(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7275405号
(P7275405)

(45)発行日　令和5年5月17日(2023.5.17)

(24)登録日　令和5年5月9日(2023.5.9)

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13	
C07K 16/10 (2006.01)		C07K	16/10	ZNA
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15	
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	

請求項の数　58　（全249頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-551302(P2022-551302)
(86)(22)出願日　令和3年2月25日(2021.2.25)
(65)公表番号　特表2023-505613(P2023-505613A)
(43)公表日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/019531
(87)国際公開番号　WO2021/173753
(87)国際公開日　令和3年9月2日(2021.9.2)
審査請求日　令和4年9月28日(2022.9.28)
(31)優先権主張番号　62/981,984
(32)優先日　令和2年2月26日(2020.2.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/982,661
(32)優先日　令和2年2月27日(2020.2.27)
最終頁に続く

(73)特許権者　521268130
ヴィア・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド
Ｖｉｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９４１５８カリフォルニア州サンフランシスコ、イリノイ・ストリート４９９、スウィート５００
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２に対する抗体およびそれを使用する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載される相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、

前記抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項２】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項１に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項３】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９２％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９２

％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項１または２に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項４】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項１～３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項５】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項１～４のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項６】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、

前記ＶＨが配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項７】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載される相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１アミノ酸配列、配列番号１０７に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、

前記抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項８】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項７に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項９】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９２％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９２％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項７または８に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１０】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項７～９のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１１】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、請求項７～１０のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１２】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、

前記ＶＨが配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１３】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１１３、１０５、１９、１２９、および１７２のいずれか１つに記載されるＶＨアミノ酸配列のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３と；配列番号１６８に記載されるＶＬアミノ酸配列のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３とを含み、

前記抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項１４】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１（配列番号１６５）の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、請求項１～１３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１５】

（ｉ）感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて

（ｉｉ）感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて

（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または

（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、請求項１～１４のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１６】

（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；

（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；

（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または

（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ

の間の相互作用を阻害できる、請求項１～１５のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１７】

前記抗体または抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１８】

前記抗体または抗原結合断片が、Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項１９】

ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、請求項１８に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項２０】

ＩｇＧ１アイソタイプである、請求項１９に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【請求項２１】

前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：

（ｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または

（ｉｉ）変異であって、前記変異を含まない参照ＦｃポリペプチドＦｃγＲへの結合を増強する変異
を含む、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２２】
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、請求項２１に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２３】
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、請求項２２に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２４】
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２５】
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または
（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ
を含む、請求項２４に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２６】
配列番号１７３または配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するか、またはこれを含むか、あるいはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３をさらに含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２７】
配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３をさらに含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２８】
配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するか、またはこれを含むか、あるいはこれからなるＣＬをさらに含む、請求項１～２７のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【請求項２９】
単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖

を含む、単離された抗体。
【請求項３０】
単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、単離された抗体。
【請求項３１】
単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、単離された抗体。
【請求項３２】
請求項１～３１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片をコードするか、あるいは前記抗体または前記抗原結合断片のＶＨ、重鎖、ＶＬ、および／または軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３３】
前記ポリヌクレオチドが、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含む、請求項３２に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３４】
前記ポリヌクレオチドが、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含むか、またはこれからなる、請求項３３に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３５】
宿主細胞での発現のためにコドン最適化されている、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３６】
哺乳動物宿主細胞での発現のためにコドン最適化されている、請求項３５に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３７】
前記ポリヌクレオチドが、シグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列をさらに含む、請求項３２～３６のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３８】
配列番号２４９、２５０、および２５７～２６２のいずれか１つのポリヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するか、またはこれを含むポリヌクレオチドを含む、請求項３２～３７のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【請求項３９】
請求項３２～３８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。
【請求項４０】
請求項３２～３８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、および／または請求項３９に記載のベクターを含む宿主細胞であって、前記ポリヌクレオチドが前記宿主細胞に対して異種である、宿主細胞。
【請求項４１】
請求項３２～３８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むヒトＢ細胞であって

