／２０１９株並びに様々な系統のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株、例えばビクトリア（武漢＋Ｓ２４７Ｒ）、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロン（オミクロンＢＡ．２．１１、オミクロンＢＡ．２．１２．１、オミクロンＢＡ．２．１３、オミクロンオミクロンＢＡ．２．３．２０、オミクロンＢＡ．２．１０．４、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．２．７５、ＢＡ．２．７５．２、オミクロンＢＡ．３、オミクロンＢＡ．４．６、オミクロンＢＡ．４／５、オミクロンＢＪ．１、オミクロンＢＳ．１、オミクロンＢＮ．１、オミクロンＸＢＢ及び／又はオミクロンＸＢＢ．１を含む）株に対して広範囲に有効な強力な中和効果を示した。
【００３２】
表３のｍＡｂの多くは、パブリックＶ遺伝子（大部分の集団によって共有されるＶ遺伝子）を用いた。本発明者らは、以前に、同じ公開Ｖ遺伝子に由来する、表１、２及び３内の抗体の軽鎖と重鎖とを入れ替えることにより、さらなる抗体を生成することが可能であることを示した。同じパブリックＶ遺伝子に由来する抗体は、特に有用な混合鎖抗体を提供した。
【００３３】
特に、本発明者らは、抗体Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロンの交差中和に特に効果的であることを見出した。
【００３４】
したがって、本発明は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体であって、表３内の２８個の抗体のいずれか１つの少なくとも３つのＣＤＲを含む抗体を提供する。
【００３５】
本発明は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体であって、抗体Ｏｍｉ１２又は表３内の２７個の抗体のいずれか１つの少なくとも３つのＣＤＲを含む抗体を提供する。
【００３６】
本発明は、本発明に従う２つ以上の抗体を含む抗体の組合せも提供する。
【００３７】
本発明は、（ａ）本発明の抗体と；（ｂ）表１又は表２内の抗体の少なくとも３つのＣＤＲを含む抗体とを含む抗体の組合せも提供する。例えば、抗体は、（ｉ）表１若しくは表２内の抗体の少なくとも４つ、５つ若しくは６つ全てのＣＤＲ；（ｉｉ）表１若しくは表２内の抗体の重鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる重鎖可変ドメイン；（ｉｉｉ）表１若しくは表２内

の抗体の軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる軽鎖可変ドメイン；並びに／又は（ｉｖ）表１若しくは表２内の抗体の重鎖可変ドメイン及び軽鎖ドメインに対してそれぞれ少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか若しくはそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００３８】

本発明は、本発明の抗体をコードする１つ以上のポリヌクレオチド、前記ポリヌクレオチドを含む１つ以上のベクター又は前記ベクターを含む宿主細胞も提供する。

【００３９】

本発明は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体を生成する方法であって、本発明の宿主細胞を培養することと、前記培養から抗体を単離することとを含む方法も提供する。

【００４０】

本発明は、（ａ）本発明の抗体又は抗体の組合せと、（ｂ）少なくとも１つの薬学的に許容される希釈剤又は担体とを含む医薬組成物も提供する。

【００４１】

本発明は、治療によってヒト又は動物の身体を処置する方法に使用するための、本発明の抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物も提供する。

【００４２】

本発明は、コロナウイルス感染又はコロナウイルス感染と関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防する方法に使用するための、本発明の抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物も提供する。

【００４３】

本発明は、対象においてコロナウイルス感染症又はコロナウイルス感染症と関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防する方法であって、治療有効量の、本発明の抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法も提供する。

【００４４】

本発明は、試料におけるコロナウイルス又はそのタンパク質断片の存在を特定する方法であって、（ｉ）試料を本発明の抗体又は抗体の組み合わせと接触させることと、（ｉｉ）抗体－抗原複合体の存在又は不在を検出することとを含み、抗体－抗原複合体の存在は、試料におけるコロナウイルス又はその断片の存在を示す、方法も提供する。

【００４５】

本発明は、対象においてコロナウイルス感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防する方法であって、本発明の方法に従ってコロナウイルスの存在を特定することと、対象を、本発明に従う抗体又は組合せ、抗ウイルス剤又は抗炎症剤で処置することとを含む方法も提供する。

【００４６】

本発明は、コロナウイルス感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症を予防、処置及び／又は診断するための、本発明の抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物の使用も提供する。

【００４７】

本発明は、コロナウイルス感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症を処置又は予防するための薬剤の製造のための、本発明の抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物の使用も提供する。

【図面の簡単な説明】

【００４８】

【図１】オミクロンのＢＡ．２亜系統及びオミクロンｍＡｂパネルの生成。図１は、表１３及び１４に開示される最初の２２個のオミクロン抗体（すなわちＯｍｉ０２～Ｏｍｉ３５）にのみ関する。（Ａ）オミクロンｍＡｂの生産のためのドナーからのビクトリア及びオミクロンＢＡ．１に対するＦＲＮＴ５０力価が示される。（Ｂ）完全長オミクロンＳを

使用したＢ細胞の分類を示すＦＡＣＳプロット。（Ｃ）パンデミック初期ｍＡｂと比較した、オミクロンｍＡｂで見出されたＲＢＤ及びＮＴＤ結合抗体の割合。（Ｄ）重鎖及び軽鎖可変遺伝子の使用。（Ｅ）パンデミック初期セットと比較した、強力なオミクロンｍＡｂ（ＦＲＮＴ５０＜１００ｎｇ／ｍｌ）で見出された絵体細胞変異。

【図２】オミクロンｍＡｂを使用した中和曲線。（Ａ）ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロンＢＡ．１ウイルス。（Ｂ）オミクロンｍＡｂによるビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３偽ウイルスの中和。（Ｃ）商業利用のために開発されている抗体によるビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３偽ウイルスの中和。

【図３】ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３偽ウイルスの中和。（Ａ）ＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）、（Ｂ）ＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝２０）の２回目及び３回目の投与から２８日後のビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３偽ウイルスの中和。（Ｃ）症状発症後１４日未満２１日以上で得られた血清を使用したビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロンウイルスによる生ウイルス中和アッセイ、（Ｄ）初期及び後期血清によるビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３偽ウイルスの中和。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定（Ａ及びＢ）及びマンホイットニー検定（Ｃ及びＤ）を分析に用いて両側Ｐ値を算出した。

【図４】偽ウイルス中和曲線。パンデミック初期ｍＡｂ（Ｂ）ベータｍＡｂでのＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３の偽ウイルス中和曲線。

【図５】図３（Ａ）生ウイルス、（Ｂ）偽ウイルスに関する、示されるウイルスの中和力価。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定を分析に用いて両側Ｐ値を算出した。（Ｃ）ビクトリア及びイオタ（Ｓ４７７Ｎ）に対する選択されたＶＨ１－５８ｍＡｂ及び対照ＶＨ３－５３ｍＡｂ２２２の偽ウイルス中和曲線。

【図６】Ｏｍｉ－１２Ｆａｂを有するＢＡ．１　ＲＢＤの構造。（Ａ）結晶非対称単位におけるＯｍｉ－１２及びベータ－５４　Ｆａｂ及びＢＡ．１の２つの三元複合体（ＢＡ．１　ＲＢＤ、Ｏｍｉ－１２及びベータ－５４の高解像度構造を低解像度の三元複合体密度に適合させて生成）が、ＲＢＤを重ね合わせることで比較される。一方の複合体のＦａｂは、明るい色（概略図ではＨＣが赤、ＬＣが青）であり、もう一方の複合体のＦａｂは、淡い色である。（Ｂ）Ｏｍｉ－１２の結合モード。（Ｃ）パンデミック初期ＲＢＤ（淡い青）と複合したＦａｂ２５３及びベータＲＢＤ（淡いシアン）と複合したベータ－４７を有するＯｍｉ－１２の結合の違いの拡大図。（Ｄ）体細胞変異Ｖ５３Ｐは、Ｈ３ループの再フォールディングに寄与し、Ｑ４９３ＲがＯｍｉ－１２に収容され得るようになる。

【図７】ワクチン及びＢＡ．１免疫血清によるＢＡ．４／５の偽ウイルス中和アッセイ。ワクチン（Ａ）ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＡＺＤ　ＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）の３回目の投与から２８日後、（Ｂ）Ｐｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝２０）の３回目の接種から４週間後にワクチン接種者から得られた血清を用いた、示されたウイルスのＩＣ５０値。ブレイクスルーＢＡ．１感染ボランティアから、（Ｃ）初期、症状発現から≦１４日（ｎ＝１２）（中央値１３日）、（Ｄ）後期、症状発現から≧２１日（中央値３８日）ｎ＝１６で採取した血清。比較は、ビクトリア（パンデミック初期株）、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３に対する中和力価で行われた。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定を分析に用いて両側Ｐ値を算出した。

【図８】オミクロン及び市販のモノクローナル抗体に対する偽ウイルス中和アッセイ。ＢＡ．１に感染したワクチン接種者から採取した試料から作製された２８個のモノクローナル抗体のパネルの中和曲線。ＢＡ．１の滴定曲線がＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３と比較される。Ｌ４５２Ｒ及びＦ４８６Ｌの影響を受けると推定されるｍＡｂが示される。

【図９】ＢＡ．４／５と比較したオミクロン亜系統。（Ａ）ＮＴＤ及びＲＢＤ境界を示し

た、オミクロンＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３及びＢＡ．４／５のＳタンパク質変異の比較。（Ｂ）ＲＢＤ変異の位置（灰色表面、ＡＣＥ２フットプリントは濃緑色）。全てのオミクロン系統に共通する変異は、白で示され（ＢＡ．４／５で復帰したＱ４９３Ｒは、×で示される）、ＢＡ．１及びＢＡ．１．１に共通する変異は、シアンで、ＢＡ．１．１に固有の変異は、青で、ＢＡ．２に固有の変異は、マゼンタで示される。残基３７１（黄色）は、全てのオミクロンウイルスで変異しているが、ＢＡ．１及びＢＡ．２間で異なる。Ｎ３４３グリカンは、表面が透明な棒として示される

【図１０】ＢＡ．２又はＢＡ．４／５　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析。（Ａ）ＢＡ．４／５　ＲＢＤの結合は、ＢＡ．２の結合と比較して大幅に減少しており、ＩｇＧ　Ｏｍｉ－３１を含有する試料フローセルに２００ｎＭ　ＲＢＤを１回注入することによって示される結合を正確に測定することはできなかった。（Ｂ～Ｃ；Ｅ～Ｉ）ＢＡ．２又はＢＡ．４／５　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用を示すセンサーグラム（赤：元の結合曲線、黒：適合曲線）。動力学データも示される。（Ｄ）１：１結合平衡分析を用いたＢＡ．４／５　ＲＢＤとＯｍｉ－１２との親和性の測定。

【図１１】ｍＡｂとＢＡ．４／５変異部位との間の相互作用。（Ａ）ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－３１（ＰＤＢ　７ＺＦＢ）、（Ｂ）ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－３２（ＰＤＢ　７ＺＦＥ）、（Ｃ）ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－２５（ＰＤＢ　７ＺＦＤ）、（Ｄ）ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－４２（ＰＤＢ　７ＺＲ７）、（Ｅ）武漢－ＲＢＤ／ＡＺＤ８８９５（ＰＤＢ７Ｌ７Ｄ）、及び（Ｆ）ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－３（ＰＤＢ　７ＺＦ３）複合体の全体構造（左パネル）及びＢＡ．４／５変異部位との相互作用（≦４Å）（右パネル）。左のパネルでは、ＲＢＤが表面表現として示され、ＢＡ．４／５変異部位は、マゼンタで強調表示され、ＢＡ．４／５の４５２及び４８６の追加の２つの変異部位は、シアンで強調表示され、ＦａｂＬＣは、青、ＨＣは、赤のリボンで示される。右側のパネルでは、ＲＢＤ、Ｆａｂ　ＨＣ及びＬＣの側鎖がそれぞれ灰色、赤、青の棒で描かれている。（Ｂ）では、Ｌ４５２Ｒ（緑の棒）は、ＣＤＲ－Ｈ３のＤ９９への塩橋が形成され得ることを示すためにモデル化されている（黄色の破線）。（Ｄ）Ｆａｂが２つのＢＡ．４／５変異部位のいずれにも接触していないことを示す、ベータ－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－４２複合体。

【図１２】ＡＣＥ２　ＲＢＤ親和性。（Ａ）～（Ｄ）ＢＡ．４／５　ＲＢＤ（Ａ）のＡＣＥ２結合を、祖先（武漢）（Ｂ）、ＢＡ．１（Ｃ）及びＢＡ．２ＲＢＤ（Ｄ）への結合と比較したＳＰＲセンサーグラム。武漢、ＢＡ．１及びＢＡ．２のデータは、以前に（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）で報告されている。（Ｅ）～（Ｇ）静電表面、（Ｅ）左から右に、それぞれパンデミック初期、デルタ、ＢＡ．１　ＲＢＤ、（Ｆ）ＢＡ．２　ＲＢＤ／ＡＣＥ２複合体（ＰＤＢ７ＺＦ７）のＢＡ．２　ＲＢＤ及びＡＣＥ２の開いた図、及び（Ｇ）ＢＡ．４／５ＲＢＤ（ＢＡ．２　ＲＢＤの構造に基づいてモデル化）。ＡＣＥ２及びＲＢＤの菱形は、相互作用領域を示す。

【図１３】抗原マッピング。（Ａ）（Ｂ）の抗原マップを計算するために使用された中和データ及びモデル（ｌｏｇ力価値）。列は、接種を受けたボランティア又は感染患者から採取された血清を表す。行は、チャレンジ株：順にビクトリア、アルファ、デルタ、ベータ、ガンマ、ＢＡ．１、ＢＡ１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３、ＢＡ．４／５である。値は、参照値からの偏差に応じて色分けされ、参照値は、最高値を与える行からの中和力価の平均として血清型に基づいて計算される。（Ｂ）偽ウイルス中和データから計算された、以前のＶｏＣ並びにＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．１及びＢＡ．２の位置に関連してＢＡ．４／５を示す抗原マップの直交図。２つの位置間の距離は、対応する株の１つが、他による感染によって得られた血清でチャレンジされた場合の中和力価の低下に比例する。図６。ＡＣＥ２／ＲＢＤ親和性及び抗原マッピング

【図１４】ＶＨ１－５８ｍＡｂの中和曲線。ビクトリア及びオミクロン系統構築物のパネルに対するパンデミック初期ｍＡｂ２５３（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ａ）及びベータ－４７（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ｂ）の偽ウイルス中

和曲線。
【図１５】ＢＡ．２又はＢＡ．４／５　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析。（Ａ～Ｆ）ＢＡ．２又はＢＡ．４／５　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用を示すセンサーグラム（赤：元の結合曲線、黒：適合曲線）。動力学データも示される。（Ｇ～Ｋ）ＢＡ．４／５　ＲＢＤの結合は、ＢＡ．２の結合と比較して大幅に減少しており、示されるｍＡｂを含有する試料フローセルに２００ｎＭ　ＲＢＤを１回注入することによって示される結合を正確に測定することはできなかった。
【図１６】他のオミクロン亜系統と比較したＢＡ．２．７５の配列変化。（Ａ）ＢＡ．２．７５とオミクロン亜系統オミクロンＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３及びＢＡ．４／５との配列アラインメント。ＮＴＤ及びＲＢＤの境界がマークされている。（Ｂ）ＢＡ．２　ＲＢＤと比較したＢＡ．２．７５　ＲＢＤの変異残基の表面表現。ＢＡ．２　ＲＢＤ変異の位置（灰色表面、ＡＣＥ２フットプリントは濃緑色）が示され、ＢＡ．２．７５で変異した残基は、オレンジで且つラベル付けされて示される。
【図１７】ワクチン及びＢＡ．１及びＢＡ．２免疫血清によるＢＡ．２．７５の偽ウイルス中和アッセイ。ワクチン（Ａ）Ｐｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝２２）の３回目の投与から２８日後にワクチン接種者から得られた血清を用いた、示されたウイルスのＩＣ５０値。（Ｂ）ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＡＺＤ　ＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）。（Ｃ、Ｄ）ワクチンブレイクスルーＢＡ．１（ｎ＝１６）又はＢＡ．２（ｎ＝２３）感染に罹患したボランティアからの血清。（ＥＣ）Ｐｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２血清を使用してＢＡ．２偽ウイルスに挿入された単一のＲＢＤ点変異のＩＣ５０値（ｎ＝２２）。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定を分析に用いて両側Ｐ値を算出した。
【図１８】ＡＣＥ２／ＲＢＤ親和性。ＢＡ．２（Ｃ）、ＢＡ．４／５（Ｄ）、アルファ（Ｅ）及びＢＡ．２＋Ｒ４９３Ｑ（Ｆ）のＲＢＤへの結合と比較した、ＡＣＥ２－Ｆｃ（Ａ）又はリガンドとしてビオチン化ＡＣＥ２（Ｂ）を使用したＢＡ．２．７５　ＲＢＤのＡＣＥ２結合を示すＳＰＲセンサーグラム。ＢＡ．２、ＢＡ．４／５及びアルファのデータは、それぞれＮｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２、Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２及びＤｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２で以前に報告されている。
【図１９】モノクローナル抗体に対する偽ウイルス中和アッセイ。（Ａ）ＢＡ．１に感染したワクチン接種者から採取した試料から作製された２８個のｍＡｂのパネルの中和曲線。ＢＡ．２．７５の滴定曲線がビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．４／５と比較される。ＩＣ５０力価を表２２に示す。（Ｂ）ヒトのために開発されたｍＡｂによる偽ウイルス中和アッセイ。ＩＣ５０力価を表２３に示す。ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．２並びにＢＡ．４／５のデータが比較のために使用され、Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２から取得された。
【図２０】ＢＡ．２．７５　ＲＢＤ／ＡＣＥ２複合体の構造。（Ａ）ＢＡ．２．７５　ＲＢＤ／ＡＣＥ２複合体の全体構造。ＡＣＥ２は、緑のリボンで示され、ＲＢＤは、表面で示され、ＢＡ．２に共通する変異は、マゼンタで強調表示され、異なる変異は、オレンジで強調表示される。（Ｂ）ＢＡ．２及びＡＣＥ２（いずれもサーモンカラー）の界面と比較した、ＢＡ．２．７５　ＲＢＤ（灰色）及びＡＣＥ２（緑）の界面。拡大図は、Ｑ４９６Ｒ及びＱ４９３（ＢＡ．２のＲ４９３）とＡＣＥ２との相互作用を示す。
【図２１】ｍＡｂとＢＡ．７５変異部位との間の相互作用。（Ａ）ＲＢＤを重ね合わせることによる、オミクロンＢＡ．１　ＲＢＤと複合したＯｍｉ－３（ＰＤＢ、７ＺＦ３）と、Ｏｍｉ－１８（ＰＤＢ、７ＺＦＣ）との結合モードの正面図及び背面図。ＲＢＤは、灰色の表面表現として示され、ＢＡ．２及びＢＡ．２．７５の両方に共通する変異は、マゼンタで示され、２つの間で異なる４つの変異は、シアンで示される。ＶＨ及びＶＬは、リボンとして示され、それぞれＯｍｉ－３は、赤及び青で、Ｏｍｉ－１８は、水色及びサーモンカラーで示される。（Ｂ）ＲＢＤのＮ４６０とＦａｂのＣＤＲ－Ｈ２との相互作用。

（Ｃ）ＲＢＤのＲ４９３とＦａｂのＣＤＲ－Ｈ３との間の接触。（Ｂ）及び（Ｃ）では、Ｏｍｉ－３に関連するＲＢＤは、灰色で、Ｏｍｉ－１８は、シアンで示され、Ｆａｂの色は、（Ａ）と同じである。（Ｄ）ＡＺＤ１０６１は、祖先ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（ＰＤＢ、７Ｌ７Ｅ）と結合し、（Ｅ）ＲＢＤのＧ４４６及びＦａｂのＣＤＲ－Ｌ２が接触している。（Ｅ）ＡＺＤ８８９５は、祖先ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクＲＢＤ（ＰＤＢ、７Ｌ７Ｅ）と結合し、（Ｆ）ＲＢＤのＱ４９３及びＦａｂのＣＤＲ－Ｈ２が接触している。（Ｄ）～（Ｆ）では、ＲＢＤは、（Ａ）と同様に描かれ、色分けされており、ＨＣは、赤で、ＬＣは、青で示される。

【図２２】抗原マッピング。（Ａ）偽ウイルス中和データから計算された、以前のＶｏＣ並びにＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．１及びＢＡ．２の位置に関連してＢＡ．２．７５を示す抗原マップの直交図。２つの位置間の距離は、対応する株の１つが、他による感染によって得られた血清でチャレンジされた場合の中和力価の低下に比例する。図は、三次元分布の投影であるため、スケールは、提供されていないが、（ｉ）ＢＡ．１からＢＡ．２（２．９３倍減少）と、（ｉｉ）ＢＡ．２からＢＡ．４／５（３．０３倍減少）とを比較することで変動を較正することができる。（Ｂ）（Ａ）と同様であるが、オミクロン亜系統及びパンデミック初期ウイルスのみを含めて、このサブセットをより正確に３次元に投影できるようにする。全ての血清に対するこれらのウイルスの反応が計算に含まれていることに留意されたい。

【図２３】モノクローナル抗体に対する偽ウイルス中和アッセイ。（Ａ）ＢＡ．１に感染したワクチン接種者から採取した試料から作製された２８個のモノクローナル抗体のパネルの中和曲線。ＢＡ．２骨格におけるＢＡ．２．７５の単一変異の滴定曲線がＢＡ．２及びＢＡ．２．７５と比較される。ＩＣ５０力価を表２４に示す。

【図２４】ＢＡ．２又はＢＡ．２．７５　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析。（Ａ）ビオチン化ＢＡ．２又はＢＡ．２．７５　ＲＢＤを含有する試料フローセルに１μＭ　Ｏｍｉ－２９Ｆａｂを１回注入することによって示される、Ｏｍｉ－２９（ＩＧＨＶ３－５３）のＢＡ．２．７５　ＲＢＤへの結合は、ＢＡ．２のものに比べて大幅に減少している。（Ｂ）ＩｇＧ型のＯｍｉ－３６を含有する試料フローセルに０．２μＭ　ＢＡ．２又はＢＡ．２．７５　ＲＢＤを１回注入することによって示される、Ｏｍｉ－３６（ＩＧＨＶ３－６６）のＢＡ．２．７５　ＲＢＤへの結合は、ＢＡ．２のものに比べて大幅に減少している。（Ｃ～Ｈ）ＢＡ．２又はＢＡ．４／５　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用を示すセンサーグラム（赤／色付き：元の結合曲線、黒：適合曲線）。動力学データも示される。

【図２５】過去のバリアントによる感染から採取した回復期血清のパネルによるＢＡ．２．７５の中和。ＢＡ．２．７５及び示された偽ウイルスに対する示された血清の中和力価。ＢＡ．２．７５以外のデータは、Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２から取得された。

【図２６】ＢＡ．２．７５　ＲＢＤの部位特異的ＰＣＲ変異誘発のためのプライマー。ＢＡ．２スパイク構築物をテンプレートとして使用して、部位特異的ＰＣＲ変異誘発を実行した。Ｄ３３９Ｈ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及びＲ４９３Ｑ変異は、示されるプライマーを使用して導入された。

【図２７】偽ウイルス中和アッセイ、表面プラズモン共鳴及び構造解析による、ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．２．１３の特性評価。（ａ）、（ｂ）ワクチン（ａ）ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）、（ｂ）Ｐｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝１８）の３回目の接種から４週間後に得られた血清を使用した、示されたウイルスのＩＣ５０値。（ｃ）ブレイクスルーＢＡ．１感染症に罹患した、ワクチン接種を受けたボランティアからの血清の中和力価を測定した。比較は、Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０２２）で以前に報告されたビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．４／５に対する中和力価で行われた。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定を分析に用いて両側ｐ値を算出した。（ｄ～ｇ）ＢＡ．２　ＲＢＤ（ｈ）への結合と比較した、ＢＡ．２．１１（ｅ

）、ＢＡ．２．１２．１（ｆ）、ＢＡ．２．１３（ｇ）のＲＢＤのＡＣＥ２結合を示すＳＰＲセンサーグラム（赤：実験的結合曲線、黒：適合曲線）。動力学データも示される。ＢＡ．２ＲＢＤのデータは、Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．（２０２２）によって報告されている。（ｈ～ｍ）ＢＡ．２．１２．１ＲＢＤ／ベーター２７／ＮｂＣ１複合体の結晶構造。（ｈ）全体構造は、ＲＢＤ（灰色）、ベーター２７ＨＣ（赤）及びＬＣ（青）並びにＮｂＣ１（黄色）で、Ｃαトレースとして示される。残基Ｌ４５２Ｑ、Ｆ４８６、Ｑ４９３Ｒ（ＢＡ．２ではＬ、Ｆ及びＲ、ＢＡ．４／５ではＲ、Ｖ及びＱ）のＣαは、球として示される。（ｉ）ＲＢＤを重ね合わせることによる、ＢＡ．２．１２．１ＲＢＤ／ベーター２７／ＮｂＣ１（ＲＢＤは表面表現、ＨＣは赤、ＬＣは青）、ＢＡ．４／５　ＲＢＤ／ベーター２７／ＮｂＣ１（シアン、ＰＤＢ　７ＺＸＵ）及びベータＲＢＤ／ベーター２７（緑、ＰＤＢ　７ＰＳ１）複合体におけるベーター２７結合モードの比較。ＲＢＤの柔軟なＮ及びＣ末端領域とは別に、ＲＢＤのＦａｂ　ＨＣ、α２ヘリックス、３７１－３７５ループ及びＧ４４６ループのＮ末端とＣＤＲ－Ｈ１に大きい違いが生じる。ＣＤＲ－Ｌ３は、ＢＡ．４／５　ＲＢＤ複合体では二重構造を有し、他の２つの複合体では単一の構造を有する（ｉ）。ＲＢＤの残基４８６に接触するＨＣＮ末端及びＣＤＲ－Ｈ１は、ベータ及びＢＡ．４／５　ＲＢＤ複合体の両方のものと異なり、後者は、Ｆ４８６Ｖ変異を含有する。この違いは、（ｊ）で灰色の結合として示される対称性に関連したＣ１ナノボディからの接触によって生じたものと考えられる。（ｋ）ＢＡ．４／５　ＲＢＤのＧ４４６ループの構造的差異も結晶接触によって誘導される。（ｌ）ＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．４／５　ＲＢＤのＳ３７１Ｆ、Ｓ３７３Ｐ及びＳ３７５Ｆ変異を有する３７１－３７５ループは、ＮｂＣ１のＣＤＲ－Ｈ３との相互作用によって安定化される。（ｍ）ＢＡ．２．１２．１（灰色）、ＢＡ．２（緑、ＰＤＢ　７ＺＦ９）及びＢＡ．４／５（シアン）ＲＢＤの重ね合わせ。（ｎ）４５２での変異は、顕著な局所的構造変化を引き起こさない。ＢＡ．４／５のＲ４５２は、二重構造を有する。

【図２８】ワクチンによるＢＡ．４．６の偽ウイルス中和アッセイ。ＢＡ．１、ＢＡ．２、ＢＡ．４．５免疫血清（ａ～ｄ）及びモノクローナル抗体（ｅ～ｆ）。ＰｆｉｚｅｒＢＮＴ１６２ｂ２ワクチン（ｎ＝２２、ａ）の３回目の投与から２８日後にワクチン接種者から得られた血清を用いた、示されたウイルスのＩＣ５０値。ワクチンブレイクスルーＢＡ．１（ｎ＝１４、ｂ）、ＢＡ．２（ｎ＝２３、ｃ）及びＢＡ．４／５（ｎ＝１１、ｄ）感染に罹患したボランティアからの血清に対する、示されたウイルスのＩＣ５０値。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定を分析に用いて両側Ｐ値を算出した。ＢＡ．１（ｅ）に感染したワクチン接種者から採取した試料から作製された２８個のモノクローナル抗体のパネルのＢＡ．４．６に対する中和曲線が、ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．４／５及びＢＡ．２．７５バリアントと比較された。同じバリアントに対する１４個の市販モノクローナル抗体のパネルの中和曲線（ｅ）。ＩＣ５０値は、表２９Ａ及び２９Ｂに示される。

【図２９】偽ウイルス中和アッセイ。ＩＣ５０力価が示される表２６に関する、オミクロンモノクローナル抗体に対する偽ウイルス中和アッセイ。ＢＡ．１に感染したワクチン接種者から採取した試料から作製された２７個のモノクローナル抗体のパネルに対する中和曲線。ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．２．１３の力価曲線がＢＡ．２と比較される。

【図３０】ＢＡ．２．１２．１又はＢＡ．２ＲＢＤと選択されたｍＡｂ（Ｏｍｉ－６及びＯｍｉ－３１）との間の相互作用の表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析。（ａ）１：１結合平衡分析を用いた、ＢＡ．２．１２．１　ＲＢＤのＯｍｉ－６への親和性の測定。（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）ＢＡ．２．１２．１又はＢＡ．２　ＲＢＤと選択されたｍＡｂとの間の相互作用を示すセンサーグラム（赤：元の結合曲線、黒：適合曲線）。動力学データも示される。

【図３１】中和アッセイ。示されたＢＡ．２亜系統（Ａ）Ｏｍｉ－ｍＡｂ、（Ｂ）市販ｍＡｂのＳ遺伝子で偽型化されたレンチウイルスを使用した中和曲線。表３２も参照されたい。「ＢＡ．４＋ａｌｌ」バリアントは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２オミクロンＳ遺伝子で発

生する異なる変異の評価に従って設計された合成バリアントである。これらの変異は、組み合わされ、オミクロンＢＡ．４Ｓ遺伝子に組み込まれて、「ＢＡ．４＋ａｌｌ」と呼ばれる人工Ｓ遺伝子が生成した。このバリアントは、実験ツールとしてのみ作製されたものであり、自然界に存在せず、いずれの循環ＳＡＲｓ－Ｃｏｖ－２バリアントのＳ遺伝子にも対応していない。

【図３２】示されたＢＡ．２亜系統のＳ遺伝子で偽型化されたレンチウイルスの血清中和ＩＣ５０力価（希釈倍数）。（Ａ）ＢＮＴ１６２ｂ２ワクチンの３回目の投与、又は（Ｂ）ＢＡ．１、（Ｃ）ＢＡ．２若しくは（Ｄ）ＢＡ．４／５の感染から２８日後に得られた血清。幾何平均力価は、各列の上に示される。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定（Ｃ及びＤ）及びマンホイットニー検定（Ｅ）を用いて両側Ｐ値を算出した。

【図３３】抗体結合のヒートマップ。ワクチン接種済み及び未接種の試料の両方における、ビクトリア及びベータ株に対する様々な抗体のＩＣ５０（μｇ／ｍｌ）を示すヒートマップ。

【図３４】中和アッセイ。示されたＢＡ．２亜系統のＳ遺伝子で偽型化されたレンチウイルスを使用した中和曲線。

【図３５】ＢＡ．１（Ｏｍｉ）ｍＡｂのパネルのＩＣ５０中和力価のヒートマップ。バリアントＳ配列を発現する偽ウイルスのパネルに対する、示されたｍＡｂの偽ウイルス中和ＩＣ５０力価。パンデミックの初期に見られたバリアントに対する生ウイルスＩＣ５０値も比較のために含まれる。ビクトリア、ＢＡ．２及びＢＡ．４／５の生ウイルスアッセイのデータ及び偽ウイルスのデータは、以前にＴｕｅｋｐｒａｋｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０２２）によって報告された。

【発明を実施するための形態】

【００４９】

本発明の抗体

本発明の抗体は、ＳＡＲ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に特異的に結合する。特に、受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）又はＮ末端ドメイン（ＮＴＤ）等のスパイクタンパク質のＳ１サブユニットに特異的に結合する。

【００５０】

本発明の抗体は、表３内の抗体の少なくとも３つのＣＤＲを含み得る。抗体は、表３内の抗体の少なくとも４つ、５つ又は６つ全てのＣＤＲを含み得る。抗体は、表３内の抗体の重鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、表３内の抗体の軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、表３内の抗体の重鎖可変ドメイン及び軽鎖ドメインに対してそれぞれ少なくとも８０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、表３内の抗体のいずれか１つであり得る。

【００５１】

表３は、既に２回のＰｆｉｚｅｒワクチンの投与を受けた、回復したブレイクスルーオミクロンＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染患者から特定した２８個の個々の抗体を記載している。表１は、回復したＣＯＶＩＤ－１９患者から以前に特定した４２個の個々の抗体を記載している［Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ　ａｌ．“Ｔｈｅ　ａｎｔｉｇｅｎｉｃ　ａｎａｔｏｍｙ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｂｉｎｄｉｎｇ　ｄｏｍａｉｎ．”Ｃｅｌｌ　１８４（８）（２０２１）：２１８３－２２００；Ｓｕｐａｓａ，Ｐｉｙａｄａ，ｅｔ　ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．７　ｖａｒｉａｎｔ　ｂｙ　ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ　ａｎｄ　ｖａｃｃｉｎｅ　ｓｅｒａ．”Ｃｅｌｌ　１８４（８）（２０２１）：２２０１－２２１１；Ｚｈｏｕ，Ｄａｍｉｎｇ，ｅｔ　ａｌ．“Ｅｖｉｄｅｎｃｅ　ｏｆ　ｅｓｃａｐｅ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｖａｒｉａｎｔ　Ｂ．１．３５１　ｆｒｏｍ　ｎａｔｕｒａｌ　ａｎｄ　ｖａｃｃｉｎｅ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｓ

ｅｒａ．”Ｃｅｌｌ １８４（９）（２０２１）：２３４８－２３６１；Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ ａｌ．“Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｅｖａｓｉｏｎ ｂｙ ｔｈｅ Ｐ．１ ｓｔｒａｉｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２．”Ｃｅｌｌ １８４（１１）（２０２１）：２９３９－２９５４；Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．６１７ ｂｙ ｖａｃｃｉｎｅ ａｎｄ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ｓｅｒｕｍ．”Ｃｅｌｌ １８４（１６）（２０２１）：４２２０－４２３６．］。表２は、回復したベータＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染患者から以前に特定した２８個の個々の抗体を記載している［Ｌｉｕ，Ｃ ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂｅｔａ ｕｎｄｅｒｓｃｏｒｅｓ ｔｈｅ ａｎｔｉｇｅｎｉｃ ｄｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ ｏｔｈｅｒ ｖａｒｉａｎｔｓ”．Ｃｅｌｌ ｈｏｓｔ&ｍｉｃｒｏｂｅ ３０（１）（２０２１）：５３－６８］。表１内の抗体は、本明細書でプレフィックス「ＣＯＶＯＸ」と共に、例えばＣＯＶＯＸ－２２２とも称される。表２内の抗体は、プレフィックス「β」と共に、例えば「β５０」とも称される。表３内の抗体は、プレフィックス「Ｏ」と共に、例えば「Ｏ０２」とも称される。表１～３は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域のヌクレオチド及びアミノ酸配列並びに各抗体の可変鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）についての配列番号を記載している。

【００５２】

表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ０８、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ３６及びＯｍｉ３８。これらの抗体は、驚くべきことに、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロンの強力な中和作用を保持することが見出された（例えば、試験した全ての生株に対してＩＣ５０≦０．１μｇ／ｍｌ）。

【００５３】

表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８及びＯｍｉ０８。これらの抗体は、驚くべきことに、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロンの強力な中和作用を保持することが見出された（例えば、試験した全ての生株に対してＩＣ５０≦０．０５μｇ／ｍｌ）。

【００５４】

表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２。これらの抗体は、驚くべきことに、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロンの強力な中和作用を保持することが見出された（例えば、試験した全ての生株に対してＩＣ５０≦０．０２μｇ／ｍｌ）。

【００５５】

表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０３及びＯｍｉ１２。これらの抗体は、驚くべきことに、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロンの非常に強力な中和作用を保持することが見出された（例えば、試験した全ての生株に対してＩＣ５０≦０．０１μｇ／ｍｌ）。

【００５６】

表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２。これらの抗体は、驚くべきことに、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロンの非常に強力な中和作用を保持することが見出された。

【００５７】

したがって、一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ０３であり得る。Ｏｍｉ０３は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ

及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号６９５、６９６及び６９７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号６９８、６９９及び７００で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０３の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６９２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０３の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６９４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０３の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号６９２及び６９４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００５８】

Ｏｍｉ０３の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－５３　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ０３の重鎖を含み得、Ｏｍｉ０３の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号６９５、６９６及び６９７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ０３の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６９２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号６９２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００５９】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ０３の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ０３の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号６９８、６９９及び７００で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ０３の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６９４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号６９４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６０】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ１２であり得る。Ｏｍｉ１２は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２及びオミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７３５、７３６及び７３７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７３８、７３９及び７４０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１２の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７３２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１２の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９

％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１２の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７３２及び７３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６１】

Ｏｍｉ１２の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ１－５８　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ１２の重鎖を含み得、Ｏｍｉ１２の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７３５、７３６及び７３７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１２の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７３２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７３２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００６２】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ１２の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ１２の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７３８、７３９及び７４０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１２の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７３４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６３】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ０２であり得る。Ｏｍｉ０２は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号６８５、６８６及び６８７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号６８８、６８９及び６９０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０２の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６８２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０２の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６８４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０２の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号６８２及び６８４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６４】

Ｏｍｉ０２の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ１－６９　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ０２の重鎖を含み得、Ｏｍｉ０２の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配

列番号６８５、６８６及び６８７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ０２の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６８２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号６８２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００６５】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ０２の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ０２の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号６８８、６８９及び６９０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ０２の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号６８４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号６８４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６６】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ０８であり得る。Ｏｍｉ０８は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７１５、７１６及び７１７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７１８、７１９及び７２０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７１２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７１４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ０８の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７１２及び７１４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６７】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ４２であり得る。Ｏｍｉ４２は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号９５５、９５６及び９５７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号９５８、９５９及び９６０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ４２の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９５２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ４２の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９５４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ４２の重鎖可変ドメイン

及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号９５２及び９５４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００６８】

Ｏｍｉ４２の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－９　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ４２の重鎖を含み得、Ｏｍｉ４２の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号９５５、９５６及び９５７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ４２の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９５２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号９５２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００６９】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ４２の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ４２の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号９５８、９５９及び９６０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ４２の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９５４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号９５４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００７０】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ１６であり得る。Ｏｍｉ１６は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７４５、７４６及び７４７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７４８、７４９及び７５０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１６の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７４２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１６の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７４４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１６の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７４２及び７４４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００７１】

Ｏｍｉ１６の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－６６　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ１６の重鎖を含み得、Ｏｍｉ１６の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７４５、７４６及び７４７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１６の重鎖可変ドメイン（

すなわち配列番号７４２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７４２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００７２】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ１６の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ１６の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７４８、７４９及び７５０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１６の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７４４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７４４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００７３】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ１８であり得る。Ｏｍｉ１８は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７６５、７６６及び７６７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７６８、７６９及び７７０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７６２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７６４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１８の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７６２及び７６４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００７４】

Ｏｍｉ１８の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－５３　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ１８の重鎖を含み得、Ｏｍｉ１８の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７６５、７６６及び７６７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７６２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００７５】

抗体は、配列番号７６２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００７６】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ１８の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ１８の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７６８、７６９及び７７０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７６４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一

性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７６４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００７７】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ２０であり得る。Ｏｍｉ２０は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７７５、７７６及び７７７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７７８、７７９及び７８０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２０の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７７２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２０の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７７４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２０の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７７２及び７７４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００７８】

Ｏｍｉ２０の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－６６　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ２０の重鎖を含み得、Ｏｍｉ２０の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７７５、７７６及び７７７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２０の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７７２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７７２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００７９】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ２０の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ２０の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７７８、７７９及び７８０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２０の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７７４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７７４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８０】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ２３であり得る。Ｏｍｉ２３は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７８５、７８６及び７８７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７８８、７８９及び７９０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体

は、抗体Ｏｍｉ２３の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７８２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２３の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７８４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２３の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７８２及び７８４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８１】

Ｏｍｉ２３の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ４－３１　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ２３の重鎖を含み得、Ｏｍｉ２３の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７８５、７８６及び７８７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２３の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７８２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７８２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００８２】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ２３の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ２３の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７８８、７８９及び７９０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２３の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７８４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７８４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８３】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ２８であり得る。Ｏｍｉ２８は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号８３５、８３６及び８３７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号８３８、８３９及び８４０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８３２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２８の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号８３２及び８３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。Ｏｍｉ２８の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－６６　ｖ領域に由来

し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ２８の重鎖を含み得、Ｏｍｉ２８の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号８３５、８３６及び８３７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８３２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号８３２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００８４】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ２８の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ２８の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号８３８、８３９及び８４０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号８３４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８５】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ３９であり得る。Ｏｍｉ３９は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号９３５、９３６及び９３７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号９３８、９３９及び９４０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３９の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９３２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３９の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３９の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号９３２及び９３４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８６】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ１７であり得る。Ｏｍｉ１７は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号７５５、７５６及び７５７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号７５８、７５９及び７６０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１７の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７５２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１７の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７５

４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ１７の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号７５２及び７５４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８７】

Ｏｍｉ１７の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－６６　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ１７の重鎖を含み得、Ｏｍｉ１７の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７５５、７５６及び７５７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１７の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７５２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７５２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００８８】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ１７の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ１７の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号７５８、７５９及び７６０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ１７の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号７５４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号７５４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００８９】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ２９であり得る。Ｏｍｉ２９は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号８４５、８４６及び８４７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号８４８、８４９及び８５０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２９の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８４２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２９の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８４４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ２９の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号８４２及び８４４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００９０】

Ｏｍｉ２９の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－５３　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗

体は、Ｏｍｉ２９の重鎖を含み得、Ｏｍｉ２９の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号８４５、８４６及び８４７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２９の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８４２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号８４２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００９１】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ２９の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ２９の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号８４８、８４９及び８５０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ２９の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号８４４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号８４４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００９２】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ３６であり得る。Ｏｍｉ３６は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号９１５、９１６及び９１７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号９１８、９１９及び９２０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３６の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９１２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３６の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９１４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００９３】

一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３６の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号９１２及び９１４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。Ｏｍｉ３６の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ３－６６　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ３６の重鎖を含み得、Ｏｍｉ３６の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号９１５、９１６及び９１７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ３６の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９１２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号９１２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００９４】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ３６の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ３６の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号９１８、９１９及び９２０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体

は、抗体Ｏｍｉ３６の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９１４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号９１４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００９５】

一実施形態では、表３内の抗体は、Ｏｍｉ３８であり得る。Ｏｍｉ３８は、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン並びにビクトリア、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２、オミクロンＢＡ．３の偽ウイルス構築物を中和することが見出された（表１３及び１４、図２を参照されたい）。一実施形態では、本発明の抗体は、配列番号９２５、９２６及び９２７で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３並びに配列番号９２８、９２９及び９３０で指定されるアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９２２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９２４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。一実施形態では、本発明の抗体は、抗体Ｏｍｉ３８の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメイン（すなわちそれぞれ配列番号９２２及び９２４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００９６】

Ｏｍｉ３８の重鎖ドメインは、ＩＧＨＶ１－６９　ｖ領域に由来し、本発明者らは、以前に、同じｖ領域に由来する抗体間での重鎖及び軽鎖の入換えにより、本発明に特に有用である抗体が生じる（さらに以下に説明される）ことを実証した。そのため、本発明の抗体は、Ｏｍｉ３８の重鎖を含み得、Ｏｍｉ３８の軽鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号９２５、９２６及び９２７で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍｉ３８の重鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９２２）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号９２２を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得る。

【００９７】

代わりに、本発明の一実施形態では、抗体は、Ｏｍｉ３８の軽鎖を含み得、Ｏｍｉ３８の重鎖を含み得ない。例えば、抗体は、配列番号９２８、９２９及び９３０で指定されたアミノ酸配列をそれぞれ有するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含み得る。抗体は、抗体Ｏｍ３８の軽鎖可変ドメイン（すなわち配列番号９２４）に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。抗体は、配列番号９２４を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得る。

【００９８】

本発明の混合鎖抗体

本発明の抗体は、表１、２又は３内の第１の抗体に由来するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン並びに表１、２又は３内の第２の抗体に由来するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメインを含み得るが、第１及び第２の抗体は、異なることを条件とする。そのような抗体は、本明細書で混合鎖抗体と称される。

【００９９】
本発明に有用な混合鎖抗体の例が表４～１２に記載されている。表４は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ３－５３に由来する表１～３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表５は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ３－５３及びＩＧＨＶ３－６６に由来する表１～３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表６は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する表１～３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表７は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－６９に由来する表２及び３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表８は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ３－３０に由来する表１～３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表９は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ３－３３に由来する表２及び３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表１０は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－１８に由来する表１～３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表１１は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ３－９に由来する表１及び３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。表１２は、同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ４－３１に由来する表２及び３内の抗体から生成される混合鎖抗体の例を示す。同じ生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－６９に由来する混合鎖抗体の例として、Ｏｍｉ０２Ｈ／ベーター４９Ｌ及びＯｍｉ３８Ｈ／Ｏｍｉ２４Ｌがある。

【０１００】
そのため、一実施形態では、本発明の抗体は、表１、２又は３内の第１の抗体に由来するＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン並びに表１、２又は３内の第２の抗体に由来するＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメインを含むが、第１及び第２の抗体は、異なることを条件とする。抗体は、表１、２又は３内の第１の抗体に由来する重鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有する重鎖可変ドメインアミノ酸配列及び表１、２又は３内の第２の抗体に由来する軽鎖可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有する軽鎖可変ドメインアミノ酸配列を含み得るが、第１及び第２の抗体は、異なることを条件とする。例えば、抗体は、表１、２又は３内の抗体の重鎖可変ドメインに対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメイン及び表１、２又は３内の抗体の軽鎖可変ドメインに対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる軽鎖可変ドメインを含み得るが、第１及び第２の抗体は、異なることを条件とする。

【０１０１】
第１の抗体は、表３内にあり得、第２の抗体は、表３内にあり得る。

【０１０２】
第１の抗体は表３内にあり得、第２の抗体は表１内にあり得る。第１の抗体は表３内にあり得、第２の抗体は表２内にあり得る。第１の抗体は表１内にあり得、第２の抗体は表３内にあり得る。第１の抗体は表２内にあり得、第２の抗体は表３内にあり得る。第１の抗体は表１内にあり得、第２の抗体は表２内にあり得る。第１の抗体は表２内にあり得、第２の抗体は表１内にあり得る。第１の抗体は表２内にあり得、第２の抗体は表２内にあり得る。第１の抗体は表１内にあり得、第２の抗体は表１内にあり得る。

【０１０３】
一実施形態では、第１及び第２の抗体の少なくとも１つは、表３からの抗体である。

【０１０４】
一実施形態では、第１及び第２の抗体は、両方とも表１内にあるわけではない。一実施形態では、第１及び第２の抗体は、両方とも表２内にあるわけではない。一実施形態では、第１及び第２の抗体は、両方とも表１又は２内の抗体から選択されるわけではない。

【０１０５】
一実施形態では、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインの少なくとも１つは、表３からのものである。

【０１０６】

表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２。表３内の抗体は、以下からなる群から選択され得る：Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ０８、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ３６及びＯｍｉ３８。例えば、表３内の抗体は、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８及びＯｍｉ０８からなる群から選択され得る。表３内の抗体は、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２からなる群から選択され得る。表３内の抗体は、Ｏｍｉ０３及びＯｍｉ１２からなる群から選択され得る。

【０１０７】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２９、ベータ－２７、抗体１５０、抗体１５８、抗体１７５、抗体２２２及び抗体２６９。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ３－５３に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表４内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表４内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１０８】

ＩＧＨＶ３－５３に由来する抗体を用いて、ＩＧＨＶ３－６６に由来する抗体（例えば、表１内の抗体４０及び３９８）との混合鎖抗体が生成され得る（例えば、Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ ａｌ.“Ｔｈｅ ａｎｔｉｇｅｎｉｃ ａｎａｔｏｍｙ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｂｉｎｄｉｎｇ ｄｏｍａｉｎ.”Ｃｅｌｌ １８４（８）（２０２１）：２１８３－２２００；Ｓｕｐａｓａ，Ｐｉｙａｄａ，ｅｔ ａｌ.“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ.１.１.７ ｖａｒｉａｎｔ ｂｙ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ａｎｄ ｖａｃｃｉｎｅ ｓｅｒａ.”Ｃｅｌｌ １８４（８）（２０２１）：２２０１－２２１１；Ｚｈｏｕ，Ｄａｍｉｎｇ，ｅｔ ａｌ.“Ｅｖｉｄｅｎｃｅ ｏｆ ｅｓｃａｐｅ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｖａｒｉａｎｔ Ｂ.１.３５１ ｆｒｏｍ ｎａｔｕｒａｌ ａｎｄ ｖａｃｃｉｎｅ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｓｅｒａ.”Ｃｅｌｌ １８４（９）（２０２１）：２３４８－２３６１；Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ ａｌ.“Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｅｖａｓｉｏｎ ｂｙ ｔｈｅ Ｐ.１ ｓｔｒａｉｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２.”Ｃｅｌｌ １８４（１１）（２０２１）：２９３９－２９５４；Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ.“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ.１.６１７ ｂｙ ｖａｃｃｉｎｅ ａｎｄ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ｓｅｒｕｍ.”Ｃｅｌｌ １８４（１６）（２０２１）：４２２０－４２３６）を参照されたい）。したがって、一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２７、Ｏｍｉ３６、ベータ－２７、抗体１５０、抗体１５８、抗体１７５、抗体２２２、抗体２６９、抗体４０及び抗体３９８。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ３－５３及びＩＧＶＨ３－６６に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表５内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表５内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１０９】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択され

る：Ｏｍｉ１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３及び抗体３１８。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ　１－５８に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表６内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表６内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１１０】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：ベーター４９、ベーター５０、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ２４、Ｏｍｉ３０、Ｏｍｉ３１、Ｏｍｉ３４及びＯｍｉ３８。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ　１－６９に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表７内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表７内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１１１】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：ベータ２２、ベータ２９、抗体１５９及びＯｍｉ０９。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ　３－３０に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表８内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表８内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１１２】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：ベーター２０、ベーター４３、Ｏｍｉ３２、Ｏｍｉ３３。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ　３－３３に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表９内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表９内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。Ｏｍｉ３２とＯｍｉ３３のＣＤＲＬ１－３は同一であり、これは、それらが実質的に既に本発明の例示的な混合鎖抗体であることを意味する。

【０１１３】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：抗体２７８、ベータ４４、Ｏｍｉ２６、Ｏｍｉ４１。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ　１－１８に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表１０内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表１０内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１１４】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：抗体５８、Ｏｍｉ２５、Ｏｍｉ３５及びＯｍｉ４２。これらの抗体の重鎖可変ドメイ

ンは、ＩＧＨＶ　３－９に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表１１内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表１１内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１１５】

一実施形態では、第１の抗体及び第２の抗体は、以下からなる群から両方とも選択される：ベータ５６及びＯｍｉ２３。これらの抗体の重鎖可変ドメインは、ＩＧＨＶ　４－３１に由来する。結果として生じる混合鎖抗体は、表１２内に記載されている。そのため、本発明の抗体は、６つ全てのＣＤＲ（ＣＤＲＨ１－３及びＣＤＲＬ１－３）並びに／又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含み得、各々は、表１２内に記載される混合鎖抗体のいずれか１つの対応する可変ドメインに対して少なくとも８０％（例えば、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％）の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【０１１６】

本発明の抗体分子の定常領域ドメインは、存在する場合、抗体分子の候補機能、特に必要とされ得るエフェクタ機能を考慮して選択され得る。例えば、定常領域ドメインは、ヒトＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ又はＩｇＭドメインであり得る。典型的には、定常領域は、ヒト起源のものである。特に、ヒトＩｇＧ（すなわちＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４）定常領域ドメインが用いられ得る。典型的には、定常領域は、ヒトＩｇＧ１定常領域である。

【０１１７】

本発明の特定の抗体

本発明は、表３、４、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２内の抗体のいずれか１つの完全長抗体である抗体も提供する。換言すると、本発明の抗体は、表３、４、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２の抗体のいずれか１つの重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインからそれぞれなる重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインと、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）定常領域とを含む。

【０１１８】

例えば、本発明の抗体は、完全長のＯｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９又はＯｍｉ４２抗体であり得る。本発明の抗体は、完全長のＯｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ３９、Ｏｍｉ４２、Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２３、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ０８、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２９、Ｏｍｉ３６又はＯｍｉ３８抗体であり得る。これらの抗体は、全てＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のオミクロンバリアントを０．１μｇ／ｍｌ以下のＩＣ５０で中和することが示されている非常に強力な中和ｍＡｂである。この抗体は、とりわけ、少なくともＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ及びデルタ株を、０．１μｇ／ｍｌ以下のＩＣ５０で中和する能力も有する。

【０１１９】

抗体は、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来し得、重鎖可変領域の位置５３にプロリンを含む（絶対的ナンバリングによる）。例えば、抗体は、Ｏｍｉ－１２（配列番号７３１）、ベータ－４７（配列番号５９１）、ベータ－２５（配列番号４６１）、抗体５５（配列番号６２）、抗体１６５（配列番号１８２）、抗体２５３（配列番号２６２）又は抗体３１８（配列番号３３２）の重鎖可変ドメインに対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むか又はそれからなる重鎖可変ドメインを含み得るが、重鎖可変領域の位置５３のアミノ酸は、プロリンである（絶対的ナンバリングによる）ことを条件とする。例えば、抗体は、重鎖可変領域にＶ５３Ｐ変異があることを除いて、ベータ－４７（それぞれ配列番号５９１及び５９２）、ベータ－２５（それぞれ配列番号４６１及び４６２）、抗

体５５（それぞれ配列番号６２及び６１）、抗体１６５（それぞれ配列番号１８２及び１８１）、抗体２５３（それぞれ配列番号２６２及び２６１）又は抗体３１８（それぞれ配列番号３３２及び３３１）の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み得る。本発明者らは、このような抗体がオミクロン株に対して特に有効であることを見出した（例えば、実施例５を参照されたい）。

【０１２０】

ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体Ｏｍｉ－１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３及び抗体３１８の重鎖可変領域の位置５３は、ＩＭＧＴナンバリングによる位置５８に対応する。

【０１２１】

したがって、本発明は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体であって、ＩＭＧＴナンバリングに従う重鎖可変領域の位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されている、抗体も提供する。

【０１２２】

抗体は、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体の重鎖可変ドメインに対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み得るが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする。

【０１２３】

生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体は、ＡＺＤ８８９５、Ｏｍｉ－１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３又は抗体３１８であり得る。Ｏｍｉ－１２、ベーター４７、ベーター２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３又は抗体３１８の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、本明細書に記載されている（例えば、表１～３を参照されたい）。抗体ＡＺＤ８８９５の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は、配列番号９６３に提供される。

【０１２４】

ＩＧＨＶ１－５８生殖細胞系Ｖ遺伝子配列は、以下のアミノ酸配列をコードする：ＭＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＫＰＧＴＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＴＦＴＳＳＡＶＱＷＶＲＱＡＲＧＱＲＬＥＷＩＧＷＩＶＶＧＳＧＮＴＮＹＡＱＫＦＱＥＲＶＴＩＴＲＤＭＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＡ（配列番号９６１）。したがって、本発明は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体であって、配列番号９６１に対して≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする、抗体も提供する。

【０１２５】

抗体は、配列番号７３１、５９１、４６１、６２、１８２、２６２、３３２又は９６３に対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み得るが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする。抗体は、配列番号５９１、４６１、６２、１８２、２６２又は３３２を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み得、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のバリンは、プロリンで置換されている。

【０１２６】

抗体は、配列番号９６３を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み得、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のイソロイシンは、プロリンで置換されている。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体は、ＩＧＬ

Ｖカッパ３－２０に由来する軽鎖可変ドメインを含む。抗体は、生殖細胞系ＩＧＬＶカッパ３－２０抗体の軽鎖可変ドメインに対して≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み得る。生殖細胞系ＩＧＬＶカッパ３－２０Ｖ配列は、以下のアミノ酸配列をコードし得る：ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＳＳＰ（配列番号９６７）。したがって、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体は、配列番号９６７に対して≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％又は１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含み得る。

【０１２８】

本発明は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる抗体であって、配列番号９６１の修飾バージョンであるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含むが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする、抗体も提供する。配列番号９６１の修飾バージョンは、本明細書に記載の修飾、例えば置換、欠失及び／又は付加を含み得る。例えば、修飾は、配列番号９６１からの≦５０、≦４５、≦４０、≦３５、≦３０、≦２５、≦２０、≦１５、≦１０、≦９、≦８、≦７、≦６、≦５、≦４、≦３、≦２又は１個のアミノ酸の置換及び／又は欠失を含み得る。修飾は、配列番号９６１からの≦４、≦３、≦２又は１個のアミノ酸の置換及び／又は欠失を含み得る。

【０１２９】

抗体は、≦１０、≦９、≦８、≦７、≦６、≦５、≦４、≦３、≦２又は１個の修飾を含む、配列番号７３１、５９１、４６１、６２、１８２、２６２、３３２又は９６３の修飾バージョンであるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含み得るが、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８のアミノ酸は、プロリンであるか又はプロリンで置換されていることを条件とする。配列番号７３１、５９１、４６１、６２、１８２、２６２、３３２又は９６３の修飾バージョンは、本明細書に記載の修飾、例えば置換、欠失及び／又は付加を含み得る。

【０１３０】

抗体は、ＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）定常領域を含み得る。

【０１３１】

本発明は、そのような抗体を調製する方法も提供する。例えば、この方法は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができる、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体を、重鎖可変領域（ＩＭＧＴナンバリングに従う）の位置５８のアミノ酸をプロリンで置換することによって修飾することを含み得る。生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する抗体は、ＡＺＤ８８９５、Ｏｍｉ－１２、ベータ－４７、ベータ－２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３又は抗体３１８であり得る。これらの各抗体の重鎖可変ドメインのアミノ酸配列は本明細書に記載されている（例えば、表１～３及び配列番号９６３を参照されたい）。本発明は、この方法によって得られる又は得た抗体も提供する。

【０１３２】

本発明の抗体の特性

本発明の抗体は、表１～１２内の抗体のアミノ酸配列であり得るか又はこれからの修飾を含み得る一方、抗体の活性及び／又は機能を維持し得る。修飾は、置換、欠失及び／又は付加であり得る。例えば、修飾は、１、２、３、４、５、最大１０、最大２０、最大３０又はそれを超える、表１～１２内の抗体のアミノ酸配列由来のアミノ酸置換及び／又は欠失を含み得る。例えば、修飾は、類似した特性を有する代替のアミノ酸により置換されたアミノ酸を含み得る。適切な置換基を選択するのに用いることができる２０個の主要なアミノ酸のいくつかの特性は、以下の通りである。

【０１３３】
【表１】

Ala	脂肪族、疎水性、中性	Met	疎水性、中性
Cys	極性、疎水性、中性	Asn	極性、親水性、中性
Asp	極性、親水性、荷電(-)	Pro	疎水性、中性
Glu	極性、親水性、荷電(-)	Gln	極性、親水性、中性
Phe	芳香族、疎水性、中性	Arg	極性、親水性、荷電(+)
Gly	脂肪族、中性	Ser	極性、親水性、中性
His	芳香族、極性、親水性、荷電(+)	Thr	極性、親水性、中性
Ile	脂肪族、疎水性、中性	Val	脂肪族、疎水性、中性
Lys	極性、親水性、荷電(+)	Trp	芳香族、疎水性、中性
Leu	脂肪族、疎水性、中性	Tyr	芳香族、極性、疎水性

【０１３４】
修飾は、抗体の機能が大きく悪影響を受けない場合、誘導体化されたアミノ酸、例えば標識されたか又は非天然のアミノ酸を含み得る。
【０１３５】
先に記載される本発明の抗体の修飾は、抗体の合成中に又は生成後修飾により、或いは抗体が核酸の部位特異的変異誘発、ランダム変異誘発若しくは酵素的切断及び／又はライゲーションの知られている技術を用いて組換え形態である場合に調製され得る。
【０１３６】
本発明の抗体は、前記抗体の効力を向上させるか、又は前記抗体を新しいＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに適応させるように（例えば、先に記載されるようにして）修飾され得る。修飾は、抗体をウイルスバリアント内の置換に適応させるようなアミノ酸置換であり得る。例えば、抗体の、スパイクタンパク質への知られている結合モード（例えば、結晶構造決定又はモデリングによる）が用いられて、ウイルスバリアント内の置換と相互作用する抗体のアミノ酸が特定され得る。続いて、この情報を用いて、エピトープ特徴の変化を補償することとなる抗体の考えられる置換を特定することができる。例えば、スパイクタンパク質内の疎水性アミノ酸の、負に変化するアミノ酸への置換は、スパイクタンパク質内の前記アミノ酸と相互作用する抗体由来のアミノ酸を、正に荷電するアミノ酸で置換することによって補償され得る。本開示により、例えば本明細書に記載される抗体－抗原複合体の構造を決定することにより、置換され得る抗体の残基を特定する方法が包含される。
【０１３７】
本発明の抗体は、交差系統中和特性を増大させるような１つ以上の修飾を含有し得る。例えば、ＡＣＥ２との相互作用を媒介する重要な残基である、スパイクタンパク質のＥ４８４は、いくつかのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株で変異して（例えば、ビクトリア株は、Ｅ４８４を含有するが、Ｐ．１及びＢ．１．３５１株は、Ｅ４８４Ｋを含有する）、抗体の異なる中和効果が生じる。そのため、Ｅ４８４に結合する抗体は、スパイクタンパク質のＥ４８４の変化を補償するように修飾され得る。例えば、Ｅ４８４は、元の株と比較した場合、Ｂ．１．３５１又はＰ．１系統のＳＡＲ－ＣｏＶ－２株では、正に荷電するアミノ酸から負に荷電するアミノ酸に変異されている。Ｅ４８４又はその近くに結合する抗体のアミノ酸残基は、電荷の変化を補償するように変異され得る。そのようなアミノ酸残基の例は、抗体８８の配列番号１０２内のＧ１０４及び／若しくはＫ１０８又は抗体３８４の配

列番号３７２内のＲ５２であり得る。

【０１３８】

本発明の抗体は、単離された抗体であり得る。単離された抗体は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的にない抗体である。

【０１３９】

本明細書で用いられる用語「抗体」は、抗体全体（すなわちジスルフィド結合によって相互に連結されている２本の重鎖及び２本の軽鎖の要素を含む）及びその抗原結合断片に関し得る。抗体は、典型的に、免疫グロブリン（Ｉｇ）分子、すなわち抗原に特異的に結合する（と免疫反応する）抗原結合部位を含有する分子の免疫学的に活性のある部分を含む。「特異的に結合する」又は「と免疫反応する」とは、抗体が、所望の抗原の１つ以上の抗原決定基と反応し、且つ他のポリペプチドと反応しないことを意味する。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書でＨＣＶＲ又はＶＨと省略される）及び少なくとも１つの重鎖定常領域で構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書でＬＣＶＲ又はＶＬと省略される）及び軽鎖定常領域で構成される。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。ＶＨ及びＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と称されるより保存された領域が挿入された、相補性決定領域（ＣＤＲ）と称される超可変性領域にさらに細分され得る。

【０１４０】

抗体として、以下に限定されないが、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、ｄＡｂ（ドメイン抗体）、単鎖、Ｆａｂ、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ’）２断片、ｓｃＦｖ並びにＦａｂ発現ライブラリが挙げられ得る。

【０１４１】

本発明の抗体は、モノクローナル抗体であり得る。本発明のモノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、従来のモノクローナル抗体方法論を含む種々の技術によって生成され得、例えば“Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ａ ｍａｎｕａｌ ｏｆ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ”（Ｚｏｌａ Ｈ，１９８７，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ）及び“Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”（Ｈｕｒｒｅｌｌ ＪＧＲ，１９８２ ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ）に開示されるものがある。本発明の抗体は、多重特異性、例えば二重特異性であり得る。本発明の二重特異性抗体は、２つの異なるエピトープに結合する。エピトープは、同じタンパク質（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質内の２つのエピトープ）又は異なるタンパク質（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質内の１つのエピトープ及び別のタンパク質（コードタンパク質等）内の１つのエピトープ）内にあり得る。

【０１４２】

一実施形態では、本発明の二重特異性抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質上の２つの別々のエピトープに結合し得る。二重特異性抗体は、スパイクタンパク質のＮＴＤ及びスパイクタンパク質のＲＢＤに結合し得る。二重特異性抗体は、スパイクタンパク質のＲＢＤ内の２つの異なるエピトープに結合し得る。

【０１４３】

本発明の１つ以上（例えば、２つ）の抗体は、カップリングされて、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体を形成することができる。多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体を調製する方法が当技術分野で周知である。

【０１４４】

抗体は、単鎖抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、可変断片（Ｆｖ）、断片抗原結合領域（Ｆａｂ）、組換え抗体、モノクローナル抗体、自然抗体の抗原結合ドメイン又はアプタマーを含む融合タンパク質、ＶＨＨ抗体としても知られているシングルドメイン抗体（ｓｄＡｂ）、ナノボディ（ラクダ科動物由来のシングルドメイン抗体）、ＶＮＡＲと呼ばれるサメＩｇＮＡＲ由来のシングルドメイン抗体断片、ダイアボディ、トリアボディ、アンチカリン、アプタマー（ＤＮＡ又はＲＮＡ）及びそれらの活性部分又は断片からなる群から選択され得る。

【０１４５】
本発明の抗体分子の定常領域ドメインは、存在する場合、抗体分子の候補機能、特に必要とされ得るエフェクタ機能を考慮して選択され得る。例えば、定常領域ドメインは、ヒトＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ又はＩｇＭドメインであり得る。典型的には、定常領域は、ヒト起源のものである。特に、ヒトＩｇＧ（すなわちＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４）定常領域ドメインが用いられ得る。典型的には、定常領域は、ヒトＩｇＧ１定常領域である。
【０１４６】
軽鎖定常領域は、ラムダ又はカッパであり得る。
【０１４７】
本発明の抗体は、単一特異性又は多重特異性（例えば、二重特異性）であり得る。多重特異性抗体は、通常、少なくとも２つの異なる可変ドメインを含み、各可変ドメインは、別々の抗原又は同じ抗原上の異なるエピトープに結合することができる。
【０１４８】
本発明の抗体は、キメラ抗体、ＣＤＲグラフト化抗体、ナノボディ、ヒト又はヒト化抗体であり得る。典型的には、抗体は、ヒト抗体である。完全ヒト抗体は、重鎖及び軽鎖の可変領域及び定常領域（存在する場合）が全てヒト起源のものであるか、又はヒト起源の配列と実質的に同一であるが、必ずしも同じ抗体由来とは限らない抗体である。
【０１４９】
本発明の抗体は、完全長抗体であり得る。
【０１５０】
本発明の抗体は、抗原結合断片であり得る。本発明の抗原結合断片は、親抗体、すなわち抗原結合断片が由来する抗体の同じエピトープに結合する。本発明の抗原結合断片は、典型的に、エピトープと相互作用する親抗体の部分を保持している。抗原結合断片は、典型的に、抗原と相互作用する相補性決定領域（ＣＤＲ）、例えば１、２、３、４、５又は６つのＣＤＲを含む。一部の実施形態では、抗原結合断片は、親抗体のＣＤＲ、例えば重鎖及び／又は軽鎖の可変領域ドメインを囲む構造スカフォールドをさらに含む。典型的には、抗原結合断片は、親抗体と同じ又は類似する、抗原への結合親和性を保持している。
【０１５１】
抗原結合断片は、親抗体と必ずしも同一の配列を有するわけではない。一実施形態では、抗原結合断片は、親抗体のそれぞれのＣＤＲと、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有し得る。一実施形態では、抗原結合断片は、親抗体のそれぞれの可変領域ドメインと、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９６％、≧９７％、≧９８％、≧９９％、１００％の配列同一性を有し得る。典型的には、可変領域の非同一アミノ酸は、ＣＤＲ内にない。
【０１５２】
本発明の抗体の抗原結合断片は、抗原に選択的に結合する能力を保持している。抗体の抗原結合断片として、単鎖抗体（すなわち完全長重鎖及び軽鎖）；Ｆａｂ、修飾Ｆａｂ、Ｆａｂ’、修飾Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｆａｂ－Ｆｖ、Ｆａｂ－ｄｓＦｖ、シングルドメイン抗体（例えば、ＶＨ又はＶＬ又はＶＨＨ）、ｓｃＦｖが挙げられる。
【０１５３】
抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって実行され得る。これらの抗体断片を作製且つ製造する方法は、当技術分野で周知である（例えば、Ｖｅｒｍａ Ｒ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２１６，１６５－１８１を参照されたい）。
【０１５４】
本明細書に開示された抗体の１つと１００％のアミノ酸配列同一性を共有せず、所望の特異性、親和性及び機能活性を有する、本発明の抗体をスクリーニングする方法は、本明細書に記載された方法、例えば酵素結合免疫吸着アッセイ、ビアコア、フォーカス減少中和アッセイ（ＦＲＮＴ）及び当技術分野で知られている他の技術を含む。

【０１５５】
機能に関して、本発明の抗体は、ＳＡＲ－ＣｏＶ－２（中和抗体）の少なくとも１つの生物活性を中和する、特にウイルス伝染性を中和することができる。
【０１５６】
中和は、ＩＣ５０値又はＩＣ９０値を用いても判定され得る。例えば、抗体は、≦０．１μｇ／ｍｌ、≦０．０５μｇ／ｍｌ、≦０．０１μｇ／ｍｌ、≦０．００５μｇ／ｍｌ又は≦０．００２μｇ／ｍｌのＩＣ５０値を有する。場合により、本発明の抗体は、ＩＣ５０値が０．０００１μｇ／ｍｌ～０．１μｇ／ｍｌ、ときに０．０００１μｇ／ｍｌ～０．０５μｇ／ｍｌ又は０．０００１μｇ／ｍｌ～０．００１μｇ／ｍｌであり得る。
【０１５７】
例えば、表１～１２の抗体のいくつかのＩＣ５０値は、表１３～１６に提供される。
【０１５８】
ウイルス伝染性を中和する抗体の能力は、実施例に示されるように、適切なアッセイを用いて、特に細胞ベースの中和アッセイを用いて測定され得る。例えば、中和能力は、抗体の存在下での、ウイルスに感染している細胞（例えば、ヒト細胞）数の引下げ（例えば、３７℃で２時間）が、抗体が加えられなかったネガティブ対照と比較されるフォーカス減少中和アッセイ（ＦＲＮＴ）により測定され得る。
【０１５９】
本発明の抗体は、例えば、直接ブロッキングにより又はスパイクタンパク質のプレ融合高次構造を崩壊させることにより、標的細胞の細胞表面受容体、アンギオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）とのＳＡＲ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質の相互作用をブロックし得る。
【０１６０】
スパイクとＡＣＥ２との相互作用のブロッキングは、全体的又は部分的であり得る。例えば、本発明の抗体は、スパイク－ＡＣＥ２形成を≧５０％、≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％、≧９９％又は１００％引き下げ得る。スパイク－ＡＣＥ２形成のブロッキングは、当技術分野で知られている適切な任意の手段、例えばＥＬＩＳＡによって測定することができる。
【０１６１】
中和を示すほとんどの抗体は、スパイクタンパク質とＡＣＥ２との相互作用のブロッキングも示した。さらに、いくつかの非中和抗体は、優れたＡＣＥ２ブロッカーである。
【０１６２】
結合動力学の観点から、本発明の抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質についての親和性定数（ＫＤ）値が≦５ｎＭ、≦４ｎＭ、≦３ｎＭ、≦２ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．５ｎＭ、≦０．４ｎＭ、≦０．３ｎＭ、≦０．２ｎＭ又は≦０．１ｎＭであり得る。
【０１６３】
ＫＤ値は、当技術分野で知られている適切なあらゆる手段、例えばＥＬＩＳＡ又は２５℃での表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ）によって測定することができる。
【０１６４】
結合親和性（ＫＤ）は、抗体及びその標的についての解離定数（Ｋｄ）及び結合定数（Ｋａ）を求めることによって定量化され得る。例えば、抗体は、結合定数（Ｋａ）が≧１００００$M^{-1}s^{-1}$、≧５００００$M^{-1}s^{-1}$、≧１０００００$M^{-1}s^{-1}$、≧２０００００$M^{-1}s^{-1}$若しくは≧５０００００$M^{-1}s^{-1}$であり得、且つ／又は解離定数（Ｋｄ）が≦０．００１s^{-1}、≦０．０００５s^{-1}、≦０．００４s^{-1}、≦０．００３s^{-1}、≦０．００２s^{-1}若しくは≦０．０００１s^{-1}であり得る。
【０１６５】
本発明の抗体は、好ましくは、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染した動物でインビボ保護を実現することができる。例えば、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染した動物への本発明の抗体の投与は、≧３０％、≧４０％、≧

５０％、≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％、≧９５％又は１００％の生存率をもたらし得る。生存率は、常法を用いて求められ得る。

【０１６６】

本発明の抗体は、先の特性の１つ以上のあらゆる組合せを有し得る。

【０１６７】

本発明の抗体は、本明細書に記載の抗体のいずれか１つと同じエピトープに結合するか、又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への結合に関して競合し得る（すなわち特に上記の重鎖及び軽鎖可変領域を有する抗体について）。同じエピトープに結合するか又は互いに交差競合する抗体を特定する方法が実施例で用いられており、以下でさらに議論される。

【０１６８】

Ｆｃ領域

本発明の抗体は、Ｆｃドメインを含んでも又は含まなくてもよい。

【０１６９】

本発明の抗体は、その安定性を向上させるようにＦｃ領域内で修飾され得る。そのような修飾は、当技術分野で知られている。修飾は、抗体の保存中の抗体の安定性を向上させ得る。抗体のインビボ半減期は、Ｆｃ－領域の修飾によって向上し得る。例えば、システイン残基がＦｃ領域中に導入されることにより、この領域内での鎖間ジスルフィド結合形成が可能となる。このように生成されたホモ二量体抗体は、内部移行能力が向上し、且つ／又は補体媒介細胞死滅及び／若しくは抗体依存性細胞傷害活性（ＡＤＣＣ）が増大し得る（Ｃａｒｏｎ ｅｔａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ Ｍｅｄ．，１７６：１１９１－１１９５（１９９２）及びＳｈｏｐｅｓ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８：２９１８－２９２２（１９９２）を参照されたい）。

【０１７０】

代わりに、二重Ｆｃ領域を有することによって補体溶解及びＡＤＣＣ能力が増強し得る抗体を設計することができる（Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，３：２１９－２３０（１９８９）を参照されたい）。

【０１７１】

例えば、本発明の抗体は、ＦｃＲｎとのＦｃドメインの相互作用を促進するように修飾され得る。Ｆｃドメインは、例えば、エンドソーム内において、低ｐＨでＦｃ及びＦｃＲｎ相互作用に影響を与えることによって抗体の安定性を向上させるように修飾され得る。Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ（ＹＴＥ）変異は、ＩｇＧ１抗体の半減期を向上させるのに用いられ得る。

【０１７２】

抗体は、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＢ、ＦｃγＲＩＩＩ、ＦｃαＲなどの他の受容体と抗体の相互作用に影響を与えるように修飾され得る。そのような修飾は、抗体のエフェクタ機能に影響を与えるのに用いられ得る。

【０１７３】

一実施形態では、本発明の抗体は、以下で本明細書に記載される変更されたＦｃドメインを含む。別の好ましい実施形態では、本発明の抗体は、Ｆｃドメインを含むが、Ｆｃドメインの配列は、１つ以上のＦｃエフェクタ機能を修飾するように変更されている。

【０１７４】

一実施形態では、本発明の抗体は、「サイレンシングされた」Ｆｃ領域を含む。例えば、一実施形態では、本発明の抗体は、エフェクタ機能又は標準的なＦｃ領域と関連する機能を示さない。本発明の抗体のＦｃ領域は、１つ以上のＦｃ受容体に結合しない。

【０１７５】

一実施形態では、本発明の抗体は、ＣＨ２ドメインを含まない。一実施形態では、本発明の抗体は、ＣＨ３ドメインを含まない。一実施形態では、本発明の抗体は、追加のＣＨ２ドメイン及び／又はＣＨ３ドメインを含む。

【０１７６】

一実施形態では、本発明の抗体は、Ｆｃ受容体に結合しない。一実施形態では、本発明の抗体は、補体に結合しない。代替の実施形態では、本発明の抗体は、ＦｃγＲに結合しないが、補体に結合する。