、前記ポリヌクレオチドが前記ヒトＢ細胞に対して異種であり、かつ／または、前記ヒトＢ細胞が不死化されている、ヒトＢ細胞。
【請求項４２】
組成物であって：
（ｉ）請求項１～３１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；
（ｉｉ）請求項３２～３８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド：
（ｉｉｉ）請求項３９に記載の組換えベクター
（ｉｖ）請求項４０に記載の宿主細胞；および／または
（ｖ）請求項４１に記載のヒトＢ細胞と、
薬学的に許容される賦形剤、キャリアー、または希釈剤とを含む、組成物。
【請求項４３】
請求項４２に記載のエアロゾル組成物。
【請求項４４】
請求項４３に記載のエアロゾル組成物を含むコンテナと、アクチベーター、バルブ、およびサブコンテナの１つまたはそれより多くとを含む、キット。
【請求項４５】
コンテナであって：
（ｉ）請求項４３に記載のエアロゾル組成物の複数の投与単位を含み、前記組成物が、請求項１～３１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を含むか；または
（ｉｉ）非経口投与のために製剤化された請求項４２に記載の組成物を含む、コンテナ。
【請求項４６】
前記コンテナが、アンプル、使い捨てのシリンジ、または複数回用量のバイアルを含む、請求項４５に記載のコンテナ。
【請求項４７】
キャリア分子に被包された請求項３２～３８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、請求項４２または４３に記載の組成物。
【請求項４８】
前記キャリア分子が、脂質、脂質由来の送達ビヒクル、例えば、リポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆脂質ミセル、渦巻型リポソーム、脂質マイクロチューブル、脂質マイクロシリンダー、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、またはナノスケールプラットフォームを含む、請求項４７に記載の組成物。
【請求項４９】
被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法において使用するための、請求項１～３１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を含む、組成物。
【請求項５０】
被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法において使用するための、請求項４２、４３、または４７に記載の組成物。
【請求項５１】
前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１を含む、請求項４９または５０に記載の使用のための組成物。
【請求項５２】
前記組成物が、前記被験体への静脈内投与のために製剤化されている、請求項４９～５１のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項５３】
前記組成物が、前記被験体への筋肉内投与のために製剤化されている、請求項４９～５１のいずれか一項に記載の使用のための組成物。
【請求項５４】
請求項１～３１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を製造するための方法であって、前記方法は、前記抗体または抗原結合断片を発現する宿主細胞を、前記抗体または前記抗原結合断片が十分に製造される条件下で、かつ十分な時間にわたって培養する

ことを含む、方法。
【請求項５５】
前記宿主細胞が、請求項３２～３８のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組換えベクターを含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記宿主細胞が哺乳動物細胞である、請求項５４または５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記方法が、前記宿主細胞をバッチ細胞培養で培養することを含む、請求項５４～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記方法が、前記抗体または抗原結合断片を精製することをさらに含む、請求項５４～５７のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表に関する陳述
本出願に関連する配列表は、紙の写しの代わりにテキストフォーマットで提供され、これは、参照により本明細書に組み込まれる。配列表を含むテキストファイルの名称は、９３０５８５_４０２WO _SEQUENCE_LISTING.txtである。テキストファイルは、３２８KBであり、２０２１年２月２４日に作製され、EFS-Webを介して電子的に提出されている。
【背景技術】
【０００２】
背景
新規なベータコロナウイルスが、２０１９年末に中国の武漢において明らかになった。２０２１年２月１９日以後、このウイルスによる感染のおよそ１億１０００万の症例（他の名称の中でも、SARS-CoV-2と称され、元は武漢コロナウイルスとして同定された）が世界中で確認され、およそ２４５万人の死亡がもたらされた。SARS-CoV-２感染を予防または処置するためのモダリティ、およびSARS-CoV-２感染を診断するための診断ツールが必要とされている。
【図面の簡単な説明】
【０００３】
【図１】図１Aおよび１Bは、実施例２で説明されるとおりの、本開示の抗体（１A）S３０３（VH配列番号６３、VL配列番号６７）および（１B）S３０９（VH配列番号１０５、VL配列番号１６８）による組換えSARS-CoV-２ RBDへの結合を示す。
【０００４】
【図２－１】図２Aおよび２Bは、実施例４で説明されるとおりの、本開示のある特定の抗体によるSARS-CoV-２感染中和を示す。
【図２－２】同上。
【０００５】
【図３－１】図３A～３Iは、実施例４で説明されるとおりの、SARS-CoV-２感染中和を示す。図３Aは、SARS-CoV-１生存者からのドナー血漿による中和を示す。図３B～３Dおよび３Iは、本開示のある特定の抗体を発現するB細胞からの上清による中和を示す。図３E～３Hは、ある特定の組換えIgG１抗体による中和を示す。
【図３－２】同上。
【図３－３】同上。
【図３－４】同上。
【図３－５】同上。
【０００６】

【図４－１】図４Ａおよび４Ｂは、実施例１で説明されるとおりの、抗体を含有するＢ細胞上清の、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞上に発現されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質への結合を示す。抗体Ｓ３００～Ｓ３１０の結合プロファイルを示すグラフが、ボックスで示されている。
【図４－２】同上。
【図４－３】同上。
【図４－４】同上。
【図４－５】同上。
【０００７】
【図５】図５Ａおよび５Ｂは、実施例６で説明されるとおりの、培養Ｂ細胞の上清中の抗体Ｓ３１１およびＳ３１２の、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２への結合を示す。抗体濃度は、推定値である。ＳＡＲＳ　Ｓ１　Ｓｉｎｏ：Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌからのタンパク質。ＲＢＤ２：内部で製造されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤ。
【０００８】
【図６－１】図６Ａ～６Ｅは、（上部）Ｏｃｔｅｔにより測定したときの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１（ＳＡＲＳ１）ＲＢＤおよびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＳＡＲＳ２）ＲＢＤに対する本開示のある特定の抗体の結合曲線、ならびに（下部）ＫＤ値を示す。結合が非常に強く、解離が遅い、抗体のＫＤ値（例えば、＜１．０×１０$^{-12}$Ｍ）は、推定値である。これらのデータおよび実験は、実施例３でさらに説明される。
【図６－２】同上。
【図６－３】同上。
【０００９】
【図７】図７は、実施例５で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスに対する、単独での、または組合せでの、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）およびＳ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）抗体による感染の中和を示す。
【００１０】
【図８－１】図８Ａ～８Ｋは、ＥＬＩＳＡにより測定したときの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤ、および様々なコロナウイルスの細胞外ドメインに対するある特定の抗体の結合曲線を示す。実施例８を参照されたい。
【図８－２】同上。
【図８－３】同上。
【図８－４】同上。
【図８－５】同上。
【図８－６】同上。
【００１１】
【図９】図９は、実施例７で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスに対するＳ３０９　ｒＩｇＧ１（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）およびＳ３１５　ｒＩｇＧ１（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）による感染の中和を示す。
【００１２】
【図１０】図１０は、実施例７で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスに対する、Ｓ３０９全長ｒＩｇＧ１およびＳ３０９　ｒＦａｂ（これらの両方が配列番号１０５のＶＨおよび配列番号１６８のＶＬを含む）による感染の中和を示す。
【００１３】
【図１１】図１１は、実施例９で説明されるとおりの、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞上に発現されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）の結合を示す。フローサイトメトリーグ

ラフの積み上げヒストグラム（ｓｔａｃｋｅｄ　ｈｉｓｔｏｇｒａｍ）は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶおよびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２へのＳ３０９の抗体用量依存性の結合を示す。

【００１４】

【図１２－１】図１２Ａおよび１２Ｂは、実施例９で説明されるとおりの、ある特定の抗体についてのフローサイトメトリーにより測定された濃度依存性結合を示す。図１２Ａは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２への結合を示す。図１２Ｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１への結合を示す。

【図１２－２】同上。

【００１５】

【図１３】図１３は、実施例４で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスに対する、抗体Ｓ３０３（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号９１）、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、Ｓ３１０（ＶＨ配列番号１５５、ＶＬ配列番号１５９）、およびＳ３１５（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）による感染の中和を示す。

【００１６】

【図１４－１】図１４Ａ～１４Ｄは、実施例１０で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１（右側パネル）およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（左側パネル）のＲＢＤへの、抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、Ｓ３０３（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、およびＳ３１５（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）の結合親和性／アビディティーを示す。