【０１７７】

一実施形態では、本発明の抗体は、一般に、抗体の血清半減期を改変する修飾を含み得る。そのため、別の実施形態では、本発明の抗体は、抗体の半減期を改変するＦｃ領域修飾を有する。そのような修飾及びＦｃ機能を改変する修飾が存在し得る。好ましい一実施形態では、本発明の抗体は、抗体の血清半減期を改変する修飾を有する。

【０１７８】

一実施形態では、本発明の抗体は、ヒト定常領域、例えばＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ又はＩｇＭドメインを含み得る。特に、抗体エフェクタ機能が必要とされる治療用途に抗体分子が意図される場合、とりわけＩｇＧ１アイソタイプ及びＩｇＧ３アイソタイプの、ヒトＩｇＧ定常領域ドメインが用いられ得る。代わりに、抗体分子が治療目的に意図され、且つ抗体エフェクタ機能が必要とされない場合、ＩｇＧ２アイソタイプ及びＩｇＧ４アイソタイプが用いられ得る。

【０１７９】

一実施形態では、抗体重鎖は、ＣＨ１ドメインを含み、抗体軽鎖は、ＣＬドメイン（カッパ又はラムダ）を含む。一実施形態では、抗体重鎖は、ＣＨ１ドメイン、ＣＨ２ドメイン及びＣＨ３ドメインを含み、抗体軽鎖は、ＣＬドメイン（カッパ又はラムダ）を含む。

【０１８０】

４つのヒトＩｇＧアイソタイプは、親和性が異なる活性化Ｆｃγ受容体（ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｃ、ＦｃγＲＩＩＩａ）、阻害ＦｃγＲＩＩｂ受容体及び補体の第１の構成要素（Ｃ１ｑ）に結合して、非常に異なるエフェクタ機能をもたらす（Ｂｒｕｈｎｓ Ｐ．ｅｔ ａｌ．，２００９．Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ａｎｄ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｏｆ ｈｕｍａｎ Ｆｃγ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ ｖａｒｉａｎｔｓ ｆｏｒ ｈｕｍａｎ ＩｇＧ ｓｕｂｃｌａｓｓｅｓ．Ｂｌｏｏｄ．１１３（１６）：３７１６－２５）。Ｊｅｆｆｒｅｙ Ｂ．Ｓｔａｖｅｎｈａｇｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２００７ Ｓｅｐ １５；６７（１８）：８８８２－９０も参照されたい。一実施形態では、本発明の抗体は、Ｆｃ受容体に結合しない。本発明の別の実施形態では、抗体は、Ｆｃ受容体の１つ以上のタイプに結合する。

【０１８１】

一実施形態では、使用されるＦｃ領域は、変異している（特に本明細書に記載される変異）。一実施形態では、Ｆｃ変異は、Ｆｃ受容体へのＦｃ領域の結合を除去又は増強するような変異、エフェクタ機能を増大させるか又は除去するような変異、抗体の半減期を延長又は短縮するような変異及びこれらの組合せを含む群から選択される。修飾のインパクトに言及する一実施形態では、Ｆｃ変異は、等しいが修飾を欠いている抗体との比較によって実証され得る。

【０１８２】

ｐＨ７．４ではなく、ｐＨ６．０でＦｃＲｎに選択的に結合するいくつかの抗体は、種々の動物モデルでより長い半減期を示す。ＣＨ２ドメインとＣＨ３ドメインとの間の界面に位置するＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌなどのいくつかの変異（Ｈｉｎｔｏｎ ＰＲ．ｅｔ ａｌ．，２００４．Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｈｕｍａｎ ＩｇＧ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｗｉｔｈ ｌｏｎｇｅｒ ｓｅｒｕｍ ｈａｌｆ－ｌｉｖｅｓ ｉｎ ｐｒｉｍａｔｅｓ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７９（８）：６２１３－６）及びＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ＋Ｈ４３３Ｋ／Ｎ４３４Ｆ（Ｖａｃｃａｒｏ Ｃ．ｅｔ ａｌ．，２００５．Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｔｈｅ Ｆｃ ｒｅｇｉｏｎ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ Ｇ ｔｏ ｍｏｄｕｌａｔｅ ｉｎ ｖｉｖｏ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｌｅｖｅｌｓ．Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３（１０）：１２８３－８）が、インビボで、ＦｃＲｎへの結合親和性を増大させ、且つＩｇＧ１の半減期を延長することが示された。そ

のため、血清半減期を改変する修飾がＭ２５２／Ｓ２５４／Ｔ２５６＋Ｈ４４／Ｎ４３４に存在し得、特にＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ＋Ｈ４３３Ｋ／Ｎ４３４Ｆが存在し得る。一実施形態では、半減期を延長することが所望される。別の実施形態では、抗体の血清半減期を短縮することが実際に望ましい場合があり、そのため、血清半減期を短縮する修飾が存在し得る。

【０１８３】

多数の変異が、ヒトＩｇＧ１のＣＨ２ドメイン内に形成されて、ＡＤＣＣ及びＣＤＣに及ぼす影響がインビトロで試験されてきた（Ｉｄｕｓｏｇｉｅ ＥＥ．ｅｔ ａｌ．，２００１．Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｗｉｔｈ ｉｎｃｒｅａｓｅｄ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｔｏ ｒｅｃｒｕｉｔ ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６６（４）：２５７１－５）。目に見えて、位置３３３でのアラニン置換は、ＡＤＣＣ及びＣＤＣの両方を増大させることが報告された。そのため、一実施形態では、位置３３３での修飾、特に補体を動員する能力を改変するものが存在し得る。Ｌａｚａｒ ｅｔ ａｌ．は、ＦｃγＲＩＩＩａに対する親和性がより高く、且つＦｃγＲＩＩｂに対する親和性がより低くて、ＡＤＣＣの増強をもたらす三重ミュータント（Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ａ３３０Ｌ）を記載した（Ｌａｚａｒ ＧＡ．ｅｔ ａｌ．，２００６）。そのため、Ｓ２３９／Ｉ３３２／Ａ３３０の修飾、特にＦｃ受容体に対する親和性を改変するもの、特にＳ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ａ３３０Ｌが存在し得る（Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｆｃ ｖａｒｉａｎｔｓ ｗｉｔｈ ｅｎｈａｎｃｅｄ ｅｆｆｅｃｔｏｒ ｆｕｎｃｔｉｏｎ．ＰＮＡＳ １０３（１１）：４００５－４０１０）。同じ変異を用いて、ＡＤＣＣが増大した抗体を生成した（Ｒｙａｎ ＭＣ．ｅｔ ａｌ．，２００７．Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｂ－ｃｅｌｌ ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ ａｎｔｉｇｅｎ ｏｎ ｍａｌｉｇｎａｎｔ ｐｌａｓｍａ ｃｅｌｌｓ．Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．，６：３００９－３０１８）。Ｒｉｃｈａｒｄｓ ｅｔ ａｌ．は、ＦｃγＲＩＩＩａ親和性が向上した僅かに異なる三重ミュータント（Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ｇ２３６Ａ）及びマクロファージによって標的細胞のファゴサイトーシスの増強を媒介するＦｃγＲＩＩａ／ＦｃγＲＩＩｂ比を研究した（Ｒｉｃｈａｒｄｓ ＪＯ ｅｔ ａｌ ２００８．Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｂｉｎｄｉｎｇ ｔｏ Ｆｃｇａｍｍａ ＲＩＩａ ｅｎｈａｎｃｅｓ ｍａｃｒｏｐｈａｇｅ ｐｈａｇｏｃｙｔｏｓｉｓ ｏｆ ｔｕｍｏｒ ｃｅｌｌｓ．Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．７（８）：２５１７－２７）。したがって、一実施形態では、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ｇ２３６Ａ修飾が存在し得る。

【０１８４】

別の実施形態では、本発明の抗体は、修飾ヒンジ領域及び／又はＣＨ１領域を有し得る。代わりに、使用されるアイソタイプは、特定のヒンジ領域を有するように選択され得る。

【０１８５】

主要なパブリックＶ領域

パブリックＶ領域（本明細書ではパブリックＶ遺伝子とも呼ばれる）は、集団内で見られるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する抗体反応の大部分に見られる生殖細胞系重鎖及び軽鎖領域のＶ領域である。この用途では、Ｖ領域は、ベータＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対する特異的応答である。すなわち、多くの個体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対する免疫応答を生成する場合、生殖細胞系ｖ領域レパートリーから同じｖ領域を利用する。

【０１８６】

本明細書で用いられる、特定のｖ領域に「由来する」抗体は、その生殖細胞系ｖ領域配列を用いるＶ（Ｄ）Ｊ組換えによって生成された抗体を指す。例えば、生殖細胞系ＩＧＨＶ３－５３　ｖ領域配列は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体に到達するような体細胞組換え及び体細胞変異を受け得る。抗体をコードするヌクレオチド配列は、ＩＧＨＶ３－５３生殖細胞系配列と同一の配列を含みそうにないが、

それでもやはり、抗体は依然として、このｖ領域に由来する。本発明の抗体は、典型的には、生殖細胞系配列と比較した場合、ｖ領域内に非サイレント変異以下、例えば１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２又は１つ以下の非サイレント変異を含む。本発明の抗体は、典型的には、生殖細胞系配列と比較した場合、ｖ領域内に２～２０個の非サイレント変異、例えば５～１５個、６～１３個、７～１２個の非サイレント変異を含まない。生殖細胞系ｖ領域配列は、当技術分野で周知であり、抗体の特定の領域が特定の生殖細胞系ｖ領域配列に由来するかを特定する方法も当技術分野で周知である。

【０１８７】

一実施形態では、本発明の抗体は、ＩＧＨＶ３－５３、ＩＧＨＶ１－５８、ＩＧＨＶ３－６６、ＩＧＨＶ１－６９、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ３－３３、ＩＧＨＶ１－１８、ＩＧＨＶ１３－９又はＩＧＨＶ４－３１から選択されるｖ領域に由来する。本発明者らは、本明細書で特定される強力な中和抗体が、これらのｖ領域のＣＤＲ内に比較的少ない変異を含むことを見出した。そのため、一実施形態では、本発明の抗体は、ＩＧＨＶ３－５３、ＩＧＨＶ１－５８、ＩＧＨＶ３－６６、ＩＧＨＶ１－６９、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ３－３３、ＩＧＨＶ１－１８、ＩＧＨＶ１３－９又はＩＧＨＶ４－３１から選択されるｖ領域によってコードされ、天然に存在する生殖細胞系配列と比較した場合、２～２０個の非サイレントヌクレオチド変異又は５～１５個の非サイレント変異、例えば１５個以下、１４個以下、１３個以下、１２個以下、１１個以下、１０個以下、９つ以下、８つ以下、７つ以下、６つ以下、５つ以下、４つ以下、３つ以下又は２つの非サイレント変異を有する。本明細書で定義されるサイレント変異は、ヌクレオチド配列がコードするアミノ酸配列の変化がないヌクレオチド配列の変化である。したがって、非サイレント変異は、ヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列の変化の原因となる変異である。

【０１８８】

本発明者らは、驚くべきことに、同じ重鎖ｖ領域を有する２つの抗体の軽鎖可変領域が交換されて、第１の抗体の重鎖可変領域及び第２の抗体の軽鎖可変領域を含む混合鎖抗体が生成され得ることを見出した。例えば、２つの抗体は、ＩＧＨＶ３－５３に由来する重鎖可変領域を両方とも含み得る。好ましくは、両方の抗体は、同じ軽鎖ｖ領域に由来する軽鎖可変領域も含むが、これは、必須でない。なぜなら、例えば、抗体２２２の軽鎖が、ＩＧＨＶ３－５３に由来するあらゆる重鎖可変領域と合致して、強力な中和抗体に至り得るからである。上記に記載されるように、２つの抗体は、ＩＧＨＶ３－５３及び／又はＩＧＨＶ３－６６に由来する重鎖可変領域を含み得る。

【０１８９】

一実施形態では、本発明の抗体は、ＩＧＨＶ３－５３、ＩＧＨＶ１－５８、ＩＧＨＶ３－６６、ＩＧＨＶ４－３９、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ５－５１、ＩＧＨＶ１－０２又はＩＧＨＶ３－３３から選択される主要なパブリックｖ領域に由来する抗体（例えば、ＩＧＨＶ３－５３について抗体Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２９、ベータ－２７、抗体１５０、抗体１５８、抗体１７５、抗体２２２及び抗体２６９、ＩＧＨＶ３－６６について抗体Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２７、Ｏｍｉ３６、抗体４０及び抗体３９８、ＩＧＨＶ１－５８について抗体Ｏｍｉ１２、ベータ－４７、ベータ－２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３、ＩＧＨＶ１－６９について抗体ベータ－４９、ベータ－５０、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ２４、Ｏｍｉ３０、Ｏｍｉ３１、Ｏｍｉ３４及びＯｍｉ３８、ＩＧＨＶ３－３０について抗体ベータ－２２、ベータ－２９、抗体１５９及びＯｍｉ０９、ＩＧＨＶ３－３３について抗体ベータ－２０、ベータ－４３、Ｏｍｉ３２及びＯｍｉ３３、ＩＧＨＶ１－１８について抗体２７８、ベータ－４４、Ｏｍｉ２６及びＯｍｉ４１、ＩＧＨＶ３－９について抗体５８、Ｏｍｉ２５、Ｏｍｉ３５及びＯｍｉ４２又はＩＧＨＶ４－３１について抗体ベータ－５６及びＯｍｉ２３）の重鎖可変ドメインのＣＤＲを含む。これらの抗体の各々のＣＤＲに対応する配列番号を表１、２及び３に示す。

【０１９０】

一実施形態では、本発明の抗体は、ＩＧＨＶ３－５３、ＩＧＨＶ１－５８、ＩＧＨＶ３－６６、ＩＧＨＶ４－３９、ＩＧＨＶ３－３０、ＩＧＨＶ５－５１、ＩＧＨＶ１－０２又

はＩＧＨＶ３－３３から選択される主要なパブリックｖ領域に由来する抗体（例えば、ＩＧＨＶ３－５３について抗体Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２９、ベータ－２７、抗体１５０、抗体１５８、抗体１７５、抗体２２２及び抗体２６９、ＩＧＨＶ３－６６について抗体Ｏｍｉ１６、Ｏｍｉ１７、Ｏｍｉ２０、Ｏｍｉ２７、Ｏｍｉ３６、抗体４０及び抗体３９８、ＩＧＨＶ１－５８について抗体Ｏｍｉ１２、ベータ－４７、ベータ－２５、抗体５５、抗体１６５、抗体２５３、ＩＧＨＶ１－６９について抗体ベータ－４９、ベータ－５０、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ２４、Ｏｍｉ３０、Ｏｍｉ３１、Ｏｍｉ３４及びＯｍｉ３８、ＩＧＨＶ３－３０について抗体ベータ－２２、ベータ－２９、抗体１５９及びＯｍｉ０９、ＩＧＨＶ３－３３について抗体ベータ－２０、ベータ－４３、Ｏｍｉ３２及びＯｍｉ３３、ＩＧＨＶ１－１８について抗体２７８、ベータ－４４、Ｏｍｉ２６及びＯｍｉ４１、ＩＧＨＶ３－９について抗体５８、Ｏｍｉ２５、Ｏｍｉ３５及びＯｍｉ４２又はＩＧＨＶ４－３１について抗体ベータ－５６及びＯｍｉ２３）の重鎖可変ドメインを含む。これらの抗体の各々のＣＤＲに対応する配列番号を表１、２及び３に示す。

【０１９１】

一実施形態では、本発明は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及び／又はオミクロン系統のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株）のスパイクタンパク質に特異的に結合する抗体を生成する方法であって、同じ軽鎖及び／又は重鎖ｖ領域に由来する２つ以上の抗体を特定することと、第１の抗体の軽鎖を第２の抗体の軽鎖と置換することにより、第１の抗体の重鎖及び第２の抗体の軽鎖を含む混合鎖抗体を生成することとを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、混合鎖抗体のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する親和性及び／又はその中和を判定することをさらに含む。方法は、混合鎖抗体の親和性を第１及び／又は第２の抗体のものと比較することをさらに含み得る。方法は、第１及び／又は第２の抗体と親和性が同じであるか、又はそれを超える混合鎖抗体を選択することをさらに含み得る。一部の実施形態では、重鎖ｖ領域は、ＩＧＨＶ　１－５８であり、且つ／又は軽鎖ｖ領域は、ＩＧＬＶカッパ３－２０である。

【０１９２】

別の実施形態では、本発明は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のオミクロンバリアントに特異的に結合する抗体を提供し、抗体は、ＩＧＨＶ１－６９に由来するｖ領域を有する。驚くべきことに、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のオミクロンバリアントによる感染に対する抗体応答は、ＩＧＨＶ１－６９に由来する重鎖可変領域を有する抗体に向けて偏ることが発見された。一実施形態では、抗体重鎖がＩＧＨＶ１－６９に由来する場合、本発明の抗体は、ベータ－４９、ベータ－５０、Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ２４、Ｏｍｉ３０、Ｏｍｉ３１、Ｏｍｉ３４及びＯｍｉ３８からのＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含む。

【０１９３】

抗体コンジュゲート

本発明は、細胞毒性剤、例えば毒素（例えば、細菌、菌類、植物若しくは動物起源の酵素的に活性な毒素又はその断片）にコンジュゲートした抗体を含む免疫コンジュゲート又は放射性同位元素を含む免疫コンジュゲート（すなわち放射性コンジュゲート）にも関する。抗体及び細胞毒性剤のコンジュゲートは、当技術分野で知られている種々の二官能性タンパク質カップリング剤を用いて形成され得る。

【０１９４】

本発明の抗体は、血清半減期を調節又は変更する分子にコンジュゲートされ得る。本発明の抗体は、例えば、血清半減期を調節するために、アルブミンに結合し得る。一実施形態では、本発明の抗体は、アルブミンに特異的な結合領域も含むこととなる。別の実施形態では、本発明の抗体は、アルブミン結合ペプチドであるペプチドリンカーを含み得る。アルブミン結合ペプチドの例は、国際公開第２０１５／１９７７７２号パンフレット及び国際公開第２００７／１０６１２０号パンフレット（それらの全体が参照により組み込まれる）に挙げられている。

【０１９５】

ポリヌクレオチド、ベクター及び宿主細胞

本発明は、本発明の抗体をコードする１つ以上の単離ポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ）も提供する。一実施形態では、ポリヌクレオチド配列は、複数のポリヌクレオチド上にまとまって存在するが、本発明の抗体をまとめて一緒にコードすることができる。例えば、ポリヌクレオチドは、本発明の抗体の重鎖可変領域及び／又は軽鎖可変領域をコードし得る。ポリヌクレオチドは、本発明の抗体の完全長重鎖及び／又は軽鎖をコードし得る。典型的には、１つのポリヌクレオチドが、重鎖及び軽鎖の各々をコードする。

【０１９６】

本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドを、当業者に周知の方法によって得ることができる。例えば、抗体重鎖及び軽鎖の一部又は全てをコードするＤＮＡ配列は、必要に応じて、対応するアミノ酸配列から合成され得る。ベクターが構築され得る一般的な方法、形質移入方法及び培養方法は、当業者に周知である。この点において、“Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ”，１９９９，Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ（ｅｄ），Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ及びＭａｎｉａｔｉｓ Ｍａｎｕａｌ ｐｒｏｄｕｃｅｄ ｂｙ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇが参照される。挿入された配列に作動可能に連結される調節配列を含むことで、本発明の抗体のインビボ発現を可能にする発現カセットの形態で、本発明のポリヌクレオチドが提供され得る。そのため、本発明は、本発明の抗体をコードする１つ以上のポリヌクレオチドをコードする１つ以上の発現カセットも提供する。これらの発現カセットは典型的に、今度は、ベクター（例えば、プラスミド又は組換えウイルスベクター）内に提供される。そのため、一実施形態では、本発明は、本発明の抗体をコードするベクターを提供する。別の実施形態では、本発明は、本発明の抗体をまとめてコードするベクターを提供する。ベクターは、クローニングベクター又は発現ベクターであり得る。適切なベクターとして、十分な量の遺伝的情報を有することができ、本発明のポリペプチドの発現を可能にするあらゆるベクターがあり得る。本発明のポリヌクレオチド、発現カセット又はベクターは、例えば、形質移入によって宿主細胞中に導入される。そのため、本発明は、本発明の１つ以上のポリヌクレオチド、発現カセット又はベクターを含む宿主細胞も提供する。本発明のポリヌクレオチド、発現カセット又はベクターは、宿主細胞中に一過的に又は恒久的に導入されて、１つ以上のポリヌクレオチド、発現カセット又はベクターからの抗体の発現を可能にし得る。そのような宿主細胞として、一過性の又は好ましくは安定した高等真核細胞株、例えば哺乳動物細胞若しくは昆虫細胞、下等真核細胞、例えば酵母又は原核細胞、例えば細菌細胞が挙げられる。細胞の特定の例として、哺乳動物のＨＥＫ２９３、例えばＨＥＫ２９３Ｆ、ＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＥＫ２９３Ｓ若しくはＨＥＫ Ｅｘｐｉ２９３Ｆ、ＣＨＯ、ＨｅＬａ、ＮＳ０及びＣＯＳ細胞又は本明細書で用いられる他のあらゆる細胞株、例えば実施例に用いられているものが挙げられる。好ましくは、選択される細胞株は、安定しているだけでなく、成熟したグリコシル化を可能にするものである。

【０１９７】

本発明は、本発明の抗体の生成プロセスであって、本発明の１つ以上のベクターを含有する宿主細胞を、本発明の１つ以上のポリヌクレオチドからの抗体の発現に適した条件の下で培養することと、前記培養から抗体を単離することとを含むプロセスも提供する。

【０１９８】

抗体の組合せ

本発明者らは、例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに起因する活性の消失を最小限に抑え、治療効果を最大にし、且つ／又は診断力を増大させるために、組み合わせて用いられる場合の特定の表３の抗体並びに表３、表２及び表１の抗体の特定の組合せが特に有効であることを見出した。有用な組合せとして、互いと交差競合せず、且つ／又は非重複エピトープに結合しない抗体が挙げられる。

【０１９９】

そのため、本発明は、本発明の抗体の組合せを提供し、各抗体は、コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合することができ、少なくとも１つの抗体は

、表３内の２８個の抗体のいずれか１つの少なくとも３つのＣＤＲを含む。
【０２００】
本発明の抗体の組合せは、治療カクテルとして有用であり得る。そのため、本発明は、以下でさらに説明されるように、本発明の抗体の組合せを含む医薬組成物も提供する。
【０２０１】
本発明の抗体の組合せは、診断に有用であり得る。そのため、本発明は、本発明の抗体の組合せを含む診断キットも提供する。本明細書で提供されるのは、以下でさらに説明されるように、対象においてコロナウイルス感染と関連する疾患又は合併症を診断する方法でもある。完全な交差中和抗体、例えばＯｍｉ０３は、試料中の懸念されるバリアント（ＶｏＣ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の存在及び／又は量を確認するための参照として使用され得る。試料内のＶｏＣの存在及び／又は量を確認するために、限られた数のＶｏＣに結合する抗体が使用され得る。例えば、Ｏｍｉ０３が試料への結合を示すが、Ｏｍｉ２４がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の試料への結合を示さない場合、スパイクタンパク質は、デルタＶｏＣのスパイクタンパク質であり得る。これは、当業者に知られているあらゆる方法により、例えば免疫アッセイ、例えばＥＬＩＳＡ又は免疫クロマトグラフィアッセイを介して判定され得る。結合の引下げは、参照に対する比較及び／若しくは正規化並びに／又はポジティブ／ネガティブ対照試料若しくはデータとの比較によって判定され得る。
【０２０２】
医薬組成物
本発明は、本発明の抗体を含む医薬組成物を提供する。組成物は、本発明の抗体の組合せ（例えば、２、３又は４つ）を含み得る。医薬組成物は、薬学的に許容される担体も含み得る。
【０２０３】
本明細書の組成物は、１つ以上の薬学的に許容される塩を含み得る。「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の生物活性を保持し、且つ不所望のいかなる毒性効果も与えない塩を指す。そのような塩の例として、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。
【０２０４】
薬学的に許容される適切な担体は、水性担体又は希釈剤を含む。適切な水性担体の例として、水、緩衝水及び生理食塩水が挙げられる。
【０２０５】
薬学的に許容される他の適切な担体として、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）及びそれらの適切な混合物、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。多くの場合、等張剤、例えば糖類、多価アルコール類、例えばマンニトール、ソルビトール又は塩化ナトリウムを組成物中に含めることが所望されるであろう。
【０２０６】
医薬組成物は、典型的には、製造及び貯蔵の条件下で無菌且つ安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルション、リポソーム又は高薬物濃度に適切な他の秩序構造として製剤化することができる。
【０２０７】
本発明の医薬組成物は、追加の治療剤、例えば抗ウイルス剤を含み得る。抗ウイルス剤は、コロナウイルスに結合し、且つウイルス活性を阻害し得る。代わりに、抗ウイルス剤は、コロナウイルスに直接結合し得ないが、ウイルス活性／伝染性に依然として影響を与え得る。抗ウイルス剤は、さらなる抗コロナウイルス抗体であり得、これは、スパイクタンパク質以外のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２上のどこかに結合する。本発明に有用な抗ウイルス剤の例として、レムデシビル、ロピナビル、リトナビル、ＡＰＮ０１及びＦａｖｉｌａｖｉｒが挙げられる。
【０２０８】
追加の治療剤は、抗炎症剤、例えば副腎皮質ステロイド（例えば、デキサメタゾン）又は非ステロイド抗炎症薬（例えば、トシリズマブ）であり得る。

【０２０９】
追加の治療剤は、抗コロナウイルスワクチンであり得る。医薬組成物は、皮下投与、静脈内投与、皮内投与、筋肉内投与、鼻腔内投与又は経口投与され得る。本発明の範囲内にあるのは、本発明の抗体又は他の組成物及び使用説明書を含むキットでもある。キットは、１つ以上の追加の試薬、例えば本明細書で考察される追加の治療剤又は予防剤をさらに含有し得る。
【０２１０】
本発明の方法及び使用
本発明は、例えば、治療によるヒト若しくは動物の身体の処置方法又は診断法における、本明細書に記載される抗体、抗体の組合せ及び医薬組成物の使用にさらに関する。処置の方法は、治療的又は予防的であり得る。
【０２１１】
例えば、本発明は、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症、例えばＣＯＶＩＤ－１９を処置する方法に関する。この方法は、治療有効量の、本発明の抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物を投与することを含み得る。方法は、対象由来の試料中のコロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２又はその断片の存在を特定することをさらに含み得る。本発明は、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症、それと関連する疾患又は合併症、例えばＣＯＶＩＤ－１９を処置する方法に使用するための、本発明に従う抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物にも関する。
【０２１２】
本発明は、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症、それと関連する疾患又は合併症、例えばＣＯＶＩＤ－１９を処置するための組成物を製剤化する方法にも関し、前記方法は、本発明に従う抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物を許容可能な担体と混合して、前記組成物を調製することを含む。
【０２１３】
本発明は、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症、例えばＣＯＶＩＤ－１９を処置するための、本発明に従う抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物の使用にも関する。
【０２１４】
本発明は、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症又はそれと関連する疾患若しくは合併症、例えばＣＯＶＩＤ－１９を処置又は予防するための薬剤の製造ための、本発明に従う抗体、抗体の組合せ又は医薬組成物の使用にも関する。
【０２１５】
本発明は、あらゆるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株によって引き起こされるコロナウイルス感染症の予防、処置又は診断にも関する。コロナウイルス感染症は、いかなるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株によっても引き起こされ得る。
【０２１６】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株は、最も初期に同定された武漢株（ｈＣｏＶ－１９／Ｗｕｈａｎ／ＷＩＶ０４／２０１９（ＷＩＶ０４）；ＧＩＳＡＩＤ受託ｎｏ．ＥＰＩ＿ＩＳＬ＿４０２１２４）及びそのバリアントであり得る。例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株は、系統Ａ、Ａ．１、Ａ．２、Ａ．３、Ａ．５、Ｂ、Ｂ．１、Ｂ．１．１、Ｂ．２、Ｂ．３、Ｂ．４、Ｂ．１．１．７（アルファ）、Ｂ．１．３５１（ベータ）、Ｐ．１（ガンマ）、デルタ、カッパ及び／又はラムダのメンバーであり得る。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株は、系統Ａ．２３．１、Ｂ．１．１．７（アルファ）、Ｂ．１．３５１（ベータ）、Ｂ．１．２５８、Ｂ．１．５２６．２、Ｂ．１．６１６、Ｂ．１．６１７．１（カッパ）、Ｂ．１．６１７．２（デルタ）、Ｃ３６．３、Ｃ．３７（ラムダ）、Ｐ．１（ガンマ）、Ｂ．１．１．５２９（オミクロン）、オミクロンＢＡ．１、オミクロンＢＡ．１．１、オミクロンＢＡ．２及び／又はオミクロンＢＡ．３のメンバーであり得る。
【０２１７】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株は、ｈＣｏＶ－１９／Ｗｕｈａｎ／ＷＩＶ０４／２０１９（ＷＩＶ０４）（ＧＩＳＡＩＤ受託ｎｏ．ＥＰＩ＿ＩＳＬ＿４０２１２４）と比較して、例えばスパイクタンパク質内に１つ以上の変異を含み得る。換言すると、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株は、例えば、スパイクタンパク質内に１つ以上の修飾を含む修飾ｈＣｏＶ－１９／Ｗｕｈａｎ／ＷＩＶ０４／２０１９（ＷＩＶ０４）株であり得る。

【０２１８】

この変異は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のオミクロン株で観察される変異（例えば、置換）であり得る。

【０２１９】

抗体Ｏｍｉ０２、Ｏｍｉ０３、Ｏｍｉ１２、Ｏｍｉ１８、Ｏｍｉ２８、Ｏｍｉ３９及びＯｍｉ４２は、オミクロンＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２株の中和に特に効果的である。したがって、本発明は、ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２株によって引き起こされるコロナウイルス感染症の処置、予防、処置又は診断における使用のためのこれらの抗体に関し得る。

【０２２０】

本発明の方法及び使用は、疾患状態（例えば、ＣＯＶＩＤ－１９）を阻害すること、例えばその進行を抑えること；及び／又は疾患状態（例えば、ＣＯＶＩＤ－１９）を軽減すること、例えば所望のエンドポイントに達するまで、疾患状態の緩解を引き起こすことを含み得る。

【０２２１】

本発明の方法及び使用は、疾患状態（例えば、ＣＯＶＩＤ－１９）の徴候の重症度、期間又は頻度の改善又は引下げ（例えば、痛み又は不快感を小さくすること）を含み得、そのような改善は、疾患に直接影響を与えることとなっても又はならなくてもよい。徴候又は合併症は、発熱、頭痛、疲労感、食欲不振、筋肉痛、下痢、嘔吐、腹痛、脱水、呼吸管感染症、サイトカインストーム、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、敗血症及び／又は臓器不全（例えば、心臓、腎臓、肝臓、ＧＩ、肺）であり得る。

【０２２２】

本発明の方法及び使用は、コロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）のウイルス量の、例えば前処置と比較して≧１０％、≧２０％、≧３０％、≧４０％、≧５０％、≧６０％、≧７０％、≧８０％、≧９０％又は１００％の低下に至り得る。ウイルス量を求める方法は、当技術分野で周知であり、例えば感染アッセイがある。

【０２２３】

本発明の方法及び使用は、特に対象（例えば、ヒト）が、コロナウイルス感染と関連する合併症に罹りやすい素因を有する場合、そのような対象においてコロナウイルス感染症が発生することを予防することを含み得る。

【０２２４】

本発明は、例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２によるコロナウイルス感染症を有する対象を特定することにも関する。例えば、本発明の方法及び使用は、試料におけるコロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）又はそのタンパク質若しくは断片の存在を特定することを含み得る。検出は、インビトロ又はインビボで実行され得る。特定の実施形態では、本発明は、集団スクリーニングに関する。

【０２２５】

本発明は、本明細書に記載されるようなあらゆるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株を同定することに関する。本発明は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のエスケープミュータントを特定する方法であって、試料を本発明の抗体の組合せと接触させることと、各抗体がウイルスに結合するかを特定することとを含む方法にも関し得る。用語「エスケープミュータント」は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の既存の処置の有効性に影響を与え得る非サイレント変異を含むＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のバリアントを指す。典型的には、非サイレント変異は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のエピトープに特異的に結合する先行技術の抗体及び／又は本明細書に記載される抗体によって認識されるエピトープ上に、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質上にある。抗体が標的に結合しなければ、これは、標的が、既存のＳＡＲＳ

－ＣｏＶ－２処置の有効性を変更し得る変異を含むことを示し得る。
【０２２６】
本発明の方法及び使用は、試料を本発明の抗体又は抗体の組合せと接触させることと、抗体－抗原複合体の存在又は不在を検出することとを含み得、抗体－抗原複合体の存在は、対象がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していることを示す。
【０２２７】
抗体－抗原複合体の存在を判定する方法が当技術分野で知られている。例えば、インビトロ検出技術として、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット、免疫沈降及び免疫蛍光が挙げられる。インビボ技術は、対象中に標識付き抗分析物タンパク質抗体を導入することを含む。例えば、抗体は、対象内の存在及び位置を標準的な撮像技術によって検出することができる放射性マーカーにより標識することができる。検出技術は、使用されるアッセイに応じて、定性的リードアウト又は定量的リードアウトを提供し得る。
【０２２８】
典型的には、本発明は、それを必要とするヒト対象のための方法及び使用に関する。しかしながら、非ヒト動物、例えばラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ又はイヌも意図される。対象、例えば医療従事者又は感染個体と接触した人は、コロナウイルス感染症に曝されている危険な状態にあり得る。対象は、コロナウイルスアウトブレイクがあったことが知られているか又は疑われる国を訪問したか又は訪問する予定になっている場合がある。対象、例えば免疫不全個体、例えば免疫抑制療法を受けている個体又はヒト免疫不全症候群（ＨＩＶ）若しくは後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）を患っている個体もより危険な状態にあり得る。対象は、無症状であり得るか又は発症前であり得る。
【０２２９】
対象は、疾患の初期、中期又は後期のフェーズにあり得る。
【０２３０】
対象は、入院しているか若しくは最初の発現時のコミュニティにいる場合があり、且つ／又はその後に入院している場合がある。
【０２３１】
対象は、男性又は女性であり得る。
【０２３２】
特定の実施形態では、対象は、典型的に男性である。対象は、コロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していなくてもよい。対象は、コロナウイルス感染と関連するより重度の徴候又は合併症になりやすい素因を有し得る。本発明の方法又は使用は、患者が、コロナウイルスと関連するより重度の徴候又は合併症を発達させる危険な状態にあるか否かを特定する工程を含み得る。
【０２３３】
予防又は処置に関する本発明の実施形態では、対象は、コロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していると診断されていても又はされていなくてもよい。
【０２３４】
本発明は、対象由来の試料を分析することに関する。試料は、対象並びに対象内に存在する組織、細胞及び流体から単離された組織、細胞及び生体液であり得る。試料は、血液及び血清、血漿又はリンパを含む血液の画分又は構成要素であり得る。典型的には、試料は、喉スワブ、鼻スワブ又は唾液に由来する。
【０２３５】
抗体－抗原複合体検出アッセイは、インサイチュで実行され得、その場合、試料は、対象由来の生検又は切除物から得られる組織の（固定された及び／又は凍結した）組織切片である。
【０２３６】
抗体医薬
組成物及び組み合わせが投与される本発明の実施形態では、それらは皮下、静脈内、皮

内、経口、鼻腔内、筋肉内又は頭蓋内に投与され得る。典型的には、抗体医薬組成物及び組み合わせは、静脈内又は皮下に投与される。

【０２３７】

抗体の用量は、対象の年齢及びサイズ並びに疾患、投与の条件及び経路に応じて変動し得る。抗体は、約０．１ｍｇ／体重ｋｇの用量～約１００ｍｇ／体重ｋｇの用量、例えば約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され得る。抗体は、約５０ｍｇ／体重ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ又は約５ｍｇ／ｋｇの用量でも投与され得る。

【０２３８】

本発明の組合せは、例えば、抗体毎に約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量又は抗体毎に約１０ｍｇ／ｋｇ若しくは約５ｍｇ／ｋｇの用量で投与され得る。代わりに、組合せは、合計約５ｍｇ／ｋｇの用量（例えば、３つの抗体組合せで各抗体の１．６７ｍｇ／ｋｇの用量）で投与され得る。

【０２３９】

本発明の抗体又は抗体の組合せは、複数回投与計画で投与され得る。例えば、初回用量は、第２の又は複数の以降の用量の投与が後に続き得る。第２以降の用量は、適切な時間で分割され得る。

【０２４０】

前述したように、本発明の抗体は、典型的には、単一の医薬組成物／組合せに用いられる（共製剤化される）。しかしながら、本発明は、一般に、別々の製剤／組成物での本発明の抗体の併用も含む。本発明は、先に記載されるように、追加の治療剤との抗体の併用も含む。

【０２４１】

２つ以上の剤及び／又は抗体の併用投与が、いくつかの異なる方法で達成され得る。一実施形態では、全ての構成要素は、単一の組成物により一緒に投与され得る。別の実施形態では、各構成要素は、併用療法の一部とは別に投与され得る。

【０２４２】

例えば、本発明の抗体は、本発明の別の抗体又はその結合断片の前、後又はそれと並行して投与され得る。特に有用な組合せは、例えば、先に記載されている。

【０２４３】

例えば、本発明の抗体は、抗ウイルス剤又は抗炎症剤の前、後又はそれと並行して投与され得る。

【０２４４】

本発明が、コロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２又はそのタンパク質若しくは断片の、試料における存在を検出することに関する実施形態では、抗体は、検出可能な標識を含有する。例えば、検出可能な物質を抗体にカップリングする（すなわち物理的に連結する）ことによる抗体の直接的標識により、標識を抗体に付着させる方法が当技術分野で知られている。代わりに、抗体は、例えば、直接標識されている別の試薬との反応性によって間接的に標識され得る。間接的標識の例として、蛍光標識された二次抗体を用いる一次抗体の検出及び蛍光標識されたストレプトアビジンにより検出することができるようなビオチン付きＤＮＡプローブの末端標識が挙げられる。

【０２４５】

検出は、（ｉ）コロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２又はそのタンパク質若しくは断片の存在を検出するのに有用であることが知られている剤、例えばスパイクタンパク質の他のエピトープに対する抗体又はコロナウイルの他のスタンパク質、例えば抗ヌクレオカプシド抗体；及び／或いは（ｉｉ）コロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２又はその断片の存在を検出することができない、すなわちネガティブ対照を提供することが知られている剤をさらに含み得る。

【０２４６】

特定の実施形態では、抗体は、安定性が増大するように修飾されている。適切な修飾は、先に説明されている。

【０２４７】
本発明は、コロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の、試料における存在を検出するためのキットも包含する。例えば、キットは、本発明の標識付き抗体又は標識付き抗体の組合せ；試料中のコロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の量を判定するための手段；及び試料中のコロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の量を標準と比較するための手段を含み得る。標識付き抗体又は標識付き抗体の組合せは、適切なコンテナ内にパッケージングすることができる。キットは、試料中でコロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を検出するためのキットの使用説明書をさらに含み得る。キットは、先に示されるように、コロナウイルスの存在を検出するのに有用であることが知られている他の剤をさらに含み得る。

【０２４８】
例えば、本発明の抗体又は抗体の組合せは、ラテラルフロー試験に用いられる。典型的には、ラテラルフロー試験キットは、一連のキャピラリベッド、例えば多孔性紙のピース、微細構造ポリマー又は焼結ポリマーをベースにした吸収パッドを備えるハンドヘルドデバイスである。試験は、反応性分子を有するパッドの表面に沿って液体試料を走らせて、目に見えるポジティブ又はネガティブ結果を示す。試験は、抗ヌクレオカプシド抗体等、先に示されているようなコロナウイルス、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２又はその断片の存在を検出するのに有用であることが知られている他の剤を用いることをさらに含み得る。

【０２４９】
その他
本発明の開示される抗体組合せ又は医薬組成物の様々な使用は、当技術分野における具体的な必要性に合わせて調整され得ることが理解されるべきである。本明細書で用いられる専門用語は、本発明の特定の実施形態を説明するためのみのものであり、限定することを意図されないことも理解されたい。加えて、本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その」は、内容がそうではないとする明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。そのため、例えば、「抗体」への言及は、２つ以上の「抗体」を含む。

【０２５０】
さらに、本明細書で「≧ｘ」に言及する場合、これは、ｘ以上であることを意味する。本明細書で「≦ｘ」に言及する場合、これは、ｘ以下であることを意味する。

【０２５１】
本発明の目的では、２つの配列（例えば、２つのポリヌクレオチド又は２つのポリペプチド配列）の同一性パーセントを求めるために、配列は、最適な比較目的でアラインされる（例えば、ギャップを第１の配列内に、第２の配列との最適なアラインメントのために導入することができる）。続いて、各位置のヌクレオチド又はアミノ酸残基が比較される。第１の配列内の位置が、第２の配列内の対応する位置と同じヌクレオチド又はアミノ酸によって占められている場合、ヌクレオチド又はアミノ酸は、その位置で同一である。２つの配列間の同一性パーセントは、配列によって共有される同一の位置の数の関数である（すなわち同一性％＝同一の位置の数／参照配列内の位置の総数×１００）。典型的には、配列比較は、参照配列の全長にわたって実行される。例えば、所与の（「試験」）配列が、配列番号３に対して９５％同一であるかをユーザーが判定したければ、配列番号３を参照配列とすることとなる。配列が配列番号３（参照配列の例）と少なくとも９５％同一であるかを評価するために、当業者であれば、配列番号３の全長にわたってアラインメントを実行して、試験配列内のどの程度の数の位置が配列番号３の位置と同一であるかを特定することとなる。位置の少なくとも９５％が同一であれば、試験配列は、配列番号３と少なくとも９５％同一である。配列が配列番号３よりも短ければ、ギャップ又はミッシング位置は、非同一位置であると考えられるべきである。当業者であれば、２つの配列間の相同性又は同一性を求めるのに利用可能な様々なコンピュータープログラムを知っている。例えば、２つの配列間の配列の比較及び同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成することができる。一実施形態では、２つのアミノ酸又は核酸配列間の同

一性パーセントは、Ｂｌｏｓｕｍ ６２マトリックス又はＰＡＭ２５０マトリックスのいずれか並びに１６、１４、１２、１０、８、６又は４のギャップウェイト及び１、２、３、４、５又は６のレングスウェイトを用いる、Ａｃｃｅｌｒｙｓ ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ａｃｃｅｌｒｙｓ．ｃｏｍ／ｐｒｏｄｕｃｔｓ／ｇｃｇ／で入手可能）内のＧＡＰプログラム中に組み込まれたＮｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（１９７０）アルゴリズムを用いて求められる。

【０２５２】

重鎖可変ドメインのＣＤＲ（ＣＤＲＨ）及び軽鎖可変ドメインのＣＤＲ（ＣＤＲＬ）は、ＩＭＧＴナンバリングシステムに従って、各鎖の残基２７～３８（ＣＤＲ１）、残基５６～６５（ＣＤＲ２）及び残基１０５～１１７（ＣＤＲ３）に位置する（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ；Ｌｅｆｒａｎｃ ＭＰ，１９９７，Ｊ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ，１８，５０９）。そうでないと示される場合を除き、このナンバリングシステムが本明細書で用いられている。

【０２５３】

上記又は下記を問わず、本明細書で引用される全ての刊行物、特許及び特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５４】

以下の例は、本発明を例示する。

【実施例】

【０２５５】

実施例１．パンデミック初期ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２及びベータＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株に特異的な抗体の生成

表１内の抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のパンデミック初期株に対して生成されたｍＡｂのセットに関する。表２の抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のベータ株に対して生成されたｍＡｂのセットに関連している。

【０２５６】

これらの抗体のさらなる詳細は、国際出願番号ＰＣＴ／ＧＢ２０２２／０５０３０６号及びＰＣＴ／ＧＢ２０２２／０５０３０７号に見出される。これらの抗体の生成及び特性に関する詳細な情報は、以下の論文に見出される：Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ ａｎｔｉｇｅｎｉｃ ａｎａｔｏｍｙ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｂｉｎｄｉｎｇ ｄｏｍａｉｎ．”Ｃｅｌｌ １８４．８（２０２１）：２１８３－２２００。Ｓｕｐａｓａ，Ｐｉｙａｄａ，ｅｔ ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．１．７ ｖａｒｉａｎｔ ｂｙ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ａｎｄ ｖａｃｃｉｎｅ ｓｅｒａ．”Ｃｅｌｌ １８４．８（２０２１）：２２０１－２２１１。

Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．“Ｔｈｅ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂｅｔａ ｕｎｄｅｒｓｃｏｒｅｓ ｔｈｅ ａｎｔｉｇｅｎｉｃ ｄｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ ｏｔｈｅｒ ｖａｒｉａｎｔｓ．”Ｃｅｌｌ ｈｏｓｔ&ｍｉｃｒｏｂｅ（２０２１）。

Ｚｈｏｕ，Ｄａｍｉｎｇ，ｅｔ ａｌ．“Ｅｖｉｄｅｎｃｅ ｏｆ ｅｓｃａｐｅ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｖａｒｉａｎｔ Ｂ．１．３５１ ｆｒｏｍ ｎａｔｕｒａｌ ａｎｄ ｖａｃｃｉｎｅ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｓｅｒａ．”Ｃｅｌｌ １８４．９（２０２１）：２３４８－２３６１。

Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ ａｌ．“Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｅｖａｓｉｏｎ ｂｙ ｔｈｅ Ｐ．１ ｓｔｒａｉｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２．”Ｃｅｌｌ １８４．１１（２０２１）：２９３９－２９５４。

Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．６１７ ｂｙ ｖａｃｃｉｎｅ ａｎｄ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ｓｅｒｕｍ．”Ｃｅｌｌ １８４．１６（２０２１）：４２２０－４２３６。

Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ ａｌ．“ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｂ．１．１．５２９ ｌｅａｄｓ ｔｏ ｗｉｄｅｓｐｒｅａｄ ｅｓｃａｐｅ ｆｒｏｍ ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ．”Ｃｅｌｌ（２０２２）。

【０２５７】

実施例２．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のオミクロン株に特異的な抗体の生成

オミクロンＢＡ．２系統

オミクロンＢＡ．２は、オミクロンＢＡ．１が報告されたのとほぼ同時期の２０２１年１１月１７日に南アフリカから初めて報告された。ＢＡ．２は、デンマーク、インド及び英国などのいくつかの国でＢＡ．１に比べて増加しており、現在デンマークにおけるオミクロン感染の大部分を占めている。ＢＡ．２はＢＡ．１よりも伝染性が高いというエビデンスが蓄積されているが、疾患の重症度が上昇するというエビデンスはない。

【０２５８】

ＢＡ．２は、ＢＡ．１と関連しており、Ｓ全体に広がる２１個のアミノ酸置換を共有しているが、いくつかの違いがある。ＢＡ．１は、ＢＡ．２と比較して、さらに６つのアミノ酸欠失、３つの挿入及び９つの置換を有し、ＢＡ．２は、ＢＡ．１と比較して、さらに３つの欠失及び７つの置換を有する。ＲＢＤでは、ＢＡ．１は、固有の変異Ｓ３７１Ｌ、Ｇ４４６Ｓ及びＧ４９６Ｓを含有し、一部の単離株ではＲ３４６Ｋ（ＢＡ．１．１）を含有する一方、ＢＡ．２は、Ｓ３７１Ｆ、Ｔ３７６Ａ、Ｄ４０５Ｎ及びＲ４０８Ｓを含有する。これらの残基は、全て抗体の結合に異なる影響を与える可能性があり、中和を調節し得る。これは、特にＡＣＥ２結合フットプリントの端にあるＢＡ．１ Ｇ４４６Ｓ、Ｇ４９６Ｓ、ＢＡ．２ Ｄ４０５Ｎ、Ｒ４０８Ｓであり、ＢＡ．１．１について、Ｒ３４６Ｋの変化はＮ３４３グリカンの近くにあり、この領域への強力な抗体の結合を調節し得る。ＢＡ．３は、ＢＡ．１及びＢＡ．２に関連する固有の変異を含有せず、Ｎ末端ではＢＡ．１に似ており、変異Ｇ４９６ＳからＣ末端でＢＡ．２に似たものに切り替わる、２つの融合であると思われる。

【０２５９】

オミクロン系統ＢＡ．４及びＢＡ．５

２０２２年４月初旬、南アフリカのハウテン州から２つの新しいオミクロン系統が報告され、ＢＡ．４とＢＡ．５と命名された。ＢＡ．４とＢＡ．５のＳ配列は同一であり、ＢＡ．２と密接に関連している。オミクロンＳの配列多様性を図９に示す。ＢＡ．２と比較すると、ＢＡ．４は残基６９及び７０の欠失を有し、ＲＢＤに２つの追加の置換：Ｌ４５２Ｒ及びＦ４８６Ｖを含有する。最後に、ＢＡ．４は、ＢＡ．１及びＢＡ．２で見られるＱ４９３Ｒの変化を欠き、ビクトリア／武漢株と同様にＱ４９３に復帰する。

【０２６０】

ＲＢＤの２つの追加変異は、抗体エスケープの観点から最も懸念される：Ｌ４５２Ｒは化学的にラジカルな変化であり、デルタＲＢＤにおける一対の変化の１つである（もう１つのＴ４７８Ｋは、オミクロン系統で既に見出されている）。変異Ｆ４８６Ｌは、パンデミックの初期にミンクから分離されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の配列に見られ、いくつかのｍＡｂに対するエスケープ変異の部位でもある（Ｇｏｂｅｉｌ ｅｔ ａｌ．，２０２１，“Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｎａｔｕｒａｌ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｏｎ ｓｐｉｋｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ，ａｎｄ ａｎｔｉｇｅｎｉｃｉｔｙ”．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３７３，６５５５）。ＢＡ．４／５のＦ４８６Ｖの変化も、Ｆ４８６Ｌと同様に疎水性側鎖の嵩の減少であるが、より顕著である。残基４５２及び４８６はいずれもＡＣＥ２相互作用表面の端の近くにあり（図９Ｂ）、いずれもＡＣＥ２フットプリント内にある祖先配列Ｑ４９３への復帰と共にＡＣＥ２親和性を調節し、ワクチン又は自然に獲得した血清の中和能力を調節する可能性を有する。Ｌ４５２Ｒ及びＦ４８６Ｖ変異により抗体エスケープがさらに増加する可能性が高く、４９３での復帰により先のウイルスに対する反応からのエスケープが減少し得る。

【０２６１】

オミクロン系統ＢＡ．２．７５

２０２２年５月初旬、ＢＡ．２．７５と命名された新しいオミクロンＢＡ．２亜系統がインドで報告された。これは、英国、米国、オーストラリア、ドイツ及びカナダを含む複数の国に広がった。ＢＡ．２．７５は、ＢＡ．２と比較してＳタンパク質に複数の変異変化を含有し、これは、ＮＴＤ内の４つの置換（Ｗ１５２Ｒ、Ｆ１５７Ｌ、Ｉ２１０Ｖ、Ｇ２５７Ｓ）及びＲＢＤ内の４つの置換：Ｄ３３９Ｈ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及びＲ４９３Ｑ（図１６）を含む。ＲＢＤ変異は中和抗体の主要なエピトープに作用し、ＡＣＥ２結合を調節する可能性がある。Ｄ３３９Ｈは、過去の全てのオミクロンバリアントに見られるＧ３３９Ｄ変異のさらなる進化を表し、ＩＧＨＶ１－６９ファミリーに属する特定の「右側」抗体（例えば、ベーター４９及び－５０）の結合を阻害することが見出されている。Ｓ３０９／ソトロビマブなどの特定のクラス３抗体の結合フットプリントにも該当する（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２；“ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｂ．１．１．５２９ ｌｅａｄｓ ｔｏ ｗｉｄｅｓｐｒｅａｄ ｅｓｃａｐｅ ｆｒｏｍ ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ．”Ｃｅｌｌ １８５，４６７－４８４ ｅ４１５）。Ｇ４４６Ｓは、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．３に見られたが、ＢＡ．２及び他のＢＡ．２サブバリアントには見られなかった。ＲＥＧＮ１０９８７／イムデビマブなどの右肩に結合する特定のクラス３抗体の結合を阻害することもできる（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉｅｔａｌ．、２０２２）。Ｒ４９３Ｑ復帰はＢＡ．４／５でも見られ、首／左肩に結合するいくつかのクラス１及び２の抗体による中和に対してウイルスをより感受性とし得る。この復帰により、ＡＣＥ２に対する親和性も高まり得る（下記を参照されたい）。

【０２６２】

Ｎ４６０Ｋは、過去のＶｏＣ又はオミクロン亜系統では見られなかった新規変異であるが、極めて高いＡＣＥ２親和性（ＫＤ＝１６～１８ｐＭ）を有するＲＢＤ－６２でインビトロ（酵母ディスプレイ）進化後に発見された（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２；Ｚａｈｒａｄｎｉｋ ｅｔ ａｌ．，２０２１“ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｖａｒｉａｎｔ ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ ａｎｄ ａｎｔｉｖｉｒａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｓｉｇｎ ａｒｅ ｅｎａｂｌｅｄ ｂｙ ＲＢＤ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ”．Ｎａｔ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ ６，１１８８－１１９８）。実際、Ｎ４６０ＫはＡＣＥ２に対する親和性の大幅な増加をもたらし、その効果はＮ５０１Ｙに次ぐものであった（Ｚａｈｒａｄｎｉｋ ｅｔ ａｌ．，２０２１）。さらに、インシリコ解析では、Ｎ４６０ＫがＩＧＨＶ３－５３ファミリーに属する特定の抗体（例えば、Ｏｍｉ－３）の結合に影響し得ることが予測されており、全てのＶｏＣを強力に中和できることが示されている（Ｎｕｔａｌａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２）。

【０２６３】

中和アッセイを使用すると、デルタ感染単独ではＢＡ．２．７５に対する防御（中和）が提供されないことが示された。ＢＡ．２．７５の変異により、ＢＡ．２と比較してワクチン血清の中和力価が低下する。ＢＡ．２．７５の個々の変異は、完全なＢＡ．２．７５Ｓ配列と比較して中和力価の大幅な低下を引き起こし得るが、これらはＲ３９３Ｑ復帰変異によってバランスが取られており、これがＡＣＥ２に対する親和性を高め、ＢＡ．２．７５の伝播性を高めるために選択された可能性がある。オミクロン系統のさらなる進化が起こることは避けられず、抗体エスケープとＡＣＥ２親和性との間には多くのトレードオフがあり、これにより連続的な感染の波が生じる可能性が高いように思われる。

【０２６４】

出現したＢＡ．２、ＢＡ．４及びＢＡ．５の亜系統

ＢＡ．２とＢＡ．５との両方の分岐内からいくつかの系統が急速に成長している。最も顕著なのは、特に３４６、４４４、４５２、４６０、４８６、４９０、４９３及び４９４などの抗原ＲＢＤ位置における収束進化の程度が大きいことである。これらの系統は、ＢＡ．４／５分岐（自然にＬ４５２Ｒ、Ｆ４８６Ｖ及び復帰Ｒ４９３Ｑを含む）、例えばＢＡ．４．６及びＢＦ．７（Ｒ３４６Ｔ）、ＢＡ．４．７（Ｒ３４６Ｓ）、ＢＱ．１（Ｋ４

４４Ｔ、Ｎ４６０Ｋ）及びＢＱ．１．１（Ｒ３４６Ｔ、Ｋ４４４Ｔ、Ｎ４６０Ｋ）；ＢＡ．２．７５ブランチ（Ｇ３３９Ｈ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及び復帰Ｒ４９３Ｑを含む）、ＢＡ．２．７５．２（Ｒ３４６Ｔ及びＦ４８６Ｓ並びにＢＡ．２．７５変異）、ＢＮ．１（別名ＢＡ．２．７５．５．１であり、Ｒ３４６Ｔ、Ｋ３５６Ｔ、Ｆ４９０Ｓ及びＢＡ．２．７５変異を含む）、ＢＭ．１．１．１（別名ＢＡ．２．７５．３．１．１．１であり、Ｒ３４６Ｔ、Ｆ４８６Ｓ、Ｆ４９０Ｓ及びＢＡ．２．７５変異を含む）からの例を含む。いくつかの他の第２世代のＢＡ．２バリアント株の例、例えばＢＪ．１（別名ＢＡ．２．１０．１．１；Ｇ３３９Ｈ、Ｒ３４６Ｔ、Ｌ３６８Ｉ、Ｖ４４５Ｐ、Ｇ４４６Ｓ、Ｖ４８３Ａ及びＦ４９０Ｖ）、ＢＡ．２．１０．４（Ｇ４４６Ｓ、Ｆ４８６Ｐ、Ｓ４９４Ｐ及びＲ４９３Ｑ復帰）、ＢＳ．１（別名ＢＡ．２．３．２．１；Ｒ３４６Ｔ、Ｌ４５２Ｒ、Ｎ４６０Ｋ、Ｇ４７６Ｓ及びＱ４９３復帰）、ＢＡ．２．３．２０（Ｋ４４４Ｒ、Ｎ４５０Ｄ、Ｌ４５２Ｍ、Ｎ４６０Ｋ、Ｅ４８４Ｒ及びＱ４９３Ｒ復帰）及び最後にＢＪ．１×ＢＭ．１．１．１（別名ＢＡ．２．７５．３．１．１．１）組換え体、ＸＢＢ（ＢＡ．２に対してＲ３４６Ｔ、Ｌ３６８Ｉ、Ｖ４４５Ｐ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ、Ｆ４８６Ｓ、Ｆ４９０Ｓ及びＱ４９３復帰を含有する）も存在する。

【０２６５】

ＲＢＤの外側では、収束進化の程度は低いが、それでも存在する。多くの第２世代のＢＡ．２バリアント系統は、ＮＴＤに欠失又は変異を含有し、多くの場合、ＶｏＣで見られるものと類似しており、例えばＢＪ．１、ＢＳ．１及びＢＡ．２．１０．４のΔ約１４４（以前にはアルファ及びＢＡ．１で見られた）、ＢＪ．１、ＸＢＢ及びＢＡ．２．１０．４のＮＳＰ１２　Ｇ６７１Ｓ（以前にはデルタで見られた）などである。

【０２６６】

オミクロン感染後に単離された強力な中和抗体

配列によって確認されたオミクロン感染から回復した５人のボランティアが募集され、症状発症から１０～１４日後に試料が採取された。ボランティア全員がオミクロンに感染する前に２回のＰｆｉｚｅｒ　ＢｉｏＮｔｅｃｈのワクチンの投与を受けていた。まず、オミクロンＢＡ．１及びビクトリア（現在の全てのワクチンで使用されている武漢株の配列と比較して、Ｓ　ＮＴＤ（Ｓ２４７Ｒ）に１つのアミノ酸置換のみを含有するパンデミック初期ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２分離株）に対して中和アッセイを実行した。全てのケースにおいて、オミクロンに対するフォーカス減少中和５０％力価（ＦＲＮＴ５０）は１００を超えていたが、この初期の時点では、力価はビクトリアに対する力価よりもかなり低かった（図１Ａ）。

【０２６７】

５人のドナーからのＢ細胞を完全長ＢＡ．１三量体で染色し、単一細胞をＦＡＣＳで分類した（図１Ｂ）。縮重ＲＴ－ＰＣＲ反応後、重鎖及び軽鎖配列はギブソン反応を使用して発現ベクターへと組み立てられ、生成物は２９３Ｔ細胞にトランスフェクトされた。培養上清を、ＢＡ．１　ＲＢＤ及びＮＴＤと共に、完全長ＢＡ．１又は野生型Ｓ（ＷＴ武漢）に対する反応性についてスクリーニングした。合計１，１２２個の単一細胞が分類され、５４５個のｍＡｂが回収された。

【０２６８】

全てのｍＡｂはＥＬＩＳＡによりＷＴとＢＡ．１Ｓとの間で交差反応を示し、ワクチン接種によって誘導されたメモリーＢ細胞から生成された可能性があることを示唆している。過去のモノクローナル抗体のパネルとは対照的に、パンデミックの初期に感染したナイーブ症例からモノクローナル抗体が作製され（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ　ａｌ．“Ｔｈｅ　ａｎｔｉｇｅｎｉｃ　ａｎａｔｏｍｙ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｂｉｎｄｉｎｇ　ｄｏｍａｉｎ．”Ｃｅｌｌ　１８４．８（２０２１）：２１８３－２２００）、オミクロン特異的ｍＡｂがＲＢＤに反応する割合（５６％）は、パンデミック初期のｍＡｂ（２１％、ｐ＜０．０００１）と比較して高いことが見出された（図１Ｃ）。さらに、単離された５４５個のｍＡｂの１２９個がＢＡ．１ＮＴＤに結合した。

【０２６９】
強力なオミクロンｍＡｂの単離
全てのＥＬＩＳＡ陽性ｍＡｂに対して中和アッセイを実施し、最も高い活性を示したものをさらなる研究のために選択した。最も強力な２８個のｍＡｂが完全な特性評価のために選択され、その全てがＢＡ．１　ＦＲＮＴ５０力価＜１００ｎｇ／ｍｌを示した。２７／２８はＲＢＤに結合し（１つのＯｍｉ－４１はＮＴＤに結合）、ＥＬＩＳＡでは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　Ｓタンパク質と交差反応するものはなかった。
【０２７０】
遺伝子使用の調査（図１Ｄ、表１７）により、９／２８のｍＡｂがＶＨ３－５３及び関連するＶＨ３－６６遺伝子ファミリーに属することが明らかになった。ＶＨ３－５３及びＶＨ３－６６は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染で繰り返し単離されており、これらは、パブリック抗体反応を形成し、ＲＢＤの首の部位に結合してＡＣＥ２の結合をブロックする役割を果たす。過去に、多くのＶＨ３－５３及びＶＨ３－６６　ｍＡｂがＮ５０１Ｙ変異を含有するＶｏＣに対して活性を失うことが観察されていたが、一部のＶＨ３－５３抗体（ｍＡｂ２２２及びベータ－２７）はアルファ、ベータ及びガンマで見られるＮ５０１Ｙの変化に対して完全に抵抗性であったが、オミクロンＢＡ．１又はＢＡ．２に対する活性はノックダウンされた。
【０２７１】
強力なパンデミック初期抗体（表１）で観察された遺伝子ファミリーのおよそ半分は、オミクロンセット（図１Ｃ）にも提示され、おそらく最も顕著な違いは、ＶＨ１－６９が初期抗体には見られないが、強力なオミクロンセットの６／２８（２、２４、３０、３１、３４及び３８）に見られることであり、本発明者らは、これを、Ｎ３４３グリカンに近接する部位に結合する２つのベータ抗体、ベータ４９及び５０にも見出した。オミクロンｍＡｂの分析は、ベータ４９、５０に対し、ＣＤＲ３配列がはるかに長いことを示し、異なる結合モードを示唆している。ｍＡｂのベータセットでは、パブリック反応の拡大は、５０１Ｙ変異の周囲のエピトープに結合するＶＨ４－３９（６／２７ｍＡｂ）を介して媒介されることが判明したが、大半はＢＡ．１に対する活性を失う。オミクロンｍＡｂの現在のセットのいずれもＶＨ４－３９によってコードされていないことは注目に値する。
【０２７２】
パンデミック初期抗体セットと比較して、本発明者らは、ｍＡｂオミクロンの初期のパンデミックセットと比較して、重鎖と軽鎖との両方で体細胞変異のレベルが高いことを見出した（それぞれＶＨとＶＬの平均は９．００、６．００、パンデミック初期は４．５５、４．２５）。これらの結果は、ワクチン誘導性メモリーＢ細胞の体細胞変異によるオミクロン親和性の増加の進化と一致すると考えられる。
【０２７３】
オミクロンｍＡｂによるＶｏＣの広範な中和
２８個の強力なｍＡｂのパネルについて、ビクトリア及び懸念される全てのバリアント（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロンＢＡ．１）に対して中和アッセイを実行した（図２Ａ～Ｃ、表１３～１６及び１８）。これら全ての抗体がワクチン誘導性メモリーＢ細胞に由来する可能性が高いことは、ほぼ全ての症例で、ビクトリアに対するＦＲＮＴ５０力価が、各ｍＡｂで試験された全てのＶｏＣの上限にあることから明らかである（図２Ａ～Ｃ、表１３～１６及び１８）。５つのｍＡｂはＦＲＮＴ５０力価＜１０ｎｇ／ｍｌでＢＡ．１を中和し、ｍＡｂ　Ｏｍｉ－３、８、１２、１８及び２４はそれぞれＦＲＮＴ５０力価９、８、４、６、７ｎｇ／ｍｌ、ＦＲＮＴ９０力価６７、４２、２０、１８、３５ｎｇ／ｍｌで最も強力である。
【０２７４】
表１３、１４及び１６に提供されたデータは、偽ウイルス構築物を使用して得られたいくつかのＩＣ５０データを含む。表１８のデータは、真のウイルス構築物からのみ得られたＩＣ５０結果で構成されている。
【０２７５】

１７／２８の抗体は、全てのＶｏＣに対して交差反応性があり、全てのウイルス間のＦＲＮＴ５０力価の差は１０倍未満である。Ｏｍｉ－０６、２４、３０、３１、３４及び４１は、デルタに対する活性が低下しているか又は活性がなく、これらのうちの３／６は、ＶＨ１－６９ファミリーに属し、Ｌ４５２Ｒデルタ変異に影響を及ぼすエピトープを有し得る（デルタとＢＡ．１はＴ４７８Ｋを共有する）。抗体Ｏｍｉ－０９及び３２は、ベータ及びガンマではパフォーマンスが不良であり、ベータ及びガンマで見られるＥ４８４Ｋに感受性であり得るが、オミクロンのＥ４８４Ａの変化を忍容し得る（オミクロンはベータとＮ５０１Ｙ及びＫ４１７Ｎを共有し、ガンマはＮ５０１Ｙ、Ｋ４１７Ｔである）。最後に、１２９個の抗ＮＴＤ　ｍＡｂが単離されたが、これらの１つ、Ｏｍｉ－４１のみが１００ｎｇ／ｍｌ未満のＦＲＮＴ５０力価を示した。Ｏｍｉ－４１は、ビクトリア、アルファ、ベータ及びガンマに対して中和活性を示したが、デルタに対しては活性を示さなかった。これは、デルタに見られるＮＴＤ変化の固有のスペクトルに起因するものと思われる。

【０２７６】

ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３と比較したＢＡ．１の中和

レンチウイルスベースのレポーターは、ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３のＳ遺伝子配列で偽型化されて構築された。オミクロンｍＡｂに対する中和アッセイは図２Ｂ、表１４及び１８に示されており、ほとんどの抗体は、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３の中和でほとんど違いを示さなかった。しかし、注目すべき例外もいくつかあった。ＢＡ．２の中和は、Ｏｍｉ－８、２９及び３２ではそれぞれＢＡ．１と比較して３８、３及び１５８倍低下したが、ＢＡ．１．１の中和は、Ｏｍｉ－６、２４、３４及び３５ではそれぞれＢＡ．１と比較して４０．９、１０．８、７．８及び６．６倍低下し、Ｏｍｉ－３９及び４０ではノックアウトされた。Ｏｍｉ－ｍＡｂによるＢＡ．３の中和は、ＢＡ．２に見られるものとよく似ていたが、例外としてＯｍｉ－０６及びＯｍｉ－３６ではＢＡ．３中和力価がＢＡ．１又はＢＡ．２よりもかなり低かった。何らかの理由で、ＮＴＤ結合ｍＡｂ　Ｏｍｉ－４１は偽ウイルス系でビクトリアを中和しなかったが、生ウイルスは中和した。これは、生ウイルスに対して強力な活性を示したが偽ウイルスに対しては活性を示さなかった、パンデミック初期ｍＡｂ　１５９でも見出された。

【０２７７】

パンデミック初期症例から単離されたｍＡｂのパネルと、ベータ症例から単離されたｍＡｂについて、偽ウイルス中和曲線を図４Ａ、Ｂ、表１５に示す。ほとんどの場合、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．２に対する中和力価は類似しているが、いくつかの違いがあり、ｍＡｂ　４０、２７８及び３１８は、ＢＡ．１よりもＢＡ．２を中和するが、２２２、ベータ２２、２９、５４、５５及び５６は、ＢＡ．２よりもＢＡ．１をよりよく中和し、Ｎ３４３グリカンの近くに結合するベータ５３はＢＡ．１．１の中和の低下を示す。

【０２７８】

臨床使用のために開発された抗体による中和。

最後に、臨床使用のために開発されているｍＡｂを使用して、ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３株の中和を試験したところ、いくつかの違いが見出された（図２Ｃ、表１６及び１８）。興味深いことに、公知抗体Ａ（ＲＥＧＮ１０９８７）の活性は、ＢＡ．２で部分的に回復したが、それでもビクトリアと比較すると３０８倍減少しており、公知抗体Ｃ（ＡＺＤ１０６１）の活性は、ＢＡ．２でほぼ完全に回復したが、公知抗体Ｄ（ＡＺＤ８８９５）は、ＢＡ．２でＢＡ．１と比較して５．４倍減少し、公知抗体Ｄ（ＡＺＤ８８９５）とＥとの両方の組み合わせは、ビクトリアと比較して８倍のみ減少した。公知抗体Ｋ（Ｓ３０９）の活性は、ＢＡ．１と比較してＢＡ．２では６．８倍減少し、最終的に、公知抗体Ｇ（ＡＤＧ２０）の活性は、ＢＡ．２で完全に失われた。

【０２７９】

要約すると、大半のオミクロンモノクローナル抗体の中和は、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１

、ＢＡ．２又はＢＡ．３変異間の違いによって影響を受けない。しかし、いくつかのモノクローナル抗体、特にＢＡ．１よりも容易にＢＡ．２を中和する公知抗体Ａ（ＲＥＧＮ１０９８７）及び公知抗体Ｃ（ＡＺＤ１０６１）並びにＢＡ．２の中和の低下を示す公知抗体Ｋ（Ｓ３０９）は、違いを示すため、使用前に亜系統のタイピングを行うことが奨励され得る。ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３中和間の違いについての構造的な説明を以下で説明する。

【０２８０】

免疫血清によるＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ３の中和

ＢＡ．１及びＢＡ．２の伝染性の差が中和の差によるものであり得るかどうか、及びＢＡ．２がＢＡ．１抗体反応をエスケープする可能性があるかどうかも決定するために、様々なソースからの血清を使用して中和アッセイを実行した。まず、Ｏｘｆｏｒｄ／ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）又はＰｆｉｚｅｒ／ＢｉｏＮｔｅｃｈ　ＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝２０）ワクチンを受けたワクチン接種者から採取した血清を使用して、ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３について中和アッセイを実行した（図３Ａ、Ｂ）。

【０２８１】

ＡＺＤ１２２２について、試料は、ワクチンの２回目及び３回目の投与から４週間後に採取された。ＡＺＤ１２２２の３回目の投与後、ＢＡ．２対ＢＡ．１（１．１７倍、ｐ＝０．００１９）及びＢＡ．１．１対ＢＡ．１（１．２９倍、ｐ＝０．００８６）に対する力価の低下を伴う偽ウイルス中和間に小さいながらも有意な差があった。ＢＮＴ１６２ｂ２について、ワクチンの２回目の投与から４週間後及び６ヶ月後、３回目の投与前及び３回目の投与から４週間後に試料が採取された。３回目のワクチン投与後、ＢＡ．１、ＢＡ．２及びＢＡ．１．１に対する力価は類似しており、それらの間に有意差はなかった。次に、オミクロンに感染した症例から採取した血清の中和プロファイルを決定した。初期の試料（ｎ＝１２）は症状発現から１４日未満（中央値１３日）で採取され、後期の試料（ｎ＝１７）は症状発現から２１日以上（中央値３８日）で採取された。全ての症例は少なくとも２回のワクチン投与を受けており、いくつかの回復後期の症例はオミクロン感染後に３回目のワクチン投与を受けている。ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロンに対する中和は、生ウイルス中和アッセイを使用して試験した（図３Ｃ）。初期の時点では、ワクチン接種を受けた全ての症例でビクトリアに対する高い力価を有し、幾何平均ＦＲＮＴ５０は１／３０００に近く、オミクロン（ＦＲＮＴ５０＝５５８）を除く全てのウイルスについてＦＲＮＴ５０＞１／１０００でＶｏＣの広範な中和を示した。その後の時点では、ビクトリアに対する力価は変化しなかったが、ＶｏＣ及びオミクロンに対する力価は増加した（３倍、ｐ＝０．０１２３）。同じ個体から採取した初期及び後期の試料を対比較したところ、オミクロン感染後の反応が広範囲に増強されていることが確認された（図５Ａ）。

【０２８２】

ビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３の中和は、偽ウイルス中和によってアッセイされた。ＢＡ．１中和力価は、後の時点でより高くなった。しかし、血清は、全てＢＡ．１感染症例から得られたものであり、ＢＡ．２対ＢＡ．１の中和力価は、わずかながら有意に低下し（＜１４日と＞２１日でそれぞれ１．７倍と１．５倍、ｐ＝０．００３４と０．００６７）、ＢＡ．１．１対ＢＡ．１の力価は、有意に低下しなかったが、＞２１日では、ＢＡ．３対ＢＡ．１の力価は、１．７倍低下した（ｐ＝０．００１２）（図３Ｄ、５Ｂ）。

【０２８３】

要約すると、ワクチン、特にＢＮＴ１６２ｂ２を３回投与した後、オミクロンＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３に対する抗体の良好な中和力価が誘導され、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３に対する力価間にはわずかな違いのみがあった。これは、ＢＡ．２の伝播性の増加がワクチンエスケープの増加によるものではないことを示し得る。オミクロン感染のブレイクスルー後、過去にワクチン接種を受けた個人で

は、懸念されるバリアントに対する広範な抗体反応が増強され、オミクロンに対する強力な反応が生じる。ＢＡ．１及びＢＡ．２の中和にはわずかな違いのみがあるため、少なくとも短期的には、ＢＡ．１に曝露してワクチン接種を受けた症例でＢＡ．２の重複感染が起こる可能性は低いと考えられる。

【０２８４】

ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３と比較したＢＡ．４の中和

ＢＡ．４／５の中和は、オミクロン亜系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３及びパンデミック初期ビクトリア株と比較して評価された。ＢＡ．４／５はＢＡ．１及びＢＡ．２よりも極端な抗体エスケープ表現型を有することが示され、３回ワクチン接種を受けたドナーからの血清では、ＢＡ．１及びＢＡ．２の中和と比較して、中和力価が約２～３倍低下した。さらに、ワクチン接種者におけるブレイクスルーＢＡ．１感染からの血清では、ＢＡ．１及びＢＡ．２と比較して、ＢＡ．４／５に対する中和力価が約２～３倍低下した。これは、現在承認されているワクチン及びｍＡｂは、ＢＡ．４／５の伝染を防ぐ効果が低い可能性があることを示唆している。したがって、極めて脆弱な人及び適切なワクチン反応を開始することができない人を守るために、この不足を補う新たなモノクローナル及び組み合わせが必要となり得る。

【０２８５】

ワクチン血清によるＢＡ．４の中和

オミクロン亜系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３及びＢＡ．４／５のＳ遺伝子を発現する偽型レンチウイルスのパネル（Ｄｉ Ｇｅｎｏｖａ ｅｔ ａｌ．，２０２０，“Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ，ｔｉｔｒａｔｉｏｎ，ｎｅｕｔｒａｌｉｓａｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｔｏｒａｇｅ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ ｐｓｅｕｄｏｔｙｐｅｓ”．Ｆｉｇｓｈａｒｅ ｐｒｅｐｒｉｎｔ）が、対照として使用されるパンデミック初期武漢関連株であるビクトリアと共に構築された。