【図１４－２】同上。

【図１４－３】同上。

【図１４－４】同上。

【００１７】

【図１５－１】図１５Ａおよび１５Ｂは、実施例１２で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１（図１５Ａ）およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（図１５Ｂ）のＲＢＤへの結合についての本開示の対の抗体の競合を示す。各グラフについて、ｘ軸は、時間（０～１０００秒）を示し、ｙ軸は、ＢＬＩ（０～３ｎｍ）により測定したときのＲＢＤへの結合を示す。第１の抗体がマトリックスの左側に示されており、第２の抗体がマトリックスの上部に示されている。図１５Ｂ中の破線の縦線は、第１の抗体から第２の抗体への切り替えを示す。構造情報、逃避変異体分析、およびＢＬＩに基づくエピトープビニングにより決定したときの抗原部位が、右側にある（図１５Ａ中の「Ｉ」～「ＩＶ」、図１５Ｂ中の「ＩＩ」および「ＩＶ」）。

【図１５－２】同上。

【００１８】

【図１６】図１６は、実施例１３で説明されるとおりの、ヒトＡＣＥ２（ｈＡＣＥ２）へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１（左側）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（右側）のＲＢＤの結合に干渉するＳ３０９の能力を示す。ｈＡＣＥ２をＢＬＩセンサー上に負荷し、続いて、センサーを、単独でのＲＢＤとともに、または抗体との組合せでのＲＢＤとともにインキュベートした。縦の破線は、抗体を伴うまたは伴わないＲＢＤの会合の開始を示す。グラフ中の左側では、抗体Ｓ２３０を、以前の研究（Ｗａｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｅｌｌ　１７６（５）：１０２３－１０３９．ｅ１５　（２０１９）を参照されたい）に基づいてＡＣＥ２へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤの結合の阻害の陽性対照として使用した。

【００１９】

【図１７－１】図１７Ａおよび１７Ｂは、実施例１４で説明されるとおりの、モデル感染細胞に対する本開示のある特定の抗体の抗体依存性効果を示す。図１７Ａは、抗体依存性細胞傷害を、初代ＮＫエフェクター細胞を使用し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用して示す。右の棒グラフは、曲線下面積（ＡＵＣ）として算出した、示されている抗体についてのＡＤＣＣを示す。図１７Ｂは、抗体依存性

細胞食作用を、ＰＢＭＣを食細胞として使用し、ＰＫＦ６７標識したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を発現するＥｘｐｉＣＨＯを標的細胞として使用して示す。折れ線グラフは、高親和性ＦｃγＲＩＩＩａを有する１名の代表的なドナーについて決定された、標的細胞および抗体とのインキュベーション後のＰＢＭＣの平均蛍光強度（ＭＦＩ）を示す（記号は、二連のものの平均±ＳＤを示す）。

【図１７－２】同上。

【００２０】

【図１８－１】図１８Ａ～１８Ｊは、ＥＬＩＳＡにより測定したときの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤ、および様々なコロナウイルス株の細胞外ドメインについての、ある特定の組換え抗体の結合曲線を示す。実施例８を参照されたい。組換えｍＡｂを、５～０．０００２８ｍｇ／ｍｌの濃度範囲でＥＬＩＳＡにより試験した。ＲＢＤ２：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の受容体結合ドメイン。ＲＢＤ１：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ（本明細書ではＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１とも呼ばれる）の受容体結合ドメイン。スパイク：示されているコロナウイルスの安定化した融合前三量体。一部の抗体をＩｇＧ１として組換え発現させ（ｒＩｇＧ１）、一部の抗体を、ＦｃにＭＬＮＳ変異（Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ（ＥＵ番号付け））があるＩｇＧ１として組換え発現させた（ｒＩｇＧ１－ＬＳ）。

【図１８－２】同上。

【図１８－３】同上。

【図１８－４】同上。

【図１８－５】同上。

【００２１】

【図１９－１】図１９Ａおよび１９Ｂは、実施例１３で説明されるとおりの、ヒトＡＣＥ２へのＲＢＤの結合に干渉する、ある特定の抗体の能力を示す。ヒトＡＣＥ２（ｈＡＣＥ２）をＢＬＩセンサー上に負荷し、続いて、センサーを、単独でのＲＢＤとともに、または組換え抗体との組合せでのＲＢＤとともにインキュベートした。縦の破線は、抗体を伴うまたは伴わないＲＢＤの負荷の開始を示す。ＲＢＤ：受容体結合ドメイン。図１９Ａは、ＡＣＥ２へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤの結合を示す。図１９Ｂは、ＡＣＥ２へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤの結合を示す。