【０２８６】

中和アッセイは、Ｏｘｆｏｒｄ－ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａワクチンＡＤＺ１２２２（ｎ＝４１）（Ｆｌａｘｍａｎ ｅｔ ａｌ．，２０２１．“Ｒｅａｃｔｏｇｅｎｉｃｉｔｙ ａｎｄ ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃｉｔｙ ａｆｔｅｒ ａ ｌａｔｅ ｓｅｃｏｎｄ ｄｏｓｅ ｏｒ ａ ｔｈｉｒｄ ｄｏｓｅ ｏｆ ＣｈＡｄＯｘ１ ｎＣｏＶ－１９ ｉｎ ｔｈｅ ＵＫ：ａ ｓｕｂｓｔｕｄｙ ｏｆ ｔｗｏ ｒａｎｄｏｍｉｓｅｄ ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌｓ（ＣＯＶ００１ ａｎｄ ＣＯＶ００２）”．Ｌａｎｃｅｔ ３９８，９８１－９９０．）又はＰｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮｔｅｃｈワクチンＢＮＴ１６２ｂ２（Ｃｅｌｅ ｅｔ ａｌ．，２０２１；“Ｏｍｉｃｒｏｎ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅｌｙ ｂｕｔ ｉｎｃｏｍｐｌｅｔｅｌｙ ｅｓｃａｐｅｓ Ｐｆｉｚｅｒ ＢＮＴ１６２ｂ２ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ”．）Ｎａｔｕｒｅ ６０２，６５４－６６６）（ｎ＝２０）の３回目の投与から２８日後に得た血清を使用して実行した。（図７Ａ、Ｂ）。ＡＺＤ１２２２について、ＢＡ．４の中和力価は、ＢＡ．１と比較して２．１倍低下し（ｐ＝０．０００１）、ＢＡ．２と比較して１．８倍低下した（ｐ＝０．０００１）。ＢＮＴ１６２ｂ２について、中和力価はＢＡ．１及びＢＡ．２と比較してそれぞれ３．２倍（ｐ＝０．０００１）及び３．１倍（ｐ＝０．０００１）低下した。抗体価が自然に衰退するため、特に長期的にはこれらの力価の低下によりワクチンの有効性が低下する可能性がある。

【０２８７】

ブレイクスルーＢＡ．１感染からの血清によるＢＡ．４／５の中和

オミクロンの大流行が始まったときに、ブレイクスルーオミクロン感染に罹患したワクチン接種済みのボランティアが募集された。試料は最初に症状発現から１４日以内で採取され（中央値１３日）、後期試料は症状発現から２１日以上で採取された（中央値３８日）ｎ＝１６。懸念されるバリアント及びオミクロン亜系統を表す偽ウイルスのパネルに対して偽ウイルス中和アッセイを実施した（図７Ｃ、Ｄ）。

【０２８８】

ワクチン接種後のＢＡ．１感染は、全てのＶｏＣに対する高い力価を伴う広範な中和反応をもたらし、これは後の時点で増強される（Ｎｕｔａｌａｉ ｅｔ ａｌ．２０２２，“Ｐｏｔｅｎｔ ｃｒｏｓｓ－ｒｅａｃｔｉｖｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ Ｏｍｉｃｒｏｎ ｂｒｅａｋｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎ ｖａｃｃｉｎｅｓ”．Ｃｅｌｌ（ｉｎ ｐｒｅｓｓ））。ＢＡ．４に対する中和力価はＢＡ．１及びＢＡ．２よりも有意に低く、初期時点ではＢＡ．４／５力価はＢＡ．１及びＢＡ．２と比較してそれぞれ１．９倍（ｐ＝０．０００１）及び１．５倍（ｐ＝０．００１５）低下した。後期の時点では、ＢＡ．４／５の力価は、ＢＡ．１及びＢＡ．２と比較してそれぞれ３．４倍（ｐ＝０．０００１）及び２倍（ｐ＝０．００１７）低下した。

【０２８９】

したがって、ＢＡ．４／５は、ＢＡ．１及びＢＡ．２と比較すると、ワクチン／ＢＡ．１応答からの一定の免疫エスケープを示す。これらの試料は、全て感染時期と合理的に近い時期に採取されたため、その後、数ヶ月でさらに衰退すると、ＢＡ．４／５に再感染しやすくなり得る。

【０２９０】

ＢＡ．４／５のモノクローナル抗体からのエスケープ

Ｌ４５２Ｒに対する感受性：これまでに、Ｏｍｉ－２４、３０、３１、３４及び４１は、デルタに対する中和活性の完全なノックアウトを示し、Ｏｍｉ－０６は、活性の重度のノックダウンを示すことが報告されている（Ｎｕｔａｌａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２）。ＢＡ．１及びＢＡ．２には、２つのデルタＲＢＤ変異の１つ（Ｔ４７８Ｋ）のみが含まれているが、ＢＡ．４／５にはＬ４５２Ｒも含まれているため、ＢＡ．４／５ではこれら５つのＬ４５２指向性ｍＡｂ全てがノックアウトされると予想される。これは実際に観察されている（図８Ａ、表２０）。Ｏｍｉ－４１も中和に失敗するが、これはＮＴＤの変異の違いによるものと考えられる（図９Ａ）。

【０２９１】

観察された中和効果がＲＢＤ相互作用の変化に直接起因することを確認するために、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）による選択された抗体のＢＡ．４／５及びＢＡ．２ＲＢＤへの結合分析も実行された（図１０、１５）。Ｏｍｉ－３１はＬ４５２Ｒ感受性抗体のセットの代表として選択され、予想どおり結合は重度の影響を受けた（図１０Ａ）。

【０２９２】

いくつかのオミクロン応答性抗体とＲＢＤとの相互作用に関する詳細な情報が入手可能であるため、ＢＡ．４／５　ＲＢＤ変異は、ＢＡ．１又はデルタＲＢＤと複合したオミクロンＦａｂの公知構造に関連してモデル化された（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２；“ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｏｍｉｃｒｏｎ－Ｂ．１．１．５２９ ｌｅａｄｓ ｔｏ ｗｉｄｅｓｐｒｅａｄ ｅｓｃａｐｅ ｆｒｏｍ ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ”．Ｃｅｌｌ １８５，４６７－４８４ｅ４１５；Ｎｕｔａｌａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２）、（図１１）。Ｏｍｉ－３１複合体は、図１１Ａに示されており、Ｌ４５２が疎水性ポケットにぴったり収まっており、ＢＡ．４／５及びデルタでより大きい正に帯電したアルギニンを収容できないことを示す。

【０２９３】

結合のＬ４５２Ｒ強化：Ｏｍｉ－３２は、ＢＡ．２と比較して７７倍増強されたＢＡ．４／５の中和を示す。ＲＢＤへのＦａｂ結合の速度論的解析は、これは主に結合の結合速度の５倍の増加によって達成されることを示唆している（図１０Ｂ、Ｃ）。これは主に、４５２のアルギニンが重鎖（ＨＣ）ＣＤＲ３の残基９９に塩橋を作製する好ましい相互作用によって説明され（図１１Ｂ）、残基４９３でのわずかに不利な電荷相互作用の除去によって促進された可能性がある。これらの静電的変化により、入ってくる抗体の静電的誘導によって結合速度が向上する可能性がある。

【０２９４】

Ｆ４８６Ｖに対する感受性：デルタ感受性を理解するために使用した理論を拡張すると、ＢＡ．４／５＞ＢＡ．２の影響を受けるがデルタに対する活性を保持している残りの抗

体、すなわちＯｍｉ－０２、０９、１２、２３、２５、２６、２９は、Ｆ４８６Ｖの変化に対して感受性がある可能性がある。結合感受性はＯｍｉ－１２のＳＰＲ分析によって確認され（図１０Ｄ、Ｅ）、親和性のほぼ１，０００倍の低下が示された。感受性の構造的基礎の例は、Ｏｍｉ－２５複合体（図１１Ｃ）によって提供され、フェニルアラニン側鎖が結合ホットスポットとして作用し、疎水性空洞内に位置し、ＨＣ　ＣＤＲ３のＹ１０６と好ましい環スタッキング相互作用を形成することを示す。

【０２９５】

ＢＡ．４及びＢＡ．５に対する市販抗体の活性

治療／予防用途のために開発された抗体のパネルをＢＡ．４／５に対して試験した（図８Ｂ、表２１）。これらの抗体の多くは、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１又はＢＡ．２に対する活性がすでに大幅に低下しているか、又はノックアウトされている。ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＡＺＤ１０６１について、ＢＡ．４／５に対する活性はＢＡ．２と類似していた（２倍未満の減少）が、ＡＺＤ８８９５について、ＢＡ．２に対する残留活性は、ノックアウトされた。ＡＺＤ７４４２における両抗体の組み合わせの活性（Ｄｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，“Ｇｅｎｅｔｉｃ　ａｎｄ　ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　ｂａｓｉｓ　ｆｏｒ　ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｓｐｉｋｅ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｂｙ　ａ　ｔｗｏ－ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｃｏｃｋｔａｉｌ”．Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．６，１２３３－１２４４）は、ＢＡ．２と比較して８．１倍減少した。ＲＥＧＮ１０９８７の残留活性（Ｗｅｉｎｒｅｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，“ＲＥＧＮ－ＣＯＶ２，ａ　Ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｃｏｃｋｔａｉｌ，ｉｎ　Ｏｕｔｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　Ｃｏｖｉｄ－１９”．Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　３８４，２３８－２５１）は、ＢＡ．４／５でＢＡ．２に対してさらに低下し、同様に、ＢＡ．４／５で残存するＢＡ．１中和活性は、ＡＤＧ２０についてノックアウトされた（Ｙｕａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２，“Ａ　ｂｒｏａｄ　ａｎｄ　ｐｏｔｅｎｔ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｅｐｉｔｏｐｅ　ｉｎ　ＳＡＲＳ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓｅｓ”．ｂｉｏＲｘｉｖ．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１０１／２０２２．０３．１３．４８４０３７）。Ｓ３０９（ＶＩＲ－７８３１／７８３２）について（Ｓｕｎ　ａｎｄ　Ｈｏ，２０２０，“Ｅｍｅｒｇｉｎｇ　ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｂａｓｅｄ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　ａｇａｉｎｓｔ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｄｕｒｉｎｇ　ｔｈｅ　ｇｌｏｂａｌ　ｐａｎｄｅｍｉｃ”．Ａｎｔｉｂ　Ｔｈｅｒ　３，２４６－２５６．）、ＢＡ．４／５に対する活性は、ＢＡ．２と比較して１．６倍減少した。

【０２９６】

これらの効果は、抗体がＲＢＤと相互作用する方法を参照することによって合理化することができ、例えばＡＺＤ８８９５（ＩＧＨＶ１－５８遺伝子型ｍＡｂ、図１１Ｅ）の場合、Ｆ４８６は、疎水性相互作用ホットスポットを形成するが、これははるかに小さいバリン側鎖への変異によって無効化される。Ｆ４８６との相互作用に関与する抗体残基は、Ｏｍｉ－１２、２５３及びＢｅｔａ－４７を含む、この遺伝子型のｍＡｂ間で高度に保存されており（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２，“Ｐｏｔｅｎｔ　ｃｒｏｓｓ－ｒｅａｃｔｉｖｅ　ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ　Ｏｍｉｃｒｏｎ　ｂｒｅａｋｔｈｒｏｕｇｈ　ｉｎ　ｖａｃｃｉｎｅｓ”．Ｃｅｌｌ（ｉｎ　ｐｒｅｓｓ）；Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，“Ｔｈｅ　ａｎｔｉｇｅｎｉｃ　ａｎａｔｏｍｙ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｂｉｎｄｉｎｇ　ｄｏｍａｉｎ”．Ｃｅｌｌ　１８４，２１８３－２２００　ｅ２１２２；Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，“Ｔｈｅ　Ｂｅｔａ　ｍＡｂ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｕｎｄｅｒｓｃｏｒｅｓ　ｔｈｅ　ａｎｔｉｇｅｎｉｃ　ｄｉｓｔａｎｃｅ　ｔｏ　ｏｔｈｅｒ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｖａｒｉａｎｔｓ”．Ｃｅｌｌ，Ｈｏｓｔ　ａｎｄ　Ｍｉｃｒｏｂｅ　３０，５３－６８）、これにより、Ｆ４８６Ｖ変異がこれらのｍＡｂの中和に重大な影響を及ぼすことが説明される（図８Ａ、１３）。

【０２９７】

ワクチン血清によるＢＡ．２．７５の中和

上記のように（Ｄｉ　Ｇｅｎｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）、オミクロン亜系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．４／５、ＢＡ．２．７５のＳ遺伝子を発現する偽型レンチウイルスのパネルが、対照として使用されるパンデミック初期武漢関連株であるビクトリアと共に構築された。Ｄ３３９Ｈ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及びＲ４９３Ｑも、ＢＡ．２バックグラウンドの単一変異として含まれていた。中和アッセイは、Ｏｘｆｏｒｄ－ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａワクチンＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）（Ｆｌａｘｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１“Ｒｅａｃｔｏｇｅｎｉｃｉｔｙ　ａｎｄ　ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃｉｔｙ　ａｆｔｅｒ　ａ　ｌａｔｅ　ｓｅｃｏｎｄ　ｄｏｓｅ　ｏｒ　ａ　ｔｈｉｒｄ　ｄｏｓｅ　ｏｆ　ＣｈＡｄＯｘ１　ｎＣｏＶ－１９　ｉｎ　ｔｈｅ　ＵＫ：ａ　ｓｕｂｓｔｕｄｙ　ｏｆ　ｔｗｏ　ｒａｎｄｏｍｉｓｅｄ　ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｔｒｉａｌｓ（ＣＯＶ００１　ａｎｄ　ＣＯＶ００２）．”Ｌａｎｃｅｔ　３９８，９８１－９９０）又はＰｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮｔｅｃｈワクチンＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝２２）（Ｃｅｌｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１；“Ｏｍｉｃｒｏｎ　ｅｘｔｅｎｓｉｖｅｌｙ　ｂｕｔ　ｉｎｃｏｍｐｌｅｔｅｌｙ　ｅｓｃａｐｅｓ　Ｐｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２　ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ”．Ｎａｔｕｒｅ　６０２，６５４－６６６ｅ）の３回目の投与から２８日後に得た血清を使用して実行した。（図１７）。ＡＺＤ１２２２について、ＢＡ．２．７５の中和はＢＡ．２と比較して１．２倍低下し（ｐ＝０．０１８２）、ＢＡ．２．１２．１と比較して１．１倍低下した（ｐ＝０．００６５）が、ＢＡ．４／５と比較して１．５倍増加した（ｐ＜０．０００１）（図１７Ｂ）。全体的に、ワクチン血清のＢＡ．２．７５中和力価はＢＡ．２と比較して低下しているが、ＢＡ．４／５で見られるレベルまでは低下していない。

【０２９８】

ワクチンブレイクスルーＢＡ．１又はＢＡ．２感染からの血清によるＢＡ２．７５の中和

ブレイクスルーＢＡ．１血清試料は、症状発現から２８日以上でワ、クチン接種を受けたボランティアから採取された（中央値３８日、ｎ＝１６）。偽ウイルス中和アッセイは、上記の偽ウイルスのパネルに対して実施された（図１７Ｃ）。ＢＡ．２．７５の中和力価はＢＡ．２と類似しており、ＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．４／５よりもそれぞれ１．４倍（ｐ＝０．００５２）及び２．０倍（ｐ＝０．０００１）高く、これは、ＢＡ．２．１２．１又はＢＡ．４／５よりもＢＡ．２．７５の方がＢＡ．１のブレイクスルー感染に罹患した個人に再感染を引き起こす可能性が低いであろうことを示唆している。

【０２９９】

ブレイクスルーＢＡ．２血清試料は、症状発現から１２日以上で、ワクチン接種を受けたボランティアから採取された（中央値２９日、ｎ＝２３）。偽ウイルス中和アッセイは、偽ウイルスビクトリア、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．４／５及びＢＡ．２．７５のパネルに対して実行された（図１７Ｄ）。ここで、ＢＡ．２．７５に対する中和力価は、ＢＡ．２と比較して大幅に低下し（１．４倍、Ｐ＝０．００２１）、ＢＡ．２．１２．１と同様であったが、ＢＡ．４／５（１．４倍、Ｐ＝０．０１２３）より依然として高かった。まとめると、ＢＡ．２．７５は、ＢＡ．２ブレイクスルー感染によって誘発される体液性反応からの一定のエスケープを示すが、ＢＡ．１感染では示さない。

【０３００】

個々のＢＡ．２．７５変異は中和に異なる影響を有する

ＢＡ．２．７５　ＲＢＤにおける個々の変異の影響を理解するために、これらの変異を偽ウイルスＢＡ．２バックグラウンドに個別に導入し、３回ワクチン接種したＰｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２血清を使用してその中和をアッセイした（図１７Ｅ）。ＢＡ．２の中和力価は、３／４のＢＡ．２の単一変異バリアントで低下し、最も低下したのはＮ４６０Ｋ（３．１倍、ｐ＜０．０００１）であり、次いでＤ３３９Ｈ（１．３倍、ｐ＝０．０００６）、Ｇ４４６Ｓ（１．２倍、ｐ＝０．２３１２）の順であったが、中和力価はＲ４９３Ｑ復帰変異によって１．５倍増加した（ｐ＜０．０００１）。Ｑ４９３は、全てのワクチンに存在するため、この復帰変異に対するワクチン血清の活性が増加する理由が説明

できる。
【０３０１】
ＢＡ．２．７５のモノクローナル抗体からのエスケープ
　ＢＡ．２．７５が中和抗体活性にどのように影響するかを分析するために、偽ウイルスアッセイを使用して、オミクロンブレイクスルー感染の症例から生成された強力なヒトｍＡｂの最近報告されたパネルを試験した（ＢＡ．１　ＩＣ５０力価＜０．１μｇ／ｍｌ）（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。（図１９Ａ、表２２）。２７個のＲＢＤ特異的ｍＡｂのうち、ＩＧＨＶ３－５３／６６ファミリーに属するものが最も深刻な影響を受ける。３つ（Ｏｍｉ－１６、Ｏｍｉ－２９及びＯｍｉ－３６）はＢＡ．２．７５の中和の完全なノックアウトを示した。さらに４つ（Ｏｍｉ－１８、Ｏｍｉ－２０、Ｏｍｉ－２７及びＯｍｉ－２８）はＢＡ．２と比較して５倍超の低下を示し、これは、ＲＢＤ／ＩＧＨＶ－３／６６複合体の構造でＮ４６０がＣＤＲ－Ｈ２の高度に保存されたＧＧＳ／Ｔモチーフと相互作用するという観察と一致している（図２１Ｂ）（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．２０２１、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．２０２１、Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．２０２２）。
【０３０２】
　ＢＡ．２及びＢＡ．４／５と同様に、ＢＡ．２．７５は、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．３のＮＴＤとのみ相互作用する抗ＮＴＤ　ｍＡｂ　Ｏｍｉ－４１によって中和されない。
【０３０３】
　Ｏｍｉ　ｍＡｂは、上記のＢＡ．２　ＲＢＤの単一点変異をコードする偽ウイルスに対しても試験された（図２３、表２４）。ＢＡ．２．７５に対する中和を失ったＶＨ３－５３／６６　ｍＡｂもＮ４６０Ｋ変異の影響を受けており、この残基がこのパブリック遺伝子ファミリーのいくつかのメンバーの結合に重要であるという予測が確認された。興味深いことに、ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋ変異は、単独でいくつかのｍＡｂの活性にＢＡ．２．７５よりも大きい影響を示す：Ｏｍｉ－０３（ＩＧＨＶ３－５３）の中和力価は、ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋでは５０倍低下したが、ＢＡ．２．７５では２倍のみ低下した。Ｏｍｉ－１７（ＩＧＨＶ３－６６）は、ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋで完全にノックアウトされたが、ＢＡ．２．７５では４倍のみ低下した。Ｏｍｉ－３３（ＩＧＨＶ３－３３）は、ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋでは７倍低下したが、ＢＡ．２．７５では変化が見られなかった。したがって、ＢＡ．２．７５の他の変異、特にＲ４９３Ｑ変異は、Ｎ４６０Ｋ変異の影響を軽減した可能性がある。
【０３０４】
　興味深いことに、ＢＡ．２．７５はＢＡ．２よりもＯｍｉ－３２（ＩＧＨＶ－３－３３）に対してより感受性であり、中和力価が８倍増加している。Ｏｍｉ－３２による活性の増強は、Ｇ４４６Ｓ変異による抗体とＲＢＤのより強い相互作用によるものである可能性が高い（図１９Ａ、表２２）。
【０３０５】
　観察された中和活性の変化がＲＢＤ相互作用の変化に関連していることを確認するために、選択された抗体のＢＡ．２．７５及びＢＡ．２　ＲＢＤへの結合分析を表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって実行した（図２４）。Ｏｍｉ－２９（ＩＧＨＶ３－５３）及びＯｍｉ－３６（ＩＧＨＶ３－６６）のＢＡ．２．７５への結合は重度に損なわれ、Ｏｍｉ－１８及びＯｍｉ－２０はＢＡ．２と比較して８倍の減少を示した。一方、ＢＡ．２．７５ではＢＡ．２と比較してＯｍｉ－３２の結合親和性が２倍増加しており、これは観察された中和力価の上昇と一致している。
【０３０６】
ＢＡ．２．７５に対する市販モノクローナルからのエスケープ
　ＢＡ．２．７５に対する治療薬として開発されたｍＡｂのパネルの感受性（図１９Ｂ、表２３）を評価した。中和プロファイルは、ＢＡ．２．７５とＢＡ．２では一般的に類似しているが、ＢＡ．２に対する中和活性をすでに完全に失っている６／１２のｍＡｂ（Ｒ

ＥＧＮ１０９３３、ＡＤＧ１０、ＡＤＧ２０、ＡＤＧ３０、Ｌｙ－ＣｏＶ５５５、Ｌｙ－ＣｏＶ１６）に加えて、ＢＡ．２に対するＲＥＧ１０９８７の残留活性（Ｗｅｉｎｒｅｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，２０２１，“ＲＥＧＮ－ＣＯＶ２，ａ Ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃｏｃｋｔａｉｌ，ｉｎ Ｏｕｔｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｃｏｖｉｄ－１９”．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３８４，２３８－２５１）は、Ｇ４４６Ｓ変異によりＢＡ．２．７５についてさらにノックアウトされた（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ，２０２２）。ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ ＡＺＤ１０６１について、ＢＡ．２．７５に対する活性はＢＡ．２に対するものと同様であった（＜３倍の低下）。一方、ＡＺＤ８８９５の力価はＢＡ．２の１．３３３μｇ／ｍｌからＢＡ．２．７５の０．００８μｇ／ｍｌに回復し、活性は１６７倍増加した。その結果、ＡＺＤ７４４２（ＡＺＤ８８９５とＡＺＤ１０６１の組み合わせ）（Ｄｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０２１，“Ｇｅｎｅｔｉｃ ａｎｄ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ｂａｓｉｓ ｆｏｒ ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｓｐｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎ ｂｙ ａ ｔｗｏ－ａｎｔｉｂｏｄｙ ｃｏｃｋｔａｉｌ”．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．６，１２３３－１２４４）は、ＢＡ．２．７５及びＢＡ．２に対して同様の活性（２倍の減少）を示した。この結果は、祖先ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ／ＡＺＤ１０６１／ＡＺＤ８８９５の三元複合体の構造によって説明できる（Ｄｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０２１）。Ｇ４４６はＡＺＤ１０６１のＣＤＲ－Ｌ２ Ｙ５５及びＷ５６と接触しており、Ｇ４４６Ｓ変異は立体衝突を引き起こす（図２１Ｄ、Ｅ）。ＡＺＤ８８９５のＣＤＲ－Ｈ２はＲＢＤのＱ４９３の上にあり、それと水素結合を形成する一方、４９３のアルギニンはｍＡｂのＣＤＲ－Ｈ２と激しく衝突する（図２１Ｆ、Ｇ）。Ｓ３０９の活性（Ｓｕｎ ａｎｄ Ｈｏ，２０２０，“Ｅｍｅｒｇｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｂａｓｅｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ａｇａｉｎｓｔ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｄｕｒｉｎｇ ｔｈｅ ｇｌｏｂａｌ ｐａｎｄｅｍｉｃ．”Ａｎｔｉｂ Ｔｈｅｒ ３，２４６－２５６）は、ＢＡ．２と比較してＢＡ．２．７５について３倍に増加しており、ＢＡ．２．７５のＤ３３９Ｈ変異がＢＡ．２の先行するＧ３３９Ｄ変異によるＳ３０９の活性への影響を減少させることを示唆している。ＬＹ－ＣｏＶ１４０４（ベブテロビマブ）（Ｗｅｓｔｅｎｄｏｒｆ ｅｔ ａｌ．，２０２２，“ＬＹ－ＣｏＶ１４０４（ｂｅｂｔｅｌｏｖｉｍａｂ）ｐｏｔｅｎｔｌｙ ｎｅｕｔｒａｌｉｚｅｓ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｖａｒｉａｎｔｓ．”Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ ３９，１１０８１２）は、全てのオミクロン亜系統で中和が完全に保持される唯一のｍＡｂである。

【０３０７】

ＢＡ．２、ＢＡ．４及びＢＡ．５亜系統によるモノクローナル抗体からのエスケープ

新たなＢＡ．２、ＢＡ．４及びＢＡ．５亜系統（ＢＡ．４．６、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．２．７５．２、ＢＡ．２．３．２０、ＢＪ．１、ＢＱ．１、ＢＱ．１．１、ＸＢＢ、ＸＢＢ．１及びＸＢＢ．１．５を含む）でもｍＡｂ活性の減少が観察され（図３４）、ＸＢＢが最も極度なエスケープを生じた。ＢＡ．２．７５．２により、９個のＩＧＨＶ３－５３／６６ ｍＡｂ全ての活性が１００倍を超えて減少し、５／９で活性が完全にノックアウトされた。１つのｍＡｂ、Ｏｍｉ－４２のみが全てのバリアントの影響を受けなかった。Ｏｍｉ－４２は、新たに出現したＢＡ．２バリアントのセットによって依然として変異の標的とされていない、ＲＢＤの左肩の後ろに結合するという点で珍しい（Ｎｕｔａｌａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２）が、これは、おそらくこの領域に結合する抗体が比較的少ないためであると考えられる。

【０３０８】

さらなるデータは、Ｎｕｔａｌａｉ，ｅｔ ａｌ．（２０２２）“Ｐｏｔｅｎｔ ｃｒｏｓｓ－ｒｅａｃｔｉｖｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ Ｏｍｉｃｒｏｎ ｂｒｅａｋｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎ ｖａｃｃｉｎｅｅｓ”，Ｃｅｌｌ １８５（１２），２１１６－２１３１；Ｈｕｏ ｅｔ ａｌ．（２０２２）“Ｈｕｍｏｒａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ａｇａｉｎｓｔ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｏｍｉｃｒｏｎ ＢＡ．２．１１，ＢＡ．２．１２．１ ａｎｄ ＢＡ．２．１３ ｆｒｏｍ ｖａｃｃｉｎｅ ａｎｄ

ＢＡ．１ ｓｅｒｕｍ”，Ｃｅｌｌ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ８，１１９；及びＨｕｏ，ｅｔａｌ．（２０２２）“Ａ ｄｅｌｉｃａｔｅ ｂａｌａｎｃｅ ｂｅｔｗｅｅｎ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｅｖａｓｉｏｎ ａｎｄ ＡＣＥ２ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｆｏｒ Ｏｍｉｃｒｏｎ ＢＡ．２．７５”Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ，４２（１）．２０２３に見出される。

【０３０９】

ワクチン血清によるＢＡ．２亜型ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２、ＢＡ．２．１３の中和

ＢＡ．２サブバリアントＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２及びＢＡ．２．１３の受容体結合能力も評価された。ＢＡ．２．１２．１ ＲＢＤの高解像度結晶構造が生成され、ＢＡ．２と比較して、新しいＢＡ．２サブバリアントＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２及びＢＡ．２．１３の血清試料及びモノクローナル抗体（ｍＡｂ）に対する異なる感受性が示された。

【０３１０】

残基４５２の側鎖の物理化学的特性を考慮すると、ＢＡ．２．１３は、比較的穏やかな変化になると予想され、ＬからＭにすると、側鎖のサイズが大きくなるが、疎水性が維持される。ＢＡ．２．１２．１のＬからＱは一定の極性特性を導入するが、ＢＡ．２．１１は、最もラジカルであり、ＬからＲは、大きい塩基性アミノ酸を導入する。

【０３１１】

ワクチン血清によるＢＡ．２亜型ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２、ＢＡ．２．１３の中和

ＢＡ．２サブバリアントの免疫血清による中和に対する感受性を評価するために、一連の血清試料を使用して、ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２及びＢＡ．２．１３のスパイク遺伝子を発現する偽型レンチウイルスで中和アッセイを実行した。

【０３１２】

まず、Ｏｘｆｏｒｄ－ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａワクチンＡＺＤ１２２２（ｎ＝４１）又はＰｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮｔｅｃｈワクチンＢＮＴ１６２ｂ２（ｎ＝１８）の３回目の投与から４週間後に採取した血清による中和プロファイルを観察した。ＢＡ．２と比較して、中和力価の有意な喪失は見られなかった。実際、ＢＡ．２．１３はＡＺＤ１２２２ワクチン接種者について有意な増加（１．６倍、ｐ＜０．０００１）を示した（図２７ａ、ｂ）。これは、３回のワクチン接種を受けた人（不活化ワクチンＣｏｒｏｎａＶａｃの３回目の接種から４週間後又はＣｏｒｏｎａＶａｃの２回目の接種後のＺＦ２００１ブースター接種後）から採取した血清が、ＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．２．１３の両方における中和力価の有意な低下を示した（ＢＡ．２．１１は検査されず）最近の報告（Ｃａｏ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，“ＢＡ．２．１２．１，ＢＡ．４ ａｎｄ ＢＡ．５ ｅｓｃａｐｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｅｌｉｃｉｔｅｄ ｂｙ Ｏｍｉｃｒｏｎ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ”．Ｎａｔｕｒｅ，２０２２）とは対照的である。

【０３１３】

ワクチンブレイクスルーＢＡ．１又はＢＡ．２感染からの血清によるＢＡ．２サブバリアントＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２、ＢＡ．２．１３の中和

次に、ＢＡ．１に感染したワクチン接種者から採取した血清試料の中和プロファイルを調べた。試料（ｎ＝１４）は症状発現後２８日以上で採取された（中央値３８日）。回復期の個人は全員少なくとも２回のワクチン投与を受けており、そのうちの３人は、オミクロン感染後に３回目のワクチン投与を受けていた。３つのバリアント全てについて、ＢＡ．２と比較して中和力価が有意に低下し、最も低下したのはＢＡ．２．１１（１．６倍、Ｐ＝０．００６７）であり、次いでＢＡ．２．１２．１（１．４倍、Ｐ＝０．００８５）、ＢＡ．２．１３（１．２倍、Ｐ＝０．００８５）であった（図２７ｃ）。これらの観察を総合すると、ＢＡ．２と比較して、そのサブバリアントは、３回のＡＺＤ１２２２又はＢＮＴ１６２ｂ２投与でワクチン接種を受けた個人でより強い体液性免疫エスケープを示さないことが示唆される。しかし、ＢＡ．１ブレイクスルー感染を起こしたワクチン接種者の場合、接種したワクチンの種類に関係なく、懸念される全てのバリアントに対して高

い力価を持つ広範な中和抗体反応が誘発されるものの、ＢＡ．２バリアントは体液性反応を回避する能力がより高くなる（Ｎｕｔａｌａｉ，Ｒ．，ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｏｔｅｎｔ ｃｒｏｓｓ－ｒｅａｃｔｉｖｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ Ｏｍｉｃｒｏｎ ｂｒｅａｋｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎ ｖａｃｃｉｎｅｓ”．Ｃｅｌｌ，２０２２．１８５（１２）：ｐ．２１１６－２１３１　ｅ１８）。これは、ブレイクスルー感染の高いバックグラウンドにおいて、ＢＡ．２とそのサブバリアントに対する異なる選択圧を示唆し得る。抗体力価はより長い時点で自然に減衰するため、ＢＡ．１ブレイクスルー感染者はＢＡ．２サブバリアントによる再感染に対してより感受性が高くなると予想される。

【０３１４】

ＢＡ．２とその亜バリアントとの間の異なる反応をさらに解明するために、ＢＡ．１ブレイクスルー感染の症例から生成された強力なヒトモノクローナル抗体（ｍＡｂ）のパネルで偽ウイルスアッセイを実行した（Ｎｕｔａｌａｉ，ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。（図２９）。構造観察及び中和結果と一致して、中和力価の最大の低下はＢＡ．２．１１で見られ、続いてＢＡ．２．１２．１及びＢＡ．２．１３となり、ＢＡ．２．１１の中和は５／２７のｍＡｂ（Ｏｍｉ－０６、Ｏｍｉ－２４、Ｏｍｉ－３０、Ｏｍｉ－３１及びＯｍｉ－３４）で完全にノックアウトされた。ＢＡ．２．１２．１に対する中和活性も同じｍＡｂのセットについて様々な程度に低下したが、ＢＡ．２．１３に対するプロファイルは大部分が変化しなかった。これらのうち、Ｏｍｉ－０６はＩＧＶＨ４－４ファミリーに属し、他の４つのｍＡｂはＩＧＶＨ１－６９ファミリーに属する。実際、過去の構造研究では、Ｏｍｉ－０６及びＯｍｉ－３１がデルタのＬ４５２Ｒ変異に感受性であると予測されていた（Ｎｕｔａｌａｉ，ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。観察された異なる中和効果がＲＢＤ結合の変化に直接起因することを確認するために、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して、Ｏｍｉ－０６とＯｍｉ－３１を例として用い、ＢＡ．２とＢＡ．２．１２．１ＲＢＤの結合挙動を比較した。予想通り、親和性は、低下し、Ｏｍｉ－０６について、ＢＡ．２．１２．１　ＲＢＤの結合は、ＢＡ．２の１５倍弱くなり、著しくは、ＢＡ．２．１２．１　ＲＢＤのＯｍｉ－３１への結合は、約１３００倍弱くなった（図３０）。

【０３１５】

ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２及びＢＡ．２．１３バリアントのスパイク変異により、ＢＡ．２よりもわずかに伝染性が高くなり得る。しかし、ＢＡ．２と比較すると、３回のＯｘｆｏｒｄ－ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ又はＰｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮｔｅｃｈ　ＢＮＴ１６２ｂ２ワクチン投与を受けた健康なワクチン接種者において、体液性免疫エスケープの増加を得たようには見えない。この結果は、中和力価の有意な低下が観察された、３回のＣｏｒｏｎａＶａｃワクチンの投与を受けたワクチン接種者の結果とは異なる（Ｃａｏ，Ｙ．，ｅｔ　ａｌ．，ＢＡ．２．１２．１，ＢＡ．４　ａｎｄ　ＢＡ．５　ｅｓｃａｐｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｅｌｉｃｉｔｅｄ ｂｙ Ｏｍｉｃｒｏｎ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．Ｎａｔｕｒｅ，２０２２）。それでも、ＢＡ．１ブレイクスルー感染を経験したワクチン接種者では、どのタイプのワクチンを投与されたかに関わらず、中和力価の有意な低下が見られ、これは、その多くがスパイクＲＢＤのロイシン４５２での変異に感受性である、ＩＧＶＨ１－６９ファミリーに属する抗体の中和活性が、部分的又は完全にノックアウトされたことが一因である可能性がある。これは、継続的に進化するオミクロン亜系統がＢＡ．１によって開始される体液性免疫応答を回避できることを示唆しており、したがって、次世代のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ワクチンの開発において、ＢＡ．１スパイク又はＲＢＤは、祖先の武漢株よりも大幅に優れた免疫原ではない可能性があることを示唆している。

【０３１６】

ＢＡ．２．１２．１結晶構造

ＢＡ．２．１２．１ＲＢＤの結晶構造は、中和Ｆａｂとナノボディとの三元複合体として２．３８Åで測定され（図２７ｈ～ｍ）、構造上の違いは基本的に残基４５２の側鎖に限定されていることが示された。

【０３１７】

ＢＡ．１感染後に作製されたｍＡｂによるＢＡ．２．７５．２の中和
　ＢＡ．１感染後に作製されたｍＡｂパネルによるＢＡ．２．７５．２の中和（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）が調査された。ＢＡ．２．７５．２に対するｍＡｂ活性の減少が観察された（表３２ａ）。ＢＡ．２．７５．２により、９個のＩＧＶＨ３－５３／６６　ｍＡｂ全ての活性が１００倍を超えて減少し、４／９で活性が完全にノックアウトされた。１つのｍＡｂ、Ｏｍｉ－４２のみが全てのバリアントの影響を受けず、１１ｎｇ／ｍｌのＩＣ５０で記載されるＢＡ．４＋１４変異の中和を示した。Ｏｍｉ－４２は、依然として変異の標的とされていない、ＲＢＤの左肩の後ろに結合するという点で珍しい（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）が、これはおそらく、この領域に結合する抗体が比較的少ないためであると考えられる。

【０３１８】
　臨床使用のために開発されたｍＡｂパネルも試験された（Ｄｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１；Ｓｕｎ　ａｎｄ　Ｈｏ，２０２０；Ｗｅｉｎｒｅｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１；Ｙｕａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。これらの多くは、いくつかのバリアントによって重大な影響を受けた。Ｓ３０９を除く全てのｍＡｂの活性は、Ｌｙ－ＣｏＶ１４０４（Ｗｅｓｔｅｎｄｏｒｆ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）を含む１つ以上のバリアントによってノックアウトされた（表３２ｂを参照されたい）。

【０３１９】
ＢＡ．２．７５．２及びＢＡ．２．３．２０に対するＰｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２ワクチンの血清中和力価。
　Ｐｆｉｚｅｒ　ＢＮＴ１６２ｂ２ワクチンの３回目の投与から２８日後に採取された血清の中和（Ｐｏｌａｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）及びＢＡ．４／５のＢＡ．１、ＢＡ．２に感染した症例では、これらの対象の特徴が方法に記載されている。

【０３２０】
　ＢＮＴ１６２ｂの２８日後に得られた血清を使用したところ、ＢＡ．２．７５．２に対する感染力価は、ＢＡ．２及びＢＡ．４と比較して大幅に低下し、祖先株ビクトリアと比較して試験した全てのバリアントの中で最も低かった。ＢＡ．２．７５．２に対する力価の低下は、ＢＡ．２と比較してわずかな低下のみを示したＢＡ．２．７５とは対照的であった。ＢＡ．２．３．２０に対する力価も大幅に低下した。

【０３２１】
　ＢＡ．１、ＢＡ．２及びＢＡ．４／５感染後に得られた血清を使用した場合、ＢＡ．４／５と比較して、ＢＡ．２．７５．２及びＢＡ．２．３．２０の中和力価が同様に大幅に低下した。上記のＢＡ．４＋１４　ＲＢＤ変異の中和もＢＡ．２及びＢＡ．４／５と比較して低下したが、ＢＡ．２．７５．２よりも大幅に低下したわけではなく、ＢＡ．２．７５．２の変異の優勢な影響を示す。

【０３２２】
ワクチンブレイクスルーＢＡ．１又はＢＡ．２感染からの血清によるＢＡ４．６の中和
　ここで、本発明者らは、以下を使用してＢＡ．４．６の中和プロファイルを研究する：Ｐｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮｔｅｃｈワクチン血清、ＢＡ．１、ＢＡ．２及びＢＡ．４／５ワクチンブレイクスルー免疫血清並びにモノクローナル抗体のパネル。注目すべきことに、本発明者らは、ＢＡ．４．６のさらなる抗体回避を示し、ワクチン設計及び治療用モノクローナル抗体の使用に関する指針を提供する。

【０３２３】
　ＢＡ．４．６の抗体回避能力を評価するために、ＢＡ．４．６及び他のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントからＳ遺伝子を発現する偽型レンチウイルスのパネル（Ｄｉ　Ｇｅｎｏｖａ，Ｃ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ，ｔｉｔｒａｔｉｏｎ，ｎｅｕｔｒａｌｉｓａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｓｔｏｒａｇｅ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｌｅｎｔｉｖｉｒａｌ　ｐｓｅｕｄｏｔｙｐｅｓ．ｆｉｇｓｈａｒｅ，２０２０．）と、対照として使用したパンデミック初期武漢関連株であるビクトリアを構築した。まず、Ｐｆｉｚｅｒ－ＢｉｏＮｔｅｃｈワクチンＢＮＴ１６２ｂ２の３回目の投与から４週間後に採取した血

清による中和プロファイルを調べた（ｎ＝２２）。ＢＡ．４／５と比較すると、ＢＮＴ１６２ｂ２血清ではＢＡ．４．６に対する中和力価は２倍低下した（ｐ＜０．０００１）（図２８ａ）。

【０３２４】

ＢＡ．１に感染したワクチン接種者から採取した血清試料の中和プロファイルをアッセイした。試料（ｎ＝１６）は、症状発症から２８日以上後に採取された。ＢＡ．２試料（ｎ＝２３）は、症状発症から１２日以上後又はＢＡ．４／５で採取された。試料（ｎ＝１１；１人を除く全員がワクチン接種済み）は症状発症から２３日超後に採取された（図２８ｂ～ｄ）。ＢＡ．４．６に対する中和力価は、ブレイクスルーＢＡ．１（１．５倍、Ｐ＝０．０００６）及びＢＡ．２（１．２倍、Ｐ＝０．０３８４）血清試料の両方について、ＢＡ．４／５と比較して大幅に低下した。注目すべきことに、ＢＡ．４．６はＢＡ．１のブレイクスルー感染からの血清試料による中和を効果的にエスケープすることができ、ＢＡ．１（４．４倍、ｐ＝０．０００１）、ＢＡ．２（３倍、ｐ＝０．０００９）及びＢＡ．４／５（１．５倍、ｐ＝０．０００６）と比較して力価が大幅に低下した。ＢＡ．４／５ブレイクスルーコホートでは、ＢＡ．４／５と比較して、ＢＡ．４．６に対する中和力価のわずかな有意でない増加が観察された。

【０３２５】

ＢＡ．４．６の抗原エスケープ特性をさらに特徴付けるために、ＢＡ．１のブレイクスルー回復者から生成された強力なヒトｍＡｂのパネルで偽ウイルスアッセイを実行した（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）（図２８ｅ）。一般的に、ＢＡ．４．６の中和プロファイルは、ＢＡ．４／５のものと同様であった。しかし、Ｏｍｉ－３５の残留活性（ＩＣ５０＝１．６８７μｇ／ｍＬ）は、ＢＡ．４．６についてさらにノックアウトされ、ＢＡ．４／５に対するＯｍｉ－３２及びＯｍｉ－３３の効力（それぞれＩＣ５０＝０．０３５と０．０１３μｇ／ｍＬ）は、ＢＡ．４．６について完全に損なわれた。Ｏｍｉ－３２の活性の喪失は、過去の構造解析で示されるように、Ｈ１とＲ３４６間の相互作用の破壊によって説明され得る（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。

【０３２６】

臨床使用におけるｍＡｂによるＢＡ．４．６の中和

最後に、臨床使用におけるいくつかのｍＡｂの中和活性を評価した（図２８ｆ）。ＢＡ．４／５に対するＡＺ１０６１／シルガビマブの効力はＢＡ．４．６に対して完全にノックアウトされ、ＡＺ７７４２／エバシェルド（ＡＺ１０６１／シルガビマブと、ＢＡ．４／５に対してすでに不活性であるＡＺ８８９５／チキサゲビマブの組み合わせ）の活性の完全な喪失を生じた。Ｓ３０９／ソトロビマブ（ＢＡ．２に対する無効性のため、２０２２年４月から、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によるＣＯＶＩＤ－１９治療に関してもはや承認されていない）の活性は、ＢＡ．２及びＢＡ．４／５と比較してさらに低下した。したがって、Ｌｙ－Ｃｏｖ１４０４／ベブテロビマブがＢＡ．４．６の治療の唯一の選択肢として残る。

【０３２７】

要約すると、ＢＡ．４．６は、ＢＡ．４／５と比較して、３回のＰｆｉｚｅｒワクチン接種者並びにＢＡ．１及びＢＡ．２ワクチンブレイクスルー回復者からの血清による中和がさらに低下したことが示された。注目すべきことに、ＢＡ．４．６は、他のバリアントと比較して、ＢＡ．４／５ブレイクスルー感染からの血清による中和に対してより耐性があるようには見えない。これらを総合すると、ＢＡ．４．６に対してある程度の防御が得られると思われるＢＡ．４／５感染から回復し、３回のワクチン接種を受けていない限り、ＢＡ．４．６による感染又はブレイクスルー感染が発生する可能性が高いことが示唆される。

【０３２８】

２０２２年９月現在、祖先株とオミクロンＢＡ．１を組み合わせた２価ブースターワクチン接種が英国で展開されており、最近ＦＤＡによって承認された。これらの二価ブースターがＢＡ．４．６感染の予防にどの程度効果があるかは、依然としてわかっていない。

最後に、ＢＡ．４．６は、ＢＡ．４／５に対する活性を維持していたエバシェルドの活性をさらに損なった。その結果、現在、ＬＹ－ＣｏＶ１４０４ベブテロビマブのみが、全ての循環ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対して効力を保持している。

【０３２９】

ｍＡｂ相互作用における体系的テーマ

Ｏｍｉ－３（ＩＧＶＨ３－５３遺伝子ファミリーの代表）及びＡＺＤ８８９５（ＩＧＶＨ１－５８）は、いずれもＦ４８６と接触する。Ｆ４８６Ｖ変異はＯｍｉ－３にはほとんど影響を与えないが（図１０Ｆ、Ｇ、１１Ｆ）、ＡＺＤ８８９５及び他のＩＧＶＨ１－５８　ｍＡｂ（例えば、Ｏｍｉ－１２）の中和は大幅に低下する（図１０Ｄ、Ｅ、１１Ｅ）。注目すべきことに、密接に関連したＩＧＶＨ３－５３及びＩＧＶＨ３－６６遺伝子ファミリーに属する多数のＯｍｉシリーズ抗体（合計９／２８、図８Ａ、表２１）は、ＢＡ．４／５の変化に対してほぼ完全に抵抗性であるが、以前のバリアントに対して誘発されたこれらの遺伝子ファミリーからの抗体の大部分はＢＡ．１及びＢＡ．２でノックアウトされている（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。これは、ブレイクスルーオミクロン感染により、さらなるＢＡ．４／５変異に非感受性である抗体のサブセットが選択されたことに一致している。

【０３３０】

広く類似したエピトープを有する抗体への影響は劇的に異なる可能性があり、これはその結合フットプリントの中心に４５２又は４８６を有する抗体にも同様に当てはまる。したがって、Ｏｍｉ－３１（ＩＧＶＨ１－６９）及びＯｍｉ－３２（ＩＧＶＨ３－３３）はいずれも右肩の前で結合し、そのＣＤＲ－Ｈ３は４５２の近くに位置しているが、Ｏｍｉ－３１の活性はＬ４５２Ｒによって無効化され（上記に詳述される通り）、Ｏｍｉ－３２は著しく強化される（図８Ａ、１１Ａ、Ｂ）。同様に、Ｏｍｉ－２５及びＯｍｉ－４２はいずれもＩＧＶＨ３－９遺伝子ファミリーに属し、そのフットプリントは４８６領域にある（図１１Ｃ、Ｄ）。Ｏｍｉ－２５はＦ４８６と接触し、ＢＡ．４／５の中和は抑制される。対照的に、Ｏｍｉ－４２はいずれの変異部位にも接触せず、ＢＡ．４／５について中和は完全に保持される（図１０Ｈ、Ｉ、１１Ｄ）。

【０３３１】

競合測定を使用したＲＢＤ抗体結合の詳細なマッピング。

ペアワイズＢＬＩ測定のマトリックスを使用して、強力なＲＢＤ結合オミクロンｍＡｂと、結合位置がわかっているいくつかのパンデミック前のｍＡｂをマッピングした。

【０３３２】

この方法により一貫した予測が得られた。ｍＡｂは限定されたエピトープセットに分離するが、これはパンデミック初期ウイルスで観察されたエピトープのサブセットであるようであり、ベータで見られる焦点とは極めて異なっている。基本的に、抗体は２つの領域にクラスター化しており、ＶＨ３－５３及びＶＨ３－６６タイプの抗体を含む１つは、首／左肩の後ろ側にあり、左肩の上部まで伸びており、もう１つは首の右肩の前面にあり、Ｓ３０９の公知抗体結合部位に向かって広がっている。この領域は、他のクラスター内に位置するＯｍｉ－２を除き、ＶＨ１－６９ファミリー抗体によって占められている。ベータ及びガンマの中和の低下を示すｍＡｂ　Ｏｍｉ－０９は、残基４８４に近い位置にあり、ベータ／ガンマではＧｌｕからＬｙｓに、オミクロンではＡｌａに変異している。デルタの中和が低下を示すＶＨ１－６９　ｍＡｂ　Ｏｍｉ－２４、３０、３１、３４は、デルタでＬｅｕからＡｒｇに変異している残基４５２の近くに位置する。

【０３３３】

抗オミクロンＦａｂ／ＲＢＤ複合体の構造

選択された強力なオミクロンｍＡｂの構造解析を実行した。オミクロンＢＡ．１　ＲＢＤと３つの異なるＦａｂ：Ｏｍｉ－３、９及び１２との複合体の結晶構造が決定された。Ｏｍｉ－１２の複合体は解像度が低い（５．５Å）ため、Ｆａｂのみの構造を高解像度で決定し、剛体フィッティングを行って複合体の構造を得た。

【０３３４】

Ｏｍｉ－３は、ＶＨ３－５３遺伝子ファミリーに属し、この遺伝子ファミリーがどのように適応して全ての主要なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントを広く中和できるかを示す（しかし、全ての強力なオミクロン抗体と同様に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤには結合しない）。これらの抗体の根本的な問題は、ほとんどのＶｏＣが変異Ｎ５０１Ｙを有し、これが、大多数のＶＨ３－５３を含有する抗体の結合を無効にすることができる、ＬＣＣＤＲ１（Ｌ１）との立体的衝突を導入することである。しかし、この衝突を回避するためにＬ１を移動させる２つのメカニズムが過去に報告されている（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ｂ；Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ｂ）。パンデミック初期株に感染した個人から単離されたｍＡｂ－２２２では、残基３０にプロリンが挿入されており、これは衝突することなくＴｙｒ－５０１に対して充填することができ（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ｂ）、これにより、アルファ、ベータ及びガンマバリアントを効果的に中和することができる。ベータ２７は代替メカニズムを使用し、ＨＣ　ＣＤＲ３（Ｈ３）ループを通常の９残基から１１残基に延長し、Ｌ１を置き換えて、同様の交差反応性を付与する主鎖相互作用によって５０１Ｙが安定化できるように十分なスペースを生じる（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ｂ）。

【０３３５】

Ｏｍｉ－３は、Ｎ５０１Ｙ変異に対応するためにベータ－２７と同じメカニズムを使用するが、Ｏｍｉ－３　Ｈ３は、再びさらに１残基長くなる。他のＶＨ３－５３オミクロン抗体（Ｏｍｉ－１８及びＯｍｉ－２９）は、ベータ－２７と非常に似たＨ３を有し、おそらく同じメカニズムを使用する。このＬ１構成は、オミクロンのＹ５０５Ｈ変異とも互換性がある。しかし、２２２もベータ２７もオミクロンを効果的に中和することはできず、これは、Ｑ４９３Ｒオミクロン変異との密接な接触を作製するＨ３ループの特定の特徴によるものであり得る。

【０３３６】

Ｏｍｉ－９は、３つのＶＨ３－３０　ｍＡｂの１つであり、ＲＢＤの左肩にわたって結合する。Ｏｍｉ－９は、比較的弱いベータ及びガンマの中和を示す（図２）。高度の配列類似性を有する他の抗体も同様に結合し、Ｈ３は残基４８４に接触する。Ｏｍｉ－９／ＢＡ．１複合体は解像度がより低い（４．２Å）が、Ｈ３が残基４８４に接触していることは明らかであり、ベータ及びガンマではＥ４８４Ｋに対する感受性が説明され、一方オミクロンではＥ４８４Ａは忍容される。

【０３３７】

Ｏｍｉ－１２は、ＶＨ１－５８遺伝子ファミリーに属する（２８個の強力なオミクロン抗体の中で唯一のこのファミリーのメンバーである）。Ｏｍｉ－１２と同様に、この遺伝子ファミリーのいくつかのメンバーは、重鎖ＣＤＲ３の残基１０２にグルコシル化部位を有するが、その役割は不明である。パンデミック初期又はベータウイルス感染中に誘発されるＶＨ１－５８抗体は、オミクロンを中和する能力の低下を示す。例えば、ｍＡｂ２５３、ベータ４７及び公知抗体Ｄ（ＡＺＤ８８９５）は、それぞれビクトリアに対するオミクロンＢＡ．１の活性の低下を示す。

【０３３８】

対照的に、Ｏｍｉ－１２は、適応しており、オミクロンと全てのＶｏＣを強力に中和することができる（図２Ａ、Ｂ）。ＶＨ１－５８抗体は左肩のエピトープに結合し、Ｈ３はＳ４７７Ｎに接触するが、イオタのこの位置での変異は、偽ウイルスアッセイを使用したＶＨ１－５８ｍＡｂの中和には影響を及ぼさなかった。さらに、ｍＡｂ２５３は、Ｔ４７８Ｋ変異にも関わらず、依然としてデルタを中和することができる。パンデミック初期ｍＡｂ１５０（ＶＨ３－５３）のＢＡ．２。ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．２で検出可能な残留活性が観察された（ＢＡ．３は試験されず）。異なる空間群で２つの複合体構造が得られたが、これらは非常に類似しており、複合体の３つの独立した視点を提供した。ｍＡｂ１５０は、過去にパンデミック初期ウイルスについて観察されたものと同様のポーズで結合するが、翻訳され、より緩やかな相互作用を形成し、中和活性がほぼ完全に喪失されていることと一致している。これは、Ｏｍｉ－３で見られた適応変異の劇的な影響を

示す。
【０３３９】
興味深いことに、ＢＡ．２では、ＢＡ．１　ＲＢＤで変異した３つのセリン残基：脂質結合ポケットに隣接するループ内のＳ３７１Ｌ、Ｓ３７３Ｐ及びＳ３７５Ｆが、ＢＡ．２でも変異しているが、３７１での変異はＰｈｅへの変異であり、これはパンデミック初期からの単一の点変異である可能性が高い一方、ＢＡ．１のＳ３１７Ｌ変異には２つの変異が必要であることを意味する。したがって、ＢＡ．２は、オミクロン系統の以前のバージョンに共通する機能を有し得る。さらに、構造のこの部分について提供される様々な視点により、一定の異なる立体構造を採用されていることが示される。これはおそらく異なる結晶が接触し、このループ領域の柔軟性を反映するためである。Ｓｅｒ変異には二重コドンの変更が必要であり、ＲＢＤの提示に影響を及ぼし得るため、これは生物学的機能を有する可能性がある。パンデミック初期ウイルス、ＶｏＣ、オミクロンＢＡ．１及びＢＡ．２では、このループを複数の視点から観察できるため、全てのバリアントにわたって柔軟性が維持されていることを確認することができる。
【０３４０】
ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．２の変化に対する、選択された市販の公知抗体、パンデミック初期及びベータｍＡｂへの影響のモデル化
公知抗体Ａ（ＲＥＧＮ１０９８７）及びＢ（１０９３３）：公知抗体Ｂ（ＲＥＧＮ１０９３３）は左肩の後ろに結合し、ＲＥＧＮ１０９８７は右肩に結合する。両方の活性は、ＢＡ．２による公知抗体Ａ（ＲＥＧＮ１０９８７）とは別に、オミクロン系統によってノックアウトされる。公知抗体Ｂ（ＲＥＧＮ１０９３３）Ｈ２は、残基４９３に接触し、Ｑ４９３Ｒは、全てのオミクロン株に存在するため、オミクロンに対する中和活性は、普遍的に失われる。公知抗体Ａ（ＲＥＧＮ１０９８７）Ｈ２は、残基４４６に接触する。ＢＡ．２は、Ｇ４４６Ｓ変異を欠くため、ｒｅｇｎ１０９８７は、ある程度の中和能力を保持する。
【０３４１】
公知抗体Ｃ（ＡＺＤ１０６１）及びＤ（ＡＺＤ８８９５）：公知抗体Ｃ（ＡＺＤ１０６１）及びＤ（ＡＺＤ８８９５）は、それぞれ左肩の後ろと右肩の前に結合し、いずれも中和効果の低下を示す。公知抗体Ｃ（ＡＺＤ１０６１）は、依然としてＢＡ．２及びＢＡ．３を中和することができる（約１０倍の低下）が、ＢＡ．１の中和はビクトリアと比較して１００倍を超えて低下し、ＢＡ．１．１はビクトリアと比較して１０００倍を超えて低下する。公知抗体Ｃ（ＡＺＤ１０６１）は、Ｇ４４６Ｓ（ＢＡ．２及びＢＡ．３には存在しない）及びＲ３４６Ｋ（ＢＡ．１．１）変異（Ｌ２及びＨ３が接触）との接触により影響を受ける。公知抗体Ｄ（ＡＺＤ８８９５）はＶＨ１－５８抗体であり、残基４７７（Ｈ３）及び４９３（Ｈ２）に接触し、オミクロン系統に普遍的に存在するＳ４７７Ｎ及びＱ４９３Ｒ変異によって損なわれる。公知抗体Ｅ（ＡＺＤ７４４２）（ＣとＤの組み合わせ）は、その成分の合計として、オミクロン株に対してある程度の中和活性を維持する。
【０３４２】
公知抗体Ｆ、Ｇ及びＨ：公知抗体Ｆ、Ｇ及びＨは、全てオミクロンに対する活性が著しく低下する。公知抗体Ｆ及びＨの活性は、完全に失われ、オミクロンに対する公知抗体Ｇ（ＡＤＧ２０）の活性は、２７６倍減少する。
【０３４３】
公知抗体Ｉ及びＪ：オミクロン系統全体における両抗体の活性はノックアウトされる。公知抗体Ｊ（Ｌｙ－ＣｏＶ１６）（ＶＨ３－５３）は、Ｌ１及びＬ３を介してＮ５０１及びＹ５０５と広範囲に相互作用し、これらの残基での変異に対して感受性となる。公知抗体Ｉ（Ｌｙ－ＣｏＶ－５５５）は、デルタのＥ４８４Ｋ変異に対して脆弱であるが、Ｅ４８４Ａに対して耐性があると思われる。しかし、これは、残基４９３にも接触するため、普遍的なオミクロンＱ４９３Ｒ変異により、全体にわたって結合が無効化される。
【０３４４】
公知抗体Ｋ（Ｓ３０９）：公知抗体Ｋ（Ｓ３０９）は、オミクロン系統全体にわたって

適切な活性を保持する。Ｓ３０９は右側でＨ３と結合し、Ｇ３３９及びＮ３４３グリカンと接触する。後者はセリン３７１、３７３及び３７５変異に近接している。ＢＡ．２のＳ３７１Ｆ変異（Ｓ３７１Ｌとは対照的）は結合に影響を及ぼし、このウイルスに対する活性がわずかに弱まる可能性がある。

【０３４５】

ＢＡ．２ＲＢＤ構造及びＡＣＥ２親和性

オミクロンＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２及びＢＡ．３　ＲＢＤのＡＣＥ２に対する親和性をＳＰＲ及びＢＬＩによって測定した。ＢＡ．１の親和性は初期ウイルスの親和性と同等で、それぞれ８ｎＭと７ｎＭであった（オミクロンＲＢＤの結合親和性は表１４及び１８に示される）。これは、Ｓ４７７Ｎ、Ｑ４９８Ｒ及びＮ５０１Ｙによってもたらされた親和性の増加が、ＡＣＥ２フットプリントの他の変異によって相殺されていることを示す。ＢＡ．２の親和性は初期ウイルスと比較してわずかに増加した（それぞれｘｎＭとＹｎＭの約１．５倍）。個々の変異が結合親和性に及ぼす影響に関する以前の測定に基づくと、Ｇ４９６Ｓ及び三重変異Ｓ３７１Ｌ、Ｓ３７３Ｐ及びＳ３７５Ｆは結合をそれぞれ２倍及び２．２倍減少させるが、ＢＡ．２はＧ４９６Ｓを欠き、Ｓ３７１Ｆを有する。これは違いの一部を説明し得るが、ＡＣＥ２フットプリントの端にあるＢＡ．２の変異が結合を強化する可能性の方が高いと考えられる。これは、ＢＡ．２／ＡＣＥ２の構造によって確認される。

【０３４６】

ＢＡ．４／５　ＲＢＤとＡＣＥ２の親和性

ＢＡ．４／５ＲＢＤのＡＣＥ２に対する親和性もＳＰＲによって測定された（図１２Ａ～Ｄ）。ＢＡ．４／５ＲＢＤの親和性は、祖先ウイルス（武漢）、ＢＡ．１及びＢＡ．２と比較して増加した（それぞれおよそ３倍、３倍及び２倍（ＢＡ．４／５／ＡＣＥ２　ＫＤ＝２．４ｎＭ）（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２；Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２））。これは、主に結合半減期の増加によるものである。ＡＣＥ２／ＲＢＤ複合体のモデリングでは、この効果の大部分は、Ｌ４５２Ｒ変異によってもたらされたＡＣＥ２とＲＢＤ間の静電的相補性から生じることが示唆されている（図１２Ｅ～Ｇ）。

【０３４７】

ＢＡ．２．７５ＲＢＤとＡＣＥ２の親和性

表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）も、ＡＣＥ２とＢＡ．２．７５　ＲＢＤ間の相互作用を特徴付けるために使用された。解離速度は非常に遅く、ナノモル未満の親和性（ＢＡ．２．７５／ＡＣＥ２　ＫＤ＝０．４５ｎＭ）をもたらした（図１８Ａ、Ｂ）。これは、ＢＡ．２（９倍）（図１８Ｃ）と比較して親和性が顕著に増加していることを表しており、ＢＡ．２よりも高い親和性でＡＣＥ２に結合するＢＡ．４／５（５倍）（図１８Ｄ）よりもさらに強い（Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。ＢＡ．２．７５は、アルファ（アルファ／ＡＣＥ２　ＫＤ＝１．５ｎＭ、図１８Ｅ）を含む全てのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＶｏＣの中で最も強力なＡＣＥ２結合剤であり、ナノモル未満の親和性を有する最初のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＶｏＣであることがわかった。

【０３４８】

ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋ　ＲＢＤは、発現できなかったが、ＢＡ．２＋Ｒ４９３Ｑ　ＲＢＤのＡＣＥ２への結合親和性（図１８Ｆ）も測定された（ＫＤ＝０．５５ｎＭ）。これにより、Ｒ４９３Ｑ復帰変異がＢＡ．２．７５　ＲＢＤの高い親和性に寄与していることが確認される。

【０３４９】

ＢＡ．２．７５における変異の影響

ＢＡ．２と比較したＢＡ．２．７５の一連の変異は、中和に対して反対の効果を有する。復帰変異Ｒ４９３Ｑにより、ワクチン血清（ワクチンはＱ４９３を含有する）を使用してウイルスを中和することが容易になるが、Ｎ４６０Ｋは、ＢＡ．２．７５で見られる変異の組み合わせと比較して、単独で発現した場合に中和力価を大幅に低下させる。Ｎ４６

０Ｋは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のこれまでのバリアントには現れなかった新規置換である。この変異はＢＡ．２骨格に導入され、ＢＮＴ１６２ｂ２血清による中和への影響が評価された。著しくは、ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋ力価はＢＡ．２と比較して３．１倍低下しており、これはＢＡ．２．７５で見られた低下よりも大きく、ＢＡ．４／５で見られた低下と同等であった。

【０３５０】

ＢＡ．１ワクチンブレイクスルー感染を起こしたワクチン接種を受けた個人由来の強力なｍＡｂのパネルを使用して、ＩＧＨＶ３－５３／６６ファミリーに属するいくつかのｍＡｂのＢＡ．２．７５に対する活性が低下又はノックアウトされていることが示された。ＩＧＨＶ３－５３／６６はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２で最も頻繁に単離されるｍＡｂであり、「首」のエピトープに結合する。ＩＧＨＶ５３／６６は、このようにして主要なパブリック抗体反応を形成し、ウイルスがこの反応をエスケープするように進化してきたことは、驚くべきことでない。

【０３５１】

ＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋ　ＲＢＤは、発現できなかったが、酵母ディスプレイを使用した過去の研究では、Ｎ４６０ＫがＡＣＥ２のＲＢＤ結合を強化できることが示されており、これは、アルファで最初に説明されたＮ５０１Ｙ変異で見られるものに類似した効果である（Ｚａｈｒａｄｎｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１）。したがって、Ｎ４６０Ｋは、抗体エスケープを強化し、受容体の結合親和性を高めることができる。

【０３５２】

興味深いことに、ＢＡ．２．７５はＲ４９３Ｑ復帰も獲得している（Ｑ４９３ＲはＢＡ．１で獲得され、ＢＡ．４／５を除く他の全てのオミクロン亜系統に存在する）。ＢＡ．２．７５ＲＢＤは、ＢＡ．２よりも９倍高い親和性で、ＢＡ．４／５よりも強くＡＣＥ２に結合することができた（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２；Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。これはＲ４９３Ｑ変異によって部分的に引き起こされる。ＢＡ．２．７５ＲＢＤは、これまでに測定された全てのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントの中で最も高い受容体結合親和性を有する。

【０３５３】

これらのデータは、抗体エスケープとＡＣＥ２受容体親和性との間に微妙なバランスが存在し得ることを示唆している。ＢＡ．２．７５の変異により、ＢＡ．２と比較してワクチン血清の中和力価が低下する。ＢＡ．２．７５の個々の変異は、完全なＢＡ．２．７５Ｓ配列と比較して中和力価の大幅な低下を引き起こし得るが、これらはＲ３９３Ｑ復帰変異によってバランスが取られており、これがＡＣＥ２に対する親和性を高め、ＢＡ．２．７５の伝播性を高めるために選択された可能性がある。

【０３５４】

ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２及びＢＡ．２．１３ＲＢＤとＡＣＥ２の親和性

ＢＡ．２サブバリアントの伝播性の可能な変化を評価するために、ＳＰＲ実験を行ってＡＣＥ２へのＲＢＤ結合を分析した（図２７ｄ～ｇ）。３つのＲＢＤバリアントはＡＣＥ２に対しておよそ３ｎＭの親和性を有し、これは過去に報告されたＢＡ．２　ＲＢＤ（ＫＤ＝４ｎＭ）よりもわずかに高かった（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）。ＡＣＥ２／ＲＢＤ複合体のモデリングでは、この親和性の増加は、ロイシン４５２の変異によってＡＣＥ２とＲＢＤ間の相補性がわずかに向上したことから生じ得ることが示唆されている。したがって、これらのバリアントは、ＢＡ．２よりも伝達でわずかに利点を有し得る。

【０３５５】

ＢＡ．３及びＢＡ．４／５の抗原マップ

上記の中和データは、ＢＡ．３及びＢＡ．４／５を抗原マップ上に配置するために使用されている。デルタ及びオミクロンバリアントの分析に使用された方法が繰り返され（Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，“Ｒｅｄｕｃｅｄ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．６１７　ｂｙ　ｖａｃｃｉｎｅ　ａｎｄ　ｃｏｎｖａｌ

ｅｓｃｅｎｔ ｓｅｒｕｍ”．Ｃｅｌｌ １８４，４２２０－４２３６ ｅ４２１３）、ここで、個々のウイルスが独立してモデル化され、応答の血清特異的スケーリングが可能になった。測定されモデル化された応答を図１３Ａに示す（１５５１の観測値と３４０のパラメータ、残差誤差は２３％）。結果は３次元で最適に視覚化される（図１３Ｂの２Ｄ投影を参照されたい）。これは、予想通り、オミクロン亜系統が一緒にクラスター化しているが、パンデミック初期ウイルス及び初期ＶｏＣからは十分に分離されていることを示す。オミクロンクラスターの中で、ＢＡ．４／５はプレオミクロンウイルスから最も遠い。

【０３５６】

ＢＡ．２．７５の抗原マップ

ＢＡ．２．７５の中和は、パンデミックの過程で以前に感染した個人からの血清を使用して試験された。これらには、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、ＢＡ．１及びＢＡ．２感染後に得られた血清と共に、パンデミックの初期（アルファの出現前）に得られた血清が含まれていた（図２５）。予想通り、ＢＡ．２．７５中和力価は、相同感染株（例えば、アルファウイルスに対するアルファ血清）よりも低かった。しかし、最も顕著なのは、デルタ血清を使用した、ＢＡ．２．７５中和の完全な喪失であった（１／２０希釈で５０％の中和を達成した試料はなかった）。しかし、デルタ感染の前又は後にワクチン接種を受けた症例では、ＢＡ．２．７５に対する力価がはるかに高かった。

【０３５７】

これらのデータを使用して、Ｔｕｅｋｐｒａｋｈｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０２２で過去に報告された方法を使用して、ＢＡ．２．７５を３次元抗原マップ上に配置した（図２２Ａ、Ｂ）。最初に全てのＶｏＣが含まれていた（図２２Ａ）。これにより、ＢＡ．２．７５が他のオミクロンウイルスとグループ化され、３Ｄプロットの１つの半球に分離されていることが示された。ＢＡ．２．７５は、他のオミクロン亜系統、特にＢＡ．４／５からよく分離されているようであった。図では、ＢＡ．２．７５とデルタが正反対に位置しており、これらの２つのウイルス間の抗原距離が強調されていることも注目に値する。データは高次元であるため、３Ｄ投影では真の距離が歪む可能性があり、そのためオミクロン及びパンデミック初期ウイルスについてのみ計算された（しかし、それぞれの完全な血清学的情報は保持される）。結果は図２２Ｂに示されており、完全なプロットの主な特徴を再現しているが、オミクロンの亜系統が３Ｄ空間でより広く分布することが可能になっている。注目すべきことに、クラスター化したパンデミック初期とＢＡ．２／ＢＡ．３の対が融合すると、ポイントは分離を最大限にする双角錐として分布し、抗原エスケープが進化の重要な要因であることと一致する。

【０３５８】

実施例３．同じ重鎖Ｖ－遺伝子に由来する抗体間で軽鎖を交換することによって生成され得る抗体の例

上述の詳細な説明で考察されるように、同じ重鎖Ｖ遺伝子に由来する抗体は、軽鎖を交換して、第１の抗体の重鎖可変領域及び第２の抗体の軽鎖可変領域を含む抗体を生じさせ得、そのような新しい抗体は、「親」抗体と比較した場合に中和及び／又は他の特徴が向上し得る。

【０３５９】

表４～１２は、同じ重鎖Ｖ遺伝子に由来する抗体間の軽鎖を交換することによって生成され得るそのような抗体の例を提供する。表１７は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質のＲＢＤ又はＮＴＤに対する特異性と共に、２８個のオミクロン特異的ｍＡｂが由来する重鎖及び軽鎖Ｖ遺伝子に関する情報を提供する。

【０３６０】

実施例４．材料及び方法

ウイルス株

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２／ヒト／ＡＵＳ／ＶＩＣ０１／２０２０（Ｃａｌｙ ｅｔ ａｌ，２０２０）、アルファ及びベータは英国公衆衛生局から提供され、ガンマはブラジルの

咽頭スワブから培養され、デルタは英国Ｇ２Ｐ遺伝子型から表現型コンソーシアムへのＷｅｎｄｙ Ｂａｒｃｌａｙ及びＴｈｕｓｈａｎ ｄｅ Ｓｉｌｖａからの寄贈であり、オミクロンは陽性咽頭スワブから培養された（ＩＲＡＳプロジェクトＩＤ：２６９５７３，Ｅｔｈｉｃｓ Ｒｅｆ：１９／ＮＷ／０７３０。簡潔には、ＶｅｒｏＥ６／ＴＭＰＲＳＳ２細胞（ＮＩＢＳＣ）は、１％ウシ胎児血清、２ｍＭ Ｇｌｕｔａｍａｘ、１００ＩＵ／ｍｌペニシリン－ストレプトマイシン、２．５ｕｇ／ｍｌアンホテリシンＢを補充した高グルコースのダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）で、５％ＣＯ２の存在下、３７℃で維持され、その後、２００ｕｌのスワブ液を接種した。細胞は３７℃でさらに維持され、細胞変性効果（ＣＰＥ）が毎日観察された。ウイルス含有上清は、４℃で３，０００ｒｐｍの遠心分離により８０％ＣＰＥで清澄化され、その後、単回使用のアリコート中－８０℃で保存された。ウイルス力価は、ベロＣＣＬ－８１細胞（ＡＴＣＣ）でのフォーカス形成アッセイによって測定された。

【０３６１】

オミクロン単離株の配列決定は、予想されるコンセンサスＳ遺伝子の変化（Ａ６７Ｖ、Δ６９－７０、Ｔ９５Ｉ、Ｇ１４２Ｄ／Δ１４３－１４５、Δ２１１／Ｌ２１２Ｉ、ｉｎｓ２１４ＥＰＥ、Ｇ３３９Ｄ、Ｓ３７１Ｌ、Ｓ３７３Ｐ、Ｓ３７５Ｆ、Ｋ４１７Ｎ、Ｎ４４０Ｋ、Ｇ４４６Ｓ、Ｓ４７７Ｎ、Ｔ４７８Ｋ、Ｅ４８４Ａ、Ｑ４９３Ｒ、Ｇ４９６Ｓ、Ｑ４９８Ｒ、Ｎ５０１Ｙ、Ｙ５０５Ｈ、Ｔ５４７Ｋ、Ｄ６１４Ｇ、Ｈ６５５Ｙ、Ｎ６７９Ｋ、Ｐ６８１Ｈ、Ｎ７６４Ｋ、Ｄ７９６Ｙ、Ｎ８５６Ｋ、Ｑ９５４Ｈ、Ｎ９６９Ｋ、Ｌ９８１Ｆ）、インタクトなフーリン切断部位及び単一の追加変異Ａ７０１Ｖを示す。

【０３６２】

細胞に、０．０００１のＭＯＩを用いてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスを感染させた。

【０３６３】

ウイルスを含む上清を８０％ＣＰＥで回収し、４℃、３０００ｒｐｍで遠心分離した後、－８０℃で保存した。ウイルス力価は、ベロ細胞でのフォーカス形成アッセイによって測定された。ビクトリア継代５、アルファ継代２及びベータ継代４の株、ガンマ継代１、デルタ継代３及びオミクロン継代１を配列決定して、予想されるスパイクタンパク質配列及びフーリン切断部位への変化がないことを検証した。

【０３６４】

細菌株及び細胞培養体

ベロ（ＡＴＣＣ ＣＣＬ－８１）及びベロＥ６／ＴＭＰＲＳＳ２細胞を、１０％胎仔ウシ血清（ＦＢＳ）、２ｍＭ ＧｌｕｔａＭＡＸ（Ｇｉｂｃｏ，３５０５００６１）及び１００Ｕ／ｍｌのペニシリン－ストレプトマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）高グルコース（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）中で３７℃において培養した。ヒトｍＡｂを、３７℃、５％ＣＯ２においてＵｌｔｒａＤＯＭＡ ＰＦタンパク質フリー培地（Ｃａｔ＃１２－７２７Ｆ、ＬＯＮＺＡ）中で培養したＨＥＫ２９３Ｔ細胞内で発現させた。ＨＥＫ２９３Ｔ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ－１１２６８）細胞を、１０％ＦＢＳ、１％１００Ｘ Ｍｅｍ Ｎｅａａ（Ｇｉｂｃｏ）及び１％１００Ｘ Ｌ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＤＭＥＭ高グルコース（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）中で３７℃、５％ＣＯ２において培養した。ＲＢＤ、ＲＢＤバリアント及びＡＣＥ^{2}を発現させるために、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、形質移入のための、２％ＦＢＳ、１％１００Ｘ Ｍｅｍ Ｎｅａａ及び１％１００Ｘ Ｌ－グルタミンを補充したＤＭＥＭ高グルコース（Ｓｉｇｍａ）中で３７℃において培養した。オミクロンＲＢＤ及びヒトｍＡｂは、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ ２９３ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｍｅｄｉｕｍ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ，１２３３８０１８）で、３７℃、５％ＣＯ２で培養されたＨＥＫ２９３Ｔ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ－１１２６８）細胞でも発現された。プラスミドの形質転換及び大規模調製には大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＤＨ５α細菌を使用した。単一のコロニーを選択して、シェーカー内のＬＢブロス中で３７℃、２００ｒｐｍにおいて一晩培養した。

【０３６５】

Ｐｆｉｚｅｒワクチン接種者由来の血清

Ｐｆｉｚｅｒワクチン血清は、１回又は２回のＢＮＴ１６２ｂ２ワクチン投与を受けたボランティアから得られた。ワクチン接種者は、以前にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染したことが知られていないＯｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｈｏｓｐｉｔａｌｓ ＮＨＳ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ Ｔｒｕｓｔを拠点とする医療従事者であり、この目的のために２０２０年６月８日に改正された、Ｏｘｆｏｒｄ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ Ｕｎｉｔ ＧＩ Ｂｉｏｂａｎｋ Ｓｔｕｄｙ １６／ＹＨ／０２４７［Ｙｏｒｋｓｈｉｒｅ及びＨｕｍｂｅｒ－Ｓｈｅｆｆｉｅｌｄの研究倫理委員会（ＲＥＣ）］の一部としてＯＰＴＩＣ試験に登録された。試験は、ヘルシンキ宣言の原則（２００８）及び日米欧医薬品規制調和国際会議（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｎ Ｈａｒｍｏｎｉｚａｔｉｏｎ）（ＩＣＨ）の医薬品の臨床試験の実施の基準（ＧＣＰ）ガイドラインに従って実行された。書面でのインフォームドコンセントは、試験に登録された全ての参加者について得られた。参加者は、２回のＰｆｉｚｅｒ／ＢｉｏＮｔｅｃｈ ＢＮＴ１６２ｂ２ ｍＲＮＡワクチン３０マイクログラムを１７～２８日間隔で希釈（各０．３ｍＬ）後に筋肉内投与されてから、およそ２８日（範囲２５～３８）後、１８０日（範囲１７８～２２１）後、２７０日（範囲２４３～２７３）後、次いで、ＢＮＴ１６２Ｂ２ワクチンの３回目の「ブースター投与」を受けてから約２８日（範囲２５～５６）後に試料が採取された。ワクチン接種を受けた人の平均年齢は、３７歳（範囲２２～６６）であり、２１名が男性、３５名が女性であった。

【０３６６】

パンデミック初期及びアルファ症例からの血漿

英国におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ２の第１波からの参加者及び２０２０年１２月と２０２１年２月にＢ．１．１．７系統の配列が確認された参加者は、３つの研究を通じて募集された：敗血症イムノミクス［Ｏｘｆｏｒｄ ＲＥＣ Ｃ、参考文献：１９／ＳＣ／０２９６］）、重症新興感染症のためのＩＳＡＲＩＣ／ＷＨＯ 臨床的性質決定プロトコル［Ｏｘｆｏｒｄ ＲＥＣ Ｃ、参考文献１３／ＳＣ／０１４９］及びＯｘｆｏｒｄにおける胃腸管疾患：ＣＯＶＩＤ下位試験［Ｓｈｅｆｆｉｅｌｄ ＲＥＣ、参考文献：１６／ＹＨ／０２４７］。診断は、ＣＯＶＩＤ－１９と一致する症状の報告及び認可された検査機関で検査された上気道（鼻／咽頭）スワブからの逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）を使用するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に関して陽性の試験によって確定された。血液試料は、症状発症から少なくとも１４日後に同意後に採取された。疾患の重症度（世界保健機関からの勧告に従う軽症、重症又は重体の感染症）を含む臨床情報及び症状発症と試料採取との間の時間及び参加者の年齢が、試料採取時に全ての個体に関して取得された。血漿／血清試料を熱不活化した後、データ生成のために３回以下の凍結融解サイクルが実行されるように等分した。

【０３６７】

ベータ、ガンマ、デルタ及びＢＡ．１感染症例からの血清

ＵＫ感染症例由来のベータ及びデルタ試料を、ＯｘｆｏｒｄのＧａｓｔｒｏ－ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｉｌｌｎｅｓｓに属する「Ｉｎｎａｔｅ ａｎｄ ａｄａｐｔｉｖｅ ｉｍｍｕｎｉｔｙ ａｇａｉｎｓｔ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ ｗｏｒｋｅｒ ｆａｍｉｌｙ ａｎｄ ｈｏｕｓｅｈｏｌｄ ｍｅｍｂｅｒｓ」プロトコル：先に考察し、且つＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｏｘｆｏｒｄ Ｃｅｎｔｒａｌ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによって承認されたＣＯＶＩＤサブ研究に従って収集した。全ての個体は、配列確認されたベータ／デルタ感染症又はＰＣＲ確認された症候的疾患を患っていた。これらは、単離中及びベータ／デルタ配列確認症例と直接的に接触して存在した。追加のベータ感染血清（配列は確認した）を南アフリカから得た。スワブ収集時、患者は、データ及び連続血液試料の収集に同意するインフォームドコンセントに署名した。研究は、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ＷｉｔｗａｔｅｒｓｒａｎｄのＨｕｍａｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによって承認され（参照番号２００３１３）、Ｇｏｏｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅガイドラインに従って行った。コロナウイルスのための全国調

査の一部としてのＦＩＯＣＲＵＺでのコロナウイルスのための国際基準検査室（ＷＨＯ）によってガンマ試料が提供され、ウイルス学的調査のためにＣＯＶＩＤ－１９が疑われる症例の試料を連続的に受容し、分析するためにＦＩＯＣＲＵＺ倫理委員会（ＣＥＰ　４．１２８．２４１）の承認を有した。臨床試料は、ＭＴＡ　ＩＯＣ　ＦＩＯＣＲＵＺ　２１－０２の下でＯｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，ＵＫと共有された。

【０３６８】

ＢＡ．１感染症例、研究対象からの血清

インフォームドコンセント後、オミクロンＢＡ．１を有する個人は、重症新興感染症に対するＩＳＡＲＩＣ／ＷＨＯ臨床特性評価プロトコル［Ｏｘｆｏｒｄ　ＲＥＣ　Ｃ、参照１３／ＳＣ／０１４９］及びＯｘｆｏｒｄのＧａｓｔｒｏ－ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｉｌｌｎｅｓｓに属する「Ｉｎｎａｔｅ　ａｎｄ　ａｄａｐｔｉｖｅ　ｉｍｍｕｎｉｔｙ　ａｇａｉｎｓｔ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｉｎ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　ｗｏｒｋｅｒ　ｆａｍｉｌｙ　ａｎｄ　ｈｏｕｓｅｈｏｌｄ　ｍｅｍｂｅｒｓ」プロトコル：Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｏｘｆｏｒｄ　Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｅｔｈｉｃｓ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅによってさらに承認されたＣＯＶＩＤサブ研究［Ｓｈｅｆｆｉｅｌｄ　ＲＥＣ、参照：１６／ＹＨ／０２４７］に同時登録された。診断は、ＣＯＶＩＤ－１９と一致する症状の報告又は既知のオミクロン感染者との陽性接触及び認定された研究室で検査された上気道（鼻／喉）スワブからの逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）を使用したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の陽性検査及び国立リファレンスラボで確認された系統配列によって確定された。血液試料は、ＰＣＲ検査の確認から少なくとも１０日後に同意後に採取された。疾患の重症度（世界保健機関からの勧告に従う軽症、重症又は重体の感染症）を含む臨床情報及び症状発症と試料採取との間の時間及び参加者の年齢が、試料採取時に全ての個体に関して取得された。

【０３６９】

Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ－Ｏｘｆｏｒｄワクチン試験手順及び試料処理

ＣｈＡｄＯｘ１　ｎＣｏＶ－１９（ＡＺＤ１２２２）の無作為化対照試験の十分な詳細は、以前に公開された（ＰＭＩＤ：３３２２０８５５／ＰＭＩＤ：３２７０２２９８）。これらの試験は、ＩＳＲＣＴＮ（１５２８１１３７及び８９９５１４２４）並びにＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ（ＮＣＴ０４３２４６０６及びＮＣＴ０４４００８３８）で登録された。プロトコルのコピーは過去の刊行物に含まれていた（Ｆｏｌｅｇａｔｔｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０，Ｌａｎｃｅｔ　３９６，４６７－４７８．）。

【０３７０】

２回のワクチン接種を受けたワクチン接種志願者からのデータは、この実施例に含まれる。ワクチンの用量は、５×１０^{10}個のウイルス粒子（標準用量；ＳＤ／ＳＤコホート　ｎ＝２１）又は最初の用量として半量（低用量）及び２回目の用量として標準用量（ＬＤ／ＳＤコホート　ｎ＝４）のいずれかであった。１回目と２回目の投与の間隔は、８～１４週の範囲であった。血液試料は、ワクチン接種日及びワクチン接種後の予め指定された日、例えば追加免疫の１４日及び２８日後に回収され、血清が分離された。

【０３７１】

フォーカス減少中和アッセイ（ＦＲＮＴ）

Ａｂの中和潜在力は、フォーカス減少中和試験（ＦＲＮＴ）を使用して測定され、感染した焦点の数の減少は、抗体を伴わない陰性対照ウェルと比較される。簡潔に述べると、段階希釈されたＡｂ又は血漿を、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株と混合し、３７℃で１時間インキュベートした。次に、混合物を、二つ組のコンフルエントなベロ細胞単層を含有する９６ウェル、細胞培養処理された平底マイクロプレートに移し、さらに２時間インキュベートした後、各ウェルに１．５％半固体カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）上張り培地を加えて、ウイルスの拡散を制限した。次に、焦点形成アッセイを、ベロ細胞をヒト抗ＮＰ　ｍＡｂ（ｍＡｂ２０６）に続いてペルオキシダーゼにコンジュゲートされたヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ａ０１７０；Ｓｉｇｍａ）で染色することによって実施した。最終的に、抗体の非存在下で１ウェルあたりおよそ１００個の焦点（感染細胞）を、ＴｒｕｅＢｌｕｅペ

ルオキシダーゼ基質を加えることによって可視化した。ウイルス感染細胞フォーカスを、ＡＩＤ ＥＬＩＳｐｏｔソフトウェアを用いて、ｃｌａｓｓｉｃ ＡＩＤ ＥｌｉＳｐｏｔリーダーによりカウントした。フォーカス減少のパーセンテージが計算され、ＩＣ５０は、ＳＰＳＳパッケージのプロビットプログラムを使用して決定された。

【０３７２】

プラスミド構築及び偽型レンチウイルス粒子生成

祖先株（ビクトリア、Ｓ２４７Ｒ）、ＢＡ．１、ＢＡ．１．１及びＢＡ．２からのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓタンパク質を発現する偽型レンチウイルスは、以前に記載されるように構築され（Ｎｉｅ，Ｊｉａｎｈｕｉ，ｅｔ ａｌ．“Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｍｅｎｔ ａｎｄ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｐｓｅｕｄｏｖｉｒｕｓ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ａｓｓａｙ ｆｏｒ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２．”Ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｍｉｃｒｏｂｅｓ＆ｉｎｆｅｃｔｉｏｎｓ ９．１（２０２０）：６８０－６８６．，Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．６１７ ｂｙ ｖａｃｃｉｎｅ ａｎｄ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ｓｅｒｕｍ．”Ｃｅｌｌ １８４．１６（２０２１）：４２２０－４２３６．）、いくつかの改変を加えた。簡潔には、合成コドン最適化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＢＡ．１及びＢＡ．２は、ＧｅｎｅＡｒｔ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＧＥＮＥＡＲＴ）によってカスタム合成された。挿入断片及びｐｃＤＮＡ３．１ベクターは、ギブソンアセンブリを使用してクローン化された。ビクトリア（Ｓ２４７Ｒ）構築物は、Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．６１７ ｂｙ ｖａｃｃｉｎｅ ａｎｄ ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ ｓｅｒｕｍ．”Ｃｅｌｌ １８４．１６（２０２１）：４２２０－４２３６．で以前に説明される通りである。ＢＡ．１．１を構築するために、ＢＡ．１構築物をテンプレートとして使用して、Ｒ３４６Ｋの変異誘発プライマー（Ｒ３４６Ｋ＿Ｆ ５’－ＧＴＧＴＴＣＡＡＴＧＣＣＡＣＣＡＡＡＴＴＣＧＣＣＡＧＣＧＴＧＴＡＣ－３’及びＲ３４６Ｋ＿Ｒ５’－ＧＴＡＣＡＣＧＣＴＧＧＣＧＡＡＴＴＴＧＧＴＧＧＣＡＴＴＧＡＡＣＡＣ－３’）を、ｐｃＤＮＡ３．１ベクターの２つのプライマー（ｐｃＤＮＡ３．１＿ＢａｍＨＩ＿Ｆ ５’－ＧＧＡＴＣＣＡＴＧＴＴＣＣＴＧＣＴＧＡＣＣＡＣＣＡＡＧＡＧ－３’及びｐｃＤＮＡ３．１＿Ｔａｇ＿Ｓ＿ＥｃｏＲＩ＿Ｒ ５’－ＧＡＡＴＴＣＴＣＡＣＴＴＣＴＣＧＡＡＣＴＧＡＧＧＧＴＧＧＣ－３’）と共にＰＣＲ増幅し、ＱＩＡｑｕｉｃｋ Ｇｅｌ Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（ＱＩＡＧＥＮ）を使用して精製し、ギブソンアセンブリを行った。全ての構築物は、ＱＩＡＧＥＮ Ｍｉｎｉｐｒｅｐキット（ＱＩＡＧＥＮ）を使用してプラスミドを分離した後、サンガー配列決定によって検証された。

【０３７３】

同様の戦略がＢＡ．３及びＢＡ．４／５にも適用され、簡潔には、ＢＡ．３変異は、ＢＡ．１及びＢＡ．２の組み合わせ断片を使用して構築された。結果として生じる変異は、以下の通りである。結果として生じる変異は、Ａ６７Ｖ、Δ６９－７０、Ｔ９５Ｉ、Ｇ１４２Ｄ、Δ１４３－１４５、Δ２１１／Ｌ２１２Ｉ、Ｇ３３９Ｄ、Ｓ３７１Ｆ、Ｓ３７３Ｐ、Ｓ３７５Ｆ、Ｄ４０５Ｎ、Ｋ４１７Ｎ、Ｎ４４０Ｋ、Ｇ４４６Ｓ、Ｓ４７７Ｎ、Ｔ４７８Ｋ、Ｅ４８４Ａ、Ｑ４９３Ｒ、Ｑ４９８Ｒ、Ｎ５０１Ｙ、Ｙ５０５Ｈ、Ｄ６１４Ｇ、Ｈ６５５Ｙ、Ｎ６７９Ｋ、Ｐ６８１Ｈ、Ｎ７６４Ｋ、Ｄ７９６Ｙ、Ｑ９５４Ｈ及びＮ９６９Ｋである。ＢＡ．４／５Ｓタンパク質はＢＡ．２といくつかのアミノ酸変異を共有していたが（Ｎｕｔａｌａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２２）、ＢＡ．４／５変異を生成するためにΔ６９－７０、Ｌ４５２Ｒ、Ｆ４８６Ｖ及びＲ４９８Ｑが追加された。得られたＳ遺伝子を有するｐｃＤＮＡ３．１は、レンチウイルスパッケージングベクター及びルシフェラーゼレポーターをコードする転送ベクターと共に偽ウイルス粒子を生成するために使用された。構造の完全性は配列によって確認された。

【０３７４】

同じ方法を使用して、ＢＡ．２構築物にさらに多くの変異を追加することにより、ＢＡ

．２．１２．１及びＢＡ．２．７５も構築された。ＢＡ．２．７５を生成するために、Ｋ１４７Ｅ、Ｗ１５２Ｒ、Ｆ１５７Ｌ、Ｉ２１０Ｖ、Ｇ２７５Ｓ、Ｇ４４６Ｓ及びＮ４６０ＫがＢＡ．２骨格に付加された。３３９ＤもＢＡ．２　Ｓでは３３９Ｈに変更され、４９３ＲはＢＡ．２では祖先株と同様に４９３Ｑに逆転した。単一の変異の影響を試験するために、Ｄ３３９Ｈ、Ｇ４４６Ｓ、Ｎ４６０Ｋ及びＲ４９３ＱがＢＡ．２骨格に個別に導入された。得られたＳ遺伝子を有するｐｃＤＮＡ３．１プラスミドは、レンチウイルスパッケージングベクター及びコードする転送ベクターと共に偽ウイルス粒子を生成するために使用された。

【０３７５】

偽ウイルス中和試験

偽ウイルス中和試験の詳細は、以前に記載されており（Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇ，ｅｔ　ａｌ．“Ｒｅｄｕｃｅｄ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．６１７　ｂｙ　ｖａｃｃｉｎｅ　ａｎｄ　ｃｏｎｖａｌｅｓｃｅｎｔ　ｓｅｒｕｍ．”Ｃｅｌｌ　１８４．１６（２０２１）：４２２０－４２３６）、いくつかの改変を加えた。簡潔には、オミクロン及びベータ感染から回復したドナー並びに英国でパンデミック初期に感染したドナーから生成された強力なモノクローナル抗体（ｍＡｂ）の中和活性を、ビクトリア、オミクロン－ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１１、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．１３、ＢＡ．３、ＢＡ．４．６、ＢＡ．４／５、ＢＡ．２．７５及びＢＡ．２＋Ｎ４６０Ｋに対して実行した。各ｍＡｂの４倍段階希釈物を偽ウイルス粒子と共に３７℃、５％ＣＯ２で１時間インキュベートした。次いで、ヒトＡＣＥ２を発現する安定ＨＥＫ２９３Ｔ／１７細胞を１．５×１０４細胞／ウェルで混合物に加えた。形質導入後４８時間で培養上清を除去し、１×ＰＢＳ中の１：２　Ｂｒｉｇｈｔ－ＧｌｏＴＭルシフェラーゼアッセイシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ，ＵＳＡ）５０μＬを各ウェルに加えた。反応物を室温で５分間インキュベートし、ＣＬＡＲＩＯｓｔａｒ（登録商標）（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ，Ｏｒｔｅｎｂｅｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用してホタルルシフェラーゼ活性を測定した。ｍＡｂ中和率を対照と比較して計算した。プロビット分析を使用して、偽型レンチウイルス感染の最大値の半分を阻害する希釈度の値（ＰＶＮＴ５０）を推定した。

【０３７６】

回復期血漿／血清試料又はワクチン血清の中和活性を測定するために、試料の３倍段階希釈物を偽ウイルス粒子と共に１時間インキュベートし、ｍＡｂと同じ戦略を適用した。

【０３７７】

ＤＮＡ操作

クローニングは、制限のないアプローチを使用して行われた（Ｐｅｌｅｇ及びＵｎｇｅｒ，２０１４）。変異誘発性メガプライマーをＰＣＲ増幅し（ＫＡＰＡ　ＨｉＦｉ　ＨｏｔＳｔａｒｔ　ＲｅａｄｙＭｉｘ，Ｒｏｃｈｅ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ，カタログ番号ＫＫ３６０５）、ＮｕｃｌｅｏＳｐｉｎ（登録商標）ゲル及びＰＣＲ　Ｃｌｅａｎ－ｕｐキット（Ｎａｃｈｅｒｅｙ－Ｎａｇｅｌ，Ｇｅｒｍａｎｙ，参照番号７４０６０９．５０）を使用して精製し、ｐＪＹＤＣ１（Ａｄｇｅｎｅ　ＩＤ：１６２４５８）にクローニングした（Ｚａｈｒａｄｎｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１ａ）。親ｐＪＹＤＣ１分子をＤｐｎＩ処理（１時間、ＮＥＢ、米国、ｃａｔ．Ｒ０１７６）によって切断し、反応混合物をＥ．ｃｏｌｉ　Ｃｌｏｎｉ（登録商標）１０Ｇ細胞（Ｌｕｃｉｇｅｎ，ＵＳＡ）にエレクトロポレーションした。変異誘発の正確性を配列決定によって検証した。

【０３７８】

スパイク及びＲＢＤのクローニング

野生型及びオミクロンＢＡ．１スパイクの発現プラスミド並びにＢＡ．１及びＢＡ．２のＲＢＤが、ＢＡ．１（ＥＰＩ＿ＩＳＬ＿６６４０９１７）及びＢＡ．２（ＥＰＩ＿ＩＳＬ＿６７９５８３４．２）からのヒトコドン最適化配列をコードするように構築された。野生型及びＢＡ．１スパイク及びＲＢＤプラスミドの構築物は、以前に記載されるものと同じである（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ，Ｗａｎｗｉｓａ，ｅｔ　ａｌ．“Ｔｈｅ　ａ

ntigenic anatomy of SARS－CoV－2 receptor binding domain.”Cell 184.8（2021）：2183－2200）。BA.2の合成コドン最適化RBD断片をテンプレートとして使用し、構築物をPCRで増幅し、以前に記載されるようにpNEOベクターにクローニングした（Dejnirattisai et al.，2021a；Supasa et al.，2021；Zhou et al.，2021）。構築物をサンガー配列決定により確認した。

【0379】

BA.4／5RBDのHisタグ付き構築物を生成するために、BA.2RBD構築物をテンプレートとして使用し（Nutalai et al.，2022）、L452R、F486V及びR493Q変異を導入した部位特異的PCR変異誘発を実行した。遺伝子断片をpNeoRBD333Omi｜F（5’－GGTTGCGTAGCTGAAACCGGTCATCACCATCACCATCACACCAATCTGTGCCCTTTCGAC－3’）及びpNeoRBD333_R（5’－GTGATGGTGGTGCTTGGTACCTTATTACTTCTTGCCGCACACGGTAGC－3’）で増幅させ、pNeoベクターにクローニングした（Supasa et al.，2021，“Reduced neutralization of SARS－CoV－2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera”.Cell 184，2201－2211 e2207）。BAP－Hisタグを含有するBA.4／5 RBD構築物を生成するために、遺伝子断片をRBD333_F（5’－GCGTAGCTGAAACCGGCACCAATCTGTGCCCTTTCGAC－3’）及びRBD333_BAP_R（5’－GTCATTCAGCAAGCTCTTCTTGCCGCACACGGTAGC－3’）で増幅し、pOPINTTGneo－BAPベクターにクローニングした（Huo et al.，2020，“Neutralizing nanobodies bind SARS－CoV－2 spike RBD and block interaction with ACE2”.Nature structural&molecular biology 27，846－854.）。クローニングは、ClonExpress II One Step Cloning Kit（Vazyme）を使用して実行された。構築物は、QIAGEN Miniprepキット（QIAGEN）を使用してプラスミドを分離した後、サンガー配列決定によって検証された。

【0380】

BA.2.75 RBD構築物を生成するために、BA.2スパイク構築物をテンプレートとして使用し（Nutalai et al.，2022）、図26に列挙されるプライマーを使用してD339H、G446S、N460K及びR493Q変異を導入した部位特異的PCR変異誘発を実行し、遺伝子断片をD339H_pNeoF及びRBD333_BAP_R（図26）で増幅し、pOPINTTGneo－BAPベクターにクローニングした（Huo et al.，2020，“Neutralizing nanobodies bind SARS－CoV－2 spike RBD and block interaction with ACE2.”Nature structural&molecular biology 27，846－854）。BA.2＋R493Q RBD構築物を生成するために、BA.2スパイク構築物をテンプレートとして使用し、図26に列挙されるプライマーを使用してR493Q変異を導入した部位特異的PCR変異誘発を実行し、遺伝子断片をpNeoRBD333Omi_F及びBD333_BAP_Rで増幅させ、pNeoベクターにクローニングした（Supasa et al.，2021“Reduced neutralization of SARS－CoV－2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera.”Cell 184，2201－2211 e2207）。クローニングは、ClonExpress II One Step Cloning Kit（Vazyme）を使用して実行された。構築物は、QIAGEN Miniprepキット（QIAGEN）を使用してプラスミドを分離した後、サンガー配列決定によ

って検証された。
【０３８１】
ＲＢＤの生産
ＲＢＤをコードするプラスミドをＰＥＩによってＥｘｐｉ２９３Ｆ（商標）細胞（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）にトランスフェクトし、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）２９３Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｍｅｄｉｕｍ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）で、３０℃、８％ＣＯ２で４日間培養した。ビオチン化ＲＢＤを発現するために、ＲＢＤ－ＢＡＰプラスミドを、０．８ｍＭ Ｄ－ビオチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）の存在下で、ｐＤｉｓｐｌａｙ－ＢｉｒＡ－ＥＲ（Ａｄｄｇｅｎｅプラスミド２０８５６；ＥＲ局在ビオチンリガーゼをコード）と共にトランスフェクトした。
【０３８２】
ＢＡ．２．７５ ＲＢＤの生産
ＲＢＤをコードするプラスミドをＰＥＩによってＥｘｐｉ２９３Ｆ（商標）細胞（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）にトランスフェクトし、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）２９３Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｍｅｄｉｕｍ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）で、３７℃で１日間培養した後、８％ＣＯ２、３０℃で３日間培養した。ビオチン化ＲＢＤを発現するために、ＲＢＤ－ＢＡＰプラスミドを、０．８ｍＭ Ｄ－ビオチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）の存在下で、ｐＤｉｓｐｌａｙ－ＢｉｒＡ－ＥＲ（Ａｄｄｇｅｎｅプラスミド２０８５６；ＥＲ局在ビオチンリガーゼをコード）と共にトランスフェクトした。条件培地を、結合バッファ（５０ｍＭリン酸ナトリウム、５００ｍＭ塩化ナトリウム、ｐＨ８．０）中、１：２に希釈した。ＲＢＤは、５ｍＬ ＨｉｓＴｒａｐニッケルカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）でＨｉｓタグ結合により精製され、続いて１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ及び１５０ｍＭ塩化ナトリウム中でＳｕｐｅｒｄｅｘ７５ １０／３００ＧＬゲル濾過カラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）によって精製された。
【０３８３】
タンパク質生成
タンパク質の発現及び精製を、以前に記載されるように行った（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２１ａ；Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，２０２０）。簡潔に、プラスミドコーディングタンパク質を、ＨＥＫ２９３Ｔ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ－１１２６８）細胞内で一過的に発現させた。条件培地は、ＱｕｉｘＳｔａｎｄベンチトップシステムを使用して濃縮された。Ｈｉｓタグ付きオミクロンＲＢＤを、５ｍＬ ＨｉｓＴｒａｐニッケルカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）により精製して、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ７５ ＨｉＬｏａｄ １６／６０ゲル濾過カラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を用いてさらに洗練した。Ｔｗｉｎ－ｓｔｒｅｐタグ付きオミクロンスパイクを、Ｓｔｒｅｐ－Ｔａｃｔｉｎ ＸＴ樹脂（ＩＢＡ ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ）で精製した。約４ｍｇのＡＣＥ２を自家製Ｈｉｓタグ付き３Ｃプロテアーゼ及びＤＴＴと混合した（最終濃度１ｍＭ）。４℃で１日間インキュベートした後、試料を５ｍＬ ＨｉｓＴｒａｐニッケルカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に流した。Ｈｉｓタグ付きタンパク質はニッケルカラムによって除去され、精製されたＡＣＥ２が回収され、濃縮された。
【０３８４】
ＩｇＧ ｍＡｂ及びＦａｂ精製
完全長ＩｇＧ ｍＡｂを精製するために、ｍＡｂ発現の上清を回収し、真空フィルターシステムで濾過し、タンパク質Ａ／Ｇビーズ上に４℃で一晩ロードした。ビーズをＰＢＳで３回洗浄し、０．１ＭグリシンｐＨ２．７を使用してＩｇＧを溶出した。溶出液を、トリスＨＣｌ ｐＨ８バッファで中和して、最終ｐＨ＝７にした。ＩｇＧ濃度を分光測光法によって求めて、ＰＢＳにバッファ交換した。Ｆａｂ１５８及びＥＹ６Ａを発現及び精製するために、Ｆａｂの重鎖及び軽鎖発現プラスミドをＰＥＩによってＨＥＫ２９３Ｔ細胞に同時トランスフェクトした。細胞を５％ＣＯ２で３７℃において５日間培養した後、培養上清を、０．２２ｍｍポリエーテルスルホンフィルタを用いて収集且つ濾過した。Ｆａｂ１５８は、Ｓｔｒｅｐ－Ｔａｃｔｉｎ ＸＴ樹脂（ＩＢＡ ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ

）を使用して精製され、Ｆａｂ　ＥＹ６Ａは、Ｎｉ－ＮＴＡカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｃａｒｅ）及びＳｕｐｅｒｄｅｘ　７５　ＨｉＬｏａｄ　１６／６０ゲル濾過カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）によって精製された。ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ及びＲｅｇｅｎｅｒｏｎ抗体は、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、Ｖｉｒ、Ｌｉｌｌｙによって提供され、Ａｄａｇｉｏ抗体は、Ａｄａｇｉｏによって提供された。抗体のために、指定の抗体の重鎖及び軽鎖を、２９３Ｙ細胞に一過的にトランスフェクトし、抗体をプロテインＡ上で上清から精製した。Ｐｉｅｒｃｅ　Ｆａｂ　Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を用いて、メーカーのプロトコルに従って、精製ＩｇＧからパパインにより５８及びベータ－５５のＦａｂ断片を消化した。

【０３８５】

表面プラズモン共鳴

表面プラズモン共鳴実験は、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用して実行した。全てのアッセイは、ＨＢＳ－ＥＰ（Ｃｙｔｉｖａ）のランニングバッファーにより２５℃で実行した。

【０３８６】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤとＡＣＥ２／モノクローナル抗体（ｍＡｂ）間の結合速度を決定するために、プロテインＡセンサーチップ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ＡＣＥ２－Ｆｃ又はｍＡｂをセンサーチップの試料フローセル上に固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。ＲＢＤは、単一サイクルの速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。全てのデータは、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ３．１を使用して１：１結合モデルに適合された。

【０３８７】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクとＡＣＥ２間の結合速度を測定するために、ＣＭ５センサーチップを使用した。センサーチップは、最初にＥＤＣとＮＨＳ（Ｃｙｔｉｖａ）の等量混合物を２０ｕＬ／分で３００秒間注入して活性化し、続いて１０ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ５．０（Ｃｙｔｉｖａ）中の２０ｕｇ／ｍＬのスパイク試料をセンサーチップの試料フローセルに１０ｕＬ／分で注入し、最後に１．０Ｍエタノールアミン－ＨＣｌ、ｐＨ８．５（Ｃｙｔｉｖａ）を２０ｕＬ／分で１８０秒間注入して活性化した。参照フローセルは空白のままにした。ＡＣＥ２は、単一サイクル速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。

【０３８８】

全てのデータは、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ３．１を使用して１：１結合モデルに適合された。ＲＢＤとｍＡｂ　Ｏｍｉ－３２／Ｏｍｉ－４２間の結合速度を測定するために、Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ビオチン化ＲＢＤをセンサーチップの試料フローセル上に固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。ｍＡｂ　Ｆａｂは、単一サイクル速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。全てのデータは、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ３．１を使用して１：１結合モデルに適合された。

【０３８９】

ＢＡ．４／５　ＲＢＤとｍＡｂ　Ｏｍｉ－１２の結合親和性を測定するために、プロテインＡセンサーチップ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。Ｉｇ　Ｏｍｉ－１２はセンサーチップの試料フローセル上に固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。ＲＢＤは、段階的２倍希釈によって調製された７つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフ

ローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。全てのデータは、Ｐｒｉｓｍ９（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用して１：１結合モデルに適合された。

【０３９０】

ｍＡｂ　Ｏｍｉ－０６／Ｏｍｉ－２５／Ｏｍｉ－２６のＢＡ．２とＢＡ．４／５　ＲＢＤの結合プロファイルを比較するために、プロテインＡセンサーチップ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ＩｇＧ形式のｍＡｂは、センサーチップの試料フローセル上に同様のレベル（約３５０ＲＵ）で固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。２つのフローセルにＲＢＤを２００ｎＭ、流速３０μｌ／分で１回注入した。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。センサーグラムはＰｒｉｓｍ９（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用してプロットされた。

【０３９１】

ｍＡｂ　Ｏｍｉ－０２／Ｏｍｉ－２３／Ｏｍｉ－３１のＢＡ．２とＢＡ．４／５　ＲＢＤの結合プロファイルを比較するために、Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ビオチン化ＢＡ．２及びＢＡ．４／５　ＲＢＤは、同様のレベル（約１２０ＲＵ）でセンサーチップの試料フローセル上に固定化された。参照フローセルはブランクのままとした。ｍＡｂ　Ｆａｂの単回注入を、２つのフローセルに、２００ｎＭ、流速３０μｌ／分で実行した。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。センサーグラムはＰｒｉｓｍ９（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用してプロットされた。

【０３９２】

ＢＡ．２．７５又はＢＡ．２＋Ｒ４９３Ｑ　ＲＢＤとＡＣＥ２との間の結合速度を測定するために、プロテインＡセンサーチップ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ＡＣＥ２－Ｆｃをセンサーチップの試料フローセル上に固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。ＲＢＤは、単一サイクルの速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。全てのデータは、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ３．１を使用して１：１結合モデルに適合された。

【０３９３】

ＢＡ．２．７５ＲＢＤとＡＣＥ２間の結合速度を確認するために、Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ビオチン化ＡＣＥ２（ｂｉｏ－ＡＣＥ２）をセンサーチップの試料フローセル上に固定した。参照フローセルはブランクのままとした。ＢＡ．２．７５　ＲＢＤは、単一サイクル速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。全てのデータは、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ３．１を使用して１：１結合モデルに適合された。

【０３９４】

ＢＡ．２．７５又はＢＡ．２ＲＢＤとｍＡｂ間の結合速度を測定するために、Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ビオチン化ＲＢＤをセンサーチップの試料フローセル上に固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。Ｏｍｉ－１８又はＯｍｉ－３２のＦａｂは、単一サイクル速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。Ｏｍｉ－２０をｂｉｏ－ＢＡ．２　ＲＢＤに結合するために、Ｏｍｉ－２０のＦａｂは、単一サイクル速度論プログラムを使用して、段階的２倍希釈によって調製された５つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。Ｏｍｉ－２０をｂｉｏ－ＢＡ．２．７５　ＲＢＤに結合するために、Ｏｍｉ－２０のＦａｂは、段階的２倍希釈によって調製された８つの濃度範囲で、３０μｌ／分の流速で２つのフローセルに注入された。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してラ

ンニングバッファーも注入した。全てのデータは、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ３．１を使用して１：１結合モデルに適合された。

【０３９５】

ｍＡｂ　Ｏｍｉ－２９のＢＡ．２とＢＡ．２．７５　ＲＢＤの結合プロファイルを比較するために、Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ビオチン化ＢＡ．２及びＢＡ．２．７５　ＲＢＤは、同様のレベル（約１１０ＲＵ）でセンサーチップの試料フローセル上に固定化された。参照フローセルはブランクのままとした。ｍＡｂ　Ｆａｂの単回注入を、２つのフローセルに、１μＭ、流速３０μｌ／分で実行した。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。センサーグラムはＰｒｉｓｍ９（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用してプロットされた。

【０３９６】

ｍＡｂ　Ｏｍｉ－３６のＢＡ．２とＢＡ．２．７５　ＲＢＤの結合プロファイルを比較するために、センサーチッププロテインＡ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用した。ＩｇＧ形式のｍＡｂ　Ｏｍｉ－３６をセンサーチップの試料フローセル上に固定化した。参照フローセルはブランクのままとした。２つのフローセルにＲＢＤを２００ｎＭ、流速３０μｌ／分で１回注入した。バックグラウンド減算のために、同じプログラムを使用してランニングバッファーも注入した。センサーグラムはＰｒｉｓｍ９（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用してプロットされた。

【０３９７】

ＩｇＧ　ｍＡｂ及びＦａｂ生成

ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ及びＲｅｇｅｎｅｒｏｎ抗体は、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、Ｖｉｒ、Ｌｉｌｌｙによって提供され、Ａｄａｇｉｏ抗体は、Ａｄａｇｉｏによって提供され、ＬＹ－ＣｏＶ１４０４は、ＬｉｆｅＡｒｃから提供された。以前に記載されるように（Ｎｕｔａｌａｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２２）、インハウス抗体のために、指定の抗体の重鎖及び軽鎖を、２９３Ｙ又は２９３Ｔ細胞に一過的にトランスフェクトし、抗体をプロテインＡ上で上清から精製した。Ｐｉｅｒｃｅ　Ｆａｂ　Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を用いて、メーカーのプロトコルに従い、精製ＩｇＧからパパインによりＦａｂを消化した。

【０３９８】

定量化及び統計分析

統計分析を結果及び図の説明に報告する。中和を、ＦＲＮＴによって測定した。フォーカス減少のパーセンテージを算出して、ＩＣ５０（ＦＲＮＴ５０）を、ＳＰＳＳパッケージのプロビットプログラムを用いて求めた。Ｗｉｌｃｏｘｏｎのマッチドペア符号順位検定を分析に用いて両側Ｐ値を幾何平均値に基づいて算出した。

【０３９９】

結晶化

ＲＢＤタンパク質は結晶化に使用する前にエンドグリコシダーゼＦ１で脱グリコシル化した。オミクロンＢＡ．１－ＲＢＤは、Ｏｍｉ－１２及びベータ－５４　Ｆａｂと別々に１：１：１のモル比で混合され、最終濃度は７ｍｇ／ｍｌであった。これらの複合体を、別々に室温で３０分間インキュベートした。以前に記載されるように（Ｗａｌｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｙ３６，３０８－３１４）、結晶の最初のスクリーニングを、ナノリットルシッティング－ドロップ蒸気拡散法を用いるＣａｒｔｅｓｉａｎ　ＲｏｂｏｔによるＣｒｙｓｔａｌｑｕｉｃｋ　９６ウェルＸプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　Ｂｉｏ－Ｏｎｅ）でセットアップし、各ドロップに１００ｎＬのタンパク質プラス１００ｎＬのリザーバーを有した。

【０４００】

ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－１２／ベータ－５４複合体の結晶を、０．１Ｍクエン酸ナトリウム三塩基二水和物ｐＨ５．０及び１８％（ｗ／ｖ）ＰＥＧ　２００００を含有する

Ｈａｍｐｔｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ＰＥＧＲｘ条件１－４６で形成した。ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏｍｉ－１２／ベータ－５４の複合体は、２．４Ｍ（ＮＨ４）２ＳＯ４及び０．１Ｍクエン酸ｐＨ５．０を含有するＨａｍｐｔｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ硫酸アンモニウムスクリーンＣ２でスクリーニングされたが、この条件ではＦａｂＯｍｉ－１２のみの結晶のみが形成された。

【０４０１】

ＢＡ．２．７５ ＲＢＤの結晶化

精製されたＢＡ．２．７５ ＲＢＤは、エンドグリコシダーゼＨ１で脱グリコシル化され、ＡＣＥ２と１：１のモル比で混合され、最終濃度は１３．０ｍｇ／ｍＬとなった。以前に記載されるように（Ｗａｌｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００３）、結晶の最初のスクリーニングを、ナノリットルシッティングードロップ蒸気拡散法を用いるＣａｒｔｅｓｉａｎ ＲｏｂｏｔによるＣｒｙｓｔａｌｑｕｉｃｋ ９６ウェルＸプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ Ｂｉｏ－Ｏｎｅ）でセットアップし、各ドロップに１００ｎＬのタンパク質プラス１００ｎＬのリザーバーを有した。ＢＡ．２．７５ ＲＢＤ－ＡＣＥ２複合体の結晶を、０．１％（ｗ／ｖ）ｎ－オクチル－ｂ－Ｄ－グルコシド、０．１Ｍクエン酸ナトリウム三塩基二水和物ｐＨ５．５及び２２％（ｗ／ｖ）ＰＥＧ ３３５０を含有するＨａｍｐｔｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ＰＥＧＲｘ条件２－２５で形成した。回折データは、無人自動化データ収集を可能にする自動化キュー系を使用して、英国のＤｉａｍｏｎｄ Ｌｉｇｈｔ ＳｏｕｒｃｅのビームラインＩ０３で、１００Ｋで収集された（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｄｉａｍｏｎｄ．ａｃ．ｕｋ／Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ／Ｍｘ／Ｉ０３／Ｉ０３－Ｍａｎｕａｌ／Ｕｎａｔｔｅｎｄｅｄ－Ｄａｔａ－Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎｓ．ｈｔｍｌ）。

【０４０２】

Ｘ線データ収集、構造決定及び精密化

回折データをＤｉａｍｏｎｄ Ｌｉｇｈｔ Ｓｏｕｒｃｅ，ＵＫのビームラインＩ０３で１００Ｋにおいて収集した。全てのデータを、無人自動化データ収集を可能にする自動化キュー系の一部として収集した（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｄｉａｍｏｎｄ．ａｃ．ｕｋ／Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ／Ｍｘ／Ｉ０３／Ｉ０３－Ｍａｎｕａｌ／Ｕｎａｔｔｅｎｄｅｄ－Ｄａｔａ－Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎｓ．ｈｔｍｌ）。結晶をループ状にマウントして予め凍結し、２５％グリセロール及び７５％母液を含有する凍結防止剤に１秒間浸漬した。０．１°回転の回折画像がＥｉｇｅｒ２ ＸＥ １６Ｍ検出器で記録された。（露光時間１画像あたり０．０１８秒、ビームサイズ８０×２０μｍ、ビーム透過率１０％、波長０．９７６２Å）。データは、自動データ処理プログラムＸｉａ２－ｄｉａｌｓ（Ｗｉｎｔｅｒ，２０１０，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ａｐｐｌｉｅｄ ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｙ ４３，１８６－１９０；Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｓｔｒｕｃｔ Ｂｉｏｌ ７４，８５－９７）を使用してインデックス付け、統合及びスケーリングされた。各データセットについて、単一の結晶から３６０°のデータが収集された。

【０４０３】

構造は、ＰＨＡＳＥＲによる分子置換によって決定された（ＭｃＣｏｙ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｊ Ａｐｐｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ ４０，６５８－６７４）。以前に測定されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ／Ｆａｂ構造に対し最も高い配列類似性を有するＶｈＶｌ及びＣｈＣｌドメイン（Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｃｅｌｌ １８４，２１８３－２２００ ｅ２１２２；Ｄｅｊｎｉｒａｔｔｉｓａｉ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｃｅｌｌ １８４，２９３９－２９５４ ｅ２９３９；Ｈｕｏ ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｃｅｌｌ Ｈｏｓｔ Ｍｉｃｒｏｂｅ ２８，４４５－４５４；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｃｅｌｌ １８４，４２２０－４２３６ ｅ４２１３；Ｓｕｐａｓａ ｅｔ ａｌ．，，２０２１，Ｃｅｌｌ １８４，２２０１－２２１１ ｅ２２０７；Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｃｅｌｌ １８４，２３４８－２３６１ ｅ２３４６；Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｎａｔｕｒｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ&ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｉｏｌｏｇｙ ２７，９５０－９５８）が、現在の構造決

定のそれぞれの検索モデルとして使用された。
【０４０４】
全ての構造について、ＣＯＯＴ（Ｅｍｓｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒａｐｈｙ ６６，４８６－ ５０１）によるモデルの再構築及びＰｈｅｎｉｘ（Ｌｉｅｂｓｃｈｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０１９，Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ Ｄ Ｓｔｒｕｃｔ Ｂｉｏｌ ７５，８６１－８７７）による洗練が使用された。解像度が低いため、ＢＡ．１－ＲＢＤ／Ｏ－１２／ベータ－５４複合体の構造については、剛体及びグループＢ係数の改良のみが実行された。
【０４０５】
データ収集及び構造の精密化の統計は、表１９及び２５に与えられる。構造比較は、ＳＨＰ（Ｓｔｕａｒｔ ｅｔ ａｌ．，１９７９，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １３４，１０９－１４２）を使用し、ＲＢＤ／Ｆａｂ界面を形成する残基は、ＰＩＳＡ（Ｋｒｉｓｓｉｎｅｌ ａｎｄ Ｈｅｎｒｉｃｋ，２００７，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ３７２，７７４－７９７）で同定され、図は、ＰｙＭＯＬ（ＰｙＭＯＬ分子グラフィックスシステム、バージョン１．２ｒ３ｐｒｅ、Ｓｃｈｒｏｅｄｉｎｇｅｒ，ＬＬＣ）で作成された。
【０４０６】
実施例５
抗体構造
ＢＡ．１ ＲＢＤ／Ｆａｂ Ｏｍｉ－１２／Ｆａｂベータ－５４三元複合体の構造は５．５Åの解像度で測定された（表１９、図６Ａ）。ＢＬＩ実験では２つのＦａｂ間の結合に顕著な競合は見られなかったにも関わらず、それらの間にわずかな衝突が観察された。複合体を形成していないＯｍｉ－１２ ｆａｂの高解像度構造（解像度２．１Å、表１９）が、複合体の電子密度にモデル化されている（図６Ｂ、６Ｃ）。Ｆａｂ２５３をＦａｂ Ｏｍｉ－１２に重ね合わせると、Ｑ４９３ＲがＦａｂ２５３のＨ２ループと衝突し得ることが示唆されるが、Ｏｍｉ－１２ではＨ２はわずかに平坦化された構造を採用している。この構造変化は、Ｏｍｉ－１２の重鎖可変領域における体細胞変異Ｖ５３Ｐを介した抗体の成熟に起因し、Ｙ４８９とスタッキング相互作用を形成する（図６Ｄ）。
【０４０７】
Ｏｍｉ－１２及び抗体２５３は、いずれも生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する。興味深いことに、抗体２５３と同様に、本明細書に記載の生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する他の抗体、すなわちベータ－４７、ベータ－２５、抗体５５、抗体１６５及び抗体３１８も、重鎖可変領域の５３番目の位置にバリン（Ｖ）、すなわち配列番号２６２（抗体２５３）、配列番号５９１（ベータ４７）、配列番号４６１（ベータ２５）、配列番号６２（抗体５５）、配列番号１８２（抗体１６５）及び配列番号３３２（抗体３１８）の位置５３にバリン（Ｖ）を有する。これらの配列の位置５３は、ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８に対応する。データに基づくと、これらの抗体のいずれかを、位置５３のバリンのプロリンでの置換（すなわち絶対的ナンバリングではＶ５３Ｐ、ＩＭＧＴナンバリングではＶ５８Ｐ）によって修飾すると、オミクロンに対して有効であり得る抗体が生じ得る。
【０４０８】
さらに、抗体ＡＺＤ８８９５（重鎖可変領域のアミノ酸配列は配列番号９６３に提供され、軽鎖可変領域のアミノ酸配列は配列番号９６５に提供される）も、生殖細胞系重鎖ＩＧＨＶ１－５８に由来する（例えば、Ｎａｔ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ ６，１２３３－１２４４（２０２１）を参照されたい）。ＡＺＤ８８９５は、重鎖可変領域の位置５３にイソロイシン（Ｉ）を有し、これはＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８に相当する。ここでのデータに基づくと、絶対的ナンバリングを使用して位置５３のイソロイシンをプロリン（すなわちＩ５３Ｐ）で置換するか、ＩＭＧＴナンバリングを使用してＩ５８Ｐで置換することによって重鎖可変領域ＡＺＤ８８９５（配列番号９６３）を修飾すると、オミクロンに対して有効であり得る抗体が生じ得る。
【０４０９】

したがって、データは、ＶＨ１－５８抗体を修飾して、重鎖可変領域の位置５３（ＩＭＧＴナンバリングに従う位置５８に相当）にプロリンが存在するようにすると、オミクロンに対して特に効果的となることを示している。

【０４１０】

ＡＣＥ２／ＢＡ．２．７５　ＲＢＤ構造

高親和性の分子メカニズムを解明するために、ＡＣＥ２とのＢＡ．２．７５ＲＢＤの構造を結晶構造解析（実施例４に記載の方法に従う）によって決定した。予想通り、結合モードは、以前に観察されたものと本質的に区別がつかなかった（図２０Ａ）が、ＡＣＥ２フットプリントの外側では、柔軟なＲＢＤ３７１－３７５ループが再配置され、Ｃ末端６ｘＨｉｓタグの一部が整列するなど、大幅な再配置があった。図２０Ｂは、ＡＣＥ２／ＢＡ．２　ＲＢＤ複合体と比較した結合界面の拡大図を示す。他の複合体（ＲＢＤ４９３にＲ又はＱのいずれかを有する）では、ＡＣＥ２のＫ３１は無秩序になる傾向があるが、ＢＡ．２．７５複合体では適切に整列するため、Ｋ３１はグルタミン側鎖と潜在的な水素結合を形成し、ＡＣＥ２の親和性を高める可能性がある。

【０４１１】

表

【０４１２】

【表２】

表1 – パンデミック初期株に対して産生された抗体の配列番号

抗体番号	重鎖タンパク質配列	重鎖ヌクレオチド配列	軽鎖タンパク質配列	軽鎖ヌクレオチド配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
2	2	1	4	3	5	6	7	8	9	10
22	12	11	14	13	15	16	17	18	19	20
40	22	21	24	23	25	26	27	28	29	30
44	32	31	34	33	35	36	37	38	39	40
45	42	41	44	43	45	46	47	48	49	50
54	52	51	54	53	55	56	57	58	59	60
55	62	61	64	63	65	66	67	68	69	70
58	72	71	74	73	75	76	77	78	79	80
61	82	81	84	83	85	86	87	88	89	90
75	92	91	94	93	95	96	97	98	99	100
88	102	101	104	103	105	106	107	108	109	110
111	112	111	114	113	115	116	117	118	119	120
132	122	121	124	123	125	126	127	128	129	130
140	132	131	134	133	135	136	137	138	139	140
148	142	141	144	143	145	146	147	148	149	150
150	152	151	154	153	155	156	157	158	159	160
158	162	161	164	163	165	166	167	168	169	170
159	172	171	174	173	175	176	177	178	179	180
165	182	181	184	183	185	186	187	188	189	190
170	192	191	194	193	195	196	197	198	199	200
175	202	201	204	203	205	206	207	208	209	210
177	212	211	214	213	215	216	217	218	219	220
181	222	221	224	223	225	226	227	228	229	230
182	232	231	234	233	235	236	237	238	239	240
183	242	241	244	243	245	246	247	248	249	250
222	252	251	254	253	255	256	257	258	259	260
253	262	261	264	263	265	266	267	268	269	270
253H55L	262	261	64	63	265	266	267	68	69	70
253H165L	262	261	184	183	265	266	267	188	189	190
269	272	271	274	273	275	276	277	278	279	280
278	282	281	284	283	285	286	287	288	289	290
281	292	291	294	293	295	296	297	298	299	300
282	302	301	304	303	305	306	307	308	309	310

【０４１３】

【表３】

285	312	311	314	313	315	316	317	318	319	320
316	322	321	324	323	325	326	327	328	329	330
318	332	331	334	333	335	336	337	338	339	340
334	342	341	344	343	345	346	347	348	349	350
361	352	351	354	353	355	356	357	358	359	360
382	362	361	364	363	365	366	367	368	369	370
384	372	371	374	373	375	376	377	378	379	380
394	382	381	384	383	385	386	387	388	389	390
398	392	391	394	393	395	396	397	398	399	400

【０４１４】

【表４】

表2 – ベータ株に対して産生された抗体の配列番号

抗体番号	重鎖ヌクレオチド配列	重鎖タンパク質配列	軽鎖ヌクレオチド配列	軽鎖タンパク質配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
ベータ-06	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410
ベータ-10	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420
ベータ-20	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430
ベータ-22	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440
ベータ-23	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450
ベータ-24	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460
ベータ-25	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470
ベータ-26	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480
ベータ-27	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490
ベータ-29	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500
ベータ-30	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510
ベータ-32	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520
ベータ-33	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530
ベータ-34	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540
ベータ-38	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550
ベータ-40	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560
ベータ-43	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570
ベータ-44	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580
ベータ-45	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590
ベータ-47	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600
ベータ-48	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610
ベータ-49	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620
ベータ-50	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630
ベータ-51	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640

【０４１５】

【表５】

ベータ-53	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650
ベータ-54	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660
ベータ-55	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670
ベータ-56	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680

【０４１６】

【表６】

表3 – オミクロン株に対して産生された抗体の配列番号

抗体番号	重鎖ヌクレオチド配列	重鎖タンパク質配列	軽鎖ヌクレオチド配列	軽鎖タンパク質配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
Omi02	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690
Omi03	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700
Omi06	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710
Omi08	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720
Omi09	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730
Omi12	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740
Omi16	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750
Omi17	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760
Omi18	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770
Omi20	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780
Omi23	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790
Omi24	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800
Omi25	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810
Omi26	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820
Omi27	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830
Omi28	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840
Omi29	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850
Omi30	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860
Omi31	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870
Omi32	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880
Omi33	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890
Omi34	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900
Omi35	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910
Omi36	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920
Omi38	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930
Omi39	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940
Omi41	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950
Omi42	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960

【０４１７】

【表７】

表4－同じ生殖細胞系重鎖IGHV3-53に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	Omi03H	Omi18H	Omi29H	ベータ-27H	150H	158H	175H	222H	269H
Omi03L	-	Omi18H Omi03L	Omi29H Omi03L	ベータ- 27H Omi03L	150H Omi03L	158H Omi03L	175H Omi03L	222H Omi03L	269H Omi03L
Omi18L	Omi03H Omi18L	-	Omi29H Omi18L	ベータ- 27H Omi18L	150H Omi18L	158H Omi18L	175H Omi18L	222H Omi18L	269H Omi18L
Omi29L	Omi03H Omi29L	Omi18H Omi29L	-	ベータ- 27H Omi29L	150H Omi29L	158H Omi29L	175H Omi29L	222H Omi29L	269H Omi29L
ベータ-27L	Omi03H ベータ- 27L	Omi18H ベータ- 27L	Omi29H ベータ- 27L	-	150H ベータ- 27L	158H ベータ- 27L	175H ベータ- 27L	222H ベータ- 27L	269H ベータ- 27L
150L	Omi03H 150L	Omi18H 150L	Omi29H 150L	ベータ- 27H 150L	-	158H 150L	175H 150L	222H 150L	269H 150L
158L	Omi03H 158L	Omi18H 158L	Omi29H 158L	ベータ- 27H 158L	150H 158L	-	175H 158L	222H 158L	269H 158L
175L	Omi03H 175L	Omi18H 175L	Omi29H 175L	ベータ- 27H 175L	150H 175L	158H 175L	-	222H 175L	269H 175L
222L	Omi03H 222L	Omi18H 222L	Omi29H 222L	ベータ- 27H 222L	150H 222L	158H 222L	175H 222L	-	269H 222L
269L	Omi03H 269L	Omi18H 269L	Omi29H 269L	ベータ- 27H 269L	150H 269L	158H 269L	175H 269L	222H 269L	-

【０４１８】

【表８】

表5－同じ生殖細胞系重鎖IGHV3-53及びIGHV3-66に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	Omi03H	Omi18H	Omi29H	Omi16H	Omi17H	Omi20H	Omi27H	Omi28H	Omi36H	ベータ-27H	150H
Omi03L	-	Omi18H Omi03L	Omi29H Omi03L	Omi16H Omi03L	Omi17H Omi03L	Omi20H Omi03L	Omi27H Omi03L	Omi28H Omi03L	Omi36H Omi03L	ベータ-27H Omi03L	150H Omi03L
Omi18L	Omi03H Omi18L	-	Omi29H Omi18L	Omi16H Omi18L	Omi17H Omi18L	Omi20H Omi18L	Omi27H Omi18L	Omi28H Omi18L	Omi36H Omi18L	ベータ-27H Omi18L	150H Omi18L
Omi29L	Omi03H Omi29L	Omi18H Omi29L	-	Omi16H Omi29L	Omi17H Omi29L	Omi20H Omi29L	Omi27H Omi29L	Omi28H Omi29L	Omi36H Omi29L	ベータ-27H Omi29L	150H Omi29L
Omi16H	Omi03H Omi16L	Omi18H Omi16L	Omi29H Omi16L	-	Omi17H Omi16L	Omi20H Omi16L	Omi27H Omi16L	Omi28H Omi16L	Omi36H Omi16L	ベータ-27H Omi16L	150H Omi16L
Omi17H	Omi03H Omi17L	Omi18H Omi17L	Omi29H Omi17L	Omi16H Omi17L	-	Omi20H Omi17L	Omi27H Omi17L	Omi28H Omi17L	Omi36H Omi17L	ベータ-27H Omi17L	150H Omi17L
Omi20H	Omi03H Omi20L	Omi18H Omi20L	Omi29H Omi20L	Omi16H Omi20L	Omi17H Omi20L	-	Omi27H Omi20L	Omi28H Omi20L	Omi36H Omi20L	ベータ-27H Omi20L	150H Omi20L
Omi27H	Omi03H Omi27L	Omi18H Omi27L	Omi29H Omi27L	Omi16H Omi27L	Omi17H Omi27L	Omi20H Omi27L	-	Omi28H Omi27L	Omi36H Omi27L	ベータ-27H Omi27L	150H Omi27L
Omi28H	Omi03H Omi28L	Omi18H Omi28L	Omi29H Omi28L	Omi16H Omi28L	Omi17H Omi28L	Omi20H Omi28L	Omi27H Omi28L	-	Omi36H Omi28L	ベータ-27H Omi28L	150H Omi28L
Omi36H	Omi03H Omi36L	Omi18H Omi36L	Omi29H Omi36L	Omi16H Omi36L	Omi17H Omi36L	Omi20H Omi36L	Omi27H Omi36L	Omi28H Omi36L	-	ベータ-27H Omi36L	150H Omi36L
ベータ-27L	Omi03H ベータ- 27L	Omi18H ベータ- 27L	Omi29H ベータ- 27L	Omi16H ベータ- 27L	Omi17H ベータ- 27L	Omi20H ベータ- 27L	Omi27H ベータ- 27L	Omi28H ベータ- 27L	Omi36H ベータ- 27L	-	150H ベータ-27L

【０４１９】

【表９】

150L	Omi03 H 150L	Omi18 H 150L	Omi29 H 150L	Omi16 H 150L	Omi17 H 150L	Omi20 H 150L	Omi27 H 150L	Omi28 H 150L	Omi36 H 150L	**ベータ**-27H 150L	-	150H 158L
158L	Omi03 H 158L	Omi18 H 158L	Omi29 H 158L	Omi16 H 158L	Omi17 H 158L	Omi20 H 158L	Omi27 H 158L	Omi28 H 158L	Omi36 H 158L	**ベータ**-27H 158L	150H 158L	150H 175L
175L	Omi03 H 175L	Omi18 H 175L	Omi29 H 175L	Omi16 H 175L	Omi17 H 175L	Omi20 H 175L	Omi27 H 175L	Omi28 H 175L	Omi36 H 175L	**ベータ**-27H 175L	150H 175L	150H 222L
222L	Omi03 H 222L	Omi18 H 222L	Omi29 H 222L	Omi16 H 222L	Omi17 H 222L	Omi20 H 222L	Omi27 H 222L	Omi28 H 222L	Omi36 H 222L	**ベータ**-27H 222L	150H 269L	150H 40L
269L	Omi03 H 269L	Omi18 H 269L	Omi29 H 269L	Omi16 H 269L	Omi17 H 269L	Omi20 H 269L	Omi27 H 269L	Omi28 H 269L	Omi36 H 269L	**ベータ**-27H 269L	150H 398L	
40L	Omi03 H 40L	Omi18 H 40L	Omi29 H 40L	Omi16 H 40L	Omi17 H 40L	Omi20 H 40L	Omi27 H 40L	Omi28 H 40L	Omi36 H 40L	**ベータ**-27H 40L		
398L	Omi03 H 398L	Omi18 H 398L	Omi29 H 398L	Omi16 H 398L	Omi17 H 398L	Omi20 H 398L	Omi27 H 398L	Omi28 H 398L	Omi36 H 398L	**ベータ**-27H 398L		

【０４２０】

【表１０】

続き

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	158H	175H	222H	269H	40H	398H
Omi03L	158H Omi03L	175H Omi03L	222H Omi03L	269H Omi03L	40H Omi03L	398H Omi03L
Omi18L	158H Omi18L	175H Omi18L	222H Omi18L	269H Omi18L	40H Omi18L	398H Omi18L
Omi29L	158H Omi29L	175H Omi29L	222H Omi29L	269H Omi29L	40H Omi29L	398H Omi29L
Omi16H	158H Omi16L	175H Omi16L	222H Omi16L	269H Omi16L	40H Omi16L	398H Omi16L
Omi17H	158H Omi17L	175H Omi17L	222H Omi17L	269H Omi17L	40H Omi17L	398H Omi17L
Omi20H	158H Omi20L	175H Omi20L	222H Omi20L	269H Omi20L	40H Omi20L	398H Omi20L
Omi27H	158H Omi27L	175H Omi27L	222H Omi27L	269H Omi27L	40H Omi27L	398H Omi27L
Omi28H	158H Omi28L	175H Omi28L	222H Omi28L	269H Omi28L	40H Omi28L	398H Omi28L
Omi36H	158H Omi36L	175H Omi36L	222H Omi36L	269H Omi36L	40H Omi36L	398H Omi36L
ベータ-27L	158H ベータ-27L	175H ベータ-27L	222H ベータ-27L	269H ベータ-27L	40H ベータ-27L	398H ベータ-27L
150L	158H 150L	175H 150L	222H 150L	269H 150L	40H 150L	398H 150L
158L	-	175H 158L	222H 158L	269H 158L	40H 158L	398H 158L
175L	158H 175L	-	222H 175L	269H 175L	40H 175L	398H 175L
222L	158H 222L	175H 222L	-	269H 222L	40H 222L	398H 222L
269L	158H 269L	175H 269L	222H 269L	-	40H 269L	398H 269L
40L	158H 40L	175H 40L	222H 40L	269H 40L	-	398H 40L
398L	158H 398L	175H 398L	222H 398L	269H 398L	40H 398L	-

【０４２１】

【表１１】

表6－同じ生殖細胞系重鎖IGHV1-58に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	Omi12H	ベータ-47H	ベータ-25H	55H	165H	253H	318H
Omi12L	-	ベータ-47H Omi12L	ベータ-25H Omi12L	55H Omi12L	165H Omi12L	253H Omi12L	318H Omi12L
ベータ-47L	Omi12H ベータ-47L	-	ベータ-25H ベータ-47L	55H ベータ-47L	165H ベータ-47L	253H ベータ-47L	318H ベータ-47L
ベータ-25L	Omi12H ベータ-25L	ベータ-47H ベータ-25L	-	55H ベータ 25L	165H ベータ 25L	253H ベータ 25L	318H ベータ 25L
55L	Omi12H 55L	ベータ-47H 55L	ベータ-25H 55L	-	165H 55L	253H 55L	318H 55L
165L	Omi12H 165L	ベータ-47H 165L	ベータ-25H 165L	55H 165L	-	253H 165L	318H 165L
253L	Omi12H 253L	ベータ-47H 253L	ベータ-25H 253L	55H 253L	165H 253L	-	318H 253L
318L	Omi12H 318L	ベータ-47H 318L	ベータ-25H 318L	55H 318L	165H 318L	253H 318L	-

【０４２２】

【表１２】

表7－同じ生殖細胞系重鎖IGHV1-69に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	ベータ-49H	ベータ-50H	Omi02H	Omi24H	Omi30H	Omi31H	Omi34H	Omi38H
ベータ-49L	-	ベータ-50H ベータ-49L	Omi02H ベータ-49L	Omi24H ベータ-49L	Omi30H ベータ-49L	Omi31H ベータ-49L	Omi34H ベータ-49L	Omi38H ベータ-49L
ベータ-50L	ベータ-49H ベータ-50L	-	Omi02H ベータ-50L	Omi24H ベータ-50L	Omi30H ベータ-50L	Omi31H ベータ-50L	Omi34H ベータ-50L	Omi38H ベータ-50L
Omi02L	ベータ-49H Omi02L	ベータ-50H Omi02L	-	Omi24H Omi02L	Omi30H Omi02L	Omi31H Omi02L	Omi34H Omi02L	Omi38H Omi02L
Omi24L	ベータ-49H Omi24L	ベータ-50H Omi24L	Omi02H Omi24L	-	Omi30H Omi24L	Omi31H Omi24L	Omi34H Omi24L	Omi38H Omi24L
Omi30L	ベータ-49H Omi30L	ベータ-50H Omi30L	Omi02H Omi30L	Omi24H Omi30L	-	Omi31H Omi30L	Omi34H Omi30L	Omi38H Omi30L
Omi31L	ベータ-49H Omi31L	ベータ-50H Omi31L	Omi02H Omi31L	Omi24H Omi31L	Omi30H Omi31L	-	Omi34H Omi31L	Omi38H Omi31L
Omi34H	ベータ-49H Omi34L	ベータ-50H Omi34L	Omi02H Omi34L	Omi24H Omi34L	Omi30H Omi34L	Omi31H Omi34L	-	Omi38H Omi34L
Omi38H	ベータ-49H Omi38L	ベータ-50H Omi38L	Omi02H Omi38L	Omi24H Omi38L	Omi30H Omi38L	Omi31H Omi38L	Omi34H Omi38L	-

【０４２３】

【表１３】

表8 – 同じ生殖細胞系重鎖IGHV3-30に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	ベータ-22H	ベータ-29H	159H	Omi09H
ベータ-22L	-	ベータ-29H ベータ-22L	159H ベータ-22L	Omi09H ベータ-22L
ベータ-29L	ベータ-22H ベータ29L	-	159H ベータ-29L	Omi09H ベータ29L
159L	ベータ-22H 159L	ベータ-29H 159L	-	Omi09H 159L
Omi09L	ベータ-22H Omi09L	ベータ-29H Omi09L	159H Omi09L	-

【０４２４】
【表１４】

表9 – 同じ生殖細胞系重鎖IGHV3-33に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	ベータ-20H	ベータ-43H	Omi32H	Omi33H
ベータ-20L	-	ベータ-43H ベータ-20L	Omi32H ベータ- 20L	Omi33H ベータ- 20L
ベータ-43L	ベータ-20H ベータ-43L	-	Omi32H ベータ- 43L	Omi33H ベータ- 43L
Omi32L	ベータ-20H Omi32L	ベータ-43H Omi32L	-	Omi33H Omi32L
Omi33L	ベータ-20H Omi33L	ベータ-43H Omi33L	Omi32H Omi33L	-

【０４２５】

【表１５】

表10 – 同じ生殖細胞系重鎖IGHV1-18に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	278H	ベータ-44H	Omi26H	Omi41H
278L	-	ベータ-44H 278L	Omi26H 278L	Omi41H 278L
ベータ-44L	278H ベータ-44L	-	Omi26H ベータ-44L	Omi41H ベータ-44L
Omi26L	278H Omi26L	ベータ-44H Omi26L	-	Omi41H Omi26L
Omi41L	278H Omi41L	ベータ-44H Omi41L	Omi26H Omi41L	-

【０４２６】

【表１６】

表11 – 同じ生殖細胞系重鎖IGHV3-9に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	58H	Omi25H	Omi35H	Omi42H
58L	-	Omi25H 58L	Omi35H 58L	Omi42H 58L
Omi25L	58H Omi25L	-	Omi35H Omi25L	Omi42H Omi25L
Omi35L	58H Omi35L	Omi25H Omi35L	-	Omi42H Omi35L
Omi42L	58H Omi42L	Omi25H Omi42L	Omi35H Omi42L	-

【０４２７】

【表１７】

表12 – 同じ生殖細胞系重鎖IGHV4-31に由来する抗体から生成した混合鎖抗体の例

抗体の重鎖(H)/軽鎖(L)	**ベータ-56H**	**Omi23H**
ベータ-56L	-	Omi23H **ベータ-**56L
Omi23L	ベータ-56H Omi23L	-

【０４２８】

【表１８】

表13 – 生ウイルス株ビクトリア、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ及びオミクロン(BA.1)に対する22個のオミクロンSARS-CoV-2特異的ヒトmAbのIC50力価。

	標準ウイルス - IC50 (μg/ml)					
	ビクトリア	アルファ	ベータ	ガンマ	デルタ	オミクロン (BA.1)
Omi-02	0.015 ± 0.001	0.014 ± 0.005	0.009 ± 0.000	0.004 ± 0.000	0.014 ± 0.003	0.013 ± 0.001
Omi-03	0.007 ± 0.000	0.012 ± 0.007	0.009 ± 0.001	0.004 ± 0.000	0.004 ± 0.000	0.009 ± 0.002
Omi-06	0.007 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.000	0.010 ± 0.003	5.040 ± 0.747	0.054 ± 0.005
Omi-08	0.014 ± 0.007	0.022 ± 0.002	0.007 ± 0.000	0.024 ± 0.007	0.048 ± 0.012	0.008 ± 0.004
Omi-09	0.004 ± 0.001	0.002 ± 0.000	1.218 ± 0.324	2.373 ± 1.008	0.008 ± 0.002	0.011 ± 0.005
Omi-12	0.005 ± 0.000	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.004 ± 0.001
Omi-16	0.016 ± 0.002	0.022 ±0.009	0.018 ±0.004	0.022 ±0.007	0.016 ±0.002	0.019 ±0.003
Omi-17	0.066 ± 0.015	0.098 ±0.027	0.021 ±0.007	0.021 ±0.007	0.074 ±0.019	0.028 ±0.005
Omi-18	0.041 ± 0.005	0.038 ±0.008	0.018 ±0.006	0.016 ±0.004	0.025 ±0.000	0.006 ±0.003
Omi-20	0.012 ± 0.002	0.023 ±0.004	0.019 ±0.009	0.019 ±0.006	0.008 ±0.001	0.043 ±0.012
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.009 ±0.004	0.020 ±0.005	0.018 ±0.006	0.006 ±0.002	0.044 ±0.013
Omi-24	0.005 ± 0.001	0.008 ±0.003	0.006 ±0.001	0.010 ±0.005	>10	0.007 ±0.001
Omi-25	0.003 ± 0.001	0.007 ±0.001	0.059 ±0.007	0.257 ±0.079	0.006 ±0.002	0.046 ±0.015
Omi-26	0.005 ± 0.000	0.010 ±0.003	0.055 ±0.020	0.214 ±0.046	0.005 ±0.001	0.034 ±0.000
Omi-27	0.026 ± 0.001	0.032 ±0.012	0.019 ±0.006	0.017 ±0.006	0.010 ±0.001	0.091 ±0.050
Omi-28	0.028 ± 0.004	0.028 ±0.001	0.019 ±0.010	0.033 ±0.008	0.018 ±0.002	0.032 ±0.009
Omi-29	0.044 ± 0.002	0.066 ±0.034	0.048 ±0.020	0.040 ±0.007	0.029 ±0.004	0.036 ±0.003
Omi-30	0.109 ± 0.035	0.043 ±0.016	0.028 ±0.009	0.038 ±0.004	>10	0.058 ±0.008
Omi-31	0.007 ± 0.001	0.020 ±0.003	0.011 ±0.005	0.017 ±0.006	>10	0.010 ±0.002
Omi-32	0.032 ± 0.016	0.102 ±0.041	0.460 ±0.092	0.430 ±0.012	0.012 ±0.002	0.024 ±0.011
Omi-33	0.028 ± 0.005	0.057 ± 0.017	0.136 ± 0.002	0.132 ± 0.037	0.011 ± 0.001	0.026 ± 0.008
Omi-34	0.003 ± 0.001	0.041 ±0.027	0.003 ±0.000	0.008 ±0.002	>10	0.028 ±0.009

【０４２９】

【表１９】

Omi-35	0.057 ± 0.003	0.080 ±0.030	0.128 ±0.058	0.136 ±0.024	0.280 ±0.059	0.069 ±0.032
Omi-36	0.056 ± 0.008	0.047 ± 0.009	0.018 ± 0.001	0.015 ± 0.000	0.026 ± 0.003	0.038 ± 0.006
Omi-38	0.001 ± 0.000	0.009 ± 0.001	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.004 ± 0.001	0.054 ± 0.028
Omi-39	0.015 ± 0.006	0.039 ± 0.007	0.009 ± 0.000	0.014 ± 0.001	0.012 ± 0.007	0.025 ± 0.004
Omi-41	0.090 ± 0.013	2.262 ± 1.199	>10	0.126 ± 0.059	>10	0.081 ± 0.004
Omi-42	0.016 ± 0.003	0.024 ± 0.001	0.011 ± 0.004	0.013 ± 0.003	0.019 ± 0.001	0.014 ± 0.002

【０４３０】

【表２０】

表14 – 偽ウイルス株ビクトリア、オミクロンBA.1、オミクロンBA1.1、オミクロンBA.2及びオミクロンBA.3に対する22個のオミクロンSARS-CoV-2特異的ヒトmAbのIC50力価。

	偽ウイルス - IC50 (μg/ml)				
	ビクトリア	オミクロンBA.1	オミクロンBA.1.1	オミクロンBA.2	オミクロンBA.3
Omi-02	0.002 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.019 ± 0.007
Omi-03	0.003 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.022 ± 0.003
Omi-06	0.007 ± 0.000	0.017 ± 0.003	0.139 ± 0.033	0.039 ± 0.008	0.696 ± 0.106
Omi-08	0.008 ± 0.004	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.114 ± 0.045	0.032 ± 0.001
Omi-09	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.017 ± 0.002
Omi-12	0.006 ± 0.002	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.001
Omi-16	0.014 ± 0.003	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.003	0.034 ± 0.012	0.111 ± 0.008
Omi-17	0.023 ± 0.011	0.018 ± 0.012	0.022 ± 0.009	0.060 ± 0.004	0.123 ± 0.002
Omi-18	0.008 ± 0.003	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.006 ± 0.002
Omi-20	0.009 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.015 ± 0.003	0.020 ± 0.004
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.029 ± 0.006	0.023 ± 0.12	0.019 ± 0.005	0.011 ± 0.000
Omi-24	0.005 ±0.000	0.006 ± 0.002	0.054 ± 0.015	0.007 ± 0.001	0.009 ± 0.002
Omi-25	0.005 ± 0.001	0.023 ± 0.005	0.027 ± 0.005	0.024 ± 0.004	0.050 ± 0.004
Omi-26	0.002 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.018 ± 0.002
Omi-27	0.008 ± 0.003	0.026 ± 0.006	0.034 ± 0.009	0.034 ± 0.005	0.026 ± 0.007
Omi-28	0.022 ± 0.000	0.011 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.000	0.019± 0.000
Omi-29	0.014 ± 0.006	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.009	0.056 ± 0.014	0.064 ± 0.017
Omi-30	0.012 ± 0.002	0.008 ± 0.003	0.008 ± 0.004	0.011 ± 0.002	0.015 ± 0.003
Omi-31	0.376 ± 0.090	0.029 ± 0.002	0.031 ± 0.012	0.013 ± 0.002	0.013 ± 0.004
Omi-32	0.010 ± 0.006	0.017 ± 0.000	>10	2.682 ± 0.553	1.018 ± 0.139
Omi-33	0.027 ± 0.011	0.014 ± 0.005	0.042 ± 0.018	0.068 ± 0.022	0.133 ± 0.021
Omi-34	0.007 ± 0.004	0.008 ± 0.001	0.062 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.014 ± 0.000
Omi-35	0.018 ± 0.004	0.058 ± 0.009	0.381 ± 0.086	0.093 ± 0.005	0.044 ± 0.018

【０４３１】

【表２１】

Omi-36	0.022 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.009 ± 0.003	0.030 ± 0.014	0.178 ± 0.048
Omi-38	0.015 ± 0.004	0.024 ± 0.015	>10	0.005 ± 0.000	0.008 ± 0.002
Omi-39	0.014 ± 0.002	0.009 ± 0.004	>10	0.026 ± 0.011	0.014 ± 0.001
Omi-41	>10	0.053 ± 0.028	0.037 ± 0.002	>10	0.032 ± 0.007
Omi-42	0.013 ± 0.004	0.007 ± 0.004	0.006 ± 0.002	0.021 ± 0.011	0.025 ± 0.012

【０４３２】
【表２２】

表15 – 偽ウイルス株ビクトリア、オミクロンBA.1、オミクロンBA1.1及びオミクロンBA.2に対するパンデミック初期SARS-CoV-2特異的ヒトmAb及びベータSARS-CoV-2特異的ヒトmAbのIC50力価。

パンデミック初期 mAb	IC50 (ug/ml)			
	ビクトリア	オミクロンBA.1	オミクロン BA.1.1	オミクロン BA.2
40	0.006 ± 0.002	1.705 ± 0.840	0.544 ± 0.007	0.100 ± 0.007
55	0.006 ± 0.002	>10	>10	>10
58	0.019 ± 0.004	0.060 ± 0.041	0.876 ± 0.135	0.043 ± 0.007
88	0.005 ± 0.002	>10	>10	>10
132	0.012 ± 0.004	>10	>10	>10
150	0.008 ± 0.004	>10	3.500 ± 0.712	>10
158	0.021 ± 0.006	>10	2.843 ± 0.733	4.249 ± 0.694
159	>10	>10	>10	>10
165	0.007 ± 0.005	>10	>10	>10
170	0.006 ± 0.001	>10	>10	>10
175	0.012 ± 0.004	>10	>10	>10
222	0.006 ± 0.000	0.021 ± 0.002	0.023 ± 0.001	0.249 ± 0.082
253	0.021 ± 0.009	0.875 ± 0.373	0.415 ± 0.161	1.100 ± 0.049
269	0.008 ± 0.004	>10	>10	>10
278	0.001 ± 0.000	>10	>10	0.326 ± 0.011
281	0.001 ± 0.000	>10	>10	>10
316	0.001 ± 0.000	>10	>10	>10
318	0.012 ± 0.003	9.490 ± 4.540	>10	0.303 ± 0.190
384	0.001 ± 0.000	>10	>10	>10
398	0.072 ± 0.065	>10	>10	>10
253+55	0.001 ± 0.000	0.638 ± 0.315	0.451 ± 0.014	>10
253+165	0.001 ± 0.000	>10	6.591 ± 0.799	>10
ベータmAb	IC50 (ug/ml)			
	ベータ	オミクロンBA.1	オミクロン BA.1.1	オミクロン BA.2
β06	0.005 ± 0.001	>10	>10	>10

【０４３３】

【表２３】

β10	0.021 ± 0.008	>10	>10	>10
β20	0.006 ± 0.002	5.679 ± 0.452	1.836 ± 0.780	>10
β22	0.041 ± 0.014	0.479 ± 0.029	0.130 ± 0.005	>10
β23	0.005 ± 0.001	>10	>10	>10
β24	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10
β26	0.004 ± 0.001	>10	>10	>10
β27	0.003 ± 0.001	0.766 ± 0.043	0.274 ± 0.095	0.348 ± 0.030
β29	0.009 ± 0.000	0.095 ± 0.029	0.066 ± 0.002	4.029 ± 0.402
β30	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10
β32	0.023 ± 0.001	>10	>10	>10
β33	0.020 ± 0.002	>10	>10	>10
β34	0.030 ± 0.004	>10	>10	>10
β38	0.004 ± 0.001	>10	>10	>10
β40	0.001 ± 0.000	0.005 ± 0.001	0.002 ± 0.000	0.008 ± 0.002
β43	0.014 ± 0.003	>10	>10	>10
β44	0.008 ± 0.001	>10	>10	>10
β45	0.010 ± 0.001	>10	>10	>10
β47	0.002 ± 0.000	0.018 ± 0.009	0.011 ± 0.002	0.044 ± 0.006
β48	0.003 ± 0.001	5.706 ± 0.676	0.752 ± 0.052	5.042 ± 0.650
β49	0.014 ± 0.004	>10	>10	>10
β50	0.008 ± 0.001	>10	>10	>10
β51	0.003 ± 0.000	>10	>10	>10
β53	0.007 ± 0.001	0.141 ± 0.026	5.849 ± 0.036	0.170 ± 0.073
β54	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.076 ± 0.029
β55	0.009 ± 0.002	0.033 ± 0.008	0.009 ± 0.001	0.069 ± 0.008

【０４３４】

【表２４】

表16 – 偽ウイルス株ビクトリア、オミクロンBA.1、オミクロンBA1.1、オミクロンBA.2及びオミクロンBA.3に対する市販mAbのIC50力価。

市販mAb	IC50 (ug/ml)				
	ビクトリア	オミクロン BA.1	オミクロン BA.1.1	オミクロン BA.2	オミクロン BA.3
公知抗体A(REGN 10987)	0.002 ± 0.001	>10	>10	0.616 ± 0.347	>10
公知抗体B(REGN 10933)	0.001 ± 0.002	>10	>10	>10	>10
公知抗体 C(AZD1061)	0.002 ± 0.001	0.308 ± 0.058	>10	0.008 ± 0.003	0.019
公知抗体 D(AZD8895)	0.001 ± 0.000	0.246 ± 0.027	0.100 ± 0.053	1.333 ± 0.317	>10
公知抗体 E(AZD7442)	0.001 ± 0.000	0.232 ± 0.113	0.806 ± 0.093	0.008 ± 0.001	0.065 ± 0.011
公知抗体 F(ADG10)	0.007 ± 0.002	>10	>10	>10	>10
公知抗体 G(ADG20)	0.003 ± 0.002	0.348 ± 0.169	0.253 ± 0.070	>10	>10
公知抗体 H(ADG30)	0.014 ± 0.006	>10	>10	>10	>10
公知抗体I(Ly-CoV-555)	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10	>10
公知抗体J(Ly-CoV16)	0.014 ± 0.010	>10	>10	>10	>10
公知抗体K(S309)	0.587 ± 0.286	0.094 ± 0.008	0.138 ± 0.020	0.638 ± 0.107	0.228 ± 0.009

【０４３５】

【表２５】

表17 – オミクロン抗体の特性

mAb	重鎖			
	V-GENE	J-GENE	D-GENE	アミノ酸置換数
Omi-02	1-69*01、又は1-69D*01	2*01	2-21*02	7
Omi-03	3-53*01	4*02	1-26*01	5
Omi-06	4-4*07	3*02	3-16*02	4
Omi-08	1-46*01、又は1-46*03	4*02	6-13*01	12
Omi-09	3-30*01	3*02	4-17*01	6
Omi-12	1-58*02	3*02	2-2*01	12
Omi-16	3-66*02	4*02	2-15*01	9
Omi-17	3-66*02	4*02	6-19*01	7
Omi-18	3-53*01	6*02	4-11*01	11
Omi-20	3-66*02	6*02	5-12*01	11
Omi-23	4-31*03	4*02	3-22*01	6
Omi-24	1-69*06	4*02	3-16*02	9
Omi-25	3-9*01	6*02	3-16*01	6
Omi-26	1-18*01	4*02	1-26*01	12
Omi-27	3-66*01、又は3-66*04	6*02	6-19*01	8
Omi-28	3-66*01、又は3-66*04	4*02	3-16*01	4
Omi-29	3-53*04	6*02	2-15*01	11
Omi-30	1-69*06	6*02	2-15*01	10
Omi-31	1-69*06	6*02	3-16*01	11
Omi-32	3-33*01、又は3-33*06	4*02	2-21*02	6
Omi-33	3-33*01、又は3-33*06	4*02	2-21*02	10
Omi-34	1-69*06、又は1-69*14	4*02	2-2*01	10
Omi-35	3-9*01	6*02	2-2*02	5
Omi-36	3-66*02	4*02	2-15*01	9
Omi-38	1-69*09	3*01	1-26*01	16

【０４３６】

【表２６】

Omi-39	3-43*01	6*03	2-2*01	8
Omi-41	1-18*04	4*02	3-9*01	11
Omi-42	3-9*01	6*02	6-19*01	7
mAb	**軽鎖**			
	K/λ	**V-GENE**	**J-GENE**	**アミノ酸置換数**
Omi-02	K	3-20*01	5*01	9
Omi-03	K	3-20*01	2*01	10
Omi-06	K	1-39*01、又は 1D-39*01	4*01	9
Omi-08	λ	1-40*02	1*01	13

【０４３７】

【表２７】

Omi-09	λ	3-25*02	2*01、又は 3*01	14
Omi-12	K	3-20*01	1*01	9
Omi-16	K	3-20*01	2*01	10
Omi-17	K	3-20*01	2*01	10
Omi-18	λ	3-21*02	1*01	10
Omi-20	K	1-9*01	4*02 ()	9
Omi-23	K	1-NL1*01	1*01	10
Omi-24	K	3-15*01	1*01	10
Omi-25	K	1-39*01、又は 1D-39*01	2*01	9
Omi-26	λ	1-36*01	3*02	11
Omi-27	K	1-6*01	2*01	9
Omi-28	K	3-20*01	1*01	9
Omi-29	λ	2-14*01、又は 2-14*03	3*02	10
Omi-30	λ	1-44*01	3*02	11
Omi-31	λ	1-44*01	3*02	11
Omi-32	K	3-20*01	4*01	10
Omi-33	K	3-20*01	4*01	4
Omi-34	λ	1-40*01	1*01	12
Omi-35	λ	3-21*02	2*01、又は 3*01	11
Omi-36	K	3-20*01	2*01	5
Omi-38	K	1-5*01	5*01	6
Omi-39	K	4-1*01	3*01	5
Omi-41	K	4-1*01	2*02 ()	5
Omi-42	λ	2-8*01	2*01、又は 3*01 又は 3*02	8

【０４３８】

【表２８】

表18 – 様々なSARS-CoV-2株に対する22個のオミクロンSARS-CoV-2特異的ヒトmAb又は市販mAbのIC50力価。

mAb	IC50 (ug/ml)							
	ビクトリア	アルファ	ベータ	ガンマ	デルタ	BA.1	BA.1.1	BA.2
Omi-02	0.015 ± 0.001	0.014 ± 0.005	0.009 ± 0.000	0.004 ± 0.000	0.014 ± 0.003	0.013 ± 0.001	0.015 ± 0.001	0.040 ± 0.021
Omi-03	0.007 ± 0.000	0.012 ± 0.007	0.009 ± 0.001	0.004 ± 0.000	0.004 ± 0.000	0.009 ± 0.002	0.015 ± 0.000	0.028 ± 0.002
Omi-06	0.007 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.012 ± 0.000	0.010 ± 0.003	5.040 ± 0.747	0.054 ± 0.005	1.505 ± 0.341	0.238 ± 0.007
Omi-08	0.014 ± 0.007	0.022 ± 0.002	0.007 ± 0.000	0.024 ± 0.007	0.048 ± 0.012	0.008 ± 0.004	0.007 ± 0.001	1.510 ± 0.683
Omi-09	0.004 ± 0.001	0.002 ± 0.000	1.218 ± 0.324	2.373 ± 1.008	0.008 ± 0.002	0.011 ± 0.005	0.017 ± 0.003	0.034 ± 0.010
Omi-12	0.005 ± 0.000	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.004 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.001
Omi-16	0.016 ± 0.002	0.022 ±0.009	0.018 ±0.004	0.022 ±0.007	0.016 ±0.002	0.019 ±0.003	0.027 ± 0.007	0.067 ± 0.021
Omi-17	0.066 ± 0.015	0.098 ±0.027	0.021 ±0.007	0.021 ±0.007	0.074 ±0.019	0.028 ±0.005	0.026 ± 0.001	0.095 ± 0.008
Omi-18	0.041 ± 0.005	0.038 ±0.008	0.018 ±0.006	0.016 ±0.004	0.025 ±0.000	0.006 ±0.003	0.006 ± 0.001	0.007 ± 0.001
Omi-20	0.012 ± 0.002	0.023 ±0.004	0.019 ±0.009	0.019 ±0.006	0.008 ±0.001	0.043 ±0.012	0.032 ± 0.002	0.022 ± 0.005
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.009 ±0.004	0.020 ±0.005	0.018 ±0.006	0.006 ±0.002	0.044 ±0.013	0.03 ± 0.001	0.028 ± 0.001
Omi-24	0.005 ± 0.001	0.008 ±0.003	0.006 ±0.001	0.010 ±0.005	>10	0.007 ±0.001	0.035 ± 0.010	0.008 ± 0002
Omi-25	0.003 ± 0.001	0.007 ±0.001	0.059 ±0.007	0.257 ±0.079	0.006 ±0.002	0.046 ±0.015	0.138 ± 0.046	0.056 ± 0.030
Omi-26	0.005 ± 0.000	0.010 ±0.003	0.055 ±0.020	0.214 ±0.046	0.005 ±0.001	0.034 ±0.000	0.055 ± 0.030	0.03 ± 0.011
Omi-27	0.026 ± 0.001	0.032 ±0.012	0.019 ±0.006	0.017 ±0.006	0.010 ±0.001	0.091 ±0.050	0.239 ± 0.052	0.039 ± 0.006
Omi-28	0.028 ± 0.004	0.028 ±0.001	0.019 ±0.010	0.033 ±0.008	0.018 ±0.002	0.032 ±0.009	0.075 ± 0.032	0.047 ± 0.010

【０４３９】

【表２９】

Omi-29	0.044 ± 0.002	0.066 ±0.034	0.048 ±0.020	0.040 ±0.007	0.029 ±0.004	0.036 ±0.003	0.052 ± 0.004	0.192 ± 0.021
Omi-30	0.109 ± 0.035	0.043 ±0.016	0.028 ±0.009	0.038 ±0.004	>10	0.058 ±0.008	0.084 ± 0.021	0.045 ± 0.010
Omi-31	0.007 ± 0.001	0.020 ±0.003	0.011 ±0.005	0.017 ±0.006	>10	0.010 ±0.002	0.017 ± 0.009	0.083 ± 0.040
Omi-32	0.032 ± 0.016	0.102 ±0.041	0.460 ±0.092	0.430 ±0.012	0.012 ±0.002	0.024 ±0.011	4.642 ± 0.283	1.899 ± 0.280
Omi-33	0.028 ± 0.005	0.057 ± 0.017	0.136 ± 0.002	0.132 ± 0.037	0.011 ± 0.001	0.026 ± 0.008	0.113 ± 0.035	0.681 ± 0.0170
Omi-34	0.003 ± 0.001	0.041 ±0.027	0.003 ±0.000	0.008 ±0.002	>10	0.028 ±0.009	0.074 ± 0.016	0.014 ± 0.003
Omi-35	0.057 ± 0.003	0.080 ±0.030	0.128 ±0.058	0.136 ±0.024	0.280 ±0.059	0.069 ±0.032	0.262 ± 0.086	0.082 ± 0.043
Omi-36	0.056 ± 0.008	0.047 ± 0.009	0.018 ± 0.001	0.015 ± 0.000	0.026 ± 0.003	0.038 ± 0.006	0.053 ± 0.022	0.105 ± 0.023
Omi-38	0.001 ± 0.000	0.009 ± 0.001	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.004 ± 0.001	0.054 ± 0.028	>10	0.027 ± 0.001
Omi-39	0.015 ± 0.006	0.039 ± 0.007	0.009 ± 0.000	0.014 ± 0.001	0.012 ± 0.007	0.025 ± 0.004	>10	0.073 ± 0.014
Omi-41	0.090 ± 0.013	2.262 ± 1.199	>10	0.126 ± 0.059	>10	0.081 ± 0.004	0.191 ± 0.014	>10
Omi-42	0.016 ± 0.003	0.024 ± 0.001	0.011 ± 0.004	0.013 ± 0.003	0.019 ± 0.001	0.014 ± 0.002	0.017 ± 0.004	0.031 ± 0.008
REGN10987	0.032 ± 0.007	0.028 ± 0.003	0.007 ± 0.001	0.013 ± 0.002	0.017 ± 0.009	>10	>10	1.847 ± 1.231

【０４４０】

【表３０】

REGN10933	0.004 ± 0.002	0.014 ± 0.002	3.284 ± 2.014	6.177 ± 1.914	0.003 ± 0.001	>10	>10	>10
AZD1061	0.013 ± 0.003	0.012 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.007 ± 0.002	0.038 ± 0.006	3.488 ± 2.085	>10	0.028 ± 0.014
AZD8895	0.005 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.046 ± 0.031	0.046 ± 0.016	0.003 ± 0.000	1.152 ± 0.170	6.078 ± 1.558	7.702 ± 2.224
AZD7442	0.009 ± 0.000	0.007 ± 0.001	0.012 ± 0.001	0.006 ± 0.003	0.005 ± 0.000	0.273 ± 0.062	3.816 ± 0.138	0.052 ± 0.004
ADG10	0.006 ± 0.000	0.010 ± 0.001	0.011 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.026 ± 0.005	>10	>10	>10
ADG20	0.004 ± 0.001	0.006 ± 0.000	0.01 ± 0.001	0.009 ± 0.000	0.006 ± 0.001	1.104 ± 0.509	1.269 ± 0.223	>10
ADG30	0.007 ± 0.002	0.016 ± 0.001	0.029 ± 0.003	0.002 ± 0.001	0.033 ± 0.007	>10	>10	>10
Ly-CoV-555	0.006 ± 0.002	0.009 ± 0.000	>10	>10	8.311 ± 4.059	>10	>10	>10
Ly-CoV16	0.034 ± 0.007	3.225 ± 1.030	>10	>10	0.012 ± 0.002	>10	>10	>10
S309	0.040 ± 0.005	0.078 ± 0.069	0.082 ± 0.002	0.076 ± 0.014	0.113 ± 0.028	0.256 ± 0.034	1.119 ± 0.119	5.035 ± 0.244

【０４４１】

【表３１】

表19 - BA.1 RBD/Omi-12-ベータ54及びOmi-12 FabのX線データ収集及び構造精密化統計

構造	BA.1 RBD/Omi-12-ベータ54[a]	Omi-12 Fab[a]
データ収集		
空間群	*P*2$_1$	*C*222$_1$
格子寸法		
a, *b*, *c* (Å)	95.7, 156.3, 122.4	65.0, 210.1, 85.9
α, β, γ (°)	90, 90.3, 90	90, 90, 90
分解能 (Å)	78–5.50 (5.60–5.50)	53–2.08 (2.12–2.08)
R_{merge}	0.641 (---)	0.179 (---)
R_{pim}	0.259 (0.919)	0.052 (1.151)
$I/\sigma(I)$	2.1 (0.4)	6.2 (0.2)
$CC^{1/2}$	0.849 (0.332)	0.994 (0.255)
完全性(%)	100 (98.2)	93.3 (62.9)
多重度	7.1 (7.4)	12.1 (6.8)
精密化		
分解能 (Å)	78–5.50[c]	53–2.08
反射数	11051/615	29710/1547
R_{work} / R_{free}	0.285/0.285	0.241/0.267
原子数		
タンパク質	16328	3320
リガンド/イオン/水		133
*B*係数(Å^2)		
タンパク質	248	59
リガンド/イオン/水		74
r.m.s.偏差		
結合長(Å)	0.010	0.002
結合角(°)	0.7	0.6

[a]Omi12は重鎖のN102でグリコシル化されている。
[b]括弧内の値は最高分解能のシェルのものである。
[c]剛体及びグループB係数の精密化のみ。

【０４４２】

【表３２】

表 20 - BA.4 の中和と BA.1、BA.1.1、BA.2 及び BA.3 の中和を比較した偽ウイルスアッセイ

	IC50 (μg/mL)					
	偽ウイルス					
	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.3	BA.4
Omi-02	0.002 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.019 ± 0.007	>10
Omi-03	0.003 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.022 ± 0.003	0.017 ± 0.005
Omi-06	0.007 ± 0.000	0.017 ± 0.003	0.139 ± 0.033	0.039 ± 0.008	0.696 ± 0.106	>10
Omi-08	0.008 ± 0.004	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.114 ± 0.045	0.032 ± 0.001	0.086 ± 0.005
Omi-09	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.017 ± 0.002	0.166 ± 0.007
Omi-12	0.006 ± 0.002	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.429 ± 0.060
Omi-16	0.014 ± 0.003	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.003	0.034 ± 0.012	0.111 ± 0.008	0.029 ± 0.007
Omi-17	0.023 ± 0.011	0.018 ± 0.012	0.022 ± 0.009	0.060 ± 0.004	0.123 ± 0.002	0.028 ± 0.001
Omi-18	0.008 ± 0.003	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001
Omi-20	0.009 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.015 ± 0.003	0.020 ± 0.004	0.014 ± 0.006
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.029 ± 0.006	0.023 ± 0.12	0.019 ± 0.005	0.011 ± 0.000	>10
Omi-24	0.005 ±0.000	0.006 ± 0.002	0.054 ± 0.015	0.007 ± 0.001	0.009 ± 0.002	>10
Omi-25	0.005 ± 0.001	0.023 ± 0.005	0.027 ± 0.005	0.024 ± 0.004	0.050 ± 0.004	>10
Omi-26	0.002 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.018 ± 0.002	>10
Omi-27	0.008 ± 0.003	0.026 ± 0.006	0.034 ± 0.009	0.034 ± 0.005	0.026 ± 0.007	0.069 ± 0.023
Omi-28	0.022 ± 0.000	0.011 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.000	0.019± 0.000	0.028 ± 0.009
Omi-29	0.014 ± 0.006	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.009	0.056 ± 0.014	0.064 ± 0.017	0.396 ± 0.007
Omi-30	0.053 ± 0.010	0.029 ± 0.002	0.031 ± 0.012	0.013 ± 0.002	0.015 ± 0.003	>10
Omi-31	0.012 ± 0.002	0.008 ± 0.003	0.008 ± 0.004	0.011 ± 0.002	0.013 ± 0.004	>10
Omi-32	0.010 ± 0.006	0.017 ± 0.000	>10	2.682 ± 0.553	1.018 ± 0.139	0.035 ± 0.016
Omi-33	0.027 ± 0.011	0.014 ± 0.005	0.042 ± 0.018	0.068 ± 0.022	0.133 ± 0.021	0.013 ± 0.004
Omi-34	0.007 ± 0.004	0.008 ± 0.001	0.062 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.014 ± 0.000	>10
Omi-35	0.021 ± 0.003	0.058 ± 0.006	0.381 ± 0.061	0.094 ± 0.004	0.044 ± 0.018	1.687 ± 0.441
Omi-36	0.022 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.009 ± 0.003	0.030 ± 0.014	0.178 ± 0.048	0.024 ± 0.006
Omi-38	0.015 ± 0.004	0.024 ± 0.015	>10	0.005 ± 0.000	0.008 ± 0.002	0.005 ± 0.001
Omi-39	0.014 ± 0.002	0.009 ± 0.004	>10	0.026 ± 0.011	0.014 ± 0.001	0.035 ± 0.003
Omi-41	>10	0.053 ± 0.028	0.037 ± 0.002	>10	0.032 ± 0.007	>10
Omi-42	0.013 ± 0.004	0.007 ± 0.004	0.006 ± 0.002	0.021 ± 0.011	0.025 ± 0.012	0.013 ± 0.001

【０４４３】

【表３３】

表 21 - BA.4 及び BA.5 に対する市販抗体の活性

	IC50 (μg/mL)					
	偽ウイルス					
	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.3	BA.4
REGN10987	0.002 ± 0.001	>10	>10	0.616 ± 0.347	>10	>10
REGN10933	0.001 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10
AZD1061	0.002 ± 0.001	0.308 ± 0.058	>10	0.008 ± 0.003	0.019 ± 0.007	0.015 ± 0.004
AZD8895	0.001 ± 0.000	0.246 ± 0.027	0.100 ± 0.053	1.333 ± 0.317	>10	>10
AZD7442	0.001 ± 0.000	0.232 ± 0.113	0.806 ± 0.093	0.008 ± 0.001	0.065 ± 0.011	0.065 ± 0.007
ADG10	0.007 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10
ADG20	0.003 ± 0.002	0.348 ± 0.169	0.253 ± 0.070	>10	>10	>10
ADG30	0.014 ± 0.006	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV-555	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV16	0.014 ± 0.010	>10	>10	>10	>10	>10
S309	0.130 ± 0.030	0.094 ± 0.008	0.138 ± 0.020	0.638 ± 0.107	0.228 ± 0.009	1.041 ± 0.072

【０４４４】

【表３４】

表22- PV BA.2.75及びBA.2+N460Kに対するBA.1 mAbのIC50

mAb	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.3	BA.4/5	BA.2.75	BA.2+N460K
Omi-02	0.002 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.019 ± 0.007	>10	0.009 ± 0.002	0.025 ± 0.003
Omi-03 (3-53)	0.003 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.022 ± 0.003	0.017 ± 0.005	0.017 ± 0.000	0.401 ± 0.026
Omi-06	0.007 ± 0.000	0.017 ± 0.003	0.139 ± 0.033	0.039 ± 0.008	0.696 ± 0.106	>10	0.063 ± 0.005	0.026 ± 0.002
Omi-08	0.008 ± 0.004	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.114 ± 0.045	0.032 ± 0.001	0.086 ± 0.005	0.036 ± 0.002	0.552 ± 0.090
Omi-09	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.017 ± 0.002	0.166 ± 0.007	0.003 ± 0.000	0.010 ± 0.002
Omi-12	0.006 ± 0.002	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.429 ± 0.060	0.003 ± 0.001	0.011 ± 0.002
Omi-16 (3-66)	0.014 ± 0.003	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.003	0.034 ± 0.012	0.111 ± 0.008	0.029 ± 0.007	>10	>10
Omi-17 (3-66)	0.023 ± 0.011	0.018 ± 0.012	0.022 ± 0.009	0.060 ± 0.004	0.123 ± 0.002	0.028 ± 0.001	0.255 ± 0.169	>10
Omi-18 (3-53)	0.008 ± 0.003	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.035 ± 0.007	0.014 ± 0.002
Omi-20 (3-66)	0.009 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.015 ± 0.003	0.020 ± 0.004	0.014 ± 0.006	0.178 ± 0.075	0.315 ± 0.142
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.029 ± 0.006	0.023 ± 0.12	0.019 ± 0.005	0.011 ± 0.000	>10	0.011 ± 0.006	0.022 ± 0.005
Omi-24	0.005 ±0.000	0.006 ± 0.002	0.054 ± 0.015	0.007 ± 0.001	0.009 ± 0.002	>10	0.008 ± 0.004	0.014 ± 0.000
Omi-25	0.005 ± 0.001	0.023 ± 0.005	0.027 ± 0.005	0.024 ± 0.004	0.050 ± 0.004	>10	0.014 ± 0.005	0.050 ± 0.010
Omi-26	0.002 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.018 ± 0.002	>10	0.010 ± 0.004	0.010 ± 0.000
Omi-27 (3-66)	0.008 ± 0.003	0.026 ± 0.006	0.034 ± 0.009	0.034 ± 0.005	0.026 ± 0.007	0.069 ± 0.023	6.672 ± 4.466	>10
Omi-28 (3-66)	0.022 ± 0.000	0.011 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.000	0.019± 0.000	0.028 ± 0.009	0.133 ± 0.082	0.103 ± 0.048
Omi-29 (3-53)	0.014 ± 0.006	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.009	0.056 ± 0.014	0.064 ± 0.017	0.396 ± 0.007	>10	>10
Omi-30	0.012 ± 0.002	0.008 ± 0.003	0.008 ± 0.004	0.011 ± 0.002	0.015 ± 0.003	>10	0.008 ± 0.002	0.018 ± 0.001
Omi-31	0.376± 0.090	0.029± 0.002	0.031 ± 0.012	0.013 ± 0.002	0.013 ± 0.004	>10	0.014 ± 0.008	0.015 ± 0.001
Omi-32	0.010 ± 0.006	0.017 ± 0.000	>10	2.682 ± 0.553	1.018 ± 0.139	0.035 ± 0.016	0.354 ± 0.064	2.341 ± 0.282
Omi-33	0.027 ± 0.011	0.014 ± 0.005	0.042 ± 0.018	0.068 ± 0.022	0.133 ± 0.021	0.013 ± 0.004	0.053 ± 0.006	0.490 ± 0.156
Omi-34	0.007 ± 0.004	0.008 ± 0.001	0.062 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.014 ± 0.000	>10	0.005 ± 0.000	0.020 ± 0.001
Omi-35	0.018 ± 0.004	0.058 ± 0.006	0.381 ± 0.061	0.094 ± 0.004	0.044 ± 0.018	1.687 ± 0.441	0.020 ± 0.000	0.056 ± 0.012
Omi-36 (3-66)	0.022 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.009 ± 0.003	0.030 ± 0.014	0.178 ± 0.048	0.024 ± 0.006	>10	>10
Omi-38	0.015 ± 0.004	0.024 ± 0.015	>10	0.005 ± 0.000	0.008 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.011 ± 0.005	0.010 ± 0.001
Omi-39	0.014 ± 0.002	0.009 ± 0.004	>10	0.026 ± 0.011	0.014 ± 0.001	0.035 ± 0.003	0.027 ± 0.009	0.045 ± 0.017
Omi-41	>10	0.053 ± 0.028	0.037 ± 0.002	>10	0.032 ± 0.007	>10	>10	>10
Omi-42	0.013 ± 0.004	0.007 ± 0.004	0.006 ± 0.002	0.021 ± 0.011	0.025 ± 0.012	0.013 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.007 ± 0.002

【０４４５】

【表３５】

表23 - PV BA.2.75に対する市販mAbのIC50

	IC50 (μg/mL)						
	偽ウイルス						
	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.3	BA.4/5	BA.2.75
REGN10987	0.002 ± 0.001	>10	>10	0.616 ± 0.347	>10	>10	>10
REGN10933	0.001 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10	>10
AZD1061	0.002 ± 0.001	0.308 ± 0.058	>10	0.008 ± 0.003	0.019 ± 0.007	0.015 ± 0.004	0.021 ± 0.002
AZD8895	0.001 ± 0.000	0.246 ± 0.027	0.100 ± 0.053	1.333 ± 0.317	>10	>10	0.008 ± 0.000
AZD7442	0.001 ± 0.000	0.232 ± 0.113	0.806 ± 0.093	0.008 ± 0.001	0.065 ± 0.011	0.065 ± 0.007	0.017 ± 0.003
ADG10	0.007 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10	>10
ADG20	0.003 ± 0.002	0.348 ± 0.169	0.253 ± 0.070	>10	>10	>10	>10
ADG30	0.014 ± 0.006	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV555	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV16	0.014 ± 0.010	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV1404	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000
S309	0.079 ± 0.027	0.113 ± 0.006	0.142 ± 0.012	0.638 ± 0.154	0.311 ± 0.023	0.689 ± 0.041	0.202 ± 0.017

【０４４６】

【表３６】

表24

IC50 (μg/ml)						
mAb	**BA.2**	**BA.2+D339H**	**BA.2+R493Q**	**BA.2+G446S**	**BA.2.+ N460K**	**BA.2.75**
Omi02	0.003 ± 0.000	0.007 ± 0.003	0.003 ± 0.000	0.007 ± 0.002	0.025 ± 0.003	0.009 ± 0.002
Omi03	0.008 ± 0.001	0.006 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.401 ± 0.026	0.017 ± 0.000
Omi06	0.039 ± 0.008	0.012 ± 0.002	0.023 ± 0.010	0.087 ± 0.002	0.026 ± 0.002	0.063 ± 0.005
Omi08	0.114 ± 0.045	0.250 ± 0.009	0.194 ± 0.020	0.017 ± 0.001	0.552 ± 0.090	0.036 ± 0.002
Omi09	0.008 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.006 ± 0.001	0.010 ± 0.002	0.003 ± 0.000
Omi12	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.003 ± 0.001	0.011 ± 0.002	0.003 ± 0.001
Omi16	0.034 ± 0.012	0.014 ± 0.004	0.008 ± 0.003	0.018 ± 0.004	>10	>10
Omi17	0.060 ± 0.004	0.036 ± 0.015	0.013 ± 0.001	0.038 ± 0.002	>10	0.255 ± 0.169
Omi18	0.005 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.004 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.014 ± 0.002	0.035 ± 0.007
Omi20	0.015 ± 0.003	0.007 ± 0.000	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.315 ± 0.142	0.178 ± 0.075
Omi23	0.019 ± 0.005	0.006 ± 0.000	0.007 ± 0.000	0.010 ± 0.002	0.022 ± 0.005	0.011 ± 0.006
Omi24	0.007 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.004 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.014 ± 0.000	0.008 ± 0.004
Omi25	0.024 ± 0.004	0.016 ± 0.003	0.007 ± 0.002	0.022 ± 0.000	0.050 ± 0.010	0.014 ± 0.005
Omi26	0.013 ± 0.001	0.007 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.008 ± 0.002	0.010 ± 0.000	0.010 ± 0.004
Omi27	0.034 ± 0.006	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.011 ± 0.001	>10	6.672 ± 4.466
Omi28	0.008 ± 0.000	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.014 ± 0.000	0.103 ± 0.048	0.133 ± 0.082
Omi29	0.056 ± 0.014	0.018 ± 0.006	0.042 ± 0.012	0.024 ± 0.002	>10	>10
Omi30	0.013 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.018 ± 0.001	0.008 ± 0.002
Omi31	0.011 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.005 ± 0.001	0.015 ± 0.001	0.014 ± 0.008
Omi32	2.614 ± 0.533	0.683 ± 0.179	0.312 ± 0.008	0.330 ± 0.010	2.341 ± 0.282	0.354 ± 0.064
Omi33	0.070 ± 0.024	0.177 ± 0.035	0.063 ± 0.008	0.043 ± 0.016	0.490 ± 0.156	0.053 ± 0.006
Omi34	0.009 ± 0.003	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.020 ± 0.001	0.005 ± 0.000
Omi35	0.092 ± 0.004	0.012 ± 0.003	0.017 ± 0.011	0.014 ± 0.006	0.056 ± 0.012	0.020 ± 0.000
Omi36	0.030 ± 0.014	0.036 ± 0.002	0.013 ± 0.003	0.067 ± 0.015	>10	>10
Omi38	0.005 ± 0.000	0.011 ± 0.000	0.003 ± 0.001	0.010 ± 0.000	0.010 ± 0.001	0.011 ± 0.005
Omi39	0.026 ± 0.011	0.012 ± 0.002	0.021 ± 0.007	0.009 ± 0.002	0.045 ± 0.017	0.027 ± 0.009
Omi41	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Omi42	0.021 ± 0.011	0.011 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.016 ± 0.002	0.007 ± 0.002	0.003 ± 0.000

【０４４７】

【表３７】

表25:BA.2.75 RBD/ACE2のX線データ収集及び構造精密化統計

構造	**BA.2.75 RBD/ACE2**
データ収集	
空間群	$P4_12_12$
格子寸法	
a, b, c (Å)	105.3, 105.3, 220.8
a, b, g (°)	90, 90, 90
分解能 (Å)	76–2.85 (2.80–2.85)[a]
R_{merge}	0.443 (---)
R_{pim}	0.086 (1.401)
I/s(I)	7.6 (0.4)
$CC_{1/2}$	0.971 (0.279)
完全性(%)	99.8 (96.9)
多重度	26.8 (25.7)
精密化	
分解能 (Å)	76–2.85
反射数	2089/1439
R_{work} / R_{free}	0.217/0.265
原子数	
タンパク質	6464
リガンド/イオン/水	167
B係数(Å^2)	
タンパク質	86
リガンド/イオン/水	108
r.m.s.偏差	
結合長(Å)	0.002
結合角(°)	0.4

[a]括弧内の値は最高分解能のシェルのものである。

【０４４８】

【表３８】

表 26.オミクロン mAb の IC50 値

	IC50 (μg/ml)			
mAbs	BA.2	BA.2.11	BA.2.12.1	BA.2.13
Omi02	0.003 ± 0.000	0.004 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.004 ± 0.000
Omi03	0.008 ± 0.001	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.007 ± 0.005
Omi06	0.039 ± 0.008	0.000 ± 0.000	0.616 ± 0.123	0.046 ± 0.024
Omi08	0.114 ± 0.045	0.099 ± 0.020	0.358 ± 0.076	0.117 ± 0.009
Omi09	0.008 ± 0.002	0.016 ± 0.005	0.015 ± 0.003	0.022 ± 0.002
Omi12	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.003 ± 0.000
Omi16	0.034 ± 0.012	0.017 ± 0.004	0.011 ± 0.005	0.008 ± 0.000
Omi17	0.060 ± 0.004	0.022 ± 0.008	0.034 ± 0.001	0.016 ± 0.001
Omi18	0.005 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001
Omi20	0.015 ± 0.003	0.007 ± 0.004	0.007 ± 0.000	0.006 ± 0.000
Omi23	0.019 ± 0.005	0.009 ± 0.003	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001
Omi24	0.007 ± 0.001	0.000 ± 0.000	0.450 ± 0.140	0.008 ± 0.000
Omi25	0.024 ± 0.004	0.007 ± 0.001	0.009 ± 0.002	0.010 ± 0.000
Omi26	0.013 ± 0.001	0.007 ± 0.003	0.002 ± 0.000	0.006 ± 0.000
Omi27	0.034 ± 0.006	0.005 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.006 ± 0.000
Omi28	0.008 ± 0.000	0.007 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.009 ± 0.001
Omi29	0.056 ± 0.014	0.011 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.012 ± 0.001
Omi30	0.013 ± 0.002	10	0.086 ± 0.026	0.020 ± 0.002
Omi31	0.011 ± 0.002	10	0.089 ± 0.035	0.008 ± 0.004
Omi32	2.614±0.53	0.070 ± 0.008	10	0.503 ± 0.080
Omi33	0.070 ± 0.024	0.008 ± 0.002	0.086 ± 0.045	0.055 ± 0.007
Omi34	0.009 ± 0.003	10	0.408 ± 0.140	0.003 ± 0.001
Omi35	0.092 ± 0.003	0.667 ± 0.104	0.188 ± 0.074	0.016 ± 0.004
Omi36	0.030 ± 0.014	0.051 ± 0.027	0.026 ± 0.011	0.020 ± 0.004
Omi38	0.005 ± 0.000	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.001
Omi39	0.026 ± 0.011	0.018 ± 0.003	0.068 ± 0.008	0.025 ± 0.007
Omi42	0.021 ± 0.011	0.009 ± 0.003	0.012 ± 0.001	0.009 ± 0.001

【０４４９】

【表３９】

表27.偽ウイルスを生成するために使用されるプライマー配列。プラスミド構築及び偽型レンチウイルス粒子産生に関連する。

プライマー	配列(5'から3')
BA.2.11	
L452R_F	GGAGGCAATTACAATTACCGGTACAGACTGTTCAGAAAG
L452R_R	CTTTCTGAACAGTCTGTACCGGTAATTGTAATTGCCTCC
BA.2.12.1	
L452Q_R	CTTTCTGAACAGTCTGTACTGGTAATTGTAATTGCCTCC
L452Q_F	GGAGGCAATTACAATTACCAGTACAGACTGTTCAGAAAG
S704L_F	GAGCCTGGGCGCCGAGAATCTAGTGGCCTACAGCAATAATAG
S704L_R	CTATTATTGCTGTAGGCCACTAGATTCTCGGCGCCCAGGCTC
BA.2.13	
L452M_F	GTTGGAGGCAATTACAATTACATGTACAGACTGTTCAGAAAGA
L452M_R	TCTTTCTGAACAGTCTGTACATGTAATTGTAATTGCCTCCAAC

【０４５０】

【表４０】

表28.X線データ収集及び構造精密化統計 a括弧内の値は最高分解能のシェルのものである。

構造	BA.2.12.1 RBD/ベータ-27/NbCl
データ収集	
空間群	*C*2
格子寸法	
a, *b*, *c* (Å)	186.8, 100.0, 56.5
α, β, γ (°)	90, 104.1, 90
分解能 (Å)	55–2.38 (2.42–2.38)[a]
R_{merge}	0.240 (---)
R_{pim}	0.071 (1.366)
$I/\sigma(I)$	6.3 (0.3)
$CC_{1/2}$	0.988 (0.13)
完全性(%)	94.8 (67.7)
多重度	11.2 (4.4)
精密化	
分解能 (Å)	55–2.38
反射数	35221/1842
R_{work} / R_{free}	0.186/0.233
原子数	
タンパク質	5723
リガンド/イオン/水	259
*B*係数(Å2)	
タンパク質	58
リガンド/イオン/水	60
r.m.s.偏差	
結合長(Å)	0.002
結合角(°)	0.5

【０４５１】

【表４１】

表29.オミクロンmAb及び市販モノクローナル抗体のIC50値

a

mAb	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.4/5	BA.4.6
Omi-02	0.002 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	>10	>10
Omi-03 (3-53)	0.003 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.017 ± 0.005	0.006 ± 0.002
Omi-06	0.007 ± 0.000	0.017 ± 0.003	0.139 ± 0.033	0.039 ± 0.008	>10	>10
Omi-08	0.008 ± 0.004	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.114 ± 0.045	0.086 ± 0.005	0.033 ± 0.002
Omi-09	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.166 ± 0.007	0.108 ± 0.009
Omi-12	0.006 ± 0.002	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.429 ± 0.060	0.074 ± 0.018
Omi-16 (3-66)	0.014 ± 0.003	0.012 ± 0.002	0.011 ± 0.003	0.034 ± 0.012	0.029 ± 0.007	0.007 ± 0.001
Omi-17 (3-66)	0.023 ± 0.011	0.018 ± 0.012	0.022 ± 0.009	0.060 ± 0.004	0.028 ± 0.001	0.039 ± 0.008
Omi-18 (3-53)	0.008 ± 0.003	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.001	0.006 ± 0.001
Omi-20 (3-66)	0.009 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.005 ± 0.001	0.015 ± 0.003	0.014 ± 0.006	0.008 ± 0.003
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.029 ± 0.006	0.023 ± 0.12	0.019 ± 0.005	>10	>10
Omi-24	0.005 ±0.000	0.006 ± 0.002	0.054 ± 0.015	0.007 ± 0.001	>10	>10
Omi-25	0.005 ± 0.001	0.023 ± 0.005	0.027 ± 0.005	0.024 ± 0.004	>10	>10
Omi-26	0.002 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.005 ± 0.001	0.013 ± 0.001	>10	>10
Omi-27 (3-66)	0.008 ± 0.003	0.026 ± 0.006	0.034 ± 0.009	0.034 ± 0.005	0.069 ± 0.023	0.023 ± 0.002
Omi-28 (3-66)	0.022 ± 0.000	0.011 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.008 ± 0.000	0.028 ± 0.009	0.035 ± 0.011
Omi-29 (3-53)	0.014 ± 0.006	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.009	0.056 ± 0.014	0.396 ± 0.007	0.170 ± 0.030
Omi-30	0.012 ± 0.002	0.008 ± 0.003	0.008 ± 0.004	0.011 ± 0.002	>10	>10
Omi-31	0.376± 0.090	0.029± 0.002	0.031 ± 0.012	0.013 ± 0.002	>10	>10
Omi-32	0.010 ± 0.006	0.017 ± 0.000	>10	2.682 ± 0.553	0.035 ± 0.016	>10
Omi-33	0.027 ± 0.011	0.014 ± 0.005	0.042 ± 0.018	0.068 ± 0.022	0.013 ± 0.004	>10
Omi-34	0.007 ± 0.004	0.008 ± 0.001	0.062 ± 0.004	0.009 ± 0.003	>10	>10
Omi-35	0.018 ± 0.004	0.058 ± 0.006	0.381 ± 0.061	0.094 ± 0.004	1.687 ± 0.441	>10
Omi-36 (3-66)	0.022 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.009 ± 0.003	0.030 ± 0.014	0.024 ± 0.006	0.029 ± 0.001
Omi-38	0.015 ± 0.004	0.024 ± 0.015	>10	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.001	>10
Omi-39	0.014 ± 0.002	0.009 ± 0.004	>10	0.026 ± 0.011	0.035 ± 0.003	>10
Omi-41	>10	0.053 ± 0.028	0.037 ± 0.002	>10	>10	>10
Omi-42	0.013 ± 0.004	0.007 ± 0.004	0.006 ± 0.002	0.021 ± 0.011	0.013 ± 0.001	0.010 ± 0.001

【０４５２】

【表４２】

b

	IC50 (μg/mL)						
	偽ウイルス						
	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.3	BA.4	BA.4.6
AZD1061	0.002 ± 0.001	0.308 ± 0.058	>10	0.008 ± 0.003	0.019 ± 0.007	0.015 ± 0.004	>10
AZD8895	0.001 ± 0.000	0.246 ± 0.027	0.100 ± 0.053	1.333 ± 0.317	>10	>10	>10
AZD7442	0.001 ± 0.000	0.232 ± 0.113	0.806 ± 0.093	0.008 ± 0.001	0.065 ± 0.011	0.065 ± 0.007	>10
REGN10987	0.002 ± 0.001	>10	>10	0.616 ± 0.347	>10	>10	>10
REGN10933	0.001 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10	>10
ADG10	0.007 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10	>10
ADG20	0.003 ± 0.002	0.348 ± 0.169	0.253 ± 0.070	>10	>10	>10	>10
ADG30	0.014 ± 0.006	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV555	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV16	0.014 ± 0.010	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV1404	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000
S309	0.079 ± 0.027	0.113 ± 0.006	0.142 ± 0.012	0.638 ± 0.154	0.311 ± 0.023	0.689 ± 0.041	1.029 ± 0.058

【０４５３】

【表４３】

表30.偽ウイルスを生成するために使用されるプライマー配列、プラスミド構築及び偽型レンチウイルス粒子産生に関連する。

プライマー	配列(5'から3')
pcDNA3.1_BamHI_F	GGATCCATGTTCCTGCTGACCACCAAGAG
pcDNA3.1_Tag_S_EcoRI_R	GAATTCTCACTTCTCGAACTGAGGGTGGC
pcDNA3.1_Tag_S_EcoRI_F	GCCACCCTCAGTTCGAGAAGTGAGAATTC
pcDNA3.1_BamHI_R	CTCTTGGTGGTCAGCAGGAACATGGATCC
BA.4+R346T_F	GTGTTCAATGCCACCACGTTCGCCAGCGTGTACG
BA.4+R346T_R	CGTACACGCTGGCGAACGTGGTGGCATTGAACAC
BA.4+N658S_F	CGGCGCCGAGTACGTGAATAGTAGCTACGAGTGCG
BA.4+N658S_R	CGCACTCGTAGCTACTATTCACGTACTCGGCGCCG

【０４５４】

【表４４】

表31.SARS-CoV-2系統及びゲノム変異の表

系統	定義RBD変異	初期ゲノムの例	投稿科学者、研究室	最初の配列の国/地域	最初の配列の日付	Pango公表、寄与者
BA.4.6	BA.4/5 + R346T	EPI_ISL_12475182	Oliver et al, HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES	Europe/South Africa	April 2022	#741, ryhisner
BA.4.7	BA.4/5 + R346S	EPI_ISL_12644817	Iranzadeh et al. NHLS/UCT	South Africa/Israel	April 2022	#777, FedeGueli
BF.7(BA.5.2.1.7)	BA.4/5 R346T	EPI_ISL_12810243	Coppens et al., Labo Klinische Biologie, UZA	Belgium	May 2022	#827, ryhisner
BQ.1(BA.5.3.1.1.1.1.1)	BA.4/5 K444T, N460K	EPI_ISL_14294806	Howard et al., Centers for Disease Control and Prevention Division of Viral Diseases, Pathogen Discovery	Nigeria	July 2022	#993, FedeGueli
BQ.1.1(BA.5.3.1.1.1.1.1.1)	BQ.1 + R346T	EPI_ISL_14752457	Christensen et al., Houston Methodist Hospital	USA	August 2022	#993, FedeGueli
BA.2.75	BA.2 + G446S, N460K, R493Q*	EPI_ISL_13302209	Khaimar et al. CSIR-NEERI, Nagpur Covid-19 Testing Lab	India	April 2022	#773, Silcn
BA.2.75.2	BA.2.75 + R346T, F486S	EPI_ISL_14290506	Gupta et al. ILBS/INSACOG	India	July 2022	#966, agamedilab
BN.1(BA.2.75.5.1)	BA.2.75 + R346T, K356T, F490S	EPI_ISL_14601644	Sima et al, Lifebrain Covid Labor GmbH	India	July 2022	#994, corneliusroemer
BJ.1(BA.2.10.1.1)	BA.2 + R345T, L368I, V445P, G446S, V483A, F490V	EPI_ISL_14166909	Maitra et al. National Institute of Biomedical Genomics – INSACOG	India	June 2022	#915, Silcn
BA.2.10.4	BA.2 + G446S, F486P, R493Q*, S494P	EPI_ISL_13929780	Karyakarte et al. Center for Genomics, Department of Microbiology, BJ Government Medical College and Sassoon Hospitals	India	June 2022	#898, Silcn
BS.1(BA.2.3.2.1)	BA.2 + R346T, L452R, N460K, G476S	EPI_ISL_14853710	Sekizuka et al. Pathogen Genomics Center, National Institute of Infectious Diseases	Japan ex Vietnam	August 2022	#1052, TakaKen6
BA.2.3.20	K444R, N450D, L452M, N460K, E484R, R493Q*	EPI_ISL_14723265	Selway et al, SA Pathology	USA/Singapore/Australia	August 2022	#1013, ryhisner
XBB	BA.2 + R346T, L368I, V445P, G446S, N460K, F486S, F490S	EPI_ISL_14917761	Ngan et al, National Public Health Laboratory, National Centre for Infectious Diseases	India	August 2022	#1058, corneliusroemer

【０４５５】

【表４５】

表32.BA.1 mAb及び市販mAbのIC50値

a

mAb	ビクトリア	BA.2	BA.4/5	BA.4.6	BA.2.75	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BJ.1	BA.4 + all
Omi-02	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	>10	>10	0.009 ± 0.002	>10	0.013 ± 0.001	0.011 ± 0.001	>10
Omi-03 (3-53)	0.003 ± 0.000	0.008 ± 0.001	0.017 ± 0.005	0.006 ± 0.002	0.017 ± 0.000	0.546 ± 0.166	0.020 ± 0.007	0.014 ± 0.000	0.432 ± 0.106
Omi-06	0.007 ± 0.000	0.039 ± 0.008	>10	>10	0.063 ± 0.005	>10	>10	>10	>10
Omi-08	0.008 ± 0.004	0.114 ± 0.045	0.086 ± 0.005	0.033 ± 0.002	0.036 ± 0.002	0.027 ± 0.012	0.426 ± 0.024	>10	>10
Omi-09	0.006 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.166 ± 0.007	0.108 ± 0.009	0.003 ± 0.000	0.012 ± 0.000	0.133 ± 0.003	>10	>10
Omi-12	0.006 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.429 ± 0.060	0.074 ± 0.018	0.003 ± 0.001	>10	0.008 ± 0.001	0.004 ± 0.000	>10
Omi-16 (3-66)	0.014 ± 0.003	0.034 ± 0.012	0.029 ± 0.007	0.007 ± 0.001	8.666 ± 4.596	>10	1.075 ± 0.241	0.025 ± 0.000	>10
Omi-17 (3-66)	0.023 ± 0.011	0.060 ± 0.004	0.028 ± 0.001	0.039 ± 0.008	0.255 ± 0.169	>10	0.347 ± 0.123	0.030 ± 0.006	>10
Omi-18 (3-53)	0.008 ± 0.003	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.035 ± 0.007	4.800 ± 0.568	0.011 ± 0.001	0.005 ± 0.002	3.607 ± 0.807
Omi-20 (3-66)	0.009 ± 0.002	0.015 ± 0.003	0.014 ± 0.006	0.008 ± 0.003	0.178 ± 0.075	8.948 ± 3.561	0.030 ± 0.005	0.009 ± 0.002	>10
Omi-23	0.005 ± 0.002	0.019 ± 0.005	>10	>10	0.011 ± 0.006	>10	0.009 ± 0.003	0.024 ± 0.001	>10
Omi-24	0.005 ±0.000	0.007 ± 0.001	>10	>10	0.008 ± 0.004	4.681 ± 1.859	>10	>10	>10
Omi-25	0.005 ± 0.001	0.024 ± 0.004	>10	>10	0.014 ± 0.005	>10	0.025 ± 0.004	0.041 ± 0.028	>10
Omi-26	0.002 ± 0.001	0.013 ± 0.001	>10	>10	0.010 ± 0.004	>10	0.006 ± 0.001	0.031 ± 0.015	>10
Omi-27 (3-66)	0.008 ± 0.003	0.034 ± 0.005	0.069 ± 0.023	0.023 ± 0.002	6.672 ± 4.466	>10	0.215 ± 0.111	0.007 ± 0.000	>10
Omi-28 (3-66)	0.022 ± 0.000	0.008 ± 0.000	0.028 ± 0.009	0.035 ± 0.011	0.133 ± 0.082	7.592 ± 0.028	0.053 ± 0.013	0.010 ± 0.001	>10
Omi-29 (3-53)	0.014 ± 0.006	0.056 ± 0.014	0.396 ± 0.007	0.170 ± 0.030	>10	>10	>10	0.025 ± 0.012	>10
Omi-30	0.085 ± 0.008	0.011 ± 0.002	>10	>10	0.008 ± 0.002	0.009 ± 0.001	0.343 ± 0.023	1.827 ± 0.436	>10
Omi-31	0.014 ± 0.001	0.013 ± 0.002	>10	>10	0.014 ± 0.008	0.012 ± 0.001	>10	>10	>10
Omi-32	0.010 ± 0.006	2.682 ± 0.553	0.035 ± 0.016	>10	0.354 ± 0.064	>10	>10	>10	>10
Omi-33	0.027 ± 0.011	0.068 ± 0.022	0.013 ± 0.004	>10	0.053 ± 0.006	>10	>10	>10	>10
Omi-34	0.007 ± 0.004	0.009 ± 0.003	>10	>10	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.001	>10	>10	>10
Omi-35	0.018 ± 0.004	0.094 ± 0.004	1.687 ± 0.441	>10	0.020 ± 0.000	>10	>10	>10	>10
Omi-36 (3-66)	0.022 ± 0.004	0.030 ± 0.014	0.024 ± 0.006	0.029 ± 0.001	>10	3.815 ± 0.064	>10	0.045 ± 0.005	>10
Omi-38	0.015 ± 0.004	0.005 ± 0.000	0.005 ± 0.001	>10	0.011 ± 0.005	>10	>10	>10	>10
Omi-39	0.014 ± 0.002	0.026 ± 0.011	0.035 ± 0.003	>10	0.027 ± 0.009	>10	>10	>10	>10
Omi-41	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Omi-42	0.013 ± 0.004	0.021 ± 0.011	0.013 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.011 ± 0.005	0.018 ± 0.002	0.010 ± 0.001	0.008 ± 0.001

【０４５６】

【表４６】

b

	ビクトリア	BA.2	BA.4/5	BA.2.75	BA.4.6	BA.2.75.2	BA.2.3.20	BJ.1	BA.4 + all
AZD1061	0.002 ± 0.001	0.008 ± 0.003	0.015 ± 0.004	0.021 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10
AZD8895	0.001 ± 0.000	1.333 ± 0.317	>10	0.008 ± 0.000	>10	>10	0.007 ± 0.001	0.114 ± 0.013	>10
AZD7442	0.001 ± 0.000	0.008 ± 0.001	0.065 ± 0.007	0.017 ± 0.003	>10	>10	0.026 ± 0.001	2.735 ± 0.577	>10
REGN10987	0.002 ± 0.001	0.616 ± 0.347	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
REGN10933	0.001 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10	8.624 ± 0.019	>10	>10
ADG20	0.003 ± 0.002	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV555	0.002 ± 0.000	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV16	0.014 ± 0.010	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Ly-CoV1404	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.018 ± 0.005	>10	>10
S309	0.079 ± 0.027	0.638 ± 0.154	0.689 ± 0.041	0.202 ± 0.017	1.029 ± 0.058	0.465 ± 0.135	0.977 ± 0.107	0.431 ± 0.010	0.584 ± 0.072

【０４５７】

配列表

選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列

【０４５８】

【表４７】

抗体番号	重鎖		軽鎖	
	アミノ酸配列	配列番号	アミノ酸配列	配列番号
2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQNFQGRVTITADESMSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGGGRYCSGGRCHSAYSAYWGQGTLVTVSS	2	AIQLTQSPGTLSLPPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLDPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVDIK	4
22	QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCSASGFTFSNYAMHWVRQAPGKGLEYVSAISSSGDITYYADSVKGRFTISRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKDVTRTYYVVFDYWGQGTLVTVSS	12	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQEPGKAPKLLIYAASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTTPYTFGQGTKVDIK	14
40	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWVSLIYSGGSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFHRSGYHDYWGQGTLVTVSS	22	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIFDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNLPAFGGGTKVDIK	24
44	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVVWYDGSKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDFAVGEEIADSWGQGTLVTVSS	32	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEGDYYCYSRDSSGDHWVFGAGTKLTVL	34

【０４５９】

【表４８】

45	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSTYAMHWVRQ APGKGLEWVAVLSYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKGGSYAYYYYMDVW GKGTTVTVSS	42	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCQASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYDASNLETGVPS RFSGGGSGTDFTFTITSLQPE DIATYYCQQYDNLPLTFGG GTKVDIK	44
54	VQLVQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSVSSGSYYWSWI RQPPGKGLEWIGYMYFSGS TNYNPSLKSRVTISLATSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGDYDFWSGPPGRVDVW GKGTTVTVSS	52	EIVMTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQHYGSSPVTFGQGT KVDIK	54
55	QVQLVQSGPEVKKPGTSVK VSCKASGFTFTSSAVQWVR QARGQRLEWIGWIVVGSGN TNYAQKFQERVTITRDMST STAYMEMSSLRSEDTAVYY CAAPACGTSCSDAFDIWGQG TMVTVSS	62	DIQMTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFGVYYCQQYGSSPWTFG QGTKVEIK	64
58	QVQLVESGGGLVQPGRSL RLSCAASGFTFDDYAMHW VRQPPGKGLEWVSGVSWN SGTIGYADSVKGRFIISRDN AKNSLYLQMNSLKAEDTA LYYCAREVGGTFGVLISRE GGLDYWGQGTLVTVSS	72	SYELTQPPSVSVAPGQTARIT CGGNTIGSKSVHWYQQRPGQ APVLVVYDDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSSSDRVVFGG GTKLTVL	74
61	QVQLQESGPGLVKPSETLSL ICTVSGGSVSSGNFYWSWIR QPPGKGLEWIGSIYYTGSPN YNPSLKSRVTISLDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCAR EIYYYDRSGSYNSDAFDIWG QGTMVTVSS	82	DIVMTQSPATLSVSPGERGT LSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTISSLQS EDFAVYYCQQYNNWPPLT FGGGTKVDIK	84

【０４６０】

【表４９】

75	QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFNNYPLHW VRQAPGKGPEWVAVISQD GGNKYYVDSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNNLRAEDT ALYYCARDVVVVVAARN HYYNGMDVWGQGTTVTV SS	92	DIQLTQSPSSVSASVGDRVT ITCRASQGISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAVSSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQAKSFPFTFG PGTKVEIK	94
88	QLQLQESGPGLVKPSQTLSL TCTVSGGSISSGSYNWTWIR QPAGKGLEWIGRIYNSGSTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQLS LKVRSVTAADTAVYYCAR HCSGGTCYPKYYYGMDVW GQGTTVTVSS	102	QSALTQPPSVSEAPRQRVTIS CSGSSSNIGNNAVNWYQQFP GKAPKLLIYYDDLLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGVQSE DEADYYCAAWDDSLNVVVF GGGTKLTVL	104
111	QVQLVESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSISSNSYFWGWIR QPPGTGLEWIGNIYYTGSTY YNPSFESRVTMSVDTSKNQ FSLRLSSVTAADTAVYYCAR HVRAYDYDAPFDIWGQGT MVTVSS	112	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTQFTLTISSLQPEDF ATYYCLQINSYPLTFGGGTK VEIK	114
132	QVQLQQWGAGLLKPSETL SLTCAVYGGSFSGYYWSW IRQPPGKGLEWIGEINHSGS TNYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVY YCARTDYYDSIDWGQGTL VTVSS	122	QSVLTQEPSLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGHYPYWFQQ KPGQVPRTLIYDTRNKHSWT PARFSGSLLGGKAALTLSGA QPEDEAEYYCLLSSSGARVF GGGTKLTVL	124
140	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSTYDIHWVR QATGKGLEWVSAIGTAGDT YYSGSVKGRFTISRENAKNS LYLQMNSLRAGDTAVYYC ARGSGTYFYYFDYWGQGT LVTVSS	132	DIVMTQSPSSLSASVGDRITI TCRASQSINNYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASRLQTGVPS RFSGSGSGTDSTLTINTLQPE DFATYYCQQSYSAPPWTFG QGTKVDIK	134

【０４６１】

【表５０】

148	QVQLVESGPGLVKPSETLS LTCTVSGGSISSSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSVYYSGS TYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLRLSSVTAADTAVYY CARLMTTEDYYSGMDVW GQGTTVTVSS	142	AIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISDYLAWFQQ KPGKAPKSLIYAASSLQSG VPSKFSGGGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYHSYPI TFGQGTRLEIK	144
150	QVQLVESGGGLIQPGGSLR LSCAASGVTVSSNYMSWV RQAPGKGLEWVSIIYSGGT TYYADSVKGRFTISRDSSM NTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDLMVYGIDVWGQG TTVTVSS	152	EIVMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGISSYLAWYQQK PGKAPKLLIYAASTLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQLDSYPPGYT FGQGTKVDIK	154
158	EVQLLESGGDLIQPGGSLRL SCAASGVTVSSNYMSWVR QAPGKGLEWVSIIYPGGSTF YADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMHSLRAEDTAVYYCA RDLGSGDMDVWGKGTTVT VSS	162	DIVMTQSPSFLSASVGDRV TITCRASQGISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIQAASTLQSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFATYYCQQLNSYRYT FGQGTKVEIK	164
159	EVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVALISYD GGNRYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNRLRAEDT AMYYCAKDRDDGWDWY YFMDVWGKGTTVTVSS	172	DIQLTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQSISGNYLAWYQH KPGQAPRLLIYGASTRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSSYTFG QGTKVEIK	174
165	QVQLVQSGPEVKKPGTSV KVSCKASGFTFTSSAVQW VRQARGQRLEWIGWIVVG SGNTNYAQKFQESVTITRD MSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAAPHCIGGSCHDAF DIWGQGTMVTVSS	182	DIVMTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVRSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASRRGT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSSP WTFGQGTKVEIK	184

【０４６２】

【表５１】

170	QVQLVESGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTSYWIVWV RQMPGKGLEWMGIIYPGD SDTKYSPSFQGQVSISADK PISTAYLQWSRLKASDTA MYYCARLGNWLVDYWG QGTLVTVSS	192	DIVMTQSPLSLSVTPGQPAS ISCKSSQSLLHSDGKTYLY WYLQKPGQPPQLLMYEVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVESEDVGVYYCMQS IQLPRGITFGQGTRLEIK	194
175	EVQLVESGGGLIQPGGSLR LSCAASGLTVSRNYMSWV RQAPGKGLEWVSLIYSGGS TYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDLRGEVWGQGTMV TVSS	202	AIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQDISNFLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVP SRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYCHQYDNLPRTFGQ GTKVDIK	204
177	EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSNYDMHW VRQATGKGLEWVSLIGTA GDTYYPDSVKGRFTISREN AKNSLYLQMNSLRAGDTA VYYCARGQHTQIGHYYYY YMDVWGKGTTVTVSS	212	AIRMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIFAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDSTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSNPPE GSFGQGTKVEIK	214
181	EVQLVETGGGLIQPGGSLRL SCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSVVYGGGTT YYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYC ATDNGYSYGFSFDYWGQG TLVIVSS	222	QSVLTQPASMSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNLVSWYQ QHPGKAPKLMIYEGSKRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCCSYAGSSN WVFGGGTKLTVL	224
182	QVQLVESGAEVEKPGASV KVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWIN PISGGTNYAQKFQGRVTM TRDTSISTAYMDLSRLRSD DTAVYYCARGTYYYDSSG YIPFDYWGQGTLVTVSS	232	QSVLTQPASVSGSPGQSITIS CTGTSSDVGSYNLVSWYQQ HPGKAPKLMIYEGSKRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCCSYAGSST LVFGGGTKLTVL	234

【０４６３】

【表５２】

183	QVQLVQSGSELKKPGASV KVSCKASGYTFSSYAMTW VRQAPGQGLEWMGWINT NTGNPTYAQGFTGRFVFSL DTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCARALGYCSSTSCYP AWAAFDIWGQGTMVTVSS	242	SYELTQPLSVSVALGQTASI TCGGNNIGSKNVHWYQQK PGQAPVLVIYRDSNRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISRAQ AGDEADYNCQVWDSSVVF GGGTKLTVL	244
222	EVQLVESGGGLIQPGGSLR LSCAASGLTVSSNYMSWV RQAPGKGLEWVSVIYSGGS TFYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLGAEDTAVY YCARGEGSPGNWFDPWGQ GTLVTVSS	252	DVVMTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVPSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASTRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHYDTSPRFG GGTKVDIK	254
253	QVQLVQSGPEVKKPGTSV KVSCKASGFTFTTSAVQW VRQARGQRLEWIGWIVVG SGNTNYAQKFQERVTITRD MSTTTAYMELSSLRSEDTA VYFCAAPHCNSTSCYDAFD IWGQGTMVTVSS	262	DIQMTQSPGTLSLSPGEGATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSGATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPYTFGQGT KVEIK	264
269	QVQLVESGGGLIQPGGSLRL SCAASGLTVNRNYMSWIRQ APGKGLEWVSVIYSGGSTF YADSVKGRFTISRDNSKNTL SLQMNSLRAEDTAIYYCAR DFYEGSFDIWGQGTMVTVS S	272	AIQLTQSPSFLSASIGDRVTI TCRASQGISSYLAWYQQKP GKAPKLLIYAASTLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPE DFASYYCQQLNSYPAPVFG PGTKVDIK	274
278	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYIFIRYGISWV RQAPGQGLEWMGWISAN NGYTNYAQKLQGRVTMTT DTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYCARDGGILTGYLDY FDHWGQGTLVTVSS	282	DIQMTQSPSSLSASVGDRLTI TCRASQSIASYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYHCQQSYSTLGITFGPGT KVDIK	284

【０４６４】

【表５３】

281	QVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFPFSIYWMSWV RQAPGKGLEWVANIKQDG SEKYYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLHMNSLRGEDTA VYYCASRYYDFRPEAWFD YWGQGTLVTVSS	292	DIVMTQTPLSSPVTLGQPAS ISCRSSQSLVHRDGNTYLS WLQQRPGQPPRLLIYKISNR FSGVPDRFSGSGAGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQA TQFPHGYTFGQGTKVEIK	294
282	QVQLQESGGGLVQPGGSLR LSCSASGFTVSSNYMTWVR QAPGKGLEWVSVIYSGGST FYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLEEAGGFDYWGQGTL VTVSS	302	EIVLTQSPGTLSLSPGEKVT LSCRASQSVSSTYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATG VPDRFRGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSLY TFGQGTKVDIK	304
285	QLQLQESGPGLVKPSETLS LTCTVSGDSVSNYYWSWI RQPAGKGLEWIGRIYTSGS TNYNPSLKSRVTMSVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDHRASRYSSGWY EWWNCFDPWGQGTLVTV SS	312	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTINSLQ PEDFATYYCQQSYSTPALT FGGGTKVDIK	314
316	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWIN PNSGGTNYTQKFQGRVTM TRDTSISTAYMELSRLRSD DTAVYSCARDMAFSMVR GSFDYWGQGTLVTVSS	322	QAVLTQPPSASGSPGQSVTI SCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTV SGLQAEDEADYYCSSYAGS NHWVFGGGTKLTVL	324
318	QVQLVQSGPEVKKPGTSV KVSCKASGFTLTSSAMQW VRQARGQRLEWIGWIVVG SGNTNYAQKFQERVTITRD MSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAAGRGYNSDFDYWG QGTLVTVSS	332	AIRMTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQSVSSSYLAWYQQR PGQAPRLLIYGTSSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGYSVYTFG QGTKVDIK	334

【０４６５】

【表５４】

334	QVQLVESEAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYYMHW VRQAPGQGLQWMGIINPS AGSTSYAQKFQGRVTMTT DTSTTTVYMELSSLRSEDT AVYYCARDSVLVPAANAF DIWGQGTMVTVSS	342	EIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQRRNWLFTFG PGTKVDIK	344
361	QVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKASGDTFTSYTLH WVRQAPGQRLEWMGWI NAGNGYTKYSQKFQGRV TITRDTSASTAYMELSSLR SEDTAVYYCAKCTMIVDY FDYWGQGTLVTVSS	352	AIRMTQSPSTLSASVGDRVT ITCRASQSISGWLAWYQQK PEKAPKLLIYDASNLESGVP SRFSGSGSGTEFTLTINSLQP DDFATYYCQQYNSYPWTF GQGTKVDIK	354
382	EVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYDINW VRQATGQGLEWMGWMN PHSDTTGYAQKFQGRVTM TRNTSITTAYMELSSLRSED TAVYYCAQGPIAVNYMD VWGKGTTVTVSS	362	QPVLTQPPSVSVAPGKTARI TCGGSNIGSKSVHWYQQKP GQAPVLIIYYDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAG DEADFYCQVWDSSTDHVV FGGGTKLTVL	364
384	EVQLVESGGGLVKPGESL RLSCAASGFTFSDYYMTW IRQAPGKGLEWVSYIRSSG HTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRVEDTA VYYCARGGVLRFLEWPLN AFDIWGQGTMVTVSS	372	DIQLTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGISNYLAWYQQK PGKVPKLLIYAASTLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQKYNNALGTF GQGTKVEIK	374
394	EVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWIS PNSGGTNYAQKFQGRVTM TRDTSITTAYMDLSRLRSDD TAVYYCARGYYYEALDAF DIWGQGTMVTVSS	382	QSVVTQPASVSGSPGQSITIS CTGTSSDVGGYNFVSWYQ QHPGKAPKLMIYEVSNRPS GVSNRFSGSKSGITASLTISG LQAEDEADYYCNSYTSNST RVFGGGTKLTVL	384

【０４６６】

【表５５】

398	QVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTVSSNYMTWVR QAPGKGLEWVSVIYSGGSTY YADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRADDTAVYYCA RDSTADYDFWSGYYVGAF HIWGQGTMVTVSS	392	QTVLTQPASVSGSPGQSITIS CTGTSSDVGGYNYVSWYQ QHPGKAPKLMIYEVTKRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTVS GLQAEDEADYYCSSYAGS NNWVFGGGTKLTVL	394

【０４６７】

選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域のヌクレオチド配列

【０４６８】

【表５６】

抗体番号	重鎖		軽鎖	
	ヌクレオチド配列	配列番号	ヌクレオチド配列	配列番号
2	gaggtgcagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctgggtcctcggtgaagg tctcctgcaaggcttctggaggcaccttcag caactatgctatcagctgggtgcgacaggc ccctggacaagggcttgagtggatgggag ggatcatccctatctttggtacagcaaactac gcacagaacttccagggcagagtcacgatt accgcggacgaatccatgagcacagccta catggagctgagcagcctgagatctgagg acacggccgtatattactgtgcgggaggtg ggaggtattgtagtggtggtaggtgccactc tgcctactctgcctactggggccagggaac cctggtcaccgtctcctcag	1	gccatccagttgacccagtctccaggcaccct gtctttgcctccaggggaaagagccaccctct cctgcagggccagtcagagtgttagcagcag ctacttagcctggtaccagcagaaacctggcc aggctcccaggctcctcatctatggtgcatcca gcagggccactggcatcccagacaggttcag tggcagtgggtctgggacagacttcactctca ccatcagcagactggaccctgaagattttgca gtgtattactgtcagcaatatggtagctcactca ctttcggcggagggaccaaagtggatatcaaa c	3
22	caggtgcagctggtggagtctgggggagg cttggtccaccctgggggtccctgagact ctcctgttcagcctctggattcaccttcagta actatgctatgcactgggtccgccaggctc cagggaagggactggaatatgtttcagcta ttagtagtagtggggatatcacatactacgc ggactccgtaaagggcagattcaccatctc cagagacaattccaagaactcactgtatctt caaatgaacagtctgagagctgaggacac ggctgtttattactgtgtgaaagatgtaacga ggacctactacgtagtctttgactactggggc cagggaaccctggtcaccgtctcctcag	11	gccatccagttgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtgggagacagagtcaccatcact tgccgggcaagtcagagcattagcagttattta aattggtatcagcaggaaccagggaaagccc ctaaactcctgatctatgctgcatccagtttgca aggtggggtcccatcaaggttcagtggcagtg gatctgggacagatttcactctcaccatcagca gtctgcaacctgaagattttgcaacttactactg tcaacagagttacactaccccgtacacttttgg ccaggggaccaaagtggatatcaaac	13

【０４６９】

【表５７】

40	caggtgcagctggtggagtctgggggagg cttggtccagcctgggggtccctgagact ctcctgtgcagtctctggattcaccgtcagta ggaactacatgagctgggtccgccaggct ccagggaaggggctggagtgggtctcact tatttatagcggtggtagcacattctacgca gactccgtgaagggcagattcaccatctcc agagacaattccaagaacacgctgtatcttc aaatgaacagcctgagagccgaggacac ggctgtgtattactgtgcgagagatctgtttc ataggagtggttatcacgactactggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctcag	21	gtcatctggatgacccagtctccatcctccctgt ctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt gccaggcgagtcaggacattaacaactatttaa attggtatcagcagaaaccagggaaagccccct aagctcctgatcttcgatgcctccaatttggaaa caggggtcccatcaaggttcagtggcagtgg atctgggacagattttactttcaccatcagcagc ctacagcctgaagatattgcaacatattactgtc aacagtatgataatctccctgccttcggcggag ggaccaaagtggatatcaaac	23
44	gaagtgcagctggtggagtctgggggagg cgtggtccagcctgggaggtccctgagact ctcctgtgcagcgtctggattcaccttcagta actatggcatgcactgggtccgccaggctc caggcaaggggctggagtgggtggcggtt gtatggtatgatggaagcaagaaatactatg cagactccgtgaagggccgattcaccatct ccagagacaattccaagaacaccctgtatct gcaaatgaacagcctgagagtcgaggaca cggctgtgtattactgcgcgagagattttgc ggtgggggaggagatcgctgactcctggg gccagggaaccctggtcaccgtctcctcag	31	tcctatgagctgactcagccaccctcggtgtca gtgtccccaggacaaacggccaggatcacctgc tctggagatgcattgccaaaaaaatatgcttattg gtaccagcagaagtcaggccaggcccctgta ctggtcatctatgaggacagcaaacgaccctc cgggatccctgagagattctctgggtccagctc agggacaatggccaccttgactatcagtgggg cccaggtggaggatgaaggtgactactactgt tactcaagagacagcagtggtgatcattgggt gttcggcgcagggaccaagctgaccgtccta g	33
45	caggtgcagctggtggagtctgggggag gcgtggtccagcctgggaggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc agtacctatgctatgcactgggtccgcca ggctccaggcaaggggctggagtgggt ggctgttctttcatatgatggaagcaataaa tactacgcagactccgtgaagggccgatt caccatctccagagacaattccaagaaca cgctgtatctgcaaatgaacagcctgaga gctgaggacacggctgtgtattactgtgc gaaaggggctcgtacgcgtactactact acatggacgtctggggcaaagggaccac ggtcaccgtctcctca	41	gacatccagttgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccaggcgagtcaggacattagcaactattta aattggtatcagcagaaaccagggaaagccccct aagctcctgatctacgatgcatccaatttggaa acaggggtcccatcaaggttcagtggaggtg gatctgggacagattttactttcaccatcaccag cctgcagcctgaagatattgcaacatattactgt caacagtatgataatctcccgctcactttcggcg gagggaccaaagtggatatcaaac	43

【０４７０】

【表５８】

54	gttcagctggtgcaggagtcgggcccagg actggtgaagccttcggagaccctgtccct cacctgcactgtctctggtggctccgtcagt agtggtagttactactggagctggatccgg cagcccccagggaagggactggagtgga ttgggtatatgtatttcagtgggagcaccaa ctataatccctccctcaagagtcgagtcacc atatcattagccacgtccaagaaccagttct ccctgaagctgagctctgtgaccgctgcgga cacggccgtctattactgtgcgagaggggat tacgatttttggagtggtccccccggtcggg tggacgtctggggcaaagggaccacggtc accgtctcctcag	51	gaaatagtgatgacgcagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcag ggccactggcatcccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagacttcactctcaccatc agcagactggagcctgaagattttgcagtgtat tactgtcagcactatggtagttcacccgtaactt ttggccaggggaccaaagtggatatcaaac	53
55	caggtgcagctggtgcagtctgggcctga ggtgaagaagcctgggacctcagtgaagg tctcctgcaaggcttctggattcacctttact agctctgctgtgcagtgggtgcgacagg ctcgtggacaacgccttgagtggatagga tggatcgtcgttggcagtggtaacacaaa ctacgcacagaagttccaggaaagagtca ccattaccagggacatgtccacaagcaca gcctacatggagatgagcagcctgagat ccgaggacacggccgtgtattactgtgcg gcaccggcctgtggtaccagctgctctga tgcctttgatatctggggccaagggacaat ggtcaccgtctcttcag	61	gacatccagatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagca gggccactggcatcccagacaggttcagtgg cagtgggtctgggacagacttcactctcaccat cagcagactggagcctgaagattttggagtgt attactgtcagcagtatggtagctcaccgtgga cgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaa ac	63
58	caggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtacagcctggcaggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggattcacctttgat gattatgccatgcactgggtccggcaacc tccagggaagggcctggagtgggtctca ggtgtcagttggaacagtggtaccatagg ctatgcggactctgtgaagggccgattcat catctccagagacaacgccaagaactcc ctgtatctgcaaatgaacagtctgaaagct gaggacacggccttgtattactgtgcaag agaagtgggggggactttggagtccttat	71	tcctatgagctgacacagccacccctcggtgtca gtggccccaggacagacggccagaattacctgt gggggaaacaccattggaagtaaaagtgtgc actggtaccagcagagaccaggccaggccc ctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccggc cctcagggatccctgagcgattctctggctcca actctgggaacacggccaccctgaccatcag cagggtcgaagccggggatgaggccgactat tactgtcaggtgtgggatagtagtagtgatcgg gtggtattcggcggagggaccaagctgaccg tcctag	73

【０４７１】

【表５９】

	ttcacgcgaggggggacttgattactggg gccagggaaccctggtcaccgtctcctca g			
61	caggtgcagctgcaggagtcgggccca ggactggtgaagccttcggagaccctgtc cctcatctgcactgtctctggtggctccgtc agcagtggtaatttctactggagctggatc cggcagcccccagggaagggactggag tggattggatctatctattacactgggagcc ccaactacaacccctccctcaagagtcga gtcaccatatccctagacacgtccaagaa ccagttctccctgaagctgagctctgtgac cgctgcggacacggccgtgtattactgtg cgagagagatctattattatgatagaagtg gttcttacaactctgatgcttttgatatctggg gccaagggacaatggtcaccgtctcttca g	81	gatatcgtgatgactcagtctccagccaccctg tctgtgtctccaggggaaagaggcaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcaactt agcctggtaccagcagaaaccgggccaggct cccaggctcctcatctatggtgcatccacgag ggccactggtatcccagccaggttcagtggca gtgggtctgggacagagttcactctcaccatca gcagcctgcagtctgaagattttgcagtttatta ctgccagcagtataataactggcctccgctcac tttcggcggagggaccaaagtggatatcaaac	83
75	caggtgcagctggtggagtctgggggag gcgtggttcagcctgggaggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc aataactatcctttgcactgggtccgccag gctccaggcaaggggccggagtgggtg gcagttatttcacaggatggaggcaataa atactacgtagactccgtgaagggccgatt caccatctccagagacaattccaagaaca ccctgtatctgcaaatgaacaacctgaga gctgaggacacggctctgtattactgtgc gagagatgttgtagtggtggtagctgcta ggaaccactactacaacggtatggacgtc tggggccaagggaccacggtcaccgtct cctca	91	gacatccagttgacccagtctccatcttccgtgt ctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt gtcgggcgagtcagggtattagcagctggtta gcctggtatcagcagaaaccagggaaagccc ctaagctcctgatctatgctgtatccagtttgca aagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtg gatctgggacagatttcactctcaccatcagca gcctgcagcctgaagattttgcaacttactattg tcaacaggctaagagtttccctttcactttcggc cctgggaccaaggtggagattaaac	93

【０４７２】

【表６０】

88	cagctgcagctgcaggagtcgggccca ggactggtgaagccttcacagaccctgtc cctcacctgcactgtctctggtggctccat cagtagtggtagttataattggacctggat ccggcagcccgccgggaagggactgga gtggattgggcgtatatataatagtgggag caccaactacaacccctccctcaagagtc gagtcaccatatcagtagacacgtccaaga accagttgtccctgaaggtgaggtctgtga ccgccgcagacacggccgtgtattactgtg cgagacattgcagtggtggtacctgctac ccgaagtactactacggtatggacgtctg gggccaagggaccacggtcaccgtctcc tca	101	caatctgccctgactcagccaccctcggtgtct gaagcccccaggcagagggtcaccatctcct gttctggaagcagctccaacatcggaaataat gctgtaaactggtaccagcagttcccaggaaa ggctcccaaactcctcatctattatgatgatctg ctgccctcaggggtctctgaccgattctctggc tccaagtctggcacctcagcctccctggccatc agtggggtccagtctgaggatgaggctgattat tactgtgcagcatgggatgacagcctgaatgt cgtggtattcggcggagggaccaagctgacc gtcctag	103
111	caggtgcagctggtggagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtcc ctcacctgcactgtctctggtggctccatc agcagtaatagttacttctggggctggatc cgccagcccccagggacggggctggag tggattgggaatatctattatactgggagca cctactacaacccgtcgttcgagagtcga gtcaccatgtccgtagacacgtcgaagaa ccagttctccctgaggctgagctctgtgac cgccgcagacacggctgtgtattactgtg cgagacatgtcagggcctacgactatgat gccccttttgatatctggggccaagggac aatggtcaccgtctcttcag	111	gtcatctggatgacccagtctccatcctccctgt ctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt gccgggcaagtcagggcattagaaatgatttta ggctggtatcagcagaaaccagggaaagcc cctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttg caaagtggggtcccatcaaggttcagcggca gtggatctgggacacaattcactctcacaatca gcagcctgcagcctgaagattttgcaacttatt actgtctacagattaatagttatccgctcactttc ggcggagggaccaaggtggaaatcaaac	113

【０４７３】

【表６１】

132	caggtacagctgcagcagtggggcgca ggactgttgaagccttcggagaccctgtc cctcacctgcgctgtctatggtgggtccttc agtggttactactggagctggatccgccag cccccagggaaggggctggagtggattg gggaaatcaatcatagtggaagcaccaa ctacaacccgtccctcaagagtcgagtca ccatatcagtagacacgtccaagaaccag ttctccctgaagctgagttctgtgaccgcc gcggacacggctgtgtattactgtgcgag aactgattactatgatagtatagactgggg ccagggaaccctggtcaccgtctcctcag	121	cagtctgtgctgactcaggagccctcactgact gtgtccccaggagggacagtcactctcacctg tggctccagcactggagctgtcaccagtggtc attatccctactggttccagcagaagcctggcc aagtccccaggacactgatttatgatacaagg aacaaacactcctggacccctgcccggttctc aggctccctccttgggggcaaagctgccctgac cctttcgggtgcgcagcctgaggatgaggctg aatattactgcttgctctcctctagtggtgctcgg gtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcc tag	123
140	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtacagcctgggggtccctgagac tctcctgtgcagcctctggattcaccttcagta cctacgacatccactgggtccgccaagcta caggaaaaggtctggagtgggtctcagctat tggtactgctggtgacacatactattcaggct ccgtgaagggccgattcaccatctccagag aaaatgccaagaactccttgtatcttcaaatg aacagcctgagagccggggacacggctg tgtattactgtgcaaggggtagtgggaccta cttctactactttgactactggggccagggaa ccctggtcaccgtctcctcag	131	gacatcgtgatgactcagtctccatcctccctgt ctgcatctgtaggagacagaatcaccatcactt gccgggcaagtcagagcattaacaactattta aattggtatcagcagaaaccagggaaagccc ctaagctcctgatctatgctgcatcccgtttgca aactggggtcccatcaaggttcagtggcagtg gatctgggacagattccactctcaccatcaaca ctctgcaacctgaagattttgcaacttactactg tcaacagagttacagtgcccctccgtggacgtt cggccaagggaccaaagtggatatcaaac	133
148	caggtgcagctggtggagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtccc tcacctgcactgtctctggtggctcgatcag cagttcttactactggggctggatccgccag cccccagggaaggggctggagtggattg ggagtgtctattatagtgggagcacctacta caacccgtccctcaagagtcgagtcaccat atccgtggacacgtccaagaaccagttctcc ctgaggctgagctctgtgaccgccgcaga cacggctgtgtattattgtgcgaggctgatg accacggaagactactactccggtatggac gtctggggccaagggaccacggtcaccgt ctcctca	141	gccatccagatgacccagtctccatcctcactg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgtcgggcgagtcagggcattagcgattattta gcctggtttcagcagaaaccagggaaagcccc taagtccctgatctatgctgcatccagtttgcaaa gtggggtcccatcaaagttcagcggcggtgga tctgggacagatttcactctcaccatcagcagc ctgcagcctgaagattttgcaacttattactgcc aacagtatcatagttacccgatcaccttcggcc aagggacacgactggagattaaac	143

【０４７４】

【表６２】

150	caggtgcagctggtggagtctggaggagg cttgatccagcctgggggtccctgagact ctcctgtgcagcctctggggtcaccgtcagt agcaactacatgagttgggtccgccaggct ccagggaaggggctggagtgggtctcaat tatttatagtggtggtaccacatactacgcag actccgtgaagggccgattcaccatctcca gagactcttccatgaacacgctgtatcttcaa atgaacagcctgagagccgaggacacgg ccgtgtattactgtgcgagagatctgatggt gtacggtatagacgtctggggccaaggga ccacggtcaccgtctcctca	151	gaaatagtgatgacgcagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggccagtcagggcattagcagttattta gcctggtatcagcaaaaaccagggaaagccc ctaagctcctgatctatgctgcatccactttgca aagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtg gatctgggacagatttcactctcaccatcagca gcctgcagcctgaagattttgcaacttattactg tcaacagcttgatagttaccccccgggtacac ttttggccaggggaccaaagtggatatcaaac	153
158	gaggtgcagctgttggagtctggaggag acttgatccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggggtcaccgtc agtagcaactacatgagctgggtccgccag gctccagggaaggggctggagtgggtct caattatttatcccggtgggagcacattcta cgcagactccgtgaagggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgt atcttcaaatgcacagcctgagagccgag gacacggccgtgtattactgtgcgagaga tcttggctcaggggacatggacgtctggg gcaaagggaccacggtcaccgtctcctca	161	gacatcgtgatgactcagtctccatccttcctgtct gcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgcc gggccagtcagggcattagcagttatttagcctg gtatcagcaaaaaccggggaaagccccctaagct cctgatccaagctgcatccactttgcaaagtggg gtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggg acagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcc tgaagattttgcaacttattactgtcaacagcttaata gttaccggtacacttttggccaggggaccaagg tggagatcaaac	163
159	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gcgtggtccagcctgggaggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc agtagctatggcatgcactgggtccgcca ggctccaggcaaggggctggagtgggtg gcacttatatcatatgatggaggtaatagat actatgcagactccgtgaagggccgattc accatctccagagacaattccaagaacac gctgtatctgcaaatgaacagactgagag ctgaagacacggctatgtattactgtgcga aagatcgtgatgatgggtgggattggtact acttcatggacgtctggggcaaagggacc acggtcaccgtctcctca	171	gacatccagttgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtattagcggcaact acttagcctggtaccagcataaacctggccag gctcccagactcctcatctatggtgcatccacc agggccactggcatcccagacaggttcagtg gcagtgggtctgggacagacttcactctcacc atcagcagactggagcctgaagattttgcagt gtattactgtcagcagtatggtagctcgtacact tttggccaggggaccaaggtggagatcaaac	173

【０４７５】

【表６３】

165	caggttcagctggtgcagtctgggcctga ggtgaagaagcctgggacctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggattcacctta ctagctctgctgtgcagtgggtgcgacag gctcgtggacagcgccttgagtggatagg atggatcgtcgttggcagtggtaacacaa actacgcacagaagttccaggaaagcgtc accattaccagggacatgtccacaagcac agcctacatggagctgagcagcctgagat ccgaggacacggccgtgtattactgtgcg gccccacattgtattggtggtagctgccatga tgcttttgatatctggggccaagggacaat ggtcaccgtctcttcag	181	gatatcgtgatgacccagtctccaggcaccct atctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagaagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccaggag gggcactggcatcccagacaggttcagtggca gtgggtctgggacagacttcactctcaccatca gcagactggagcctgaagattttgcagtgtatt actgtcagcagtatggtagctcaccctggacgt tcggccaagggaccaaggtggaaatcaaac	183
170	caggtgcagctggtggagtcaggagcag aggtgaaaaagcccggggagtctctgaa gatctcctgtaagggttctggatacagcttt accagctactggatcgtctgggtgcgcca gatgcccgggaaaggcctggagtggatg gggatcatctatcctggtgactctgatacc aaatacagtccgtccttccaaggccaggt cagcatctcagccgacaagcccatcagca ccgcctacctgcagtggagcaggctgaa ggcctcggacaccgccatgtattactgtg cgagactagggaattggctggtggactac tggggccagggaaccctggtcaccgtct cctcag	191	gatattgtgatgactcagtctcctctctctctgtc cgtcacccctggacagccggcctccatctcct gcaagtctagtcagagcctcctgcatagtgatg gaaagacctatttgtattggtacctgcagaagc caggccagcctccacagctcctgatgtatgaa gtttccaaccggttctctggagtgccagatagg ttcagtggcagcgggtcagggacagacttcac acttaaaatcagccgggtggagtctgaggatg ttggggtttattactgcatgcaaagtatacagctt cctcgcgggatcaccttcggccaagggacac gactggagattaaac	193
175	gaggtgcagctggtggagtctggaggag gcttgatccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctgggctcaccgtc agtcgcaattacatgagctgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcacttatttatagcggtggtagcacatac tacgcagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgc tgtatcttcaaatgaacagcctgagagccg aggacacggccgtgtattactgtgcgagag atctacgcggagaagtctggggccaaggg	201	gccatccagatgacccagtctccatcctccctgt ctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttg ccaggcgagtcaggacattagcaacttttaaatt ggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaag ctcctgatctacgatgcatccaatttggaaacag gggtcccatcaaggttcagtggaagtggatctg ggacagattttactttcaccatcagtagcctgcag cctgaagatattgcaacatattactgtcaccagta tgataatctccctcgaacgttcggccaagggac caaagtggatatcaaac	203

【０４７６】

【表６４】

	acaatggtcaccgtctcttcag			
177	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtacagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggattcaccttca gtaactacgacatgcactgggtccgccaa gctacaggaaaaggtctggagtgggtctca cttattggtactgctggtgacacatactatc cagactccgtgaagggccgattcaccatc tccagagaaaatgccaagaactccttgtat cttcaaatgaacagcctgagagccgggg acacggctgtgtattactgtgcaagaggg caacacactcaaatcggtcactactactac tactacatggacgtctggggcaaagggac cacggtcaccgtctcctca	211	gccatccggatgacccagtctccatcgtccct gtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca cttgccgggcaagtcagagcattagcagctatt taaattggtatcagcagaaaccagggaaagcc cctaagctcctgatctttgctgcatccagtttgc aaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagt ggatctgggacagattccactctaaccatcag cagtctgcaacctgaagattttgcaacttactac tgtcaacagagttacagtaaccctccggaggg cagttttggccaggggaccaaagtggagatta aac	213
181	gaagtgcagctggtggagactggaggag gcttgatccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctgggttcaccgtc agtagcaactacatgagctgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcagttgtttatggcggtggtaccacatac tacgcagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgc tgtatcttcaaatgaacagcctgagagccg aggacacggccgtatattactgtgcgact gacaatggatacagctatggtttttcatttg actactggggccagggaaccctggtcatc gtctcctcag	221	cagtctgtgctgactcagcctgcctccatgtctg ggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgca ctggaaccagcagtgatgttggggggttataac cttgtctcctggtaccaacagcacccaggcaa agcccccaaactcatgatttatgagggcagtaa gcggccctcaggggtttctaatcgcttctctgg ctccaagtctggcaacacggcctccctgacaa tctctgggctccaggctgaggacgaggctgat tattactgctgctcatatgcaggtagtagtaattg ggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtc ctag	223
182	caggtgcagctggtggagtctggggctg aggtggagaagcctggggcctcagtgaa ggtctcctgcaaggcttctggatacacctt caccggctactatatgcactgggtgcgac aggcccctggacaagggcttgagtggatg ggatggatcaaccctatcagtggtggcac aaactatgcacagaagtttcagggcagg gtcaccatgaccagggacacgtccatca gcacagcctacatggacctgagcaggct	231	cagtctgtgctgactcagcctgcctccgtatctg ggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcac tggaaccagcagtgatgttgggagttataacctt gtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagc ccccaaactcatgatttatgagggcagtaagcg gccctcaggggtttctaatcgcttctctggctcca agtctggcaacacggcctccctgacaatctctgg gctccaggctgaggacgaggctgattattactg ctgctcatatgcaggtagtagcactttggtattcg	233

【０４７７】

【表６５】

	gagatctgacgacacggccgtgtattact gtgcgagaggaacgtattactatgatagt agtggttacatcccatttgactactggggc cagggaaccctggtcaccgtctcctcag		gcggagggaccaagctgaccgtcctag	
183	caggttcagctggtgcagtctgggtctga gttgaagaagcctggggcctcagtgaag gtttcctgcaaggcttctggatacaccttca gtagctatgctatgacttgggtgcgacag gcccctggacaagggcttgagtggatgg gatggatcaacaccaacactgggaaccc aacgtatgcccagggcttcacaggacggt ttgtcttctccttggacacctctgtcagcac ggcatatctgcagatcagcagcctaaagg ctgaggacactgccgtgtattactgtgcga gagctctgggatattgtagtagtaccagct gctatcccgcttgggctgcttttgatatctg gggccaagggacaatggtcaccgtctctt cag	241	tcctatgagctgactcagccactctcagtgtca gtggccctgggacagacggccagtattacctg tgggggaaacaacattggaagtaaaaatgtgc actggtaccagcagaagccaggccaggccct gtgctggtcatctatagggatagcaaccggcc ctctgggatccctgagcgattctctggctccaa ctcggggaacacggccaccctgaccatcagc agagcccaagccggggatgaggctgactata actgtcaggtgtgggacagcagcgtggtattc ggcggagggaccaagctgaccgtcctag	243
222	gaggtgcagctggtggagtctggaggag gcttgatccagccgggggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctgggctcaccgtc agtagcaactacatgagttgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcagttatttatagtggtggtagcacgttct acgcagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgct gtatcttcaaatgaacagcctgggagccg aggacacggccgtgtattactgtgcgaga ggagaaggtagtcctggaaactggttcga ccccctggggccagggaaccctggtcacc gtctcctcag	251	gatgttgtgatgactcagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccacctctcc tgcagggccagtcagagtgttcccagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtgcatccacc agggccactggcatcccagacaggttcagtg gcagtgggtctgggacagacttcactctcacc atcagcagactggagcctgaggattttgcagt gtattactgtcagcactatgatacctcaccccgt ttcggcggagggaccaaagtggatatcaaac	253

【０４７８】

【表６６】

253	caggtccagctggtacagtctgggcctga ggtgaagaagcctgggacctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggattcaccttta ctacctctgctgtgcagtgggtgcgacag gctcgtggacaacgccttgagtggatagg atggatcgtcgttggcagtggtaacacaa actacgcacagaagttccaggaaagagt caccattaccagggacatgtccacaacca cagcctacatggagctgagcagcctgag atccgaggacacggccgtgtatttctgtgc ggcgcctcattgtaatagtaccagctgcta tgacgcttttgatatctggggccaaggga caatggtcaccgtctcttcag	261	gacatccagatgacccagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaggagccaccctctcctgc agggccagtcagagtgttagcagcagctacttag cctggtaccagcagaaacctggccaggctccca ggctcctcatctatggtgcatctagtggggccact ggcatcccagacagattcagtggcagtgggtct gggacagacttcactctcaccatcagcagactg gagcctgaagattttgcagtgtattactgtcagca gtatggtagctcaccttacacttttggccagggg accaaggtggaaatcaaac	263
269	caggtgcagctggtggagtctggaggagg cttgatccagcctgggggtccctgagactct cctgtgcagcctctgggctcaccgtcaatag gaactacatgagctggatccgccaggctcc agggaaggggctggagtgggtctcagttat ttatagcggtggtagtacattttacgcagact ccgtgaagggccgattcaccatctccagag acaattccaagaacacactgtctcttcaaat gaacagcctgagagccgaggacacggcc atttattactgtgcgagagacttctacgagg gttcttttgatatctggggccaagggacaatg gtcaccgtctcttcag	271	gccatccagttgacccagtctccttccttcctgtct gcatctataggagacagagtcaccatcacttgcc gggccagtcagggcattagcagttatttagcctg gtatcagcaaaaaccagggaaagcccctaagc tcctgatctatgctgcatccactttgcaaagtggg gtcccatcaaggttcagcggcagtggatctggg acagaattcactctcacaatcagcagcctgcagc ctgaagattttgcatcttattactgtcaacagctta atagttaccccgctccggttttcggccctgggac caaagtggatatcaaac	273
278	caggtacagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggttacatctttat cagatatggtattagctgggtgcgacagg ccctggacaagggcttgagtggatggg atggatcagcgctaacaatggttacacaa actatgcacagaagctccagggcagagt caccatgaccacagacacatccacgagc acagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtgc gagagatgggggtattttgactggttatctc gactactttgaccactggggccagggaac	281	gacatccagatgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagactcaccatcact tgccgggcaagtcagagcattgccagctattt aaattggtatcagcagaaaccagggaaagcc cctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgc aaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagt ggatctgggacagatttcactctcaccatcagc agtctgcaacctgaagattttgcaacttaccact gtcaacagagttacagtaccctcggaatcactt tcggccctgggaccaaagtggatatcaaac	283

【０４７９】

【表６７】

	cctggtcaccgtctcctcag			
281	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcccctttagtatctattggatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactatgtggactctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcacatgaacagcctgagaggcgaggacacggctgtgtattactgtgcgagccgatattacgattttgaccggaggcttggtttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcag	291	gatattgtgatgacccagactccactctcctcaccctgtcacccttggacagccggcctccatctcctgcaggtctagtcaaagcctcgtacacagggatggaaacacctacttgagctggcttcagcagaggccaggccagcctccaagactcctaatttataagatttctaaccggttctctggggtcccagacagattcagtggcagtggggcagggacagatttcacactgaaaatcagcagggtggaagctgaggatgtcggggtttattactgcatgcaagctacacaatttcctcatgggtacacttttggccaggggaccaaggtggagatcaaac	293
282	caggtgcagctgcaggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgttcagcctctggattcaccgtcagtagcaactacatgacctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagttatttatagcggtggtagcacattctacgcagactccgtgaagggcagattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatcttcaaatgaacagcctgagagccgaggacaccgctgtgtattactgtgcgagagatctggaagaggccgggggatttgactactgggccagggaaccctggtcaccgtctcctcag	301	gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccctgtctttgtctccaggggaaaaagtcaccctctcctgcagggccagtcagagtgttagcagcacctacttagcctggtaccagcagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcagggccactggcgtcccagacaggttccgtggcagtgggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgtattactgtcagcagtatggtagctcgctgtacactttggccaggggaccaaagtggatatcaaac	303

【０４８０】

【表６８】

285	cagctgcagctgcaggagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtcc ctcacctgcactgtctccggtgactccgtc agtaattactactggagctggatccggca gcccgccgggaagggactggagtggatt gggcgtatctataccagtgggagcaccaa ctacaaccctccctcaagagtcgagtcac catgtcagtagacacgtccaagaaccagtt ctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggccgtgtattactgtgcgagag atcaccgggcttcccggtatagcagtggc tggtacgaatggtggaactgcttcgaccc ctggggccagggaaccctggtcaccgtc tcctcag	311	gacatccagatgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggcaagtcagagcattagcagctattt aaattggtatcagcagaaaccagggaaagcc cctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgc aaagtggggtcccgtcaaggttcagtggcagt ggatctgggacagatttcactctcaccatcaac agtctgcaacctgaagattttgcaacttactact gtcaacagagttacagtacccccgcgctcact ttcggcggagggaccaaagtggatatcaaac	313
316	caggttcagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaagg tctcctgcaaggcttctggatacaccttcac cggctactatatgcactgggtgcgacagg cccctggacaagggcttgagtggatggg atggatcaaccctaacagtggtggcacaa actatacacagaagtttcagggcagggtc accatgaccagggacacgtccatcagca cagcctacatggagctgagcaggctgag atctgacgacacggccgtgtattcctgtgc gagagatatggcgtttagtatggttcggggtt cctttgactactggggccagggaaccctg gtcaccgtctcctcag	321	caggctgtgctgactcagcctccctccgcgtc cgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctg cactggaaccagcagtgacgttggtggttata actatgtctcctggtaccaacagcacccaggc aaagcccccaaactcatgatttatgaggtcagt aagcggccctcaggggtccctgatcgcttctc tggctccaagtctggcaacacggcctccctga ccgtctctgggctccaggctgaggatgaggct gattattactgcagctcatatgcaggcagcaac cattgggtgttcggcggagggaccaagctga ccgtcctag	323

【０４８１】

【表６９】

318	caggtgcagctggtgcagtctgggcctga ggtgaagaagcctgggacctcagtgaag gtctcctgcaaggcgtctggattcaccctt actagctctgctatgcagtgggtgcgaca ggctcgtggacaacgccttgagtggatag gatggatcgtcgttggcagtggcaacaca aactacgcacagaagttccaggaaagagt caccattaccagggacatgtccacaagca cagcctacatggagctgagcagcctgag atccgaggacacggccgtgtattattgtgc ggccggccgtggctacaattcggactttg actactggggccagggaaccctggtcac cgtctcctcag	331	gccatccggatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcagcta cttagcctggtaccagcagagacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtacatccagc agggccactggcatcccagacaggttcagtg gcagtgggtctgggacagacttcactctcacc atcagcagactggagcctgaagattttgcagt gtattactgtcagcagtatggttactcagtgtac acttttggccaggggaccaaagtggatatcaa ac	333
334	caggtgcagctggtggagtctgaggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtttcctgcaaggcatctggatacaccttca ccagctactatatgcactgggtgcgacag gcccctggacaagggcttcagtggatgg gaataatcaaccctagtgctggtagcaca agctacgcacagaagttccagggcagag tcaccatgaccacggacacgtccacgacca cagtctacatggagctgagcagcctgaga tctgaggacacggccgtgtattactgtgcg agagattctgtactagtaccagctgctaatg cttttgatatctggggccaagggacaatggt caccgtctcttcag	341	gaaatagtgatgacgcagtctccagccaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagtagctactta gcctggtaccaacagaaacctggccaggctc ccaggctcctcatctatgatgcatccaacagg gccactggcatcccagccaggttcagtggca gtgggtctgggacagacttcactctcaccatca gcagcctagagcctgaagattttgcagtttatta ctgtcagcagcgtcgcaactggctattcactttc ggccctgggaccaaagtggatatcaaac	343
361	caggtgcagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtttcctgcaaggcttctggagacaccttc actagctatactctgcattgggtgcgccag gcccccggacaaaggcttgagtggatgg gatggatcaacgctggcaatggttacaca aaatattcacagaagttccagggcagagtc accattaccagggacacatccgcgagcac agcctacatggagctgagcagcctgagat ctgaagacacggctgtgtattactgtgcga aatgtactatgatagtagactactttgactact	351	gccatccggatgacccagtctccttccaccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggccagtcagagtattagtggctggtt ggcctggtatcagcagaaaccagagaaagcc cctaagctcctgatctatgatgcctccaatttgga aagtggggtcccatcaaggttcagcggcagt ggatctgggacagaattcactctcaccatcaac agcctgcagcctgatgattttgcaacttattact gccaacagtataatagttacccgtggacgttcg gccaagggaccaaagtggatatcaaac	353

【０４８２】

【表７０】

	ggggccagggaaccctggtcaccgtctc ctcag			
382	gaggtgcagctggtgcagtctggggctg aggtgaagaagcctggggcctcagtgaa ggtctcctgcaaggcttctgggtacacctt caccagttatgatatcaactgggtgcgaca ggccactggacaagggcttgagtggatg ggatggatgaaccctcacagtgataccac aggctatgcacagaagttccagggcaga gtcaccatgaccaggaacacctccataac cacagcctacatggagctgagcagcctg agatctgaggacacggccgtgtattactgt gctcagggacccatagcagtgaactacat ggacgtctggggcaaagggaccacggtc accgtctcctca	361	cagcctgtgctgactcagccaccctcagtgtc agtggccccaggaaagacggccaggattac ctgtgggggaagcaacattggaagtaaaagtg tgcactggtaccagcagaagccaggccaggcc cctgtgctgatcatctattatgatagcgaccggc cctcagggatccctgagcgattctctggctcc aactctgggaacacggccaccctgaccatca gcagggtcgaagccggggatgaggccgact tttactgtcaggtgtgggatagtagtactgatca tgtggtattcggcgggggggaccaagctgacc gtcctag	363
384	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtcaagcctggagagtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggattcaccttca gtgactactacatgacctggatccgccag gctccagggaaggggctggagtgggttt catacattaggagtagtggtcatactatata ctacgcagactctgtgaagggccgattca ccatctccagggacaacgccaagaactc actgtatctacaaatgaacagcctgagagtc gaggacacggccgtgtattactgtgcgag aggaggggttttacgatttttggagtggcc tctcaatgcttttgatatctggggccaagg gacaatggtcaccgtctcttcag	371	gacatccagttgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggcgagtcagggcattagcaattattta gcctggtatcagcagaaaccagggaaagttcc taagctcctgatctatgctgcatccactttgcaat caggggtcccatctcggttcagtggcagtgga tctgggacagatttcactctcaccatcagcagc ctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtc aaaagtataacaatgccctcgggacgttcggc caagggaccaaggtggagatcaaac	373

【０４８３】

【表７１】

394	gaggtgcagctggtgcagtctggggctg aggtgaagaagcctggggcctcagtgaa ggtctcctgcaaggcttctggatacacctt caccggctactatatgcactgggtgcgac aggcccctggacaagggcttgagtggat gggatggatcagccctaacagtggtggc acaaactatgcacagaagtttcagggcag ggtcaccatgaccagggacacgtccatca ccacagcctacatggacctgagcaggct gagatctgacgacacggccgtgtattactgt gcgagaggttattactatgaagccctcgatg cttttgatatctggggccaagggacaatgg tcaccgtctcttcag	381	cagtctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtct gggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgc actggaaccagcagtgacgttggtggttataa ctttgtctcctggtaccaacagcacccaggcaa agccccaaactcatgatttatgaggtcagtaa tcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggc tccaagtctggcatcacggcctccctgaccatc tctgggctccaggctgaggacgaggctgatta ttactgcaactcatatacaagcaacagtactcg ggtattcggcggagggaccaagctgaccgtc ctag	383
398	caggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggattcaccgtca gtagcaactacatgacctgggtccgccagg ctccagggaaggggctggagtgggtctca gttatttatagcggtggtagcacatactacg cagactccgtgaagggcagattcaccatc tccagagacaattccaagaacacgctatat cttcaaatgaacagcctgagagccgacg acacggctgtatattactgtgcgagagact ctacagccgattacgatttttggagtggtta ttatgtaggtgcttttcatatctggggccaa gggacaatggtcaccgtctcttcag	391	cagactgtgctgactcagcctgcctccgtgtct gggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgc actggaaccagcagtgacgttggtggttacaa ctatgtctcctggtaccaacagcacccaggca aagccccaaactcatgatttatgaggtcacta agcggccctcaggggtccctgatcgcttctct ggctccaagtctggcaacacggcctccctgac cgtctctgggctccaggctgaggatgaggctg attattactgcagctcatatgcaggcagcaaca attgggtgttcggcggagggaccaagctgac cgtcctag	393

【０４８４】

ＣＤＲのアミノ酸配列

【０４８５】

【表７２】

Ab番号	重鎖CDR					
	CDR1-IMGT	配列番号	CDR2-IMGT	配列番号	CDR3-IMGT	配列番号
2	GGTFSNYA	5	IIPIFGTA	6	AGGGRYCSGGRCHSAYSAY	7
22	GFTFSNYA	15	ISSSGDIT	16	VKDVTRTYYVVFDY	17
40	GFTVSRNY	25	IYSGGST	26	ARDLFHRSGYHDY	27
44	GFTFSNYG	35	VWYDGSKK	36	ARDFAVGEEIADS	37
45	GFTFSTYA	45	LSYDGSNK	46	AKGGSYAYYYYMDV	47
54	GGSVSSGSYY	55	MYFSGST	56	ARGDYDFWSGPPGRVDV	57
55	GFTFTSSA	65	IVVGSGNT	66	AAPACGTSCSDAFDI	67
58	GFTFDDYA	75	VSWNSGTI	76	AREVGGTFGVLISREGGLDY	77
61	GGSVSSGNFY	85	IYYTGSP	86	AREIYYYDRSGSYNSDAFDI	87
75	GFTFNNYP	95	ISQDGGNK	96	ARDVVVVVAARNHYYNGMDV	97
88	GGSISSGSYN	105	IYNSGST	106	ARHCSGGTCYPKYYYGMDV	107
111	GGSISSNSYF	115	IYYTGST	116	ARHVRAYDYDAPFDI	117
132	GGSFSGYY	125	INHSGST	126	ARTDYYDSID	127
140	GFTFSTYD	135	IGTAGDT	136	ARGSGTYFYYFDY	137
148	GGSISSSYY	145	VYYSGST	146	ARLMTTEDYYSGMDV	147
150	GVTVSSNY	155	IYSGGTT	156	ARDLMVYGIDV	157
158	GVTVSSNY	165	IYPGGST	166	ARDLGSGDMDV	167

【０４８６】

【表７３】

159	GFTFSSYG	175	ISYDGGNR	176	AKDRDDGWDWYYFMDV	177
165	GFTFTSSA	185	IVVGSGNT	186	AAPHCIGGSCHDAFDI	187
170	GYSFTSYW	195	IYPGDSDT	196	ARLGNWLVDY	197
175	GLTVSRNY	205	IYSGGST	206	ARDLRGEV	207
177	GFTFSNYD	215	IGTAGDT	216	ARGQHTQIGHYYYYYMDV	217
181	GFTVSSNY	225	VYGGGTT	226	ATDNGYSYGFSFDY	227
182	GYTFTGYY	235	INPISGGT	236	ARGTYYYDSSGYIPFDY	237
183	GYTFSSYA	245	INTNTGNP	246	ARALGYCSSTSCYPAWAAFDI	247
222	GLTVSSNY	255	IYSGGST	256	ARGEGSPGNWFDP	257
253	GFTFTTSA	265	IVVGSGNT	266	AAPHCNSTSCYDAFDI	267
269	GLTVNRNY	275	IYSGGST	276	ARDFYEGSFDI	277
278	GYIFIRYG	285	ISANNGYT	286	ARDGGILTGYLDYFDH	287
281	GFPFSIYW	295	IKQDGSEK	296	ASRYYDFRPEAWFDY	297
282	GFTVSSNY	305	IYSGGST	306	ARDLEEAGGFDY	307
285	GDSVSNYY	315	IYTSGST	316	ARDHRASRYSSGWYEWWNCFDP	317
316	GYTFTGYY	325	INPNSGGT	326	ARDMAFSMVRGSFDY	327
318	GFTLTSSA	335	IVVGSGNT	336	AAGRGYNSDFDY	337
334	GYTFTSYY	345	INPSAGST	346	ARDSVLVPAANAFDI	347
361	GDTFTSYT	355	INAGNGYT	356	AKCTMIVDYFDY	357
382	GYTFTSYD	365	MNPHSDTT	366	AQGPIAVNYMDV	367
384	GFTFSDYY	375	IRSSGHTI	376	ARGGVLRFLEWPLNAFDI	377
394	GYTFTGYY	385	ISPNSGGT	386	ARGYYYEALDAF	387

【０４８７】
【表７４】

					DI	
398	GFTVSSNY	395	IYSGGST	396	ARDSTADYDFWSGYYVGAFHI	397

【０４８８】
【表７５】

Ab番号	軽鎖CDR					
	CDR1-IMGT	配列番号	CDR2-IMGT	配列番号	CDR3-IMGT	配列番号
2	QSVSSSY	8	GAS	9	QQYGSSLT	10
22	QSISSY	18	AAS	19	QQSYTTPYT	20
40	QDINNY	28	DAS	29	QQYDNLPA	30
44	ALPKKY	38	EDS	39	YSRDSSGDHWV	40
45	QDISNY	48	DAS	49	QQYDNLPLT	50
54	QSVSSSY	58	GAS	59	QHYGSSPVT	60
55	QSVSSSY	68	GAS	69	QQYGSSPWT	70
58	TIGSKS	78	DDS	79	QVWDSSSDRVV	80
61	QSVSSN	88	GAS	89	QQYNNWPPLT	90
75	QGISSW	98	AVS	99	QQAKSFPFT	100
88	SSNIGNNA	108	YDD	109	AAWDDSLNVVV	110
111	QGIRND	118	AAS	119	LQINSYPLT	120
132	TGAVTSGHY	128	DTR	129	LLSSSGARV	130
140	QSINNY	138	AAS	139	QQSYSAPPWT	140
148	QGISDY	148	AAS	149	QQYHSYPIT	150
150	QGISSY	158	AAS	159	QQLDSYPPGYT	160
158	QGISSY	168	AAS	169	QQLNSYRYT	170
159	QSISGNY	178	GAS	179	QQYGSSYT	180
165	QSVRSSY	188	GAS	189	QQYGSSPWT	190
170	QSLLHSDGKTY	198	EVS	199	MQSIQLPRGIT	200
175	QDISNF	208	DAS	209	HQYDNLPRT	210
177	QSISSY	218	AAS	219	QQSYSNPPEGS	220
181	SSDVGGYNL	228	EGS	229	CSYAGSSNWV	230
182	SSDVGSYNL	238	EGS	239	CSYAGSSTLV	240
183	NIGSKN	248	RDS	249	QVWDSSVV	250
222	QSVPSSY	258	GAS	259	QHYDTSPR	260

【０４８９】

【表７６】

253	QSVSSSY	268	GAS	269	QQYGSSPYT	270
269	QGISSY	278	AAS	279	QQLNSYPAPV	280
278	QSIASY	288	AAS	289	QQSYSTLGIT	290
281	QSLVHRDGNTY	298	KIS	299	MQATQFPHGYT	300
282	QSVSSTY	308	GAS	309	QQYGSSLYT	310
285	QSISSY	318	AAS	319	QQSYSTPALT	320
316	SSDVGGYNY	328	EVS	329	SSYAGSNHWV	330
318	QSVSSSY	338	GTS	339	QQYGYSVYT	340
334	QSVSSY	348	DAS	349	QQRRNWLFT	350
361	QSISGW	358	DAS	359	QQYNSYPWT	360
382	NIGSKS	368	YDS	369	QVWDSSTDHVV	370
384	QGISNY	378	AAS	379	QKYNNALGT	380
394	SSDVGGYNF	388	EVS	389	NSYTSNSTRV	390
398	SSDVGGYNY	398	EVT	399	SSYAGSNNWV	400

【０４９０】

選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列

【０４９１】

【表７７】

抗体番号	重鎖		軽鎖	
	アミノ酸配列	配列番号	アミノ酸配列	配列番号
ベータ6	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSESAYYNPSLKSRVTMSIDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARVTEPRWTSCYFDYWGQGTLVTVSS	402	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRTSQSVTSYLAWYQQRPGQAPRLLIYDASDRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISNLEPEDFAVYYCQLRSNWPPITFGQGTRLETK	404
ベータ10	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVFFCARERSAPLAGNWFDPWGQGTLVTV	412	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNTYPSITFGQGTRLEIK	414

【０４９２】

【表７８】

	SS			
ベータ20	EVQLVESGGGVVQPGRPLRL SCAASGFPFSNYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWYDGS NKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNNLRAEDTAIY YCAKDGYTAHYYYYYMDV WGKGTTVTVSS	422	AIQLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPGRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPGITFGGGTKV DIK	424
ベータ22	EVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSNYGIHWV RQAPGKGLEWVAVISYDG SHKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCAKDSSAAIPYYYYG MDVWGQGTTVTVSS	432	AIQMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSILYNSNNKTYLAW YQQKPGQPPKLLIFWASTRES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYSIPLIFG PGTKVDIK	434
ベータ23	QLQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSISSSSYYWGWIR QPPGKGLEWIGNVYYSGGT YCNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLNLSSVTAADTAVYYCA RIWFGEPAGGYFDYWGQG TLVTVSS	442	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCS GHKLGDKNACWYQQKPGQSP VLVIYEYNKRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAMDEADYYC QAWDTGTHVFGTGTKVTVL	444
ベータ24	QVQLVQSGPGLVKPSQTLS LTCSVSDGSISSSDYYWSW IRQPPGKGLEWIGYIYYTG STYYNPSLKSRVSISVDRS KNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARLVVPSPKGSWFDPW GQGTLVTVSS	452	SYELTQPASVSGSPGQSITISCT GTSIDVGNYNLASWYQQHPGK APKLIIYEGSRRPSGVSNRFSGA KSGNTASLTISGLQAEDEADYY CCSYVGSSTYVFGSGTKVTVL	454
ベータ25	QVQLVQSGPEVKKPGTSVK VSCKASGFTFTSSAMQWVR QARGQRLEWIGWIVVGSGN TNYAQKFQERVTITRDMST STAYMELSSLRSEDTAVYY CAAVYCSGGSCNDAFDIWG QGTMVTVSS	462	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPFTFGGGTKVEI K	464

【０４９３】

【表７９】

ベータ26	QVQLQQSGPGLVKPSETLSL TCTVSGASISNYYWSWIRQP PGKGLEWVGYIYYTGSTNH NPSLKSRVTISLDTSKNQFS LRLSSVTAADTAVYYCARA YCSGGSCFDTFDIWGQGTM VTVSS	472	SYELTQPPSVSVAPGQTARIT CGGNNIGSKSVHWFQQKPGQ APVLVVYDDSDRPSGIPERFS GSNSGNTASLTISRVEAGDEA DYYCQVWDSASDSGVFGTGT KLTVP	474
ベータ27	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGLTVRSNYMNWV RQAPGKGLEWVSLIYSGGS TFYADSVKGRFTISRHDSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLVVYGMDVWGQGTT VTVSS	482	DIQMTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSSLAWYQQKHGQ APRLLIYGTSSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISGLEPEDFAVYY CQQYGSSPLFGGGTKVEIK	484
ベータ29	EVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSNYGMHRV RQAPGKGLEWVALISYEES NRYYGDSVRGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRPEDTAV YYCAKDQGPATVMVTAIR GAMDVWGQGTTVTVSS	492	DIQLTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQYFGSPSITFG QGTRLEIK	494
ベータ30	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTDYYMH WVRQAPGQGLEWMGWIN SKDGGANYAQKFQGRVTL TRDTSIDTAYIELSRLRSDD TAVYYCARSASTVTEPPTN WFDPWGQGTLVTVSS	502	DVVMTQSPSSLSASVGDRVT VTCRASQGIRNDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCLQHNSYLRFTFGPGTK VDIK	504
ベータ32	EVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTGYYMHWV RQAPGQGLEWMGWINPNS GGTNYAQKFQGRVTMTRD TSITTGYMELSSLRSDDTAL YYCARVGAHDYYDSSDNW FDPWGQGTLVTVFS	512	DIQMTQSPSSVSASVGDRLTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQANSFPWTFGQGTKVEIK	514

【０４９４】

【表８０】

ベータ33	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYPLTGYYIHW VRQAPGQGLEWMGWLNP NSGGTKYAQKFQGRVTMT RDTSISTGYMELSRLRSDD TAVYYCARDGGGIDDYVQ EDGMDVWGQGPMVTVSS	522	QSALTQPPSVSVSPGQTARIT CSGDALSKQHAYWYQQKPG QAPVLVIYKDSERPSGIPERFS GSSSGTIVTLTISGVQAEDEA DYYCQSADNSGSRYVFGTGT KVTVL	524
ベータ34	EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYSMNWV RQAPGKGLEWVSYISGINSA IYYADSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRVEDTAVY YCARDKYLGIKDMWGQG TMVTVSS	532	DIQMTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSTYLAWYQQKPGQ APRLVIYDASNRATGIPARFSG GGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQRLNWPLTFGGGTKVDIK	534
ベータ38	EVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTNYWIGWV RQMPGKGLEWMGIIYPGD SGTRYSPSFQGQVTISADK SIRTAYLQWSSLKASDSAM YYCARSRVGATGGYYDYY MDVWGQGTTVTVSS	542	QSVLTQPPSASGTPGQRVTIS CSGSSSNLGGNTVNWYQQLP GTAPKLLIYSNNQRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAISGLQSEDE ADYYCAAWDDSLNGPVFGT GTKVTVL	544
ベータ40	QVQLVESGPGQVKPSETLS LTCTVSGGSISSSSYYWGW IRQPPGKGLEWIGSIYYSGS AYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLNSVTAADTAVF YCARHAAPSPGDNWFDPW GQGTLVTVSS	552	QSVLTQPPSVSVSPGQTARIT CSGDALSTQNGNWYQQKPG QAPVMVICKDSERPSGIPERFS GSRSGTTVTLTISGVQAEDEA DYHCQSADNRAHVVFGGGT KLTVL	554
ベータ43	EVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWYDGS NNFYADSVKGRFTISRDNF KNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARSYCSGGFCFGYYYG LDVWGQGTTVTVSS	562	SYELTQPPSVSVAPGKTATIT CGGNNIGTKSVHWYQQKPG QAPVLVIYYNSDRPSGIPERFS GSNSGNTVTLTISRVEAGDEA DYYCQVWDSGSDHYVFGTG TKVTVV	564

【０４９５】

【表８１】

ベータ44	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYGISWV RQAPGQGLEWMGWISPYN GNTHYAQKLQGRVTMTTD TSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCARDGELLGWFDPW GQGTLVTVSS	572	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGSYNLVSWYQQHPGK APKLMIYAGSKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCCSYAGSSTWVFGGGTKLTV L	574
ベータ45	PGQLVESGGSLVQPGGALR LSCEASGFTFSDYAMSWV RQAPGKGLEWVSVINSSGG ITNYADSVKGRFTISRNNS KNTLYLQMNSLRGDDTAI YYCAKGPPRINTFYRHYYG MDVWGQGITVTVSS	582	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTIT CQASQDIRNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLETGVPSRFS GSGSGTDFTFTIGSLQPEDIAT YYCQQYDNLRATFGGGTKVE IK	584
ベータ47	QVQLVESGPEMKKPGTSV KVSCKASGFTFITSAVQWV RQARGQRLEWMGWIAVG SGNTNYAQKFQDRVTINR DMSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAAPHCNRTSCHDG FDIWGQGTMVTVSS	592	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSRNYLAWYQQKP GQVPRLLIYGASSRATGIPDR FRGSGSGTDFTLTINRLESEDF AVYYCQQYGSSLFTFGPGTK VDIK	594
ベータ48	EVQLVESGGGLVKPGESL RLSCAASGFTFSSYAMNW VRQAPGKGLEWVSSISTGS YFIYYSDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAADTA IYYCARGKEDTSAAFDIW GQGTMVTVSS	602	AIQMTQSLPPATLAPGERATL SCRASQSVSNNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDF AVYYCQQYNNWPPWTFGQG TKVDIK	604
ベータ49	EVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGGTFSSSVISWV RQAPGQGLEWMGGIIPLFG SANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMEMTSLRSEDTAV YYCAKVSQWALILFWGQG TLVTVSS	612	AIRMTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGTSPSWTFGQGTKV EIK	614

【０４９６】

【表８２】

ベータ50	EVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASRGTFNTYVFTW VRQAPGQGLEWMGGIIPFF GTADYAQKFQGRVTITAD DSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCSRLSQWDLLPMWG QGTLVTVSS	622	DIVMTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSFTSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGTGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYGTSPRMYTFGQGT KVDIK	624
ベータ51	QLQLVESGAEVKKPGASVK VSCKVSGYTLTELSMHWVR QAPGKGLEWMGGFDPEDG ETIYAQKFQGRVTMTEDTSI DTVYMELSSLRSEDTAVYY CAIDRKHWLVGLDYWGQG TLVTVSS	632	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQGIRNYLAWFQQKPG KAPKSLIYAASSLQSGVPSKF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYNSYPLTFGQGTRL EIK	634
ベータ53	QVQLVQSGAEVKKPGESL RISCKGSGHNSPSYWISWV RQMPGKGLEWMGRIDPSD SYTNYSPSFQGHVTISADK SISTAYLQWSSLQASDTAI YYCARHVVALTHLYPDY WGQGTLVTVSS	642	DIQMTQSPATLSVSPGERATL SCRASQSVSSTLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFS GSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYNNWSTWTFGQGTK VDIK	644
ベータ54	QVQLQESGPGLVKPSETLS LTCTVFGGSITSSNHYWV WIRQPPGKGLEWIGSMYYS GSTAYNPSLTNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARQIGPKRPSQVADW FDPWGQGTLVTVSS	652	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT CRASQGISSYLAWYQQKPGK APKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFAT YYCQQLNSYPLTFGGGTKVEI K	654
ベータ55	QVQLQESGPGLVKPSETLS LTCTVSGDSISSSRYYWGW IRQPPGKGLEWIGTFYYSGI TYYNPSLKSRVTIFVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYY CARPRPPDYYDNSGALLFD IWGQGTMVTVSS	662	AIRMTQSPSTLSASVGDRVTIA CRASQSISAWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTINSLQPDDFATYYC QQYISSSPWTFGQGTKVEIK	664
ベータ56	QLQLQESGPGLVRPSQTLSL SCTVSGGSISSATHYWSWIR	672	QSALTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVSGYNYVSWYQQHPD	674

【０４９７】

【表８３】

	QHPGRGLEWIGYIYYTGGT FYNPSLKSRLTISVDTSKNQ FSLKLSAVTAADTAVYYCA RVIAARPGSTYFDFWGRGTL VTVSS		KAPKLLIYDVTNRPTGVSNRFS ASKSGNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSDTNSIPRYVVFGGGTKL TVL	

【０４９８】

選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域のヌクレオチド配列

【０４９９】

【表８４】

抗体番号	重鎖		軽鎖	
	ヌクレオチド配列	配列番号	ヌクレオチド配列	配列番号
ベータ6	gaggtgcagctggtggagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtccc tcacctgcactgtctctggtgggtccatcag cagtagtagtcactactggggctggatccg ccagcccccagggaaggggctggagtgg attgggagtatttattatagtgagagtgcctact acaacccgtccctcaagagtcgagtcacca tgtcaatagacacgtccaagaaccagttctc cctgaagctgaactctgtgaccgccgcgga cacggccgtgtattactgtgcgagagtcact gagcctcggtggacttcttgttactttgactac tggggccagggaaccctggtcaccgtctc ctcag	401	gaaatagtgatgacgcagtctccagccaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcc tgcaggaccagtcagagtgttaccagctactta gcctggtaccaacagagacctggccaggctc ccaggctcctcatctatgatgcatccgacaggg ccactggcatcccagccaggttcagtggcagtg ggtctgggacagacttcactctcaccatcagca acctagagcctgaagattttgcagtttattactgtc agctgcgtagcaactggcctccgatcaccttc ggccaagggacacgactggagactaaac	403
ベータ10	gaagtgcagctggtggagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtccc tcacctgcactgtctctgggggctccatcag cagtagtagttactactggggctggatccg ccagcccccagggaaggggctggagtgg attgggagtatctattatagtgggagcacct actacaacccgtccctcaagagtcgagtca ccatatcagtagacacgtccaagaaccagt tctccctgaagctgagctctgtgaccgccg cggacacggccgtgtttttctgtgcgagag agaggagcgctcctctcgcgggcaactgg	411	gacatccagatgacccagtctccatccttcctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggccagtcagggcattagcagttattta gcctggtatcagcaaaaaccagggaaagccc ctaagctcctgatctatgctgcatccactttgca aagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtg gatctgggacagaattcactctcacaatcagca gcctgcagcctgaagattttgcaacttattactg tcaacagcttaatacttacccttcgatcaccttc ggccaagggacacgactggagattaaac	413

【０５００】
【表８５】

	ttcgacccctggggccagggaaccctggt caccgtctcttcag			
ベータ20	gaagtgcagctggtggagtctgggggagg cgtggtccagcctgggaggcccctgagac tctcctgtgcagcctctggattcccttcagt aactatggcatgcactgggtccgccaggct ccaggcaaggggctggaatgggtggcag ttatatggtatgatggaagtaataaatactat gcagactccgtgaagggccgattcaccatc tccagagacaattccaagaacacgctgtat ctgcaaatgaacaacctgagagctgagga cacggctatatattactgtgcgaaagatggg tacacggcccactactactactacatgg acgtctggggcaaagggaccacggtcacc gtctcctca	421	gccatccagttgacccagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccaccctctcct gcagggccagtcagagtgttagcagcagctactt agcctggtaccagcagaaacctggccaggctcc caggctcctaatctatggtgcatccagcagggcc actggcatcccaggcaggttcagtggcagtgg gtctgggacagacttcactctcaccatcagcag actggagcctgaagattttgcagtgtattactgtc agcagtatggtagctcacctgggatcactttcgg cggagggaccaaagtggatatcaaac	423
ベータ22	gaagtgcagctggtggagtctgggggag gcgtggtccagcctgggaggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc agtaactatggcatacactgggtccgcca ggctccaggcaaggggctggagtgggt ggcagttatttcatatgatggaagtcataaa tattatgcagactctgtgaagggccgattc accatctccagagacaattccaagaacac gctatatctgcaaatgaacagcctgaaaa ctgaggacacggctgtgtattactgtgcga aagatagttcagctgctattccctactacta ctacggtatggacgtctggggccaaggg accacggtcaccgtctcttca	431	gccatccagatgacccagtctccagactccct ggctgtgtctctgggcgagagggccaccatc aactgcaagtccagccagagtattttatacaac tccaacaataagacctacttagcttggtaccag cagaaaccaggacagcctcctaagctgctcat tttctgggcatctacccgggaatccggggtcc ctgaccgattcagtggcagcgggtctgggac agatttcactctcaccatcagcagcctgcaggct gaagatgtggcagtttattactgtcagcaatatta tagtattcccctattttcggccctgggaccaaa gtggatatcaaac	433
ベータ23	cagctgcagctgcaggagtcgggccca ggactggtgaagccttcggagaccctgtc cctcacctgcactgtctctggtggctccat cagcagtagtagttactactggggctgga tccgccagccccagggaaggggctgg agtggattgggaatgtctactatagtgggg gcacctactgcaacccgtccctcaagagt cgagtcaccatatcagtagacacgtccaa gaatcagttctccctgaacctgagctccgt	441	tcctatgagctgactcagccaccctcagtgtcc gtgtccccaggacagacagccagcatcacct gctctggacataagttgggggataaaaatgcttg ctggtatcagcagaagccaggccagtcccctg tgctggtcatctatgaatataacaagcggccctc agggatccctgagcgattctctggctccaactc tgggaacacagccactctgaccatcagcggg acccaggctatggatgaggctgactattactgt caggcgtgggacaccggcactcatgtcttcgg	443

【０５０１】

【表８６】

	gaccgccgcggacacggccgtgtattact gtgcgagaatatggttcggggagcctgc gggtgggtactttgactactggggccagg gaaccctggtcaccgtctcctcag		aactgggaccaaggtcaccgtcctag	
ベータ24	caggtccagctggtacagtcgggcccag gactggtgaagccttcacagaccctgtcc ctcacctgctctgtctctgatggctccatca gcagtagtgattactactggagctggatcc gccagcccccgggaagggcctggagtg gattgggtacatctattacactgggagcac ctactacaacccgtccctcaagagtcgag tttccatatcagtagacaggtccaagaacca attctccctgaagctgagttctgtgactgcc gcagacacggccgtttactattgtgccag actcgtagtaccatctccgaagggctcctg gttcgacccctggggccagggaaccctgg tcaccgtctcctcaa	451	tcctatgagctgactcagcctgcctccgtgtct gggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgc actgggaccagcattgatgttgggaattataac cttgcctcctggtaccaacagcacccaggcaa agcccccaaactcatcatttatgagggcagtag gcggccctcaggggtttctaatcgcttctctgg cgccaagtctggcaacacggcctccctgaca atctctgggctccaggctgaggacgaggctga ttattactgctgctcatatgtaggtagtagcactt atgtcttcggatctgggaccaaggtcaccgtcct ag	453
ベータ25	caggtccagctggtacagtctgggcctga ggtgaagaagcctgggacctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggattcaccttta ctagctctgctatgcagtgggtgcgacag gctcgtggacaacgccttgagtggatagg atggatcgtcgttggcagtggtaacacaa actacgcacagaagttccaggaaagagt caccattaccagggacatgtccacaagca cagcctacatggagctgagcagcctgag atccgaggacacggccgtgtattactgtg cggcagtttattgtagtggtggtagctgta atgatgcttttgatatctggggccaaggga caatggtcaccgtctcttcag	461	gaaatagtgatgacgcagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcag ggccactggcatcccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagacttcactctcaccatc agcagactggagcctgaagattttgcagtgtat tactgtcagcagtatggtagctcacccttcactt tcggcggagggaccaaggtggaaatcaaac	463

【０５０２】

【表８７】

ベータ26	caggtacagctgcagcagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtcc ctcacctgcactgtctctggtgcctccatta gtaattattactggagttggatccggcagc ccccagggaagggactggagtgggttgg atatatctattacactgggagcaccaacca caaccctccctcaagagtcgagtcacca tatcactagacacgtccaagaatcagttct ccctgaggctgagctctgtgaccgctgcg gacacggccgtctattactgtgcgcgagc ctattgtagtggtggtagctgcttcgatactt ttgatatctggggccaagggacaatggtc accgtctcttcag	471	tcctatgagctgacacagccaccctcggtgtca gtggccccaggacagacggccagaattacctgt gggggaaacaacattggaagtaaaagtgtgc actggttccagcagaagccaggccaggcccc tgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccggcc ctcagggatccctgagcgattctctggctccaa ctctgggaacacggcctccctgaccatcagcag ggtcgaagccggggatgaggccgactattact gtcaggtgtgggatagtgctagtgattcaggtg tcttcggaactgggaccaagctcaccgtccca g	473
ベータ27	gaagtgcagctgttggagtctggaggag gcttggtccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctgggttaaccgtc agaagcaactacatgaactgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggtc tcacttatttatagcggtggtagtacattcta cgcagactccgtgaagggccgattcacc atctccagacacgattccaagaacacact gtatcttcaaatgaacagcctgagagctga ggacacggccgtgtattactgtgcgcgag atttggtagtctacggaatggacgtctggg gccaagggaccacggtcaccgtctcctca	481	gacatccagatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcagctc cttagcctggtaccagcagaaacatggccagg ctcccaggctcctcatctatggtacatccagcag ggccactggcatcccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagacttcactctcaccatc agtggactggagcctgaagattttgcagtgtat tactgtcagcagtatggtagctcacccctttteg gcgggggaccaaggtggaaatcaaac	483
ベータ29	gaggtgcagctggtggagtctgggggga ggcgtggtccagcctgggaggtccctga gactctcctgtgcagcctctggattcacctt cagtaattatggcatgcaccgggtccgc caggctccaggcaaggggctggagtgg gtggcacttatttcatatgaagaaagtaata gatattatggagactccgtgaggggccg attcaccatctccagagacaattccaaga acactctgtatctgcaaatgaacagcctga gacctgaggacacggctgtgtattactgt gcgaaagatcaaggcccggctactgtgat ggtgactgctattcggggcgctatggac	491	gacatccagttgacccagtctccagattccctg gctgtgtctctgggcgagagggccaccatca actgcaagtccagccagagtgttttatacagct ccaacaataagaactacttagcttggtaccag cagaaaccaggccagcctcctaaactcctcat ttactgggcgtctacccgggaatccggggtcc ctgaccgattcagtggcagcgggtctgggaca gatttcactctcaccatcagcagcctgcaggct gaagatgtggcagtatattactgtcagcaatatt ttggttctccttcgatcaccttcggccaaggga cacgactggagattaaac	493

【０５０３】

【表８８】

	gtctggggccaagggaccacggtcacc gtctcctcag			
ベータ30	caggtgcagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggatacaccttca ccgactactatatgcactgggtgcgacag gcccctggacaagggcttgagtggatgg gatggatcaactctaaagatggtggcgcg aactatgcacagaagtttcagggcagggt caccctgaccagggacacgtcaatcgac acagcctacatagaactgagcaggctcaga tctgacgacacggccgtgtattactgtgcg agatccgcctctacagtaaccgaaccacc gacaaactggttcgacccctggggccag ggaaccctggtcaccgtctcctcag	501	gatgttgtgatgactcagtctccatcctccctgt ctgcatctgtaggcgacagagtcaccgtcacttg ccgggcaagtcagggcattagaaatgatttag gctggtatcagcagaaaccagggaaagctcc taagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaa agtggtgtcccatcaaggttcagcggcagtgg atctgggacagacttcactctcacaatcagcag cctgcagcctgaagattttgcaacttattactgt ctacagcataatagttacctccgtttcactttcgg ccctgggaccaaagtggatatcaaac	503
ベータ32	gaagtgcagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggatacaccttca ccggctactatatgcactgggtgcgacag gcccctggacaagggcttgagtggatgg gatggatcaaccctaacagtggtggcaca aactatgcacagaagtttcagggcagggt caccatgaccagggacacgtccatcacc acaggctacatggagctgagcagcctga gatctgacgacacggccctgtattactgtg cgagagttggggctcacgattactatgata gtagtgacaactggttcgacccctggggc cagggaaccctggtcaccgtcttctcag	511	gacatccagatgacccagtctccatcttccgtg tctgcatctgtaggagacagactcaccatcact tgtcgggcgagtcagggtattagcagctggtt agcctggtatcagcagaaaccagggaaagcc cctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgc aaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagt ggatctgggacagatttcactctcaccatcagc agcctgcagcctgaagattttgcaacttactatt gtcaacaggctaacagtttcccgtggacgttcg gccaagggaccaaggtggagatcaaac	513
ベータ33	caggtgcagctggtgcagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggataccccctc accggctactatatacactgggtgcgaca ggcccctggacaaggacttgagtggatgg gatggctcaaccctaacagtggtggcaca aagtatgcacagaagtttcagggcagggt caccatgaccagggacacgtccatcagc	521	caatctgccctgactcagccaccctcggtgtc agtgtccccaggacagacggccaggatcacc tgctctggagatgcattgtcaaagcaacatgct tattggtaccagcagaagccaggccaggccc ctgtattggtgatatataaagacagtgagaggc cctcagggatccctgagcgattctctggctcca gctcagggacaatagtcacgttgaccatcagtg gagtccaggcagaagacgaggctgactattac	523

【０５０４】

【表８９】

	acaggctacatggagctgagcaggctgag atctgacgacacggccgtgtactactgtgc gagagatgggggggggaatagatgattac gttcaggaggacggtatggacgtctgggg ccaagggcccatggtcaccgtctcttca		tgtcaatcagcagacaacagtggtagtagatat gtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcct ag	
ベータ34	gaagtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtacagcctgggggggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc agtagctatagcatgaactgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggtct catacattagtggcattaatagtgccatata ttacgcagactctgtgaagggccgcttca ccatctccagagacaacgccaagaactc actgtatctgcaaatgaacagcctgagag tcgaggacacggctgtgtattactgtgcg agagataaatacttaggtataaaagatatg tggggccaagggacaatggtcaccgtctct tcag	531	gacatccagatgacccagtctccagccaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcacctactta gcctggtaccaacagaaacctggccaggctc ccaggctcgtcatctatgatgcatccaacagg gccactggcatcccagccaggttcagtggcgg tgggtctgggacagacttcactctcaccatcag cagcctagagcctgaagattttgcagtttattac tgtcaacagcgtctcaactggcctctcactttcg gcggagggaccaaagtggatatcaaac	533
ベータ38	gaggtgcagctggtacagtctggagcaga ggtgaaaaagccgggggagtctctgaaga tctcctgtaagggctctggatacagctttacc aactactggatcggctgggtgcgccagatg cccgggaaaggcctggagtggatggggat catctatcctggtgactctggtaccagatac agcccgtccttccaaggccaggtcaccatc tcagccgacaagtccatcagaaccgcctac ctgcagtggagcagcctgaaggcctcgga cagcgccatgtattactgtgcgaggtctaga gtgggagctactgggggctattatgactacta tatggacgtctggggccaagggaccacgg tcaccgtctcctca	541	cagtctgtgttgacgcagccaccctcagcgtctg ggaccccccgggcagagggtcaccatctcttgttc tggaagcagctccaacctcggaggtaatactgta aactggtaccagcagctcccaggaacggcccc caaactcctcatctatagtaataatcagcggccctc aggggtccctgaccgattctctggctccaagtct ggcacctcagcctccctggccatcagtgggctc cagtctgaggatgaggctgattattactgtgcagc atgggatgacagcctgaatggtcccgtcttcgg aactgggaccaaggtcaccgtcctag	543

【０５０５】

【表９０】

ベータ40	caggtgcagctggtggagtcgggcccag gacaggtgaagccttcggagaccctgtccc tcacctgcactgtctctggtggctccatcag cagtagtagttactactggggctggatccgc cagcccccagggaagggactggagtggat tgggagtatctattatagtgggagcgcctac tataacccgtccctcaagagtcgagtcacca tatccgtagacacgtccaagaaccagttctc cctgaagctgaactctgtgaccgccgcaga cacggctgtctttttactgtgcgagacacgca gctcccagtccgggggacaactggttcga cccctggggccagggaaccctggtcaccg tctcctcag	551	cagtctgtgttgactcagccaccctcggtgtca gtgtccccaggacagacggcccggatcacct gctctggagatgcattgtcaacgcaaaatggt aattggtaccagcagaagccaggccaggcc cctgtgatggtgatatgtaaagacagtgagag gccctcagggatccctgagcgattctctggct ccaggtcagggacaacagtcacgttgaccat cagtggagtccaggcagaagacgaagctga ctatcactgtcaatcagcagacaacagggcac atgtagtattcggcggagggaccaagctgac cgtcctag	553
ベータ43	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gcgtggtccagcctgggaggtccctgaga ctctcctgtgcagcgtctggattcacctttag tagttatggcatgcactgggtccgccaggc tccaggcaaggggctggagtgggtggca gttatatggtatgatggaagtaataacttctat gcagactccgtgaagggccgattcaccatc tccagagacaatttcaagaacacgctgtatttt gcaaatgaacagcctgagagccgaggac acggctgtgtattactgtgcgagatcatattg tagtggtggtttctgcttcggctactactatg gtttggacgtgtggggccaagggaccacgg tcaccgtctcctca	561	tcctatgagctgactcagccaccctcagtgtca gtggccccaggaaagacggccacgattacct gtgggggaaacaacattggaactaaaagtgtg cactggtaccagcagaagccaggccaggccc ctgtgttggtcatctattataatagcgaccggcc ctccgggatccctgagcgattctctggctccaa ctctgggaacacggtcaccctgaccatcagca gggtcgaagccggggatgaggccgactatta ctgtcaggtgtgggatagtggtagtgatcattat gtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcgt ag	563
ベータ44	caggtgcagctggtgcagtctggagctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaag gtctcctgcaaggcttctggttacaccttta ccagctatggtatcagctgggtgcgacag gcccctggacaagggcttgagtggatgg gatggatcagcccttacaatggtaacaca cactatgcacagaagctccagggcagag tcaccatgaccacagacacatccacgagc acagcctacatggagctgaggagcctga gatctgacgacacggccgtatattactgtg cgagagatggggagttattgggctggttc	571	cagtctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtctg ggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcac tggaaccagcagtgatgttgggagttataacctt gtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagc ccccaaactcatgatttatgcgggcagtaagcg gccctcaggggtttctaatcgcttctctggctcca agtctggcaacacggcctccctgacaatctctgg gctccaggctgaggacgaggctgattattactg ctgctcatatgcaggtagtagcacttgggtgttc ggcggagggaccaagctgaccgtcctag	573

【０５０６】

【表９１】

	gaccctggggccagggaaccctggtca ccgtctcctcag			
ベータ45	ccaggtcagctggtggaatctgggggaa gcttggtacagcctgggggggccctgag actctcctgtgaagcctctggattcaccttt agcgactatgccatgagctgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcagttattaatagtagtggtggtatcaca aactacgcagactccgtgaagggccggtt caccatctccagaaacaattccaagaaca cgctctatctgcaaatgaacagcctgaga ggcgacgacacggccatatattactgtgc gaagggacccccgagaattaacaccttct acaggcactactacggtatggacgtctgg ggccaagggatcacggtcaccgtctcctc a	581	gccatccagttgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccaggcgagtcaggacattaggaactattt aaattggtatcagcagaaaccagggaaagcc cctaagctcctgatctacgatgcatccaatttgg aaacaggggtcccatcaaggttcagtggaagt ggatctgggacagattttactttcaccatcggca gcctgcagcctgaagatattgcaacatattact gtcaacaatatgataatctccgggccactttcg gcggagggaccaaggtggagatcaaac	583
ベータ47	caggtgcagctggtggagtctgggcctg aaatgaagaagcctgggacctcagtgaa ggtctcctgcaaggcttctggattcaccttt attacgtctgctgttcagtgggtgcgacagg ctcgtggacaacgccttgagtggatggga tggatcgccgttggcagtggtaacacaaa ctacgcacagaaattccaggacagagtc accattaacagggacatgtccacaagcac agcctacatggagctgagcagcctgaga tccgaggacacggccgtgtattactgtgc ggccccgcattgtaatcgtaccagctgcc atgatggttttgatatctggggccaaggga caatggtcaccgtctcttcag	591	gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagaaact acttagcctggtaccagcagaaacctggcca ggttcccaggctcctcatctatggtgcatccag cagggccactggcatcccagacaggttcaga ggtagtgggtctgggacagacttcactctcac catcaacagactggagtctgaagattttgcagt gtattactgtcagcagtatggtagctccctattc actttcggccctgggaccaaagtggatatcaa ac	593

【０５０７】

【表９２】

ベータ48	gaagtgcagctggtggagtcgggggga ggcctggtcaagcctggggagtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc agtagctatgccatgaactgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcatccattagtactggtagttatttcatata ctactcagactcagtgaagggccgattca ccatttccagagacaacgccaagaactca ctgtatctgcaaatgaacagcctgagagc cgcggacacggctatctattactgtgcga gaggaaaggaagatacaagcgctgctttt gatatctggggccaagggacaatggtca ccgtctcttcag	601	gccatccagatgacccagtctcttcctcctgcg actctggctccaggggaaagagccaccctct cctgcagggccagtcagagtgttagcaacaa cttagcctggtaccagcagaaacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtgcatccacc agggccactggtatcccagccaggttcagtgg cagtgggtctgggacagagttcactctcaccatc agcagcctgcagtctgaagattttgcagtttatt actgtcagcagtataataactggcctccgtgg acgttcggccaagggaccaaagtggatatca aac	603
ベータ49	gaggtgcagctggtgcagtctggggctg aggtgaagaagcctgggtcctcggtgaa ggtctcctgcaaggcttctggaggcacctt cagcagctctgttatcagctgggtgcgac aggcccctggacaaggccttgagtggat gggagggatcatccctctctttggttcagc aaactacgcacagaagttccagggcaga gtcacgattaccgcggacgaatccacga gcacagcctacatggagatgactagcctg agatctgaagacacggccgtgtattactgt gcgaaagtttcccagtgggcgttaatactc ttctggggccagggaaccctggtcaccgt ctcctcag	611	gccatccggatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcag ggccactggcatcccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagacttcactctcaccatc agcagactggagcctgaagattttgcagtgtat tactgtcagcagtatggtacctcaccttcgtgg acgttcggccaagggaccaaggtggagatca aac	613
ベータ50	gaggtgcagctggtgcagtctggggctg aggtgaagaagcctgggtcctcggtgaa ggtctcctgcaaggcgtctagaggcacctt caacacctatgttttcacctgggtgcgaca ggcccctggacaagggcttgagtggatg ggagggatcatccctttctttggtacagca gactacgcacagaagttccagggcagag tcacgattaccgcggacgactccacgag cacagcctacatggagctgagcagcctg agatctgaggacacggccgtgtattactgt tcgaggctcagccagtgggacctactacc	621	gatattgtgatgactcagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccaccctctcc tgcagggccagtcagagttttaccagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagca gggccactggcatcccagacaggttcagtgg cactgggtctgggacagacttcactctcaccat cagcagactggagcctgaagattttgcagtata ttactgtcagcagtatggtacgtcacctcgcat gtacacttttggccaggggaccaaagtggatat caaac	623

【０５０８】

【表９３】

	catgtggggccagggaaccctggtcacc gtctcctcag			
ベータ51	cagctgcagctggtggagtctggggctga ggtgaagaagcctggggcttcagtgaagg tctcctgcaaggtttccggatacaccctcact gaattatccatgcactgggtgcgacaggct cctggaaaagggcttgagtggatgggggg ttttgatcctgaagatggtgagacaatctac gcacagaagttccagggcagagtcaccat gaccgaggacacatctatagacacagtgta catggagctgagcagcctgagatctgagg acacggccgtgtattactgtgcaatagatcg caagcactggctggtaggtcttgactactgg ggccagggaaccctggtcaccgtctcctca g	631	gccatccggatgacccagtctccatcctcactg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgtcgggcgagtcagggcattaggaattattta gcctggtttcagcagaaaccagggaaagccc ctaagtccctgatctatgctgcatccagtttgca aagtggggtcccatcaaagttcagcggcagtg gatctgggacagatttcactctcaccatcagca gcctgcagcctgaagattttgcaacttattactg ccaacagtataatagttaccccctcaccttcgg ccaagggacacgactggagattaaac	633
ベータ53	caggtgcagctggtgcagtccggagcag aggtgaaaaagcccggggagtctctgag gatctcctgtaagggttctggacacaactc tcccagctactggattagctgggtgcgcca gatgcccgggaaaggcctggagtggatg gggagaattgatcctagtgactcttatacc aactacagcccgtccttccaaggccatgtc accatctcagctgacaagtccatcagtact gcctacctacagtggagcagcctgcagg cctcggacaccgccatttattactgtgcga gacacgtggttgcattgactatttgtaccc tgactactggggccagggaaccctggtc accgtctcctcag	641	gacatccagatgacccagtctccagccaccct gtctgtgtctccaggggaaagagccaccctct cctgcagggccagtcaaagtgttagcagcac cttagcctggtaccagcagaaacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtgcatccacc agggccactggtatcccagccaggttcagtgg cagtgggtctgggacagagttcactctcaccatc agcagcctgcagtctgaagattttgcagtttatt actgtcagcaatataataactggtccacgtgga cgttcggccaagggaccaaagtggatatcaa ac	643

【０５０９】

【表９４】

ベータ54	caggtgcagctgcaggagtcgggcccag gactggtgaagccttcggagaccctgtcc ctcacctgcactgtctttggtggctccatca ccagtagtaatcactactgggtctggatcc gccagccccccagggaaggggctggagt ggattgggagtatgtattatagtgggagca ccgcctacaacccgtccctcacgaatcga gtcaccatatccgtagacacgtccaagaa ccagttctccctgaagctgagctccgtgac cgccgcagacacggctgtgtattactgtg cgagacaaatcgggcccaagaggccctc gcaagtggctgactggttcgacccctggg gccagggaaccctggtcaccgtctcctca g	651	gacatccagttgacccagtctccatccttcctgt ctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt gccgggccagtcagggcattagcagttattta gcctggtatcagcaaaaacctgggaaagccc ctaagctcctgatctatgctgcatccactttgca aagtggggtcccatcaaggttcagcggcagt ggatctgggacagaattcactctcacaatcag cagcctgcagcctgaagattttgcaacttattac tgtcaacagcttaatagttacccgctcactttcg gcggagggaccaaggtggaaatcaaac	653
ベータ55	caggtgcagctgcaggagtcgggccca ggactggtgaagccttcggagaccctgtc cctcacttgcactgtctctggtgactccatc agcagtagtcgttactactggggctggatc cgccagccccccagggaaggggctggag tggattgggactttctattatagtgggatca cgtactacaacc	661	gccatccggatgacccagtctccttccaccct gtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcg cttgccgggccagtcagagtattagtgcctggt tggcctggtatcagcagaaaccagggaaagc ccctaagctcctgatctataaggcatctagttta gaaagtggggtcccatcaaggttcagcggca gtggatctgggaca	663
	cgtccctcaagagtcgagtcaccatattcgt agacacgtccaagaaccagttctccctgaa gctgagctctgtgaccgccgcagacacgg ctgtttattactgtgcgagaccccgaccccc cgattactatgataatagtggtgcgctccttttt tgatatctggggccaagggacaatggtcac cgtctcttcag		gaattcactctcaccatcaacagcctgcagcct gatgattttgccacttattactgccaacagtatat tagttcttctccgtggacgttcggccaagggac caaggtggaaatcaaac	

【０５１０】

【表９５】

ベータ56	cagctgcagctgcaggagtcgggcccag gactggtgaggccttcacagaccctgtccc tctcctgcactgtctctggtggctccatcagc agtgccactcactactggagctggatccgc cagcacccagggagaggcctggagtgga ttgggtacatctattacactgggggcaccttt tacaatccgtccctcaagagtcgacttaccata tcagtggacacgtctaagaaccagttctccc tgaagctgagcgctgtgactgccgcggac acggccgtgtattactgtgcgagagttatag cagctcgtccgggatctacctactttgacttct ggggccggggaaccctggtcaccgtctcc tcag	671	caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtct gggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgc actggaaccagcagtgacgttagtggctataa ctatgtctcctggtaccaacaacacccagacaa agcccccaaactcttgatttatgatgtcactaatc ggcccacaggggtttctaatcgcttctctgcct ccaagtctggcaacacggcctccctgaccatc tctgggctccaggctgaggacgaggctgatta ttactgcagctcagatacaaatagtattcctcgg tatgtggtgttcggcggagggaccaagctgac cgtcctag	673

【０５１１】

ＣＤＲのアミノ酸配列

【０５１２】

【表９６】

Ab番号	重鎖CDR					
	CDR1-IMGT	配列番号	CDR2-IMGT	配列番号	CDR3-IMGT	配列番号
ベータ6	GGSISSSSHY	405	IYYSESA	406	ARVTEPRWTSCYFDY	407
ベータ10	GGSISSSSYY	415	IYYSGST	416	ARERSAPLAGNWFDP	417
ベータ20	GFPFSNYG	425	IWYDGSNK	426	AKDGYTAHYYYYYMDV	427
ベータ22	GFTFSNYG	435	ISYDGSHK	436	AKDSSAAIPYYYYGMDV	437
ベータ23	GGSISSSSYY	445	VYYSGGT	446	ARIWFGEPAGGYFDY	447
ベータ24	DGSISSSDYY	455	IYYTGST	456	ARLVVPSPKGSWFDP	457
ベータ25	GFTFTSSA	465	IVVGSGNT	466	AAVYCSGGSCNDAFDI	467

【０５１３】

【表９７】

ベータ26	GASISNYY	475	IYYTGST	476	ARAYCSGGSCFDTFDI	477
ベータ27	GLTVRSNY	485	IYSGGST	486	ARDLVVYGMDV	487
ベータ29	GFTFSNYG	495	ISYEESNR	496	AKDQGPATVMVTAIRGAMDV	497
ベータ30	GYTFTDYY	505	INSKDGGA	506	ARSASTVTEPPTNWFDP	507
ベータ32	GYTFTGYY	515	INPNSGGT	516	ARVGAHDYYDSSDNWFDP	517
ベータ33	GYPLTGYY	525	LNPNSGGT	526	ARDGGGIDDYVQEDGMDV	527
ベータ34	GFTFSSYS	535	ISGINSAI	536	ARDKYLGIKDM	537
ベータ38	GYSFTNYW	545	IYPGDSGT	546	ARSRVGATGGYYDYYMDV	547
ベータ40	GGSISSSSYY	555	IYYSGSA	556	ARHAAPSPGDNWFDP	557
ベータ43	GFTFSSYG	565	IWYDGSNN	566	ARSYCSGGFCFGYYYGLDV	567
ベータ44	GYTFTSYG	575	ISPYNGNT	576	ARDGELLGWFDP	577
ベータ45	GFTFSDYA	585	INSSGGIT	586	AKGPPRINTFYRHYYGMDV	587
ベータ47	GFTFITSA	595	IAVGSGNT	596	AAPHCNRTSCHDGFDI	597
ベータ48	GFTFSSYA	605	ISTGSYFI	606	ARGKEDTSAAFDI	607
ベータ49	GGTFSSSV	615	IIPLFGSA	616	AKVSQWALILF	617
ベータ50	RGTFNTYV	625	IIPFFGTA	626	SRLSQWDLLPM	627
ベータ51	GYTLTELS	635	FDPEDGET	636	AIDRKHWLVGLDY	637
ベータ53	GHNSPSYW	645	IDPSDSYT	646	ARHVVALTHLYPDY	647
ベータ54	GGSITSSNHY	655	MYYSGST	656	ARQIGPKRPSQVADWFDP	657
ベータ55	GDSISSSRYY	665	FYYSGIT	666	ARPRPPDYYDNSGALLFDI	667
ベータ56	GGSISSATHY	675	IYYTGGT	676	ARVIAARPGSTYFDF	677

【０５１４】

【表９８】

Ab番号	軽鎖CDR					
	CDR1-IMGT	配列番号	CDR2-IMGT	配列番号	CDR3-IMGT	配列番号
ベータ6	QSVTSY	408	DAS	409	QLRSNWPPIT	410
ベータ10	QGISSY	418	AAS	419	QQLNTYPSIT	420
ベータ20	QSVSSSY	428	GAS	429	QQYGSSPGIT	430
ベータ22	QSILYNSNNKTY	438	WAS	439	QQYYSIPLI	440
ベータ23	KLGDKN	448	EYN	449	QAWDTGTHV	450
ベータ24	SIDVGNYNL	458	EGS	459	CSYVGSSTYV	460
ベータ25	QSVSSSY	468	GAS	469	QQYGSSPFT	470
ベータ26	NIGSKS	478	DDS	479	QVWDSASDSGV	480
ベータ27	QSVSSSS	488	GTS	489	QQYGSSPL	490
ベータ29	QSVLYSSNNKNY	498	WAS	499	QQYFGSPSIT	500
ベータ30	QGIRND	508	AAS	509	LQHNSYLRFT	510
ベータ32	QGISSW	518	AAS	519	QQANSFPWT	520
ベータ33	ALSKQH	528	KDS	529	QSADNSGSRYV	530
ベータ34	QSVSTY	538	DAS	539	QQRLNWPLT	540
ベータ38	SSNLGGNT	548	SNN	549	AAWDDSLNGPV	550
ベータ40	ALSTQN	558	KDS	559	QSADNRAHVV	560
ベータ43	NIGTKS	568	YNS	569	QVWDSGSDHYV	570
ベータ44	SSDVGSYNL	578	AGS	579	CSYAGSSTWV	580
ベータ45	QDIRNY	588	DAS	589	QQYDNLRAT	590
ベータ47	QSVSRNY	598	GAS	599	QQYGSSLFT	600
ベータ48	QSVSNN	608	GAS	609	QQYNNWPPWT	610
ベータ49	QSVSSSY	618	GAS	619	QQYGTSPSWT	620
ベータ50	QSFTSSY	628	GAS	629	QQYGTSPRMYT	630
ベータ51	QGIRNY	638	AAS	639	QQYNSYPLT	640
ベータ53	QSVSST	648	GAS	649	QQYNNWSTWT	650
ベータ54	QGISSY	658	AAS	659	QQLNSYPLT	660
ベータ55	QSISAW	668	KAS	669	QQYISSSPWT	670
ベータ56	SSDVSGYNY	678	DVT	679	SSDTNSIPR	680

【０５１５】

選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域のアミノ酸配列

【０５１６】

【表９９】

抗体番号	重鎖		軽鎖	
	アミノ酸配列	配列番号	アミノ酸配列	配列番号
Omi02	EVQLVESGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYAI NWVRQAPGQGLEWMG GIIPIFRTPHYAQKFQGR VTITADESTGTAYMELSS LRSEDTAVYYCASPSCG GDCPQYLKSSKLDWYF DLWGRGTLVTVSS	682	VIWMTQSPGTLSLSPGER ATLSCRASQSVSSTYLA WYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYY CQHYGSSPLTFGQGTRLE IK	684
Omi03	EVQLVESGGGLIQPGGS LRLSCAASEIIVSRNYMS WVRQAPGKGLEWVSVI YSGGSTFYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDLDVV GGTDYWGQGTLVTVSS	692	EIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSSPGYTFGQGTKVDIK	694
Omi06	EVQLLESGPGLVKPSETL SLTCTVSGGSISRYSWS WIRQPAGRGLEWIGRM YSSGGTNYNPSLESRVT MSLDTSKKQFSLKLSSV TAADTAVYYCAAASIDQ VWGTYRDAFDIWGQGT MVTVSS	702	AIRMTQSPSSLAASVGDR VTISCRAGQSISSFLHWY QQKVGKAPKLLIYDASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFAAYYCQQ SYENPLTFGGGTKVDIK	704
Omi08	EVQLVESGAEVKRPGASV KVSCKASGYTFTNYFMHWV RQAPGQGLEWMGVINPSD GGASYPQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMDLSSLRSEDTA VYSCARGAFDVSGSWYVP FDYWGQGTLVTVSS	712	QSVVTQPPSVSGAPGQRVT ISCTGSSSNIGAGYDVHWY QQLPGAAPKLLIYGNTNRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDITL SGSGYVFGTGTKVTVL	714

【０５１７】

【表１００】

Omi09	QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFRTYAVHW VRQAPGKGPEWVAVISYD GSNKYYADSVKGRFTLSR DTSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCASRGDTVTTGDA FDIWGQGTMVTVSS	722	SYELTQPPSVSVSPGQTARIT CSGDALPKQYTYWYQQKPG QPPVLVIYKDSERPSGIPERF SGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCQSTDSSATYPGNVVF GGGTKLTVL	724
Omi12	EVQLVESGPEVKKPGTSVK VSCKASGFSFSMSAMQWV RRARGQRLEWIGWIVPGS GNANYAQKFQERVTITRDE STNTGYMELSSLRSEDTAVY YCAAPHCNKTNCYDAFDI WGQGTMVTVSS	732	AIRMTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVRSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPDR FSGSGSGTDFILTINRLEPEDL AVYYCQQFGSSPWTFGQGT KVDIK	734
Omi16	EVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGIIVSANYMTWV RQAPGKGLEWVSVIYPGG STFYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRVEDSAV YYCARDLELAGFNDFWGQ GTLVTVSS	742	DVVMTQSPGTLALSPGERA TLSCRTSQSVSSNYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQFGSSP RYTFGQGTKVEIK	744
Omi17	QVQLVESGGGVVQPGGSLR LSCAASGVTVSSNYMSWVR QAPGKGLEWVSVLYAGGST FYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAAYYC ARDLAVAGFLDSWGQGTL VTVSS	752	DIVMTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQGVSSIYLAWYQQKP GQAPRLVLYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPRYTFG QGTKVEIK	754
Omi18	QVQLVESGGGLIQPGGSLR LSCAASGITVSSNYMTWV RQAPGKGLEWVSLLYAGG SAFYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLLMNSLRVGDTAV YYCARDLQVYGMDVWGQ GTTVTVSS	762	SYELTQPPSVSVAPGQTARI TCGGNNDGAKSVHWYQQK PGQAPVLVVYDDSDRPSGI PERFSGSNSGNTATLTITRIE AGDEADYYCQVWDSSRDH VFGTGTKVTVL	764

【０５１８】

【表１０１】

Omi20	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASEITVSSNYMNWVRQAPGKGLEWVSVLFAGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLRIEDTAIYYCARDLVAYGVDVWGQGTTVTVSS	772	AIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISGDLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK	774
Omi23	QVQLQESGPGLVKSSQTLSLTCTVSGDSISRGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRFTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYHCAREIGFLDYWGQGTLVTVSS	782	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISNSLAWYQQKPGKAPKLLLYAASTLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSTPPRTFGQGTKVDIK	784
Omi24	QVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSHGVIWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFPTANYAQKFQGRVTITADKPSNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARARGEHDSVWGSFHYYFDYWGQGTLVTVSS	792	RHWMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAATRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNDWPPRTFGQGTKVEIK	794
Omi25	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWNSGSIVYADFVKGRFTIARDNAKNSLFLQMNSLRAEDTALYYCAKSTALRHQYYYGMDVWGQGTTVTVSS	802	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQTISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSYNTPYAFGQGTKVEIK	804
Omi26	QVQLVQSGTEVKKPGASVKVSCKASDYTFTRFGIIWVRQAPGQGLEWMGQINPYNGNTDYAQKFQGRVTLTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSAGSPTGLDYWGQGTLVTVSS	812	QSVVTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSNSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLVYYDDLLPSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDKADYYCAAWDDSLNALVFGGGTKLTVL	814

【０５１９】

【表１０２】

Omi27	EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCVASGLTVSSNYMSWV RQAPGKGLEWVSIIYPGGT TYYADSVKGRFTTSRDKS KNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDLAVAGGMDVWG QGTTVTVSS	822	EIVMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIGNDLGWYQQK PGKAPKVLIYAASNLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCLQDSNYPYTF GQGTKVEIK	824
Omi28	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGVIVSSNYMSWVR QAPGKGLQWVSVIYSGGST FYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLLEAGGTDYWGQGTL VTVSS	832	DVVMTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQFIGSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRAT GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYGSAP GTFGQGTKVEIK	834
Omi29	QVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGLIVSRNYMSW VRQAPGKGLEWVSLIYAG GSTFYSDSVKGRFTISRHSS ENTLFLQMNSLRAEDTAV YYCARDLVHYGMDVWGQ GTTVTVSS	842	NFMLTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIYDVSNRP SGVSNRFSGSNSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCSSYTSG STWVFGGGTKLTVL	844
Omi30	EVQLVESGAEVKKPGSSV KVSCKASGGTFSRYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIF DATNYAQKFHDRVTITAD KSASTAYMELSSLRSDDTA VYYCARERTYCSGGTCYG GYFYYGMDVWGQGTTVT VSS	852	QSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCSGSSSNIGGDIVNWYLQL PGTAPKLLIYSNNQRPSGVP DRFSGSRSGTSASLAISGLQS EDEGYYYCAAWDDSLNGQ VFGGGTKLTVL	854
Omi31	EVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGGTFSSYGISWVR QAPGLGLEWMGGVIPILSAK HYAQRFQGRVTITADKSTGT AYMELSSLRSEDTAVYYCA RDILHHDDLWGRFYYDGM DVWGQGTTVTVSS	862	QSVVTQPPSASGTPGQRVTI SCSGSSSDIGSNTVNWYQQ LPGTAPKLLIYTNNQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGL QSEDEADYFCAAWDESLN GRVFGGGTKLTVL	864

【０５２０】

【表１０３】

Omi32	EVQLVESGG.GVVQPGRSL RLSCAASGFTFSNYGMHW VRQAPGKGLEWVAVYWY DGGNKFYADSVK.GRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRVE DTAVYYCARDTAPPDYW GQGTLVTVSS	872	AIRMTQSPGTLSLSPGERAT LSCRASQSISSSFLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQQYGTSPRL TFGGGTKVDIK	874
Omi33	EVQLLESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFKFSDYGMHW VRQAPGKGLEWVAVYWY DGGTKFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMSSLRVED TAVYYCARDTAPPDYWG QGTLVTVSS	882	EIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSISSNFLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGTSPRLTFGGGT KVDIK	884
Omi34	QVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGGTFSSYGIRW VRQAPGQGLEWMGGIIPV FGATNYAQKFQDRVTITA DKSTATAYMELSSLKSDD TAVYFCARDALSASGWTG PFDSWGQGTLVTVSS	892	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTIS CTGSSSNIGADYDVHWYQQ LPGAAPKLLIYGNNNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDSSQNAF YVFGTGTKVTVL	894
Omi35	QVQLVESGGGLVQPGRSLR LSCAASGFTFDDYAMHWV RQAPGKGLEWVSGSTWNS GTIDYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTA LYYCAKDRFRKGCSSTGC YKENYGMDVWGQGTTVT VSS	902	QSVVTQPPSVSVAPGQTARIT CGGTNIGSKSVHWYQQKPGQ APVLVVYDDSDRPSGIPERFS GSNSGNTATLTITWVEAGDE ADYYCQVWDSSSDNVLFGG GTKLTVL	904
Omi36	EVQLVESGGGVVQPGGSL RLSCAASGIIVSANYMTWV RQAPGKGLEWVSVIYPGG STFYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRVEDSAV YYCARDLELAGFNDYWG QGTLVTVSS	912	DIVMTQSPGTLSLSPGERATL SCRTSQSVSSNYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQFGSSPRYTFGQGT KVEIK	914

【０５２１】

【表１０４】

Omi38	QVQLVESGAEVKKPGSSV KVSCKASGGNFNMYTISW VRQAPGRGLEWMGRFIPIA NKANYAQNFPGRVTITAD KSTSTVYMELRSLTSDDTA VYYCARSGSYDAFDVWG QGTMVTVSS	922	AIRMTQSPSTLSASVGDRVT ITCRASQTINSWLAWYQQK PGKAPKLLIYDASNLESGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYESYSPITFGQ GTRLEIK	924
Omi39	QVQLVESGGVVVQPGGSL RLSCAASGFSFDDYSMHW VRQAPGKGLEWVSVIYWD GVSKYYADSVKGRFTISRD NSKNSLYLQMNSLRTEDT AVYYCAKDSEDCSSTSCY MDVWGKGTTVTVSS	932	EIVLTQSPDSLAVSLGERAT INCKSSQNVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPQLLIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCHQ YYSTPFTFGPGTKVDIK	934
Omi41	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAAGYSFMNYGINW VRQAPGQGLEWMGWINT YNGNAKYAQKFQGRVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSG DTAVYYCARDPFTGYDDV WGGDYWGQGTLVTVSS	942	AIQMTQSPDSLAVSLGERA TINCKSSQSVLYSSNNKNYL AWYQQKPGQPPKLVIYWA STRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCHQ YYSSPRTFGQGTKVEIK	944
Omi42	EVQLLETGGGLVQPGRSLR LSCAASGFPFDDYAIHWVR LAPGKGLEWVSSISWDSGSI GYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTALYYC AKGAFPGYSSGWYYGLDV WGQGATVTVSS	952	QSVVTQPPSASGSLGQSVTI SCTGTSSDVGGYNYVSWY QQHPGKAPKLMIFEVSKRP SGVPDRFSGSKSGNTASLT VSGLQAEDEADYYCSSYA GNKGVFGGGTKLTVL	954

【０５２２】

選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域のヌクレオチド配列

【０５２３】

【表１０５】

抗体番号	重鎖		軽鎖	
	ヌクレオチド配列	配列番号	ヌクレオチド配列	配列番号

【０５２４】

【表１０６】

Omi02	gaggtgcagctggtggagtctggggctga ggtgaagaagcctgggtcctcggtgaagg tctcctgcaaggcttctggaggcaccttcag cagctatgctatcaactgggtgcgacaggc ccctggacaagggcttgagtggatgggag ggatcatccctatctttcgtacgccgcactac gcacagaaattccagggcagagtcacgatt accgcggacgaatctacgggcacagccta catggagctgagcagcctgcgatctgaag acacggccgtgtattactgtgcgagccccct cttgtggtggtgactgcccccagtacttaaa atcatccaaactagactggtacttcgatctct ggggccgtggcaccctggtcaccgtctcct cag	681	gtcatctggatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtgttagcagcaccta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagcag ggccactggcatcccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagacttcactctcaccatc agcagactggaacctgaagattttgcagtgtat tactgtcagcactatggtagctcacctctcacct tcggccaagggacacgactggagattaaac	683
Omi03	gaggtgcagctggtggagtctggaggaggc ttgatccagcctgggggtccctgagactct cctgtgcagcctctgagatcatcgtcagtagg aactacatgagctgggtccgccaggctcca gggaaggggctggagtgggtctcagttatt tatagcggtggtagcacgttctacgcagact ccgtgaagggccgattcaccatctccagag acaattccaagaacacgctgtatcttcaaatga acagcctgagagccgaggacacggccgtg tattactgtgcgagagacctcgacgtagtgg gaggtactgactactggggccagggaaccc tggtcaccgtctcctcag	691	gaaattgtgttgacacagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccaccctctcc tgcagggccagtcagagtgttagcagcagcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtgcatccagc agggccactggcatcccagacaggttcagtg gcagtgggtctgggacagacttcactctcacc atcagcagactggagcctgaagattttgcagt gtattactgtcagcagtatggtagctcaccagg gtacacttttggccaggggaccaaagtggata tcaaac	693
Omi06	gaggtgcagctgttggagtcgggcccagg actggtgaagccttcggagaccctgtccct cacctgcaccgtctctggtggctccatcagc agatactcctggtcctggatccggcagccc gccgggaggggactggagtggatcgggc gtatgtatagcagtgggggcaccaactata acccctccctcgagagtcgagtcaccatgtca cttgacacgtccaagaagcagttctccctga agctgagctctgtgaccgccgcggacacg gccgtgtattactgtgcggcggcttcaattga tcaagtatgggggacttatcgtgatgcttttga	701	gccatccggatgacccagtctccatcctccctg gctgcatctgtaggagacagagtcaccatctct tgccgggcaggtcagagcattagcagcttttttac attggtatcagcagaaagtagggaaagcccct aagctcctgatctatgatgcgtccagtttgcaaa gtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggat ctgggacagatttcactctcaccatcagcagtc tgcaacctgaagattttgcagcttactactgtca acagagttacgaaaacccgcttactttcggcg gagggaccaaagtggatatcaaac	703

【０５２５】

【表１０７】

	tatctggggtcaagggacaatggtcaccgtct cttcag			
Omi08	gaagtgcagctggtggagtctggggctga ggtgaagaggcctggggcctcagtgaag gtttcctgcaaggcatctggatacaccttcac caactactttatgcactgggtgcgacaggcc cctggacaagggcttgagtggatgggagtt atcaaccctagtgatggtggcgcaagctac ccacagaagttccagggcagagtcaccat gaccagggacacgtccacgagcacagtct acatggatctgagcagcctgagatctgagg acacggccgtctattcctgtgcgaggggg gcttttgatgttagcggcagctggtacgtcc cctttgactactggggccagggaactctgg tcaccgtctcctcag	711	cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtct ggggccccagggcagagggtcaccatctcct gcactgggagcagctccaacatcggggcaggt tatgatgtacactggtaccagcagcttccagga gcagccccaaactcctcatctatggtaacac caatcggccctcaggggtccctgaccgattctct ggctccaagtctggcacctccgcctccctggc catcactgggctccaggctgaggatgaggct gattattactgccagtcctatgacatcaccctga gtggttcggggtatgtcttcggaactgggaccaa ggtcaccgtcctag	713
Omi09	caggtgcagctggtggagtctgggggag gcgtggtccagcctgggaggtccctgag actctcctgtgcagcctctggattcaccttc aggacctatgctgtgcactgggtccgcca ggctccaggcaaggggccagagtgggt ggcagttatatcatatgatggaagtaataa atactacgcagactccgttaagggccgatt caccctctccagagacacttccaagaaca cgctgtatctgcaaatgaacagcctgaga gctgaggacacggctgtgtattactgtgc gagcagaggggacacggtgactacagg tgacgcttttgatatctggggccaagggac aatggtcaccgtctcttcag	721	tcctatgagctgacacagccaccctcggtgtc agtgtccccaggacagacggccaggatcacc tgctctggagatgcattgccaaagcaatatactt attggtaccagcagaagccaggccagccccc tgtgctggtgatatataaagacagtgagaggc cctcagggatccctgagcgattctctggctcca gctcagggacaacagtcacgttgaccatcagt ggagtccaggcagaagatgaggctgactatta ctgtcaatcaacagacagcagtgctacttatcc gggaaatgtggttttcggcggagggaccaagt tgaccgtcctag	723

【０５２６】

【表１０８】

Omi12	gaggtgcagctggtggagtctgggcctg aggtgaagaagcctgggacctcagtgaag gtctcctgcaaggcgtctggattcagtttta gtatgtctgctatgcagtgggtgcgacggg ctcgtggacaacgccttgagtggataggat ggatcgtccctggcagtggtaacgcaaact acgcgcagaagtttcaggaaagagtcacc attactagggacgagtccacaaacacag gttatatggagttgagcagcctgagatcc gaggacacggccgtgtattattgtgcggc ccctcattgtaataagaccaactgctatgat gcttttgatatctggggccaagggacaat ggtcaccgtctcttcag	731	gccatccggatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagcgttaggagcagtt acttagcctggtaccagcagaaacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtgcatccacc agggccactggcatcccagacaggttcagtg gcagtgggtctgggacagacttcattctcacca tcaacagactggagcctgaagatcttgcagtct attactgtcagcagtttggtagctcaccatggac gttcggccaagggaccaaagtggatatcaaac	733
Omi16	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gtgtggtccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggaatcatagtca gtgccaactacatgacctgggtccgccagg ctccagggaaggggctggaatgggtctca gttatttatcccggtggtagcacattctacgc ggactccgtgaagggccgattcaccatctc cagagacaactccaagaacacactgtatctt caaatgaacagcctgagagttgaggactcg gctgtgtattactgtgcgagagatttggagct ggctggtttcaatgacttctggggtcaggga accctggtcaccgtctcctcag	741	gatgttgtgatgactcagtctccaggcaccctgg ctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgc aggaccagccagagtgttagcagcaactactta gcctggtaccagcagaaacctggccaggctcc caggctcctcatctatggtgcatccagcagggcc actggcatcccagacaggttcagtggcagtggg tctgggacagacttcactctcaccatcagcagac tggagcctgaagattttgcagtgtattactgtcag cagtttggtagttcacctcggtacacttttggcca ggggaccaaggtggagatcaaac	743
Omi17	caggtgcagctggtggagtctgggggag gtgtggtccagcctgggggtccctgag actctcctgtgcagcctctggagtcaccgt cagtagcaactacatgagctgggtccgcc aggctccagggaaggggctggagtggg tctcagttctttatgccggtggtagcacatt ctacgcagactccgtgaagggccgattca ccatctccagagacaattccaagaacacgc tgtatcttcaaatgaacagcctgagagctga ggacacggctgcgtattactgtgcgagagat ttggcagtggctggtttccttgactcctggg gccagggaaccctggtcaccgtctcctca	751	gatattgtgatgacccagtctccgggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccaccctctcc tgcagggccagtcagggtgttagcagcatcta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcgtcctctatggcgcatccagta gggccactggcatcccagacaggttcagtgg cagtgggtctgggacagacttcactctcaccat cagcagactggagcctgaagattttgcagtgt attactgtcagcagtatggtagctcacctcggt acacttttggccaggggaccaaggtggagatc aaac	753

【０５２７】

【表１０９】

	g			
Omi18	caggtgcagctggtggagtctggaggag gcttgatccagccgggggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctgggatcaccgtc agtagcaactacatgacctgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcacttctttatgccggtggtagcgcattc tatgctgactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgct gtatcttctaatgaacagcctgagagtcgg cgacacggccgtttattactgtgcgagag atctccaggtctacggtatggacgtctggg gccaagggaccacggtcaccgtctcctc a	761	tcctatgagctgactcagccaccctcggtgtca gtggccccaggacagacggccaggattacctg tgggggaaacaacgatggagctaaaagtgtg cactggtaccagcagaagccaggccaggcc cctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccgg ccctcagggatccctgaacgattctctggctcc aactctgggaacacggccaccctgaccatca ccaggatcgaagccggggatgaggccgact attactgtcaggtctgggatagtagtcgtgatca tgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcct gg	763
Omi20	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtccagcctgggggtccctgag gctctcctgtgaagcctctgaaataaccgt cagtagcaactacatgaattgggtccgcca ggctccagggaaggggctggagtgggt ctcagttctttttgccggtggtactacatact acgcagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacac tgtatcttcaaatgaacaccctgagaattga ggacacggctatttattactgtgcgagaga tctcgtcgcatacggtgtggacgtctggg gccaagggaccacggtcaccgtctcctca	771	gccatccagatgacccagtctccatccttcctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggccagtcagggcattagcggtgatttt agcctggtatcagcaaaaaccagggaaagcc cctaagctcctgatctatgctgcatccactttgc aaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagt ggatctgggacagaattcactctcacaatcagc agcctgcagcctgaagattttgcaacttattact gtcaacaccttaatagttaccctctcacgttcgg cggagggaccaaggtggaaatcaaac	773
Omi23	caggtacagctgcaggagtcgggcccag gactggtgaagtcttcacagaccctgtccc tcacgtgcactgtctctggtgactccatca gccgtggtggttactactggagctggatcc gccagcacccagggaagggcctggagt ggattgggtccatctattacagtgggagca cctactacaacccgtccctcaagagtcgatt taccatatcagtagacacgtctaagaacca gttctccctgaagctgagctctgtgactgc cgcggacacggccgtgtatcactgtgcga gagaaattggtttccttgactactggggcc	781	gccatccagatgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggcgagtcaggccattagcaattcttta gcctggtatcagcagaaaccagggaaagccc ctaagctcctactctatgctgcatccacattgga aagtggggtcccatccaggttcagtggcagtg gatctgggacggatttcactctcaccatcagca gcctgcagcctgaagattttgcaacttatttctgt cagcagtactatagtaccccctccgaggacgtt cggccaagggaccaaagtggatatcaaac	783

【０５２８】

【表１１０】

	agggaaccctggtcaccgtctcctcag			
Omi24	caggtgcagctggtggagtctggggctg aggtgaagaagcctgggtcctcggtgaa ggtctcctgcaaggcttctggaggcacctt cagcagccatggtgtcatctgggtgcgac aggccctggacaagggcttgagtggat gggagggatcatccccatctttcccacag caaactacgcacagaaattccagggcag agtcacaattaccgcggacaaaccctcca acacagcctacatggagctgagcagcct gagatctgaggacacggccgtatattact gtgcgagggcaaggggagaacatgattc cgtttggggaagttttcattactattttgacta ctggggccagggaaccctggtcaccgtct cctcag	791	cgtcattggatgacccagtctccagccaccct gtctgtgtctccaggggaaagagccaccctct cctgcagggccagtcaaagtattggcagcaa cttagcctggtaccagcagaaacctggtcagg ctcccaggctcctcatctatggtgcagccacca gggccactggtatcccagccaggttcagtggc agtgggtctgggacagagttcactctcaccatc agcagcctgcagtctgaagattttgcagtttact actgtcagcagtataatgactggcctccgagga cgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaa ac	793
Omi25	caggtgcagctggtggagtctgggggag gcttggtacagcctggcaggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggattcacgtttgat gattatgccatgcactgggtccggcaagtt ccagggaagggcctggagtgggtctcag gaattagttggaacagtggtagcatagtct atgcggactttgtgaagggccgattcacc atcgccagagacaacgccaagaactccc tgtttctgcaaatgaacagtctgagagctg aggacacggccttgtattactgtgcaaaaa gtacggctctacgtcatcagtactactacg gtatggacgtctggggccaagggaccac ggtcaccgtctcctca	801	gccatccagatgacccagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccggacaagtcagaccattagcagctattta aattggtatcagcagaaaccagggaaagccc ctaagctcctgatatatgacgcatccagtttgca aagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtg gatatgggacagatttcactctcaccatcagca gtctgcaacctgaagattttgcaacttacttctgt caacagagttacaatacccgtacgcttttggc caggggaccaaggtggagatcaaac	803
Omi26	caggttcagctggtgcagtctggcactga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggt ctcctgcaaggcttctgattacacctttacca ggtttggtatcatctgggtgcgacaggcc cctggacaagggcttgagtggatgggac agatcaaccctacaatggtaacacagact atgcacagaagttccagggcagagtcac cttgaccacagacacatccacgaacaca gcctacatggaactgaggagcctgagatc	811	cagtctgtcgtgacgcagccaccctcggtgtc tgaagccccaggcagagggtcaccatctcc tgttctggaagcaactccaacatcggaaataa tgctgtaaactggtaccagcagctcccagga aaggctcccaaactcctcgtctattatgatgat ctgctgccctcaggggtctctgaccgattctct ggctccaagtctggcacctcagcctccctgg ccatcagtgggctccagtctgaggataaggc tgattattactgtgcagcatgggatgacagcct	813

【０５２９】

【表１１１】

	tgacgacacggccgtgtattattgtgcgag gtccgctgggagccctaccggccttgact actggggccagggaaccctggtcaccgt ctcctcag		gaatgccttggtgttcggcggagggaccaag ctgaccgtcctag	
Omi27	gaagtgcagctgttggagtctgggggag gcttggtccagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgtagcctctggactcaccgtca gtagcaactacatgagctgggtccgccag gctccagggaaggggctggagtgggtct caattatttatcccggtggtaccacatacta cgcagactccgtgaagggcagattcacc acctccagagacaaatccaagaacacgct gtatcttcaaatgaacagcctgagagccg aggacacggctgtgtattactgtgcgaga gatctggcagtggctgggggtatggacgt ctggggccaagggaccacggtcaccgtc tcctca	821	gaaatagtgatgacgcagtctccatcctccctg tctgcatctgtaggagacagagttaccatcactt gccgggcaagtcagggcattggaaatgattta gggtggtatcagcagaaaccagggaaagccc ctaaagtcctgatttatgctgcatccaatttacaa agtggggtcccatcaaggttcagcggcagtg gatctggcacagatttcactctcaccatcagca gcctgcagcctgaagattttgcaacttattactg tctacaagattccaattatccctacacttttggcc aggggaccaaggtggagatcaaac	823
Omi28	gaagtgcagctggtggagtctgggggagg cttggtccagcctgggggtccctgagact ctcctgtgcagcctctggagtcatcgtcagt agcaactacatgagctgggtccgccaggct ccagggaaggggctgcaatgggtctcagtt atttatagcggtggtagcactttctacgcag actccgtgaagggcagattcaccatctcca gagacaattccaagaacacgttgtatcttca aatgaacagcctgagagccgaggacacg gctgtgtattactgtgcgagagatttgttaga ggcaggcggaactgactactggggccag ggaaccctggtcaccgtctcctcag	831	gatgttgtgatgactcagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccaccctctcc tgcagggccagtcagtttattggcagctcctac ttagcctggtaccagcagaaacctggccaggc tcccaggctcctcatctatggtgcatccaacag ggccactggcgtcccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagacttcactctcaccatc agcagactggagcctgaagattttgcagtgtat tactgtcagcagtatgggagtgcacctgggac gttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaa c	833
Omi29	caggtgcagctggtggagtctggaggagg cttggtccagcctgggggtccctgagact ctcctgtgcagcctctggtttaatcgtcagta ggaactacatgagctgggtccgccaggct ccagggaaggggctggagtgggtctcact tatttatgccggtggtagcacattctactcag actccgtgaagggccgattcaccatctcca gacacagttccgagaacacgctgtttcttca	841	aattttatgctgactcagcctgcctccgtgtctg ggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgca ctggaaccagcagtgacgttggtggttataact atgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaa gcccccaaactcatgatttatgatgtcagtaatc ggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctc caactctggcaacacggcctccctcaccatct ctgggctccaggctgaggacgaggctgattat	843

【０５３０】

【表１１２】

	aatgaacagcctgagagctgaggacacgg ctgtgtattattgtgcgagagatctagtccac tacggcatggacgtctggggccaagggac cacggtcaccgtctcctca		tactgcagctcatatacaagcggcagcacttgg gtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcc tag	
Omi30	gaagtgcagctggtggagtctggggctg aggtgaagaagcctgggtcctcagtgaa ggtctcctgcaaggcttctggaggcacctt cagcaggtatgctatcagctgggtgcgac aggcccctggacaaggacttgagtggat gggagggatcatccctatctttgatgcaac aaactacgcacagaagttccatgacagag tcaccattaccgcggacaaatccgcgagc acagcctacatggaactgagcagcctga gatctgacgacacggccgtgtattactgtg cgagagaacggacatattgtagtggtggt acttgctacggaggatacttctactacggt atggacgtctggggccaaggaaccacgg tcaccgtctcctca	851	cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtct gggaccccgggcagagggtcaccatctctt gttctggaagcagctccaacatcggaggcgat attgtaaactggtacctccagctcccagggacg gccccaaactcctcatttatagtaataatcagc ggccctcaggcgtccctgaccgattctctggc tccaggtctggcacctcagcctccctggccat cagtgggctccagtctgaggatgagggttatt attactgtgcagcatgggatgacagcctgaatg gtcaagtgttcggcggagggaccaagctgac cgtcctag	853
Omi31	gaggtgcagctggtgcagtctggggctg aggtgaagaagcctgggtcctcggtgaa ggtctcctgcaaggcttctggaggcacctt cagtagctatggtatcagctgggtgcgac aggcccctggactagggcttgagtggatg ggggggtcatccctatcctaagtgcaaa acactacgcgcagcggttccagggcaga gtcacgatcaccgcggacaagtccacgg gcacagcctacatggagctgagcagcct gagatctgaggacacggccgtatactact gtgcgagagatatccttcatcatgacgacc tttgggggaggttctactacgacggtatgg acgtctggggccaagggaccacggtcac cgtctcctca	861	cagtctgtcgtgacgcagccaccctcagcgtct gggaccccgggcagagggtcaccatctcttgt tctggaagcagctccgacatcggaagtaatactgt aaactggtaccagcagctcccaggaacggccc ccaaactcctcatctatactaataatcagcggcc ctcaggggtccctgaccgattctctggctccaag tctggcacctcagcctccctggccatcactgggct ccagtctgaggatgaggctgattatttctgtgcag catgggatgaaagcctgaatggtcgagtgttcgg cggagggaccaagctgaccgtcctag	863

【０５３１】

【表１１３】

Omi32	gaagtgcaactggtggagtctgggggag gcgtggtccagcctgggaggtccctgag actctcctgtgcagcgtctggattcaccttc agtaactatggcatgcactgggtccgcca ggctccaggcaagggactggagtgggtg gcagtttattggtatgatggaggtaataaat tctatgcagactccgtgaagggccgattc accatctccagagacaattccaagaatac gttgtatctgcaaatgaacagcctgagagt cgaggacacggctgtttattactgtgcgag agatacggctcctccggactactggggcc agggaaccctggtcaccgtctcctcag	871	gccatccggatgacccagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtattagtagcagct tcttagcctggtaccagcagaaacctggccag gctcccaggctcctcatctatggtgcatccagc agggccactggcatcccagacaggttcagtg gcagtgggtctgggacagacttcactctcacc atcagcagactggagcctgaagattttgcagt gtattactgtcagcagtatggtacctcaccaag gctcactttcggcggagggaccaaagtggata tcaaac	873
Omi33	gaggtgcagctgttggagtctgggggag gcgtggtccagcctggaaggtccctgag actctcctgtgcagcgtctggattcaaattc agtgactatggcatgcactgggtccgcca ggctccaggcaaggggctggagtgggt ggcagtttattggtatgatggaggtactaa attctatgcagactccgtgaagggccgatt caccatctccagagacaattccaagaata cgttgtatctgcaaatgagcagcctgaga gtcgaggacacggctgtttattactgtgcg agagatacggctcctccggactactggg gccagggaaccctggtcaccgtctcctca g	881	gaaattgtgttgacgcagtctccaggcaccct gtctttgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgcagggccagtcagagtattagtagcaactt cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagca gggccactggcatcccagacaggttcagtgg cagtgggtctgggacagacttcactctcaccat cagcagactggagcctgaagattttgcagtgt attactgtcagcagtatggtacctcaccaaggc tcactttcggcggagggaccaaagtggatatc aaac	883

【０５３２】

【表１１４】

Omi34	caggttcagctggtgcagtctggggctgag gtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggt ctcctgcaaggcttctggaggcaccttcag cagttatggtatcaggtgggtgcgacaggc ccctggacaagggcttgagtggatgggag ggatcatccccgtgtttggtgcaacaaacta cgcacagaagttccaggacagagtcacaa ttaccgcggacaaatccacggccacagcct acatggaattgagtagcctgaaatctgacg acacggccgtgtatttttgtgcgagagatgc ccttagtgccagtggctggacgggcccctt tgactcgtggggccagggaaccctggtca ccgtctcctca	891	cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtct ggggccccggggcagagggtcaccatctcct gcactgggagcagctccaacatcggggcaga ttatgatgtacactggtaccagcaacttccagg agcagcccccaaactcctcatctatggtaacaa caaccggccctcaggggtccctgaccgattct ccggctccaagtctggcacctcagcctccctg gccatcactgggctccaggctgaggatgagg ctgattattactgccagtcctatgacagcagcc agaatgctttctatgtcttcggaactgggaccaa ggtcaccgtcctag	893
Omi35	caggtgcagctggtggagtctgggggagg cttggtacagcctggcaggtccctgagact ctcctgtgcagcctctggattcacctttgatg attatgccatgcactgggtccggcaagctc cagggaagggcctggagtgggtctcagg aagtacttggaatagtggtaccatagactat gcggactctgtgaagggccgattcaccatc tccagagacaacgccaagaactccctgtat ctgcaaatgaacagtctgagagctgaggac acggccttgtattactgtgcaaaagataggt ttcgtaaaggttgtagtagtaccggctgctat aaggagaactacggtatggacgtctgggg ccaagggaccacggtcaccgtctcctca	901	cagtctgtggtgactcagccaccctcggtgtca gtggccccaggacagacggccaggattacctg tggaggaaccaacattggaagtaaaagtgtcc actggtaccagcagaagccaggccaggccc ctgtgctggtcgtctatgatgatagcgaccggc cctcagggatccctgagcgattctctggctcca actctgggaacacggccaccctgaccatcac ctgggtcgaagccggggatgaggccgactat tactgtcaggtgtgggatagtagtagtgataat gtgctattcggcggagggaccaagctgaccg tcctag	903
Omi36	gaggtgcagctggtggagtctgggggag gtgtggtccagcctgggggtccctgag actctcctgtgcagcctctggaatcatagtc agtgccaactacatgacctgggtccgcca ggctccagggaagggactggaatgggtc tcagttatttaccccggtggtagcacattct acgcggactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaactccaagaacacgt tgtatcttcaaatgaacagcctgagagttg aggactcggctgtgtattactgtgcgaga gatttggagctggctggtttcaatgactact	911	gatattgtgatgactcagtctccaggcaccctg tctttgtctccaggggaaagagccaccctctcc tgcaggaccagtcagagtgttagcagcaacta cttagcctggtaccagcagaaacctggccagg ctcccaggctcctcatctatggtgcatccagca gggccactggcatcccagacaggttcagtgg cagtgggtctgggacagacttcactctcaccat cagcagactggagcctgaagattttgcagtgt attactgtcagcagtttggtagttcacctcggta cacttttggccaggggaccaaggtggagatca aac	913

【０５３３】

【表１１５】

	ggggccagggaaccctggtcaccgtctc ctcag			
Omi38	caggtgcagctggtggagtctggggctga ggtgaagaagcctgggtcctcggtgaagg tctcctgcaaggcttctggaggaaacttcaa catgtatactatcagttgggtgcgacaggcc cctggacgaggacttgagtggatgggaag gttcatccctatcgctaataaagcaaactac gcacagaactttccgggcagagtcaccatt accgcggacaaatccactagcacagtctac atggagctgagaagcctgacatctgacgac acggccgtgtattactgtgcgagaagtggg agctacgatgcttttgatgtgtggggccaag ggacaatggtcaccgtctcttcag	921	gccatccggatgacccagtctccttccaccctg tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcact tgccgggccagtcagactattaatagttggttg gcctggtatcagcagaaacccgggaaagcccc taagctcctgatctatgatgcctccaatttggaa agtggggtcccatcaaggttcagcggcagtg gatctgggacagaattcactctcaccatcagca gcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgc caacagtatgaaagttattctccgatcaccttcg gccaagggacacgactggagattaaac	923
Omi39	caggtgcagctggtggagtctgggggag tcgtggtacagcctgggggtccctgaga ctctcctgtgcagcctctggattcagctttg atgattatagcatgcactgggtccgtcaag ctccggggaagggtctggagtgggtctct gtcatttactgggatggtgttagcaaatact atgcagactctgtgaagggccgattcacc atctccagagacaacagcaaaaactccct gtatttgcaaatgaacagtctgagaactga ggacaccgccgtatattactgtgcaaaag atagtgaggattgtagtagtaccagctgct acatggacgtctggggcaaagggaccac ggtcaccgtctcctca	931	gaaattgtgttgacacagtctccagactccctg gctgtgtctctgggcgagagggccaccatca actgcaagtccagccagaatgttttatacagctc caacaataagaattacttagcttggtaccagcag aaaccaggacagcctcctcaactactcatttac tgggcatctacccgggaatccggggtccctg accgattcagtggcagcgggtctgggacaga tttcactctcaccatcagcagcctgcaggctga agatgtggcagtttattactgtcaccaatattata gtactccattcactttcggccctgggaccaaag tggatatcaaac	933

【０５３４】

【表１１６】

Omi41	caggttcagctggtgcagtctggagctga ggtgaagaagcctggggcctcagtgaagg tctcctgcaaggctgctggttacagctttat gaactacggtatcaactgggtgcgacag gcccctggacaagggcttgagtggatgg gatggatcaacacttacaatggtaacgca aagtatgcacagaagttccagggccgagt caccatgaccacagacacatccacgagc acagcctacatggagctgaggagcctga gatcgggcgacacggccgtgtattactgt gcgagggaccctttcaccggttatgatga cgtttgggggggggactactggggccagg gaaccctggtcaccgtctcctcag	941	gccatccagatgacccagtctccagactccct ggctgtgtctctgggcgagagggccaccatc aactgcaagtccagccagagtgttttatacagc tccaacaataagaattacttagcttggtaccag cagaaaccaggacagcctcctaagctggtcatt tactgggcatctacccgggaatccggggtccct gaccgattcagtggcagcgggtctgggacaga tttcactctcaccatcagcagcctgcaggctga agatgtggcagtttattactgtcaccaatattata gtagtcctcgcacttttggccaggggaccaaggt ggaaatcaaac	943
Omi42	gaggtgcagctgttggagactgggggag gcttggttcagcccggcaggtccctgaga ctctcctgtgcagcctcgggattccccttg atgattatgccatccactgggtccggctag ctccagggaagggcctggagtgggtctc aagtattagttgggatagtggtagcatagg ctatgcggactctgtgaagggccggttca ccatctccagagacaacgccaagaactc cctgtatctgcaaatgaacagtctgagag ctgaggacacggccttgtattactgtgcaa agggggcctttcccgggtatagcagtgg ctggtactacggtttggacgtctggggcc aaggggccacggtcaccgtctcctca	951	cagtctgtcgtgacgcagcctccctccgcgtc ggggtctcttggacagtcagtcaccatctcctg cactggaaccagcagtgacgttggtggttaca actatgtctcttggtaccaacaacacccaggc aaagcccccaaactcatgatttttgaggtcagt aagcggccctcaggggtccctgatcgcttctc tggctccaagtctggcaacacggcctccctga ccgtctctgggctccaggctgaggatgaggc tgattattactgcagctcatatgcaggcaacaaa ggggtcttcggcggagggaccaaattgaccgtc ctcg	952

【０５３５】

ＣＤＲのアミノ酸配列

【０５３６】

【表１１７】

抗体番号	重鎖CDR					
	CDR1-IMGT	配列番号	CDR2-IMGT	配列番号	CDR3-IMGT	配列番号
Omi02	GGTFSSYA	685	IIPIFRTP	686	ASPSCGGDCPQYL KSSKLDWYFDL	687

【０５３７】

【表１１８】

Omi03	EIIVSRNY	695	IYSGGST	696	ARDLDVVGGTDY	697
Omi06	GGSISRYS	705	MYSSGGT	706	AAASIDQVWGTYRDAFDI	707
Omi08	GYTFTNYF	715	INPSDGGA	716	ARGAFDVSGSWYVPFDY	717
Omi09	GFTFRTYA	725	ISYDGSNK	726	ASRGDTVTTGDAFDI	727
Omi12	GFSFSMSA	735	IVPGSGNA	736	AAPHCNKTNCYDAFDI	737
Omi16	GIIVSANY	745	IYPGGST	746	ARDLELAGFNDF	747
Omi17	GVTVSSNY	755	LYAGGST	756	ARDLAVAGFLDS	757
Omi18	GITVSSNY	765	LYAGGSA	766	ARDLQVYGMDV	767
Omi20	EITVSSNY	775	LFAGGTT	776	ARDLVAYGVDV	777
Omi23	GDSISRGGYY	785	IYYSGST	786	AREIGFLDY	787
Omi24	GGTFSSHG	795	IIPIFPTA	796	ARARGEHDSVWGSFHYYFDY	797
Omi25	GFTFDDYA	805	ISWNSGSI	806	AKSTALRHQYYYGMDV	807
Omi26	DYTFTRFG	815	INPYNGNT	816	ARSAGSPTGLDY	817
Omi27	GLTVSSNY	825	IYPGGTT	826	ARDLAVAGGMDV	827
Omi28	GVIVSSNY	835	IYSGGST	836	ARDLLEAGGTDY	837
Omi29	GLIVSRNY	845	IYAGGST	846	ARDLVHYGMDV	847
Omi30	GGTFSRYA	855	IIPIFDAT	856	ARERTYCSGGTCYGGYFYYGMDV	857
Omi31	GGTFSSYG	865	VIPILSAK	866	ARDILHHDDLWGRFYYDGMDV	867
Omi32	GFTFSNYG	875	YWYDGGNK	876	ARDTAPPDY	877
Omi33	GFKFSDYG	885	YWYDGGTK	886	ARDTAPPDY	887
Omi34	GGTFSSYG	895	IIPVFGAT	896	ARDALSASGWTGPFDS	897
Omi35	GFTFDDYA	905	STWNSGTI	906	AKDRFRKGCSSTGCYKENYGMDV	907
Omi36	GIIVSANY	915	IYPGGST	916	ARDLELAGFNDY	917

【０５３８】

【表１１９】

Omi38	GGNFNMYT	925	FIPIANKA	926	ARSGSYDAFDV	927
Omi39	GFSFDDYS	935	IYWDGVSK	936	AKDSEDCSSTSCYMDV	937
Omi41	GYSFMNYG	945	INTYNGNA	946	ARDPFTGYDDVWGGDY	947
Omi42	GFPFDDYA	955	ISWDSGSI	956	AKGAFPGYSSGWYYGLDV	957

【０５３９】
【表１２０】

抗体番号	軽鎖CDR					
	CDR1-IMGT	配列番号	CDR2-IMGT	配列番号	CDR3-IMGT	配列番号
Omi02	QSVSSTY	688	GAS	689	QHYGSSPLT	690
Omi03	QSVSSSY	698	GAS	699	QQYGSSPGYT	700
Omi06	QSISSF	708	DAS	709	QQSYENPLT	710
Omi08	SSNIGAGYD	718	GNT	719	QSYDITLSGSGYV	720
Omi09	ALPKQY	728	KDS	729	QSTDSSATYPGNVV	730
Omi12	QSVRSSY	738	GAS	739	QQFGSSPWT	740
Omi16	QSVSSNY	748	GAS	749	QQFGSSPRYT	750
Omi17	QGVSSIY	758	GAS	759	QQYGSSPRYT	760
Omi18	NDGAKS	768	DDS	769	QVWDSSRDHV	770
Omi20	QGISGD	778	AAS	779	QHLNSYPLT	780
Omi23	QAISNS	788	AAS	789	QQYYSTPPRT	790
Omi24	QSIGSN	798	GAA	799	QQYNDWPPRT	800
Omi25	QTISSY	808	DAS	809	QQSYNTPYA	810
Omi26	NSNIGNNA	818	YDD	819	AAWDDSLNALV	820
Omi27	QGIGND	828	AAS	829	LQDSNYPYT	830
Omi28	QFIGSSY	838	GAS	839	QQYGSAPGT	840
Omi29	SSDVGGYNY	848	DVS	849	SSYTSGSTWV	850
Omi30	SSNIGGDI	858	SNN	859	AAWDDSLNGQV	860
Omi31	SSDIGSNT	868	TNN	869	AAWDESLNGRV	870
Omi32	QSISSSF	878	GAS	879	QQYGTSPRLT	880
Omi33	QSISSNF	888	GAS	889	QQYGTSPRLT	890
Omi34	SSNIGADYD	898	GNN	899	QSYDSSQNAFYV	900
Omi35	NIGSKS	908	DDS	909	QVWDSSSDNVL	910

【０５４０】

【表１２１】

Omi36	QSVSSNY	918	GAS	919	QQFGSSPRYT	920
Omi38	QTINSW	928	DAS	929	QQYESYSPIT	930
Omi39	QNVLYSSNNKNY	938	WAS	939	HQYYSTPFT	940
Omi41	QSVLYSSNNKNY	948	WAS	949	HQYYSSPRT	950
Omi42	SSDVGGYNY	958	EVS	959	SSYAGNKGV	960

【０５４１】

配列番号９６１－ＩＧＨＶ１－５８生殖細胞系Ｖ遺伝子配列によってコードされるアミノ酸配列ＭＱＬＶＱＳＧＰＥＶＫＫＰＧＴＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＦＴＦＴＳＳＡＶＱＷＶＲＱＡＲＧＱＲＬＥＷＩＧＷＩＶＶＧＳＧＮＴＮＹＡＱＫＦＱＥＲＶＴＩＴＲＤＭＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＡ

【０５４２】

配列番号９６２－ＡＺＤ８８９５（ＣＯＶ２－２１９６）重鎖可変領域ヌクレオチド配列Ｇｅｎｂａｎｋ：ＭＴ７６３５３１．１

【化１】

CAAATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGACCTCAGT
GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTCACCTTTATGAGCTCTGCTGTGCAGTG
GGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGATGGATCGTCATTG
GCAGTGGTAACACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGAAAGAGTCACCATTACC
AGGGACATGTCCACAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCCG
AGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGCCCCATATTGTAGTAGTATCAGCTGC
AATGATGGTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

【０５４３】

配列番号９６３－ＡＺＤ８８９５（ＣＯＶ２－２１９６）重鎖可変領域アミノ酸配列：ＧｅｎＢａｎｋ：ＱＬＩ３３９４７．１

【化２】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGFTFMSSAVQWVRQARGQRLEWIGWIVIG
SGNTNYAQKFQERVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAPYCSSISCNDGF
DIWGQGTMVTVSS

【０５４４】

配列番号９６４－ＡＺＤ８８９５（ＣＯＶ２－２１９６）軽鎖可変領域ヌクレオチド配列：ＧｅｎＢａｎｋ：ＭＴ７６３５３２．１

【化３】

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAGAG
AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCT
GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC
AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG
ACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACT
GTCAGCACTATGGTAGCTCACGGGGTTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG
GAAATCAAA

【０５４５】

配列番号９６５－ＡＺＤ８８９５（ＣＯＶ２－２１９６）軽鎖可変ドメインアミノ酸配列：
ＧｅｎＢａｎｋ：ＱＬＩ３３９４８．１　ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴ　ＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＨＹＧＳＳＲＧＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ

【０５４６】

配列番号９６６－ＷＩＶ０４単離物のスパイク糖タンパク質アミノ酸配列Ｇｅｎｂａｎｋ参照ＱＨＲ６３２６０．２

【化４】

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL
PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSK
TQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTF
EYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE
PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN
ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPF
GEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFT
NVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGN
YNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVG
YQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKF
LPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVN
CTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICA
SYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVS
MTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQV
KQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGD
IAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFA
MQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQ
NAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ
LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVT
YVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFV
SGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNI
QKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLC
CMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

【０５４７】

配列番号９６７－生殖細胞系ＩＧＬＶカッパ３－２０ＥＩＶＬＴＱＳＰＧＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＳＲＡＴＧＩＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＲＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＹＧＳＳＰによってコードされるアミノ酸配列

【図面】

【図１－１】

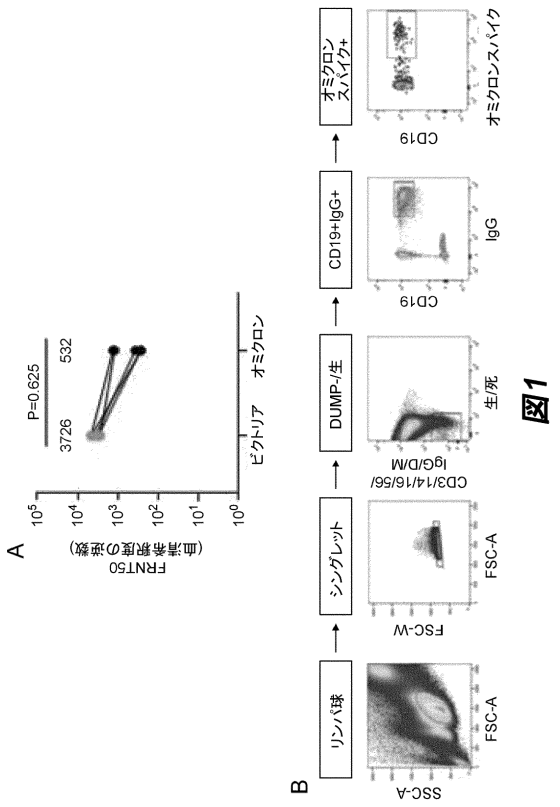


図1

【図１－２】

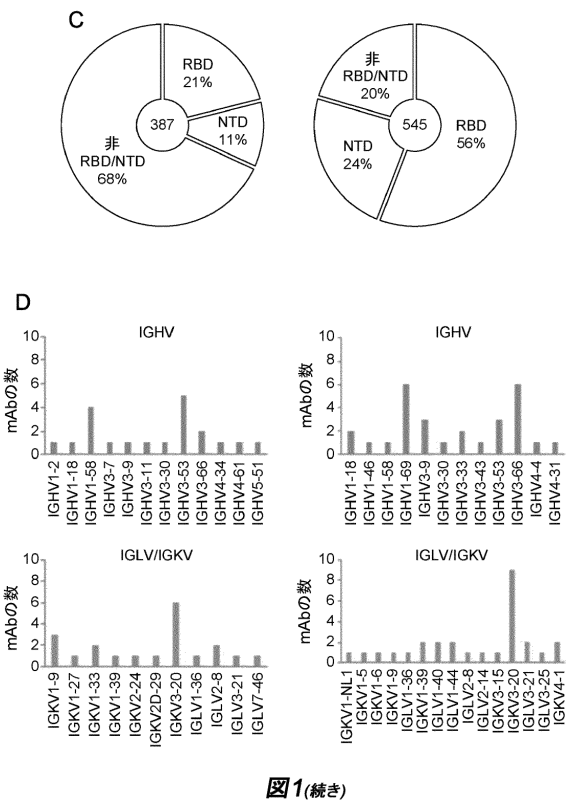


図1(続き)

【図２－１】

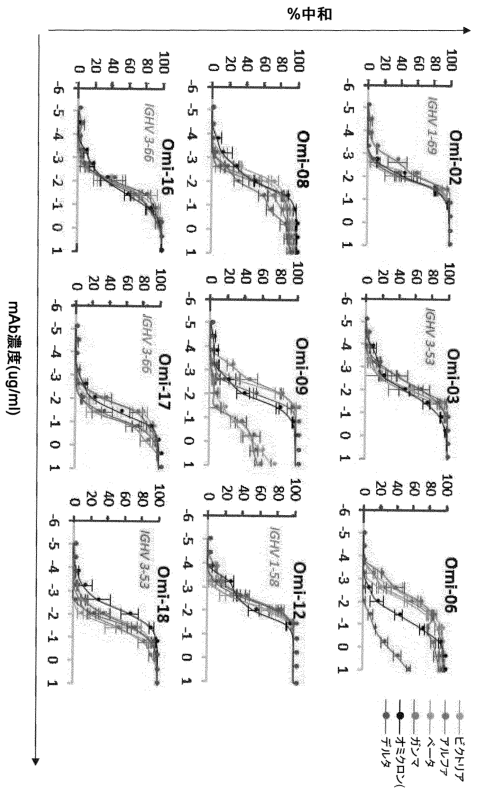


図2A

【図２－２】

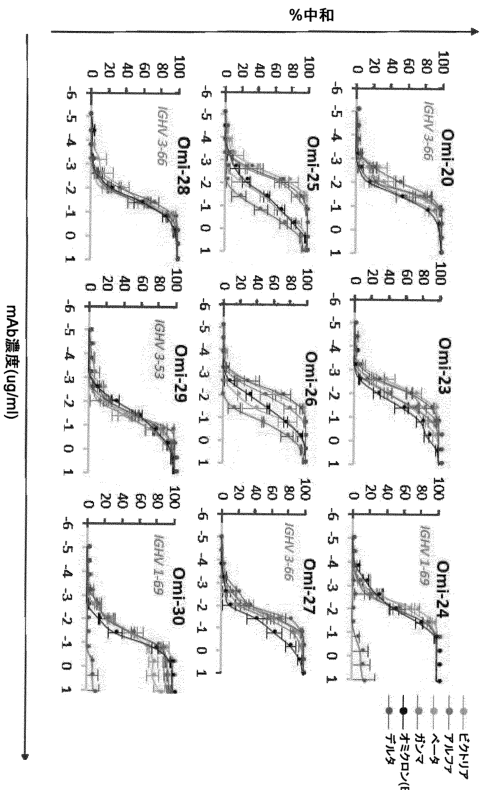
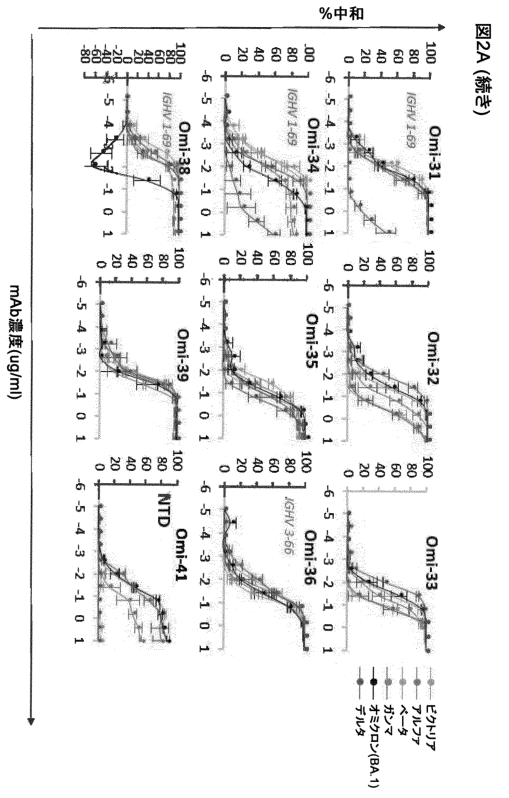


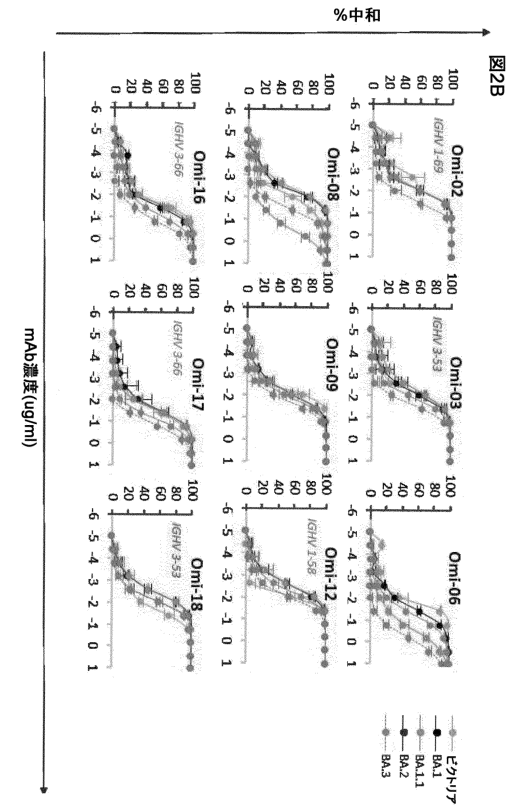
図2A (続き)

【図２－３】



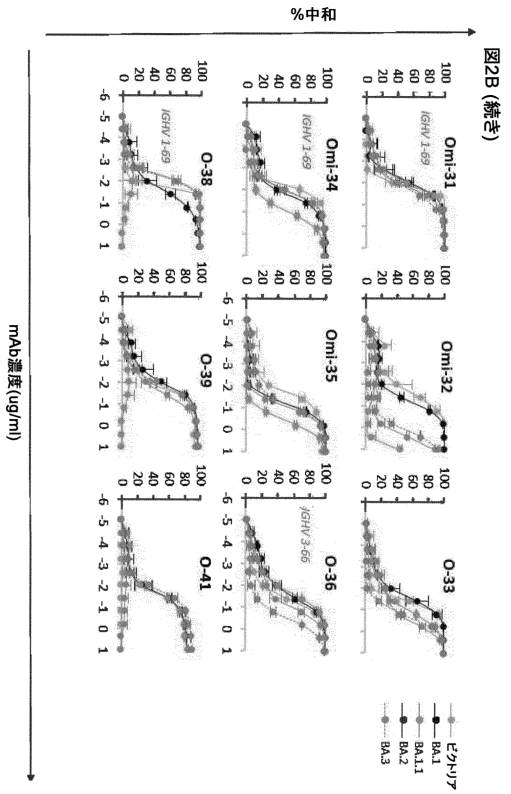
【図２－４】

【図２－５】

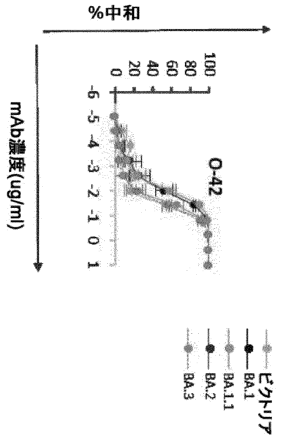


【図２－６】

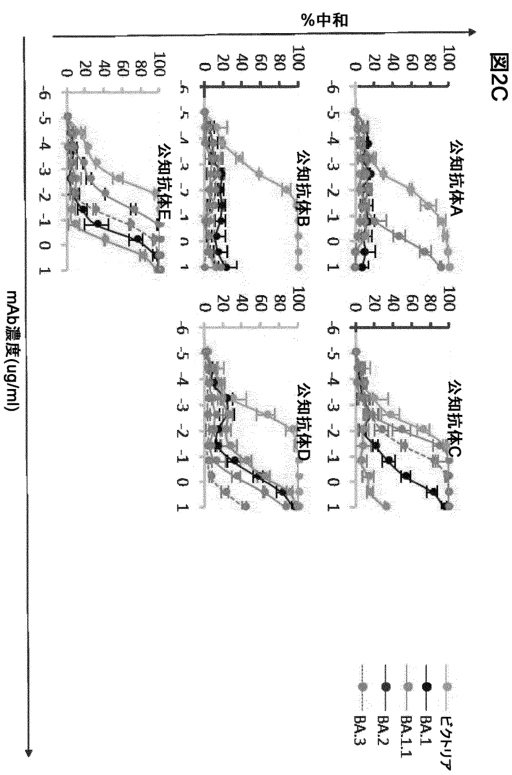
【図２－７】



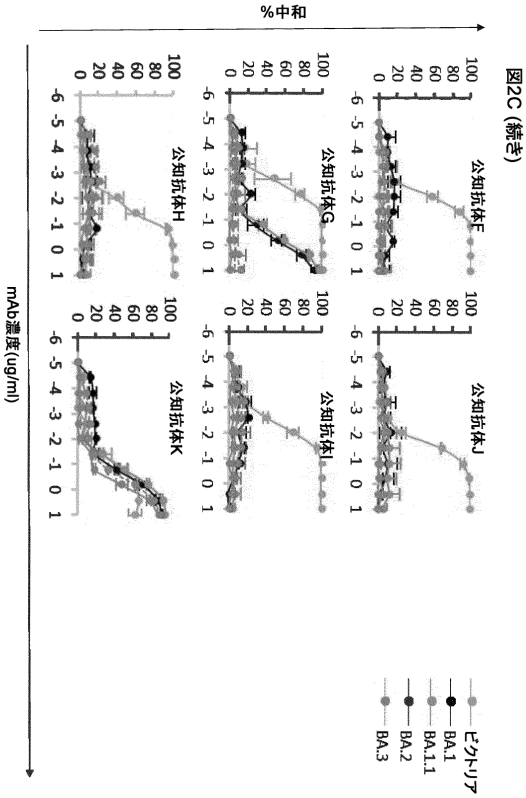
【図２－８】



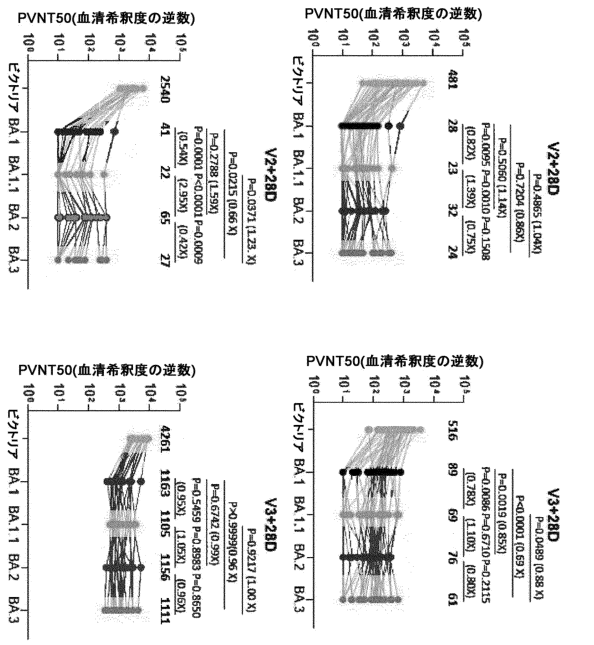
【図２－９】



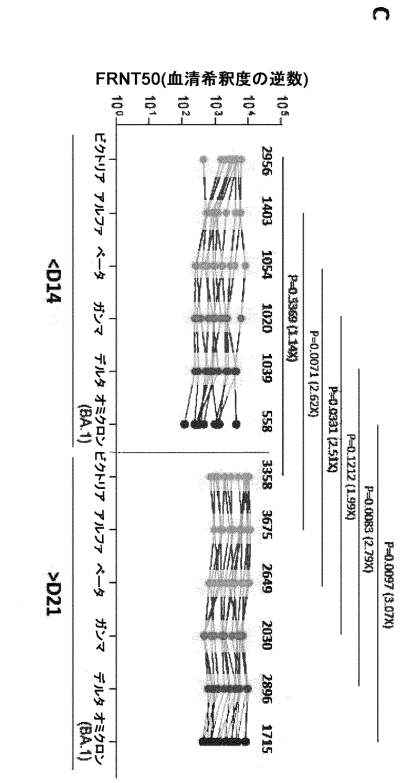
【図２－１０】



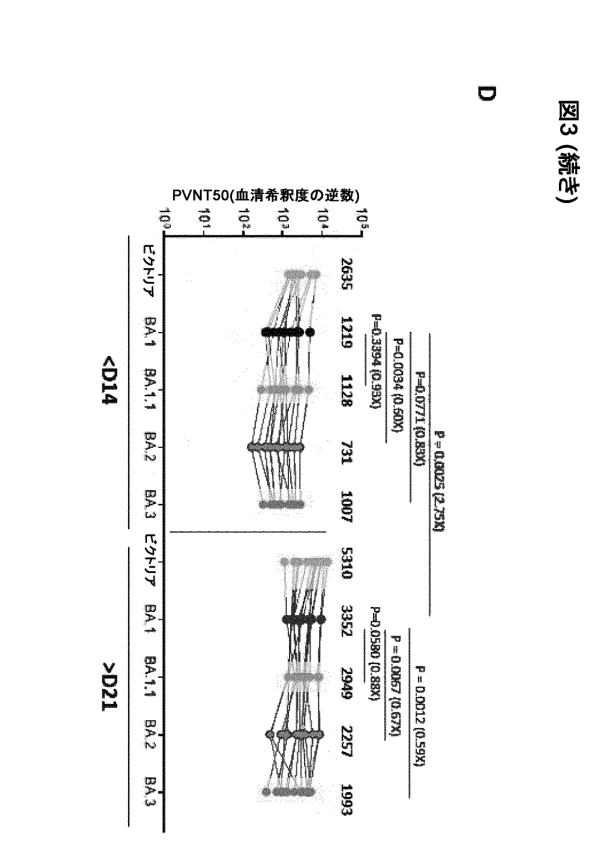
【図３－１】



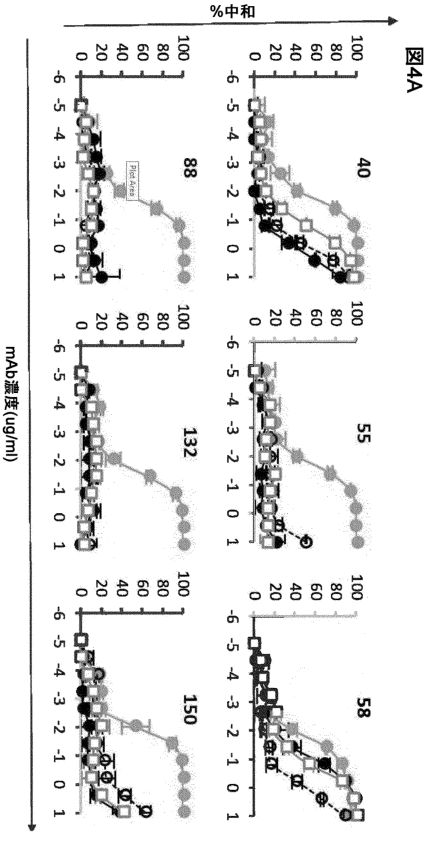
【図３－２】



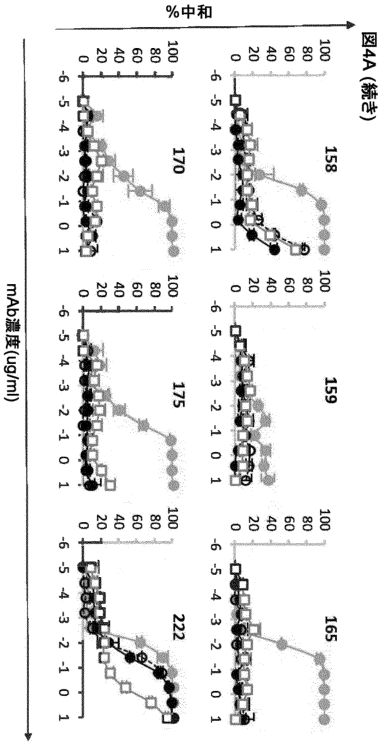
【図３－３】



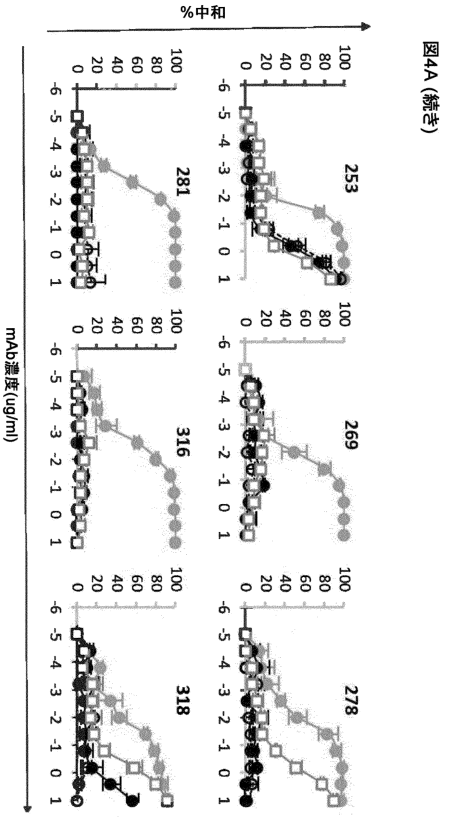
【図４－１】



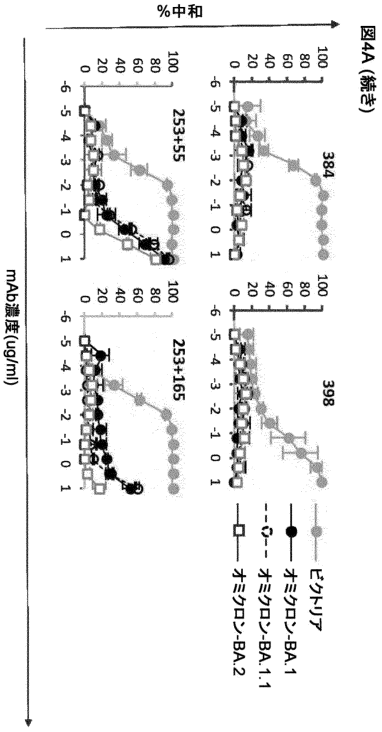
【図４－２】



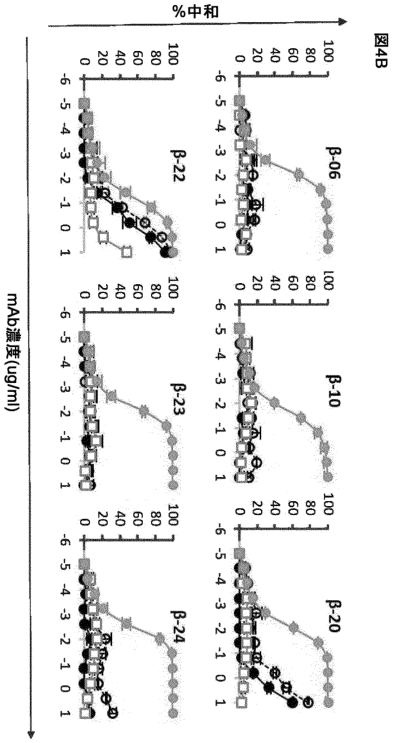
【図４－３】



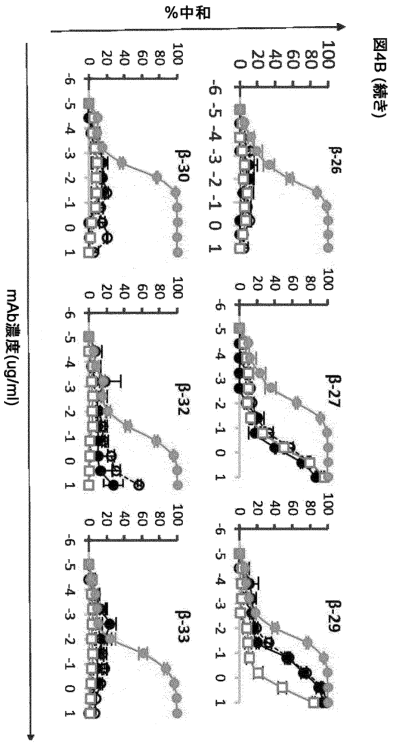
【図４－４】



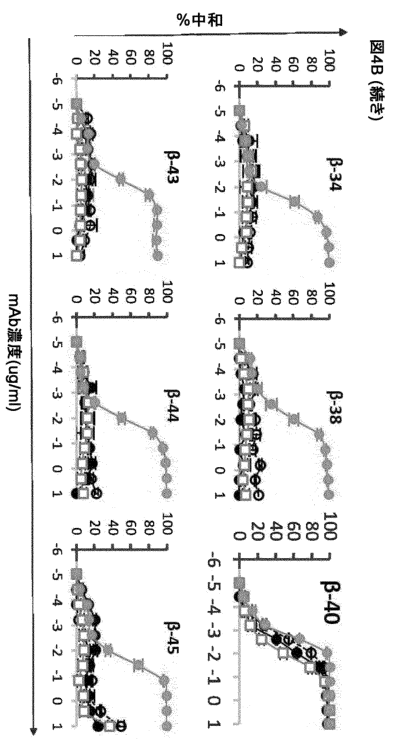
【図４－５】



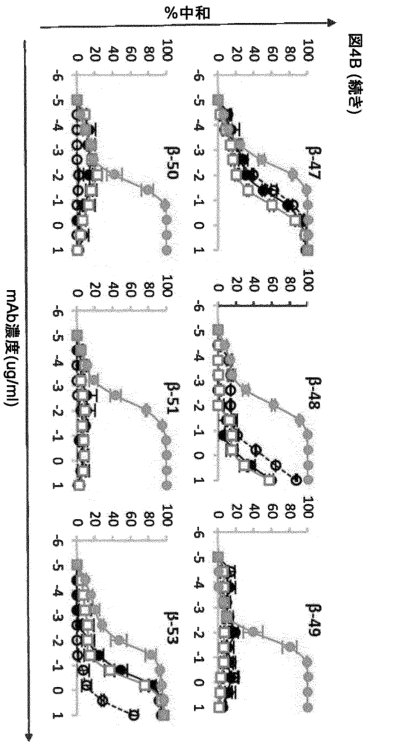
【図４－６】



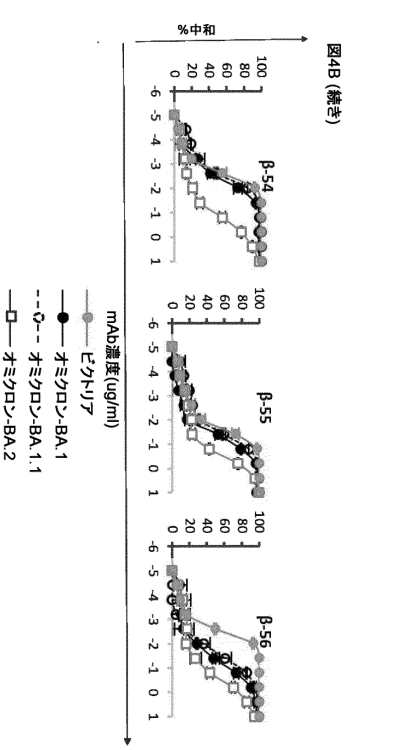
【図４－７】



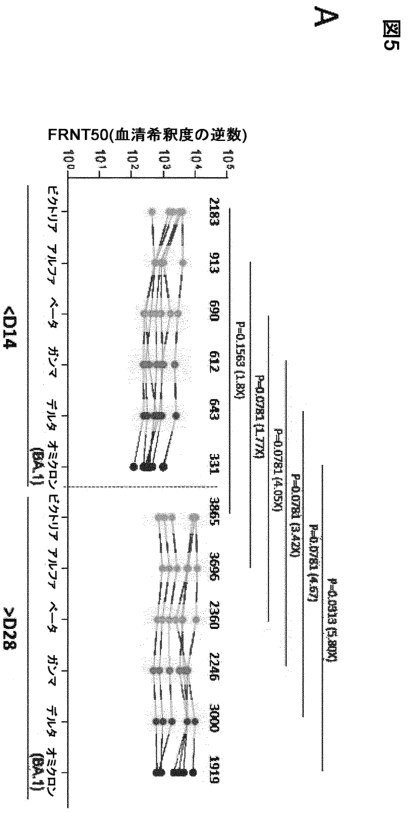
【図４－８】



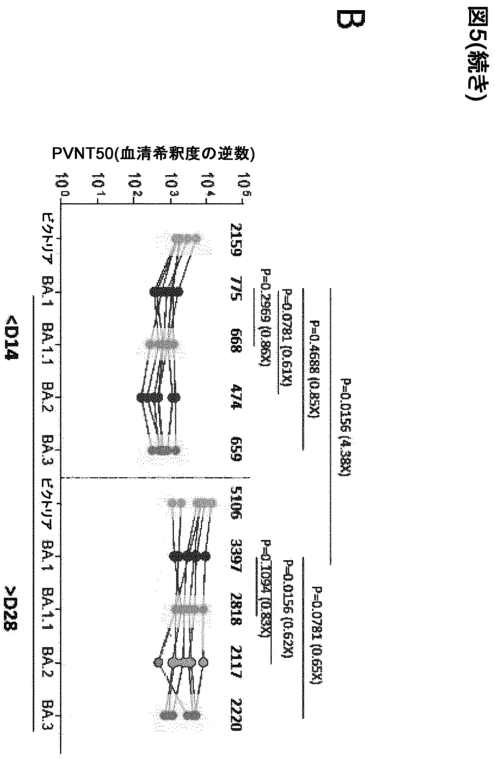
【図４－９】



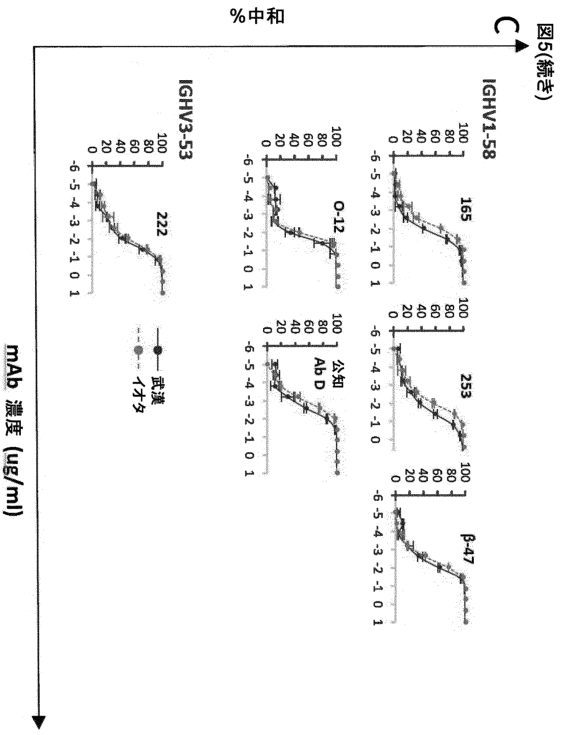
【図５－１】



【図５－２】



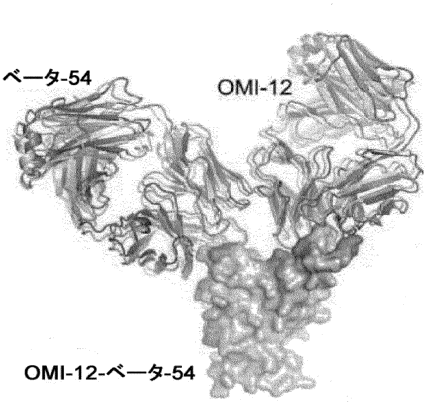
【図５－３】



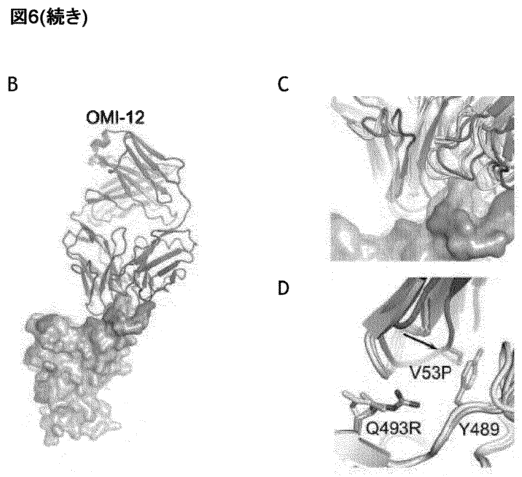
【図６－１】

図6

A



【図６－２】



【図７】

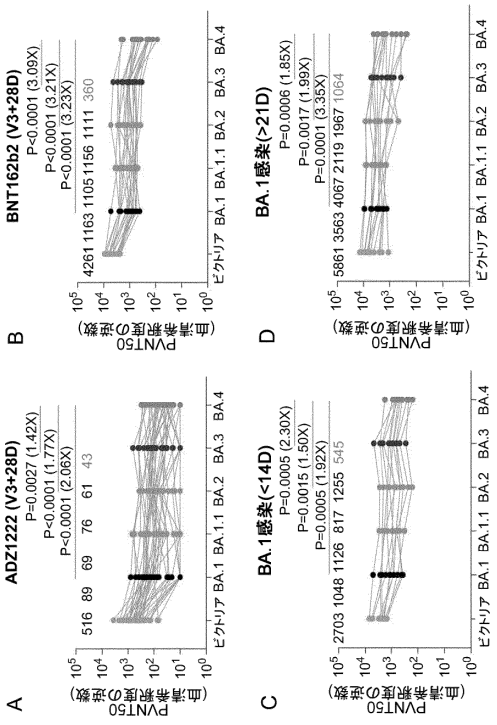


図7

【図８－１】

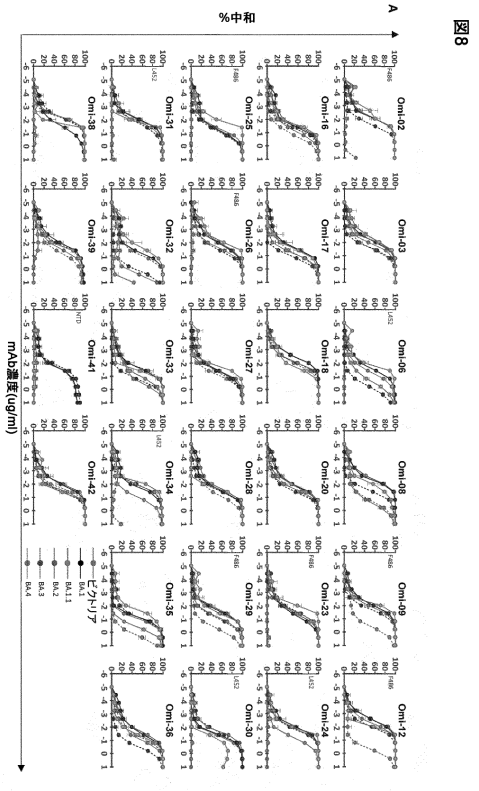


図8

【図８－２】

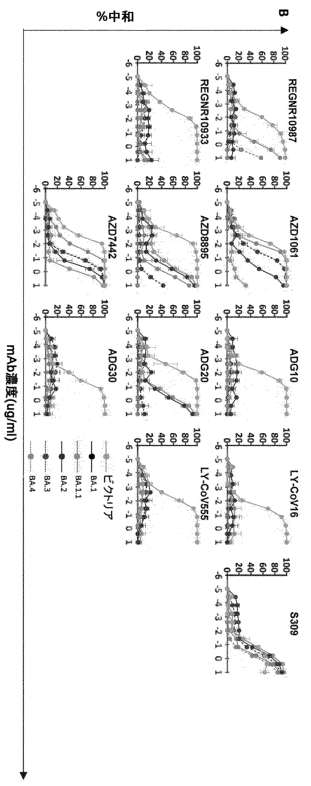


図8(続き)

【図９－１】

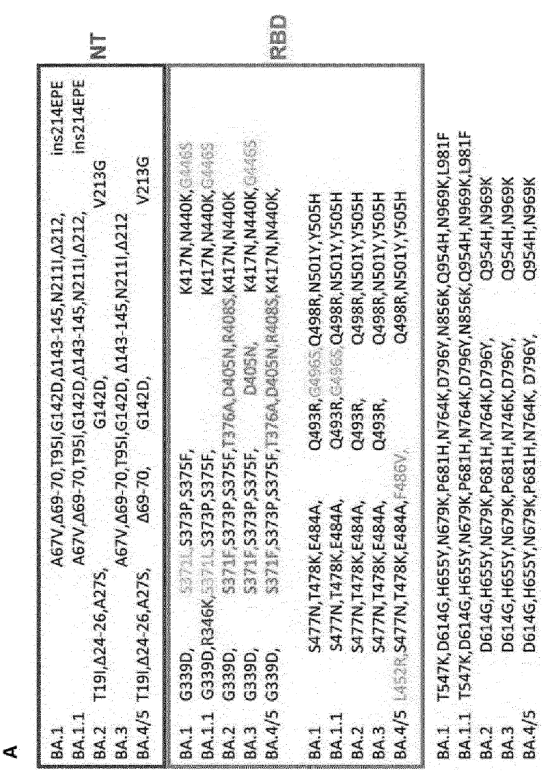


図 9

【図９－２】

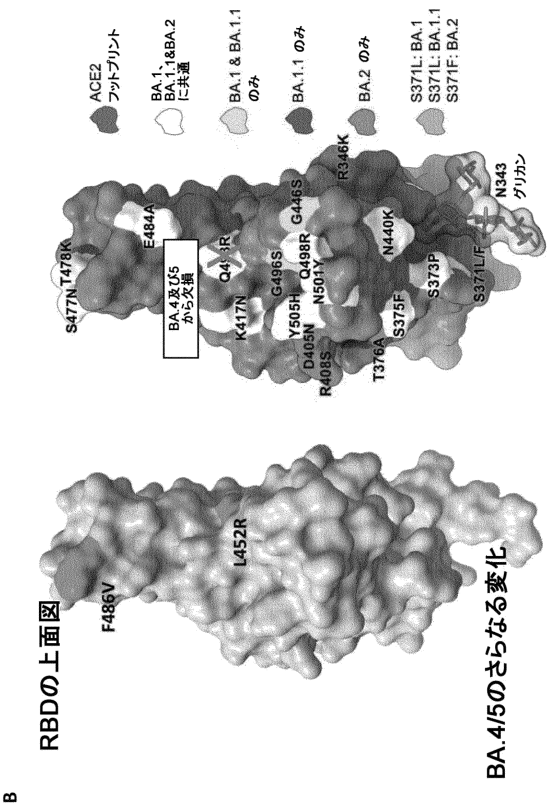


図9(続き)

【図１０】

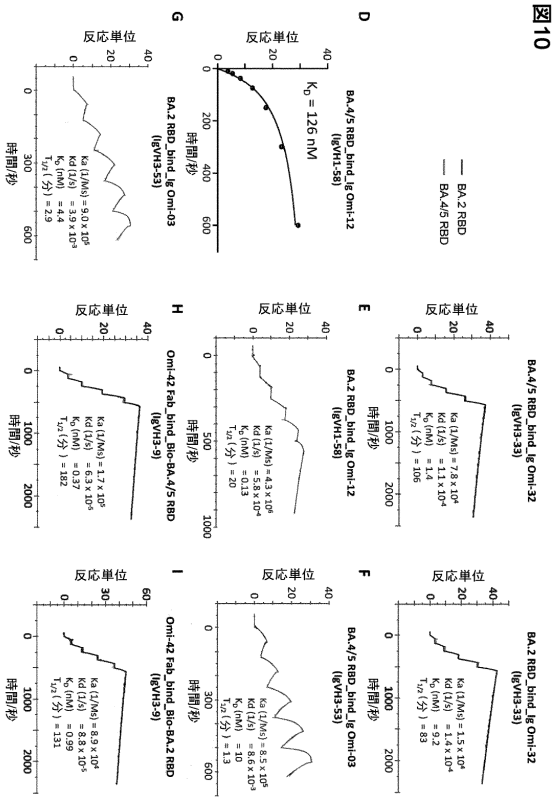
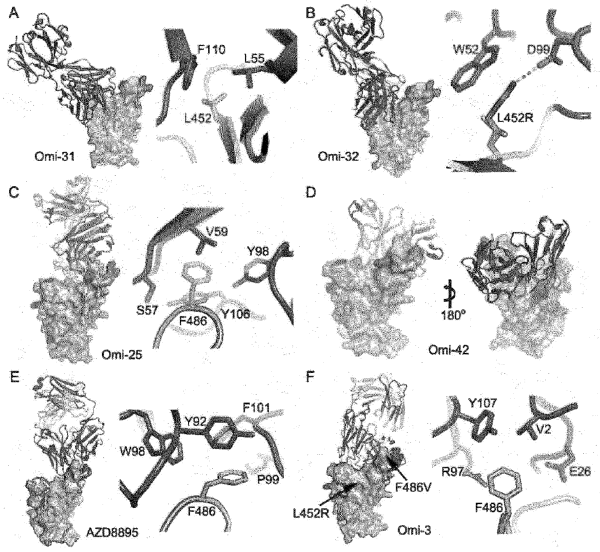


図10

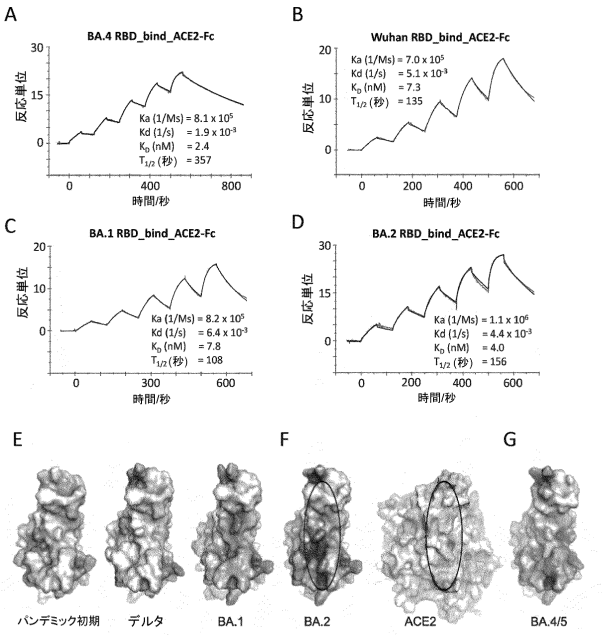
【図１１】

図 11



【図１２】

図12



【図１３－１】

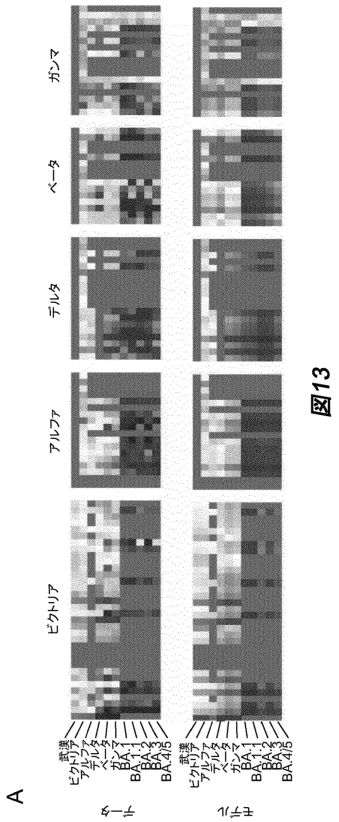


図13

【図１３－２】

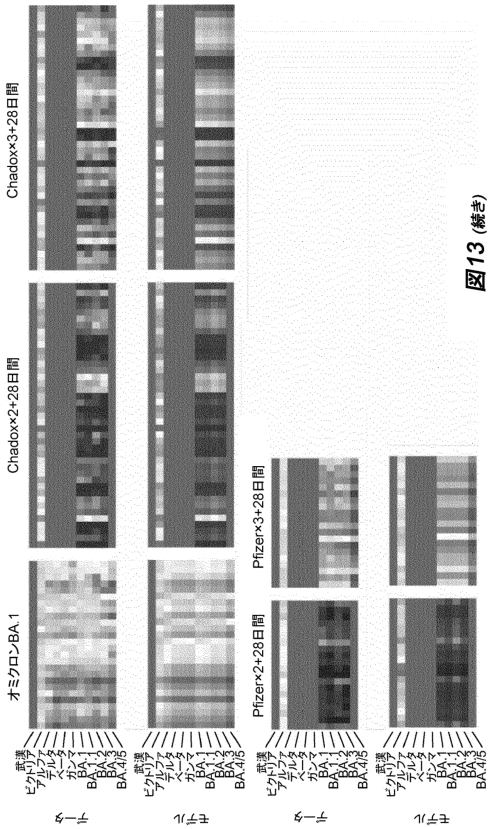


図13（続き）

【図１３－３】

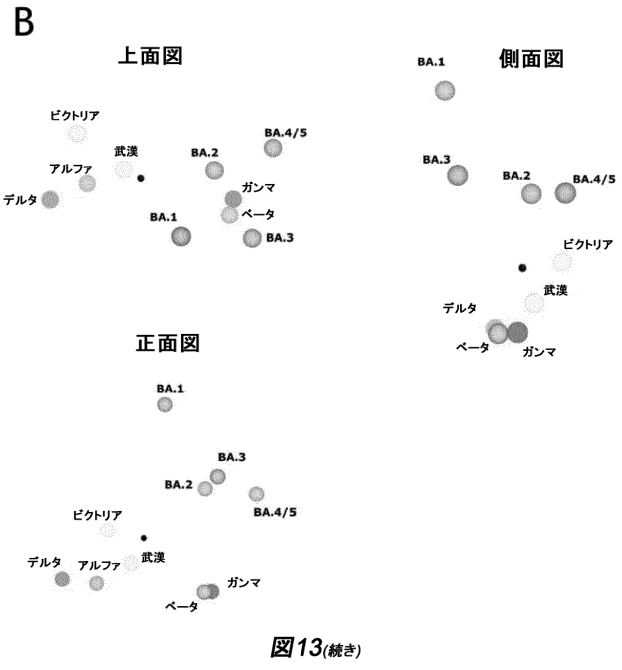
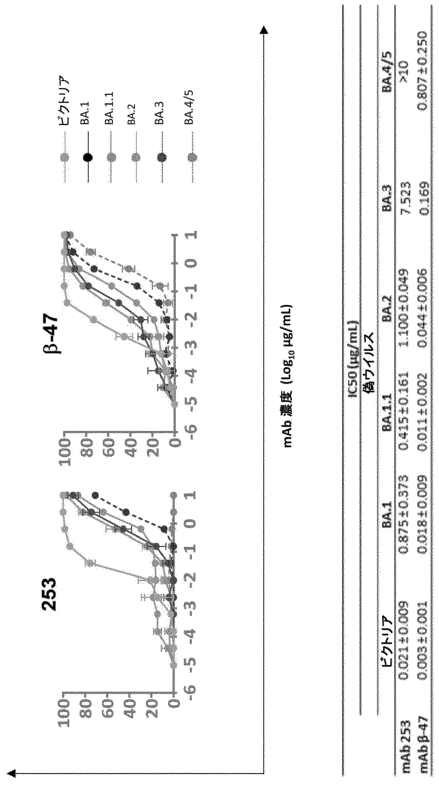


図13（続き）

【図１４】



IC50 (μg/mL)	偽ウイルス					
	ビクトリア	BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.3	BA.4/5
mAb 253	0.021±0.009	0.875±0.373	0.415±0.161	1.100±0.049	7.523	>10
mAb β-47	0.003±0.001	0.018±0.009	0.011±0.002	0.044±0.006	0.169	0.807±0.250

図14

【図１５】

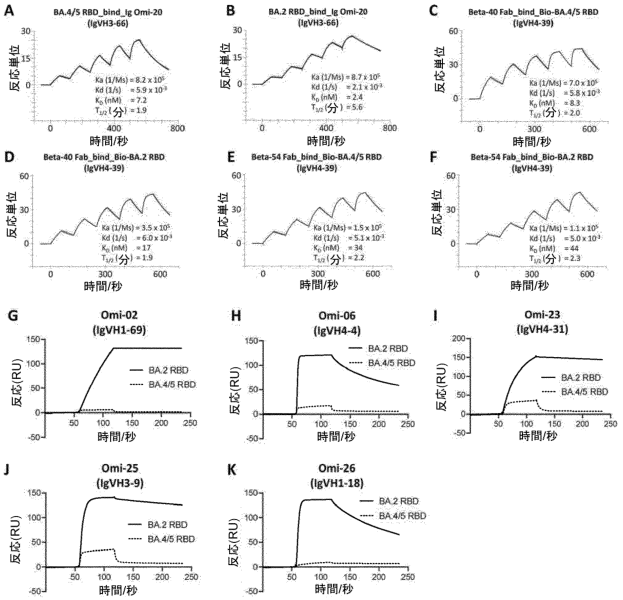


図15

【図１６－１】

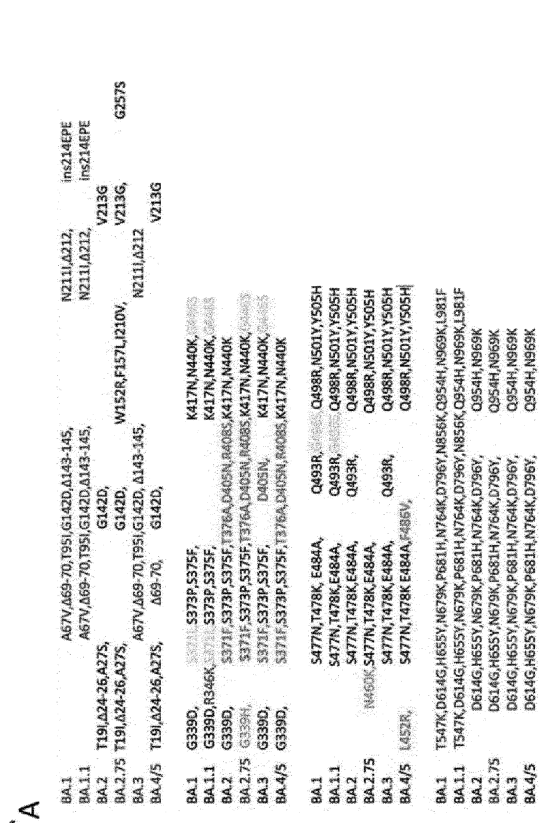


図 16

【図１６－２】

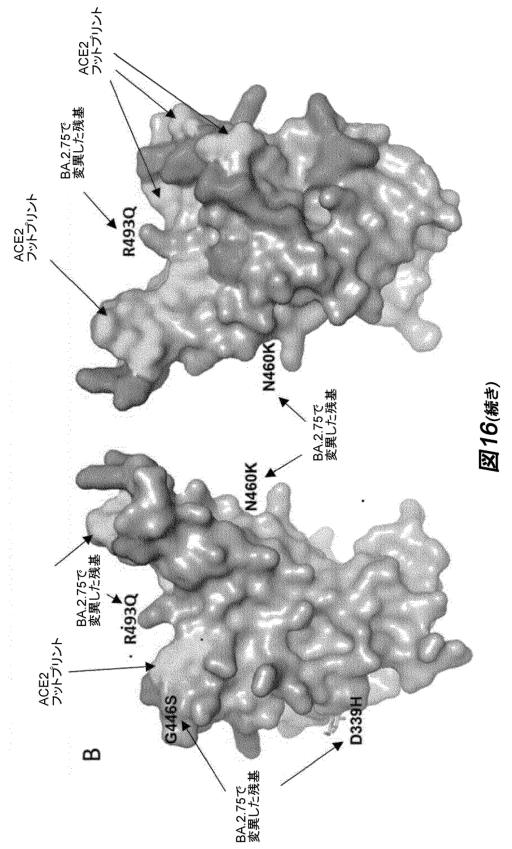


図16(続き)

【図１７－１】

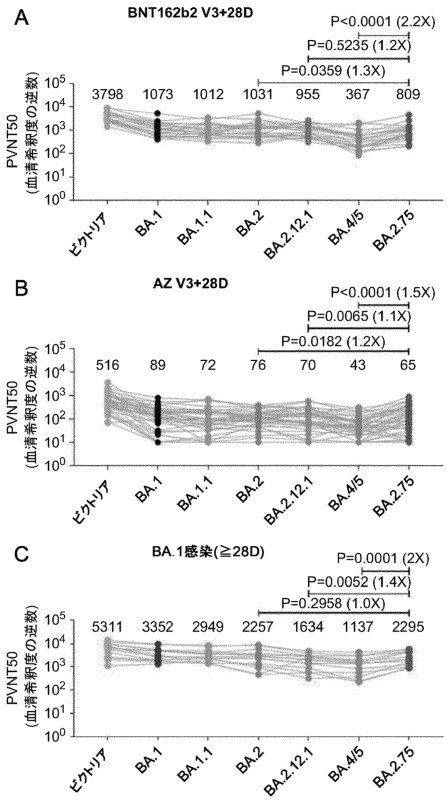


図17

【図１７－２】

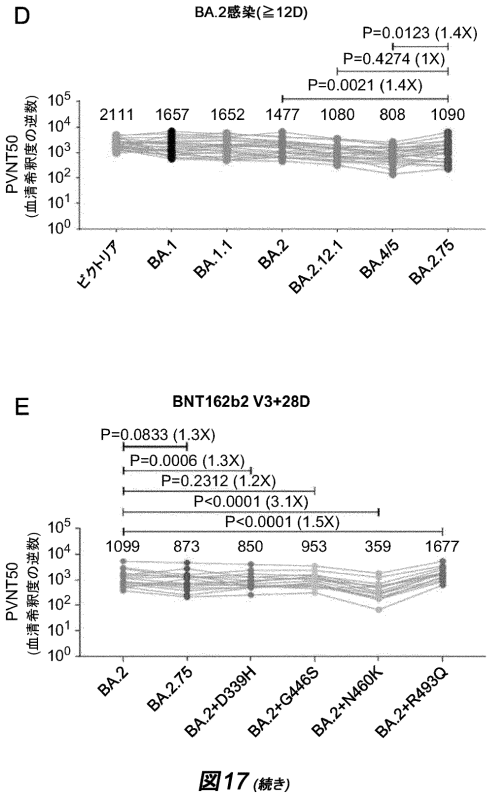


図17 (続き)

【図１８】

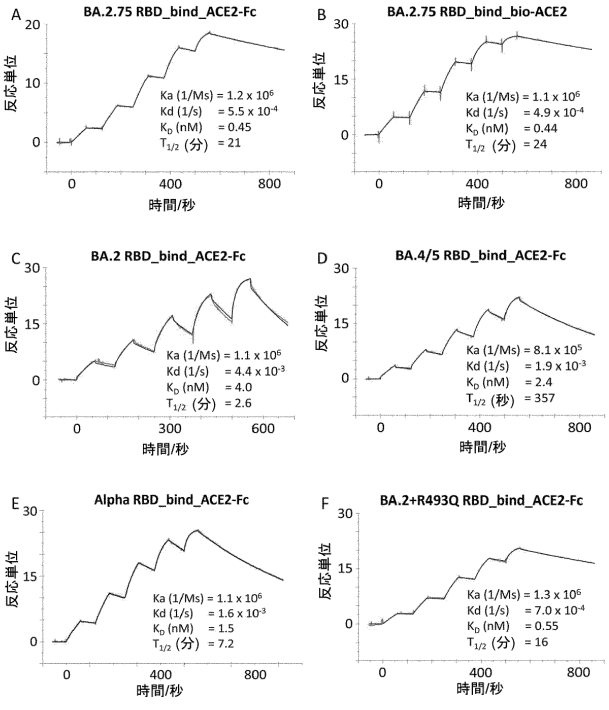


図18

【図１９－１】

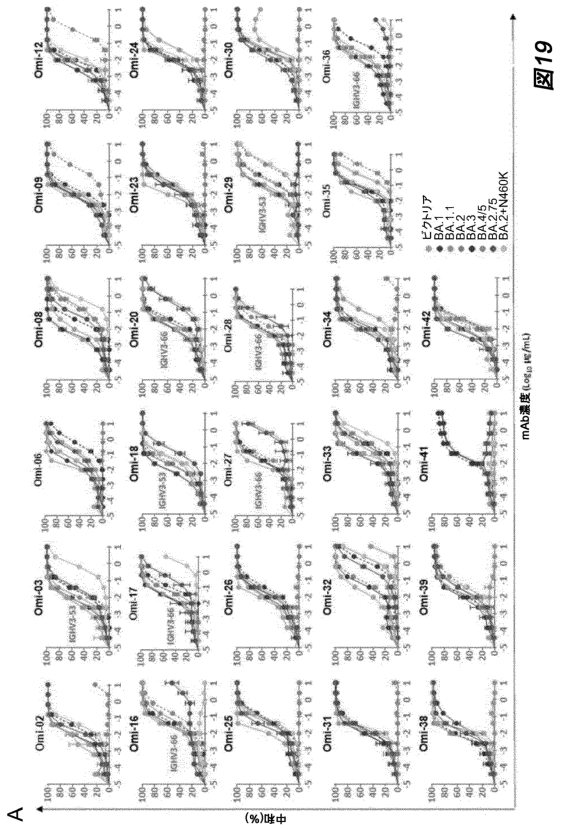


図19

【図１９－２】

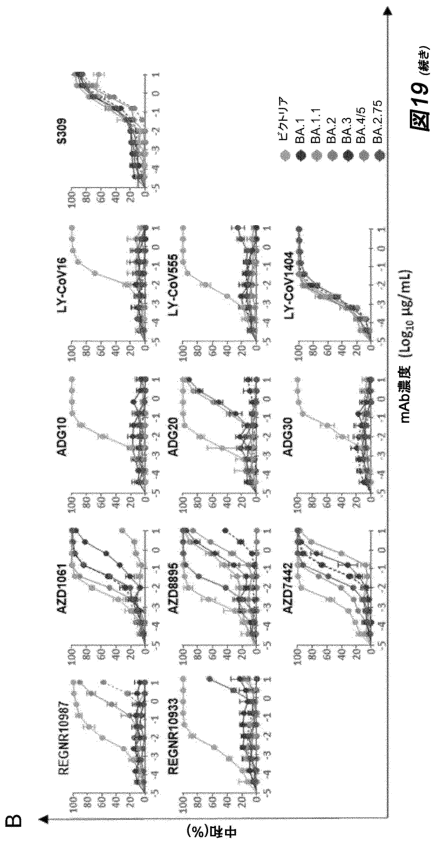


図19（続き）

【図２０－１】

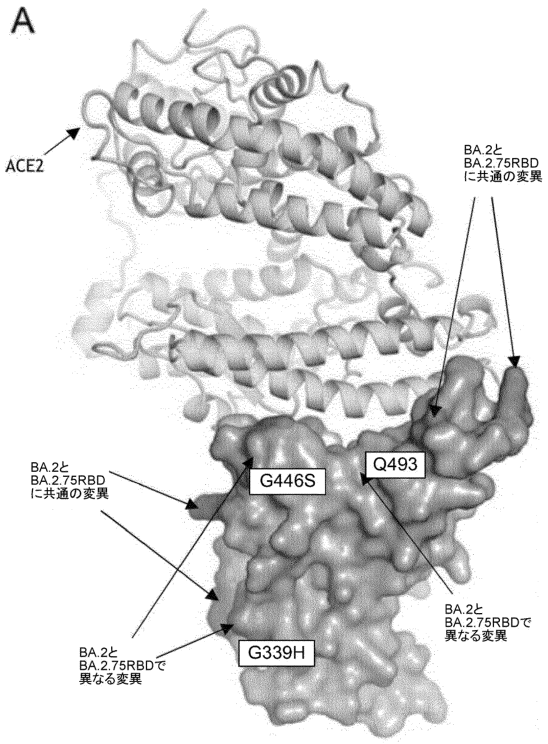


図20

【図２０－２】

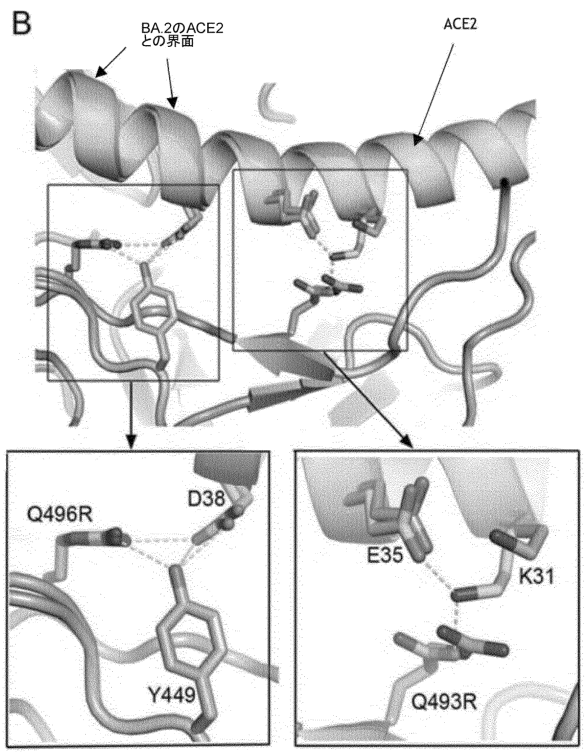
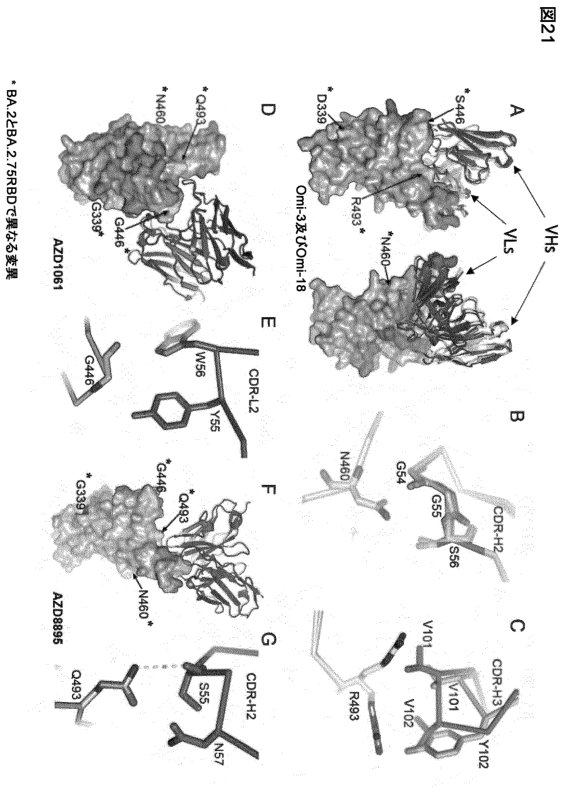


図20（続き）

【図２１】



【図２２】

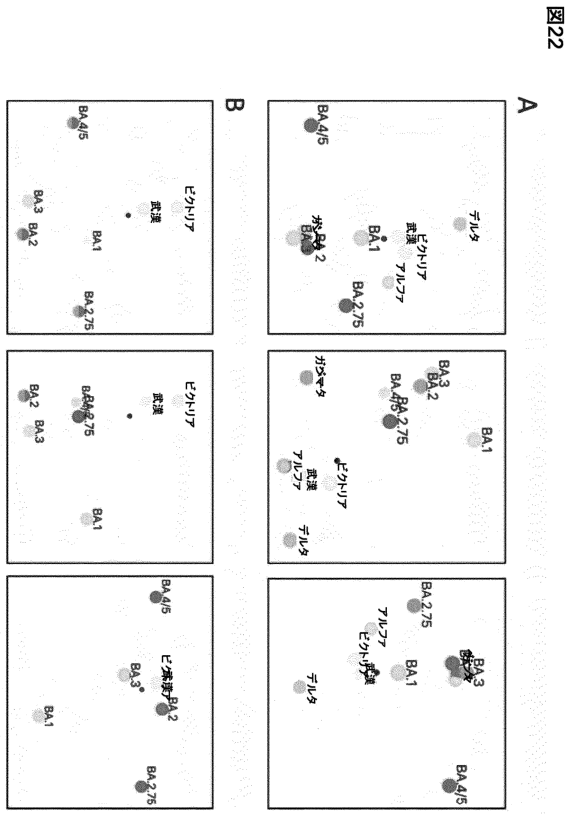


図22

【図２３】

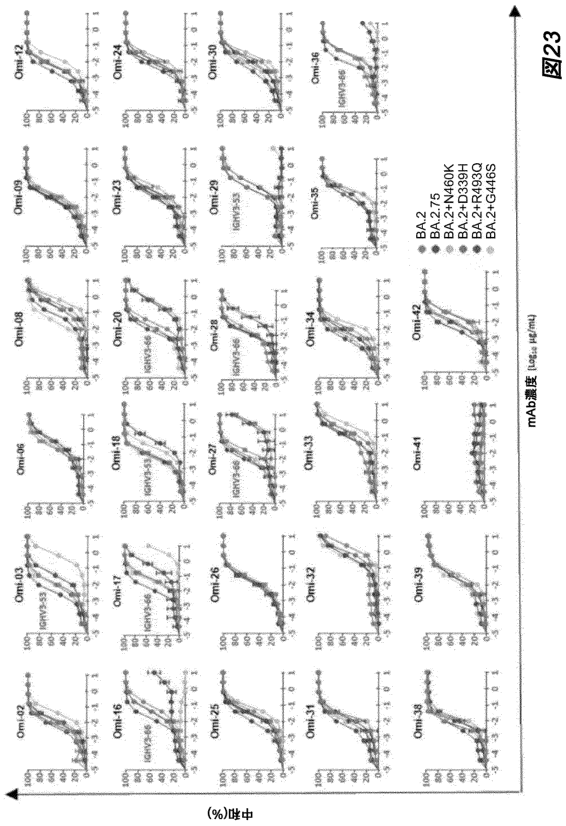


図23

【図２４】

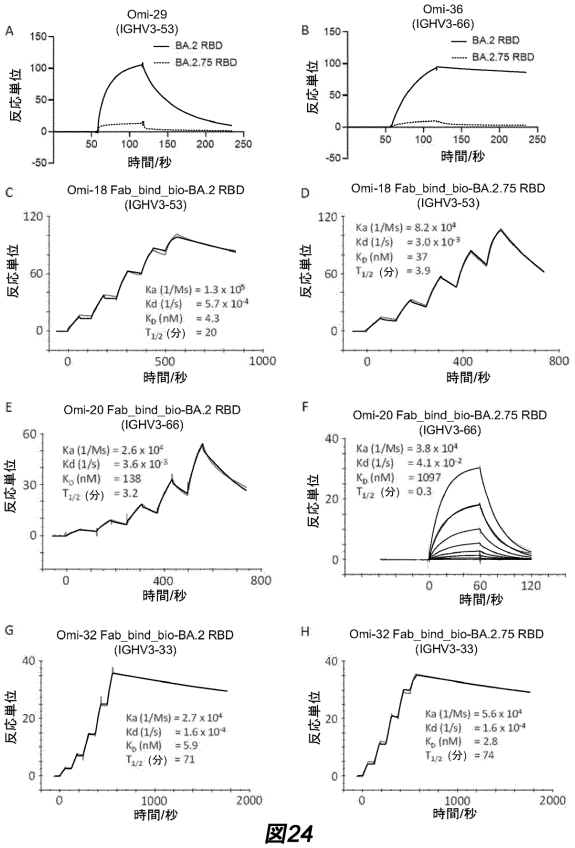


図24

【図２５】

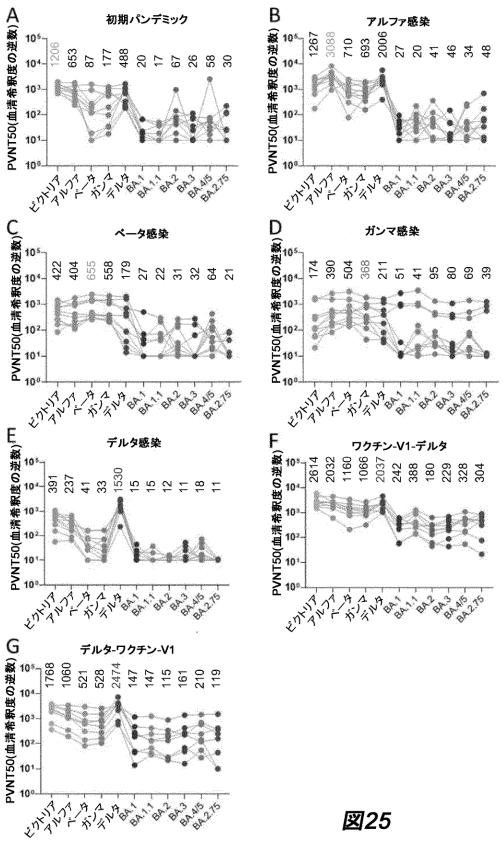


図25

【図２６】

プライマーID	配列
D339H_pNeoF	5′-GGTTGCGTAGCTGAAACCGGTACCAATCTGTGCCTTTCCACGAGGTGTTCAATGCCACC-3′
G446S_F	5′-CAAACTAGAATTCGAAAGTTAGCGGCAATTACAATTACCTG-3′
G446S_R	5′-CAGGTAATTGTAATTGCCGCTAACTTTCGAATCTAGTTTG-3′
N460K_F	5′-CAGATTGTTCAAAAGAGCTTTCGAGATCTTCAGGTCTTC-3′
N460K_R	5′-GTCTCTCTCGAAAAGCTTCTGTTTCTCTTTCTGAACAGTCTG-3′
R493Q_F(RBD)	5′-CAATTGCTACTTCCCTTCTGGAGAGCTACGGCTTCAGACCTACC-3′
R493Q_R(RBD)	5′-GGTAGGTCTCGAAGCCGTAGCTCTGCAGAGGGAAGTAGCAATTG-3′
RBD333_BAP_R	5′-GTCATTCAGCAAGCTCTTCTTGCCGCACAGGTACC-3′
pNeoRBD333Omi_F	5′-GGTTGCGTAGCTGAAACCGGTCATCACCATCACCATCACCATCTGTGCCTTTCCAC-3′
K147E_W152R_F157L_F	5′-CGTTTATTATCATGATGAACAACAAGAGCAGCATGGAGAGCGAGTTAGCGTATATTCGTCGGC-3′
K147E_W152R_F157L_R	5′-GCCGACGATATACGACGCTTAATCTGGCTCCATCCTGCTCTTGTTGTTCTCATGATTATAAACG-3′
I210L_F	5′-CAGCAAGCAGCAGCACCGTTAATCTGGCGAGAGACC-3′
I210L_R	5′-GGTCTCTCGCCAGATTAACGGTGTGTGCTGCTG-3′
G275S_F	5′-GCGATTCGTCAAGCAGTTGGACCGCTGAGC-3′
G275S_R	5′-GCTCCAGCGGTCCAACTGCTTGACGAATCGC-3′
D339H_F	5′-CAATCTGTGCCTTTCCACGAGGTGTTCAATGC-3′
D339H_R	5′-GCATTGAACACCTCGTGGAAAGGCACACAGATTG-3′
G446S_N460K_F	5′-GAACTCTAAGCAAACTAGATTCGAAAGTTAGCGGCAATTACAATTACCTGTGTCAGAGCTGTTCAGAAAGCAAGCTGAAGCCTTTCGAGAG-3′
G446S_N460K_R	5′-CTCTCGAAAGGCTTCAGCTTGCTCTTTCTGAACAGTCTGTCAGCAATTGTAATTGCCGCTAACTTTCGAATCTAGTTTGTAGAGTTC-3′
R493Q_F	5′-GCTTCAATTGCTACTTCCCTCCTCTGCAGAGCTACGGCTTCAGACCTACC-3′
R493Q_R	5′-GGTAGGTCTGAAGCCGTAGCTCTGCAGAGGGAAGTAGCAATTCGAAGC-3′

図26

【図２７－１】

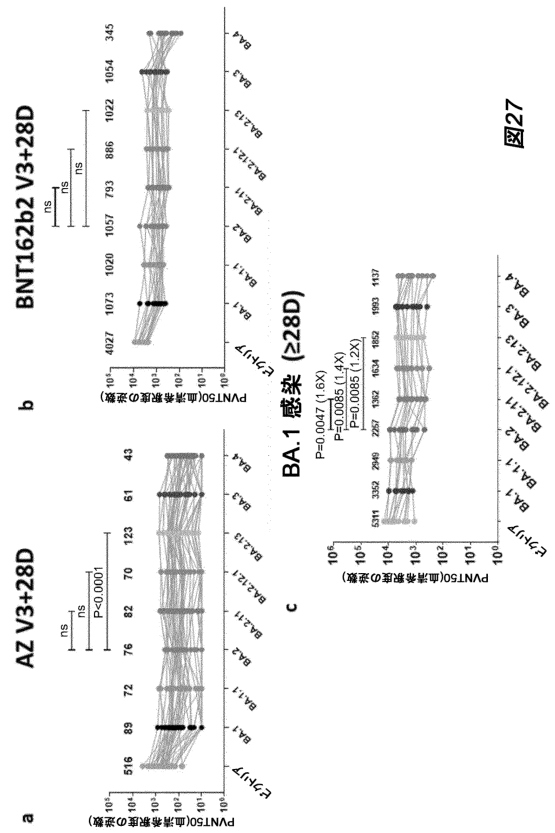


図27

【図２７－２】

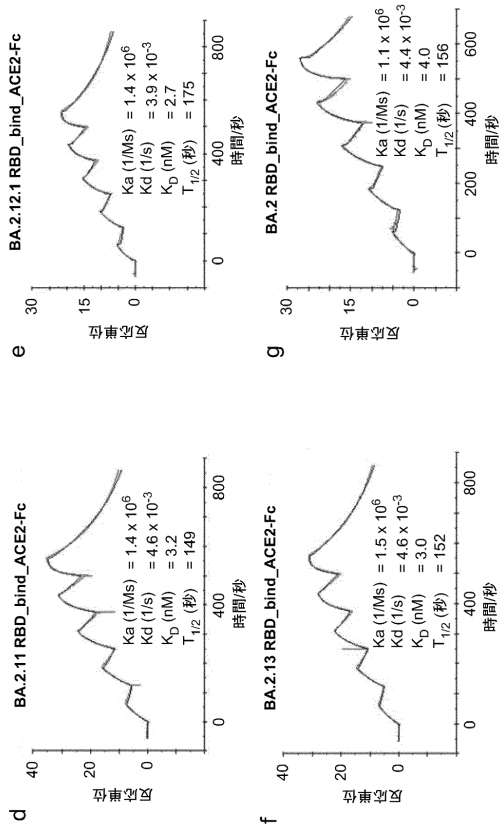


図27（続き）

【図２７－３】

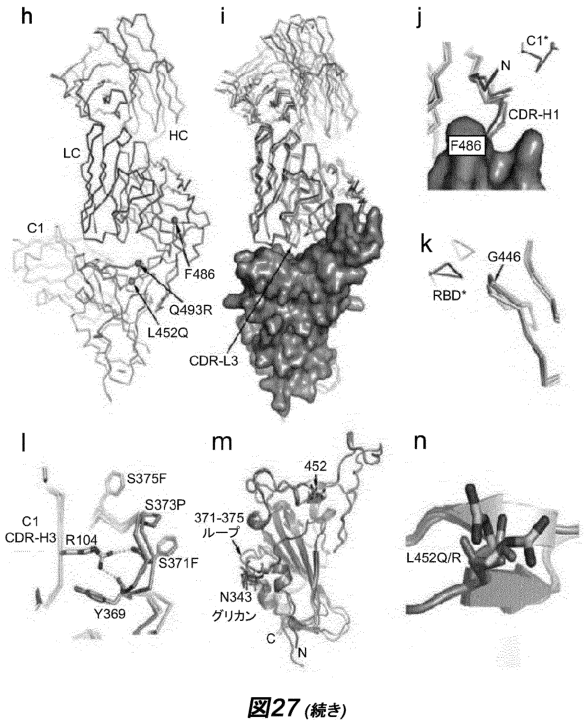


図27（続き）

【図２８－１】

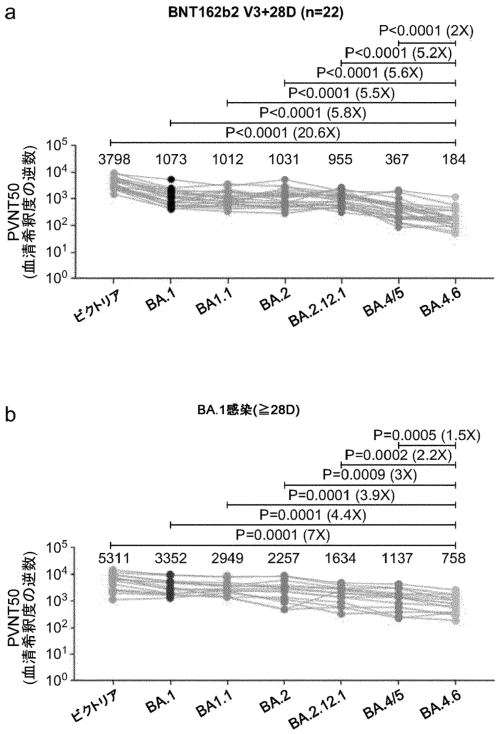


図28

【図２８－２】

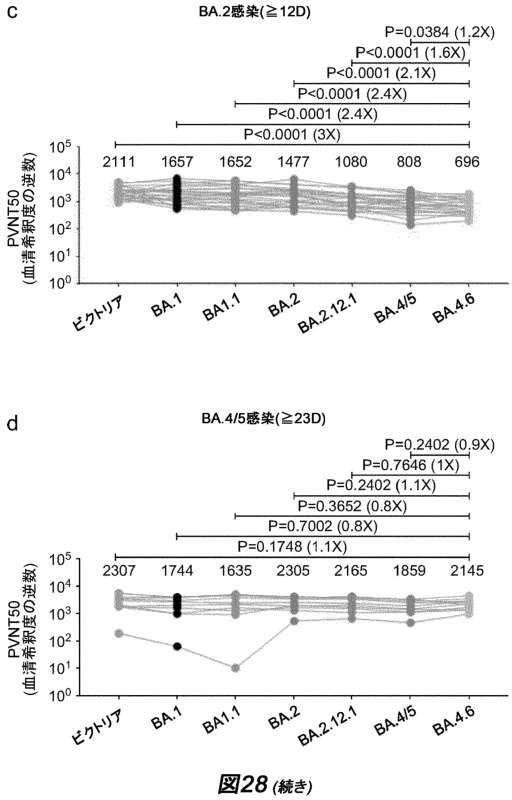


図28 (続き)

【図２８－３】

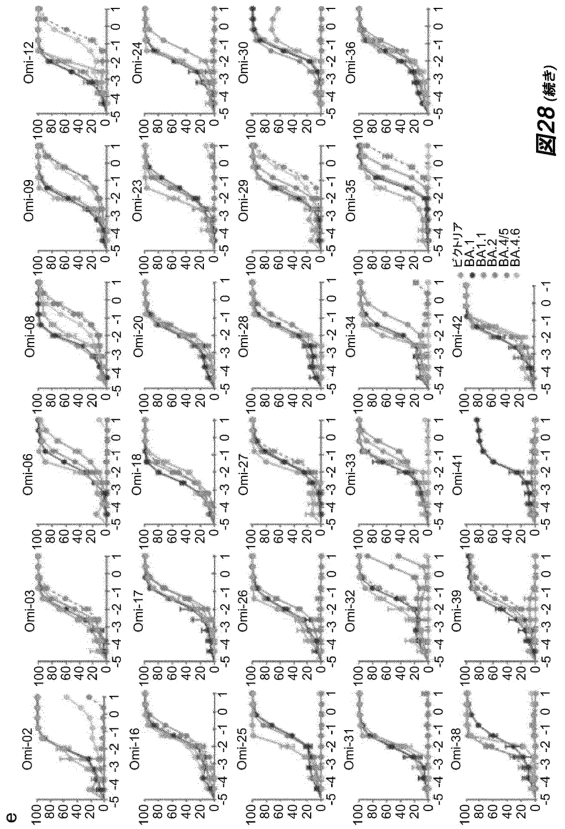


図28 (続き)

【図２８－４】

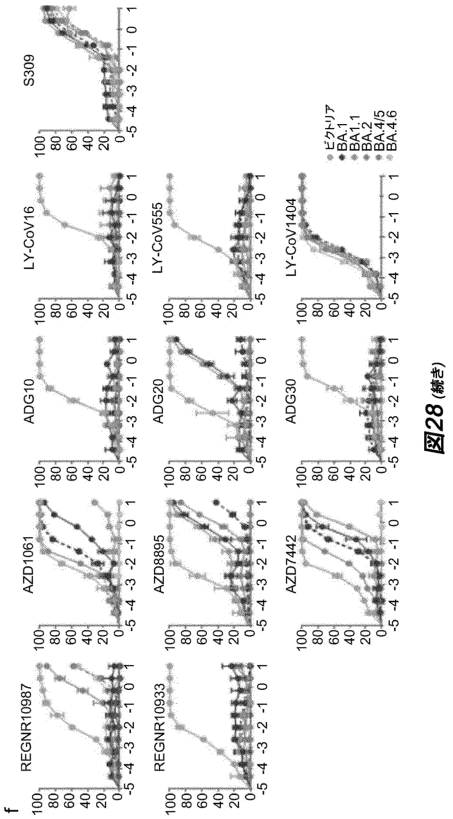


図28 (続き)

【図２９】

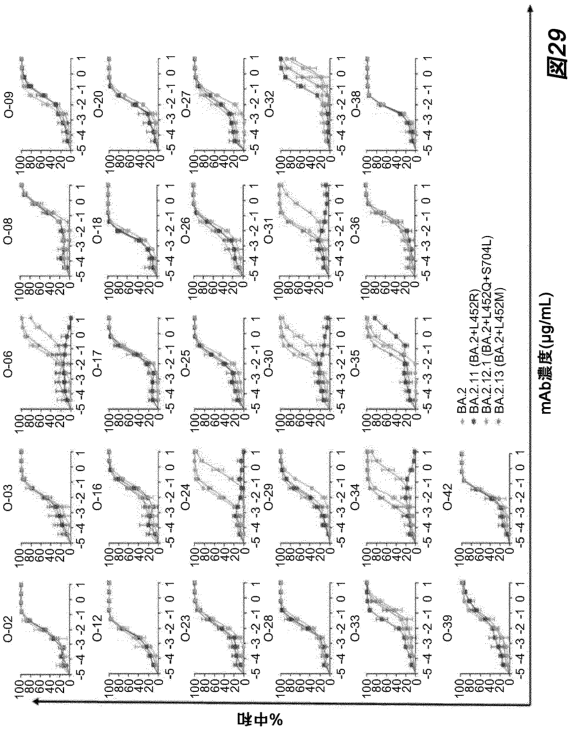


図29

【図３０】

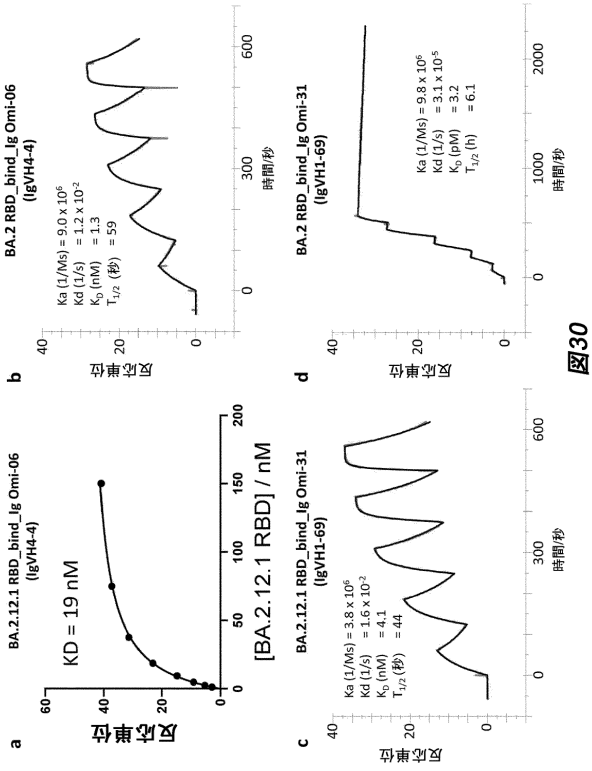


図30

【図３１－１】

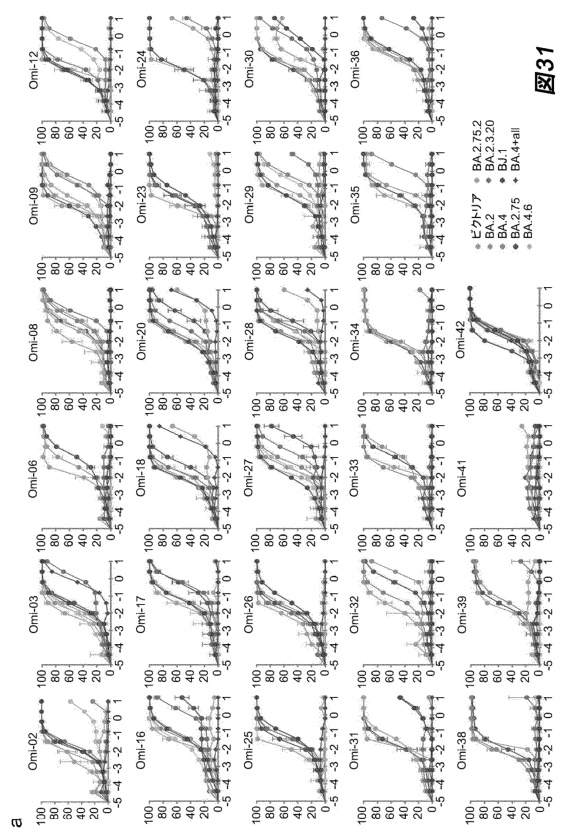


図31

【図３１－２】

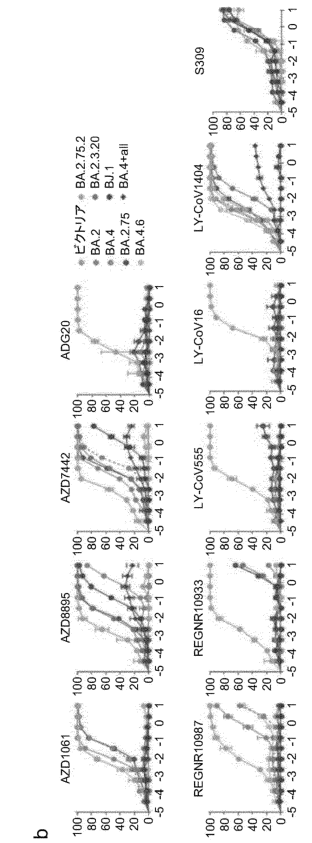


図31（続き）

【図３２－１】

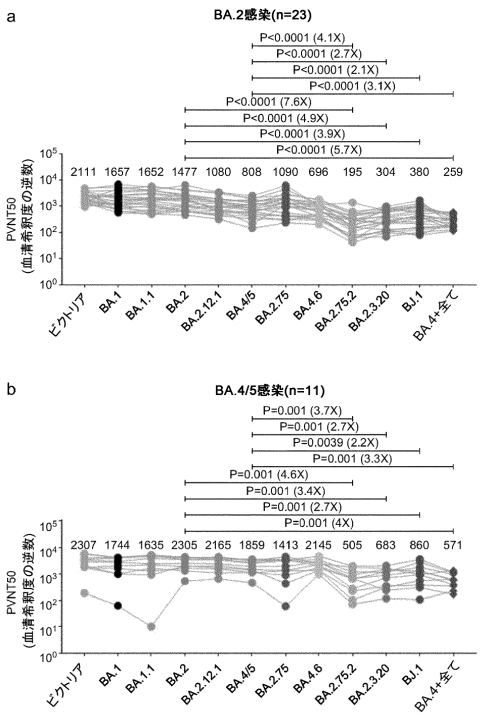


図32

【図３２－２】

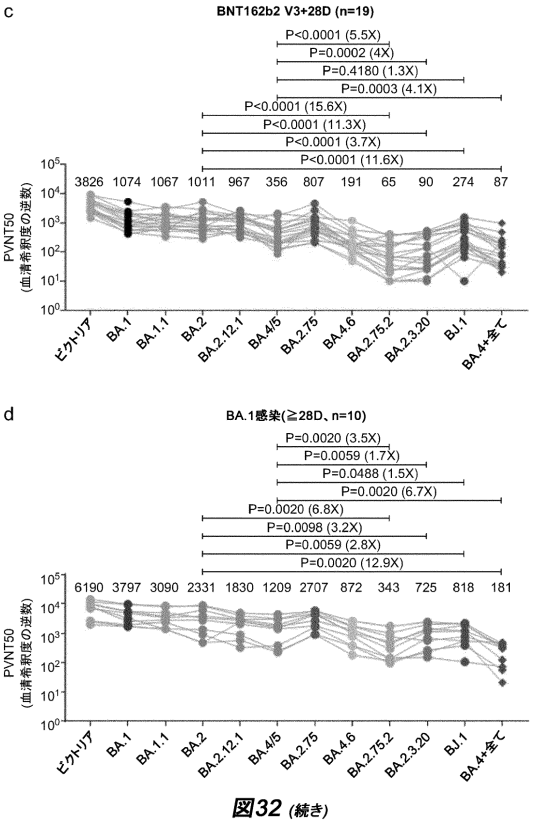


図32 (続き)

【図３３】

	mAbs	IC50 (μg/ml)	
		ピクトリア	ベータ
ワクチン未接種サンプルから	β06	10.000	0.008
	β10	10.000	0.015
	β20	10.000	0.005
	β22	10.000	0.025
	β23	10.000	0.011
	β24	10.000	0.002
	β26	2.742	0.012
	β27	0.018	0.009
	β29	10.000	0.027
	β30	2.643	0.003
	β32	0.248	0.053
	β33	2.016	0.017
	β34	8.241	0.032
	β38	10.000	0.011
	β40	0.075	0.001
	β44	0.007	0.015
	β45	10.000	0.031
ワクチン接種済サンプルから	β47	0.006	0.003
	β48	0.034	0.009
	β49	0.009	0.007
	β50	0.011	0.007
	β51	0.119	0.005
	β53	0.005	0.004
	β54	0.232	0.001
	β55	0.108	0.028
	β56	0.046	0.001

μg/mL
10.000
0.100
0.001

図33

【図３４】

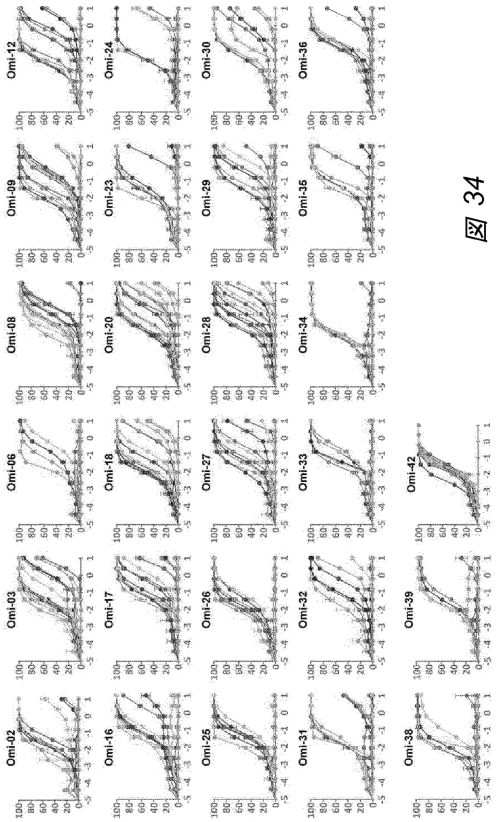


図 34

【図３５】

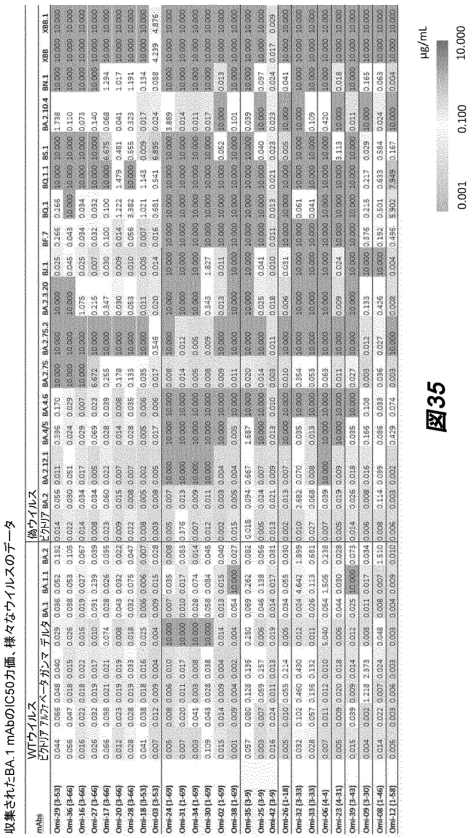


図35

【配列表】

20255075950000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/10
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)
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PINTO DORA ET AL: "Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 583, no. 7815, 18 May 2020 (2020-05-18), pages 290-295, XP037289888, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-020-2349-Y [retrieved on 2020-05-18] the whole document figures 1,3; table 1 ----- -/--	1-31

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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	Date of mailing of the international search report
3 May 2023	16/05/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Siaterli, Maria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054109

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAO YUNLONG ET AL: "Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells", CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 182, no. 1, 9 July 2020 (2020-07-09), pages 73-84, 16, XP086211425, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2020.05.025 [retrieved on 2020-05-18] the whole document figures 1,3,2,5; table S5 -----	1-31
X	US 10 787 501 B1 (BABB ROBERT [US] ET AL) 29 September 2020 (2020-09-29) examples 15-17; tables 4,8,9 -----	1-31
X	WANG PENGFEI ET AL: "Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 593, no. 7857, 8 March 2021 (2021-03-08), pages 130-135, XP037443288, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-021-03398-2 [retrieved on 2021-03-08] the whole document figure 2a -----	1-31
X	Li Tingting ET AL: "Ultrapotent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with protective efficacy against newly emerged mutational variants", bioRxiv, 20 April 2021 (2021-04-20), pages 1-42, XP055869940, DOI: 10.1101/2021.04.19.440481 Retrieved from the Internet: URL:https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.19.440481v1 [retrieved on 2021-12-07] the whole document ----- -/--	1-31

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054109

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DEJNIRATTISAI WANWISA ET AL: "The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain", CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 184, no. 8, 18 February 2021 (2021-02-18), page 2183, XP086538665, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2021.02.032 [retrieved on 2021-02-18] the whole document figures 6,3	1-31
X	Westendorf Kathryn ET AL: "LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants", bioRxiv, 7 January 2022 (2022-01-07), XP055916038, DOI: 10.1101/2021.04.30.442182 Retrieved from the Internet: URL:https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.442182v5.full.pdf [retrieved on 2022-04-27] the whole document figure 1; table 1	1-31
X	WO 2021/231237 A2 (AUGMENTA BIOWORKS INC [US]) 18 November 2021 (2021-11-18) paragraph [0171]; examples 1,2,5,6	1-31
X	DONG JINHUI ET AL: "Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail", NATURE MICROBIOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 6, no. 10, 21 September 2021 (2021-09-21), pages 1233-1244, XP037575408, DOI: 10.1038/S41564-021-00972-2 [retrieved on 2021-09-21] the whole document	1-31
X	Wang Lingshu ET AL: "Antibodies with potent and broad neutralizing activity against antigenically diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants", bioRxiv, 1 March 2021 (2021-03-01), XP055955076, DOI: 10.1101/2021.02.25.432969 Retrieved from the Internet: URL:https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.25.432969v2.full.pdf [retrieved on 2022-08-25] figures 1C, 1E,2C, 3C,3D; table Si	1-31

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054109

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Zhou Biao ET AL: "An elite broadly neutralizing antibody protects SARS-CoV-2 Omicron variant challenge", bioRxiv, 5 January 2022 (2022-01-05), XP055880105, DOI: 10.1101/2022.01.05.475037 Retrieved from the Internet: URL:https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.475037v1.full.pdf [retrieved on 2022-01-17] the whole document figure 2B; table S7	1-31
X	US 2021/332110 A1 (NUSSENZWEIG MICHEL [US] ET AL) 28 October 2021 (2021-10-28) the whole document sequence 2801	1-31
X,P	WO 2022/167816 A2 (UNIV OXFORD INNOVATION LTD [GB]) 11 August 2022 (2022-08-11) the whole document	26-31

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/054109

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. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/054109

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 10787501 B1	29-09-2020	AU 2020340881 A1	21-10-2021
		CA 3115553 A1	11-03-2021
		CA 3192925 A1	11-03-2021
		CL 2021000997 A1	10-09-2021
		CN 113766928 A	07-12-2021
		CO 2021005072 A2	30-04-2021
		CR 20220552 A	17-01-2023
		DK 3889177 T3	13-02-2023
		EP 3889177 A1	06-10-2021
		ES 2939895 T3	27-04-2023
		IL 282060 A	31-05-2021
		JP 7116256 B1	09-08-2022
		JP 2022160520 A	19-10-2022
		JP 2022536429 A	17-08-2022
		KR 20210134300 A	09-11-2021
		LT 3889177 T	10-02-2023
		MA 54405 A	26-01-2022
		PE 20221893 A1	13-12-2022
		PH 12021550793 A1	28-02-2022
		PT 3889177 T	02-02-2023
		SG 11202103404P A	29-04-2021
		SI 3889177 T1	31-03-2023
		TW 202138004 A	16-10-2021
		US 10787501 B1	29-09-2020
		US 10954289 B1	23-03-2021
		US 10975139 B1	13-04-2021
		US 2022356230 A1	10-11-2022
		WO 2021045836 A1	11-03-2021
WO 2021231237 A2	18-11-2021	US 2021347860 A1	11-11-2021
		WO 2021231237 A2	18-11-2021
US 2021332110 A1	28-10-2021	EP 3921034 A2	15-12-2021
		IL 285472 A	31-10-2021
		KR 20230002261 A	05-01-2023
		SG 11202112792W A	30-12-2021
		TW 202216757 A	01-05-2022
		US 2021332110 A1	28-10-2021
		WO 2021222935 A2	04-11-2021
WO 2022167816 A2	11-08-2022	WO 2022167815 A1	11-08-2022
		WO 2022167816 A2	11-08-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 1/21	*(2006.01)*	C12N	1/21		
C12N 5/10	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C12P 21/08	*(2006.01)*	C12P	21/08		
C12Q 1/70	*(2006.01)*	C12Q	1/70		
A61P 31/14	*(2006.01)*	A61P	31/14		
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	S	
G01N 33/53	*(2006.01)*	G01N	33/53	D	
G01N 33/569	*(2006.01)*	G01N	33/569	L	

(32)優先日　令和4年5月9日(2022.5.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2212470.5
(32)優先日　令和4年8月26日(2022.8.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2214036.2
(32)優先日　令和4年9月26日(2022.9.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2215418.1
(32)優先日　令和4年10月18日(2022.10.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2301959.9
(32)優先日　令和5年2月10日(2023.2.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ックスフォードシャー、オックスフォード、マッケイブ・プレイス１０
(72)発明者　スクリートン，ギャビン
英国オーエックス２７・８アールジー、オックスフォードシャー、ビスター、フリングフォード・ロッジ

Ｆターム（参考）　4B063 QA01 QA19 QQ10 QQ79 QS33 QX01
4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA94Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44 CA46
4C085 AA14 BB11 EE01
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA29 FA74