【図１９－２】同上。

【００２２】

【図２０－１】図２０Ａおよび２０Ｂは、実施例１０で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ（各図の下部）およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（各図の上部）に対する抗体Ｓ３０９　ＩｇＧ（図２０Ａ）の結合親和性およびアビディティーをＳ３０９　Ｆａｂ（図２０Ｂ）と対比して示す。ＩｇＧおよびＦａｂの両方について：ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８。ＲＢＤをＢＬＩピンに負荷し、異なる濃度のＳ３０９－ＩｇＧ－ＭＬＮＳまたはＳ３０９　Ｆａｂの会合を測定した。縦の破線は、ＢＬＩピンを緩衝液に切り替えたときの解離段階の開始を示す。

【図２０－２】同上。

【００２３】

【図２１－１】図２１Ａ～２１Ｃは、実施例１５で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対するＳ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号９１）、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、およびＳ３１０（ＶＨ配列番号１５５、ＶＬ配列番号１５９）抗体の反応性を示す。図２１Ａは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞のＴＸ１００抽出溶解物に対するＳ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９およびＳ３１０抗体の反応性を示す。図２１Ｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞のＳＤＳ抽出溶解物に対する同じ抗体の反応性を示す。図２１Ｃは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞のＴＸ１００抽出またはＳＤＳ抽出溶解物に対するヒトＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１回復期血清の反応性を示す。図２１Ａおよび２１Ｂは、ＭＥＲＳ－ＣｏＶのスパイクタンパク質に特異的である比較対照

抗体ＬＣＡ５７についてのデータ（Ｃｏｒｔｉ　ｅｔ　ａｌ．　ＰＮＡＳ　１１２（３３）：１０４７３－１０４７８　（２０１５））も示す。
【図２１－２】同上。
【００２４】
【図２２－１】図２２Ａ～２２Ｄは、感染後２４および４５時間の時点で核タンパク質（ＮＰ）発現の阻害により評価したときの抗体によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。実施例１６を参照されたい。図２２Ａは、Ｓ３０４　Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。図２２Ｂは、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。図２２Ｃは、Ｓ３０４とＳ３０９の組合せによるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。図２２Ｄは、ＭＥＲＳ－ＣｏＶのスパイクタンパク質に特異的である比較対照抗体ＬＣＡ５７によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の対照中和（Ｃｏｒｔｉ　ｅｔ　ａｌ．ＰＮＡＳ　１１２（３３）：１０４７３－１０４７８　（２０１５））を示す。
【図２２－２】同上。
【００２５】
【図２３】図２３は、実施例５で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスに対する、単独での、または組合せでの、抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）およびＳ３１５（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）による感染の中和を示す。
【００２６】
【図２４－１】図２４Ａおよび２４Ｂは、実施例１４で説明されるとおりの、モデル感染細胞に対する本開示のある特定の抗体の抗体依存性効果を示す。図２４Ａは、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を、初代ＮＫエフェクター細胞を使用し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用して示す。グラフは、凡例に示されている抗体または抗体の組合せとのインキュベーション後の標的細胞の殺傷％を示す。図２４Ｂは、曲線下面積（ＡＵＣ）として算出した、示されている抗体についてのＡＤＣＣを示す。左側パネル：ＶＶ　ＦｃγＲＩＩＩａ遺伝子型を有する細胞を使用して決定されたＡＵＣ；右側パネル：ＦＦまたはＦＶ　ＦｃγＲＩＩＩａ遺伝子型を有する細胞について決定されたＡＵＣ。
【図２４－２】同上。
【００２７】
【図２５】図２５Ａおよび２５Ｂは、実施例１４で説明されるとおりの、本開示のある特定の抗体のさらなる抗体依存性効果を示す。図２５Ａは、抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）を、ＰＢＭＣを食細胞として使用し、ＰＫＦ６７標識したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用して示す。グラフは、高親和性ＦｃγＲＩＩＩａを有する１名の代表的なドナーについて決定された、標的細胞および抗体とのインキュベーション後のＰＢＭＣの平均蛍光強度（ＭＦＩ）を示す（記号は、二連のものの平均±ＳＤを示す）。図２５Ｂは、曲線下面積（ＡＵＣ）として算出した、示されている抗体についてのＡＤＣＰを示す。
【００２８】
【図２６】図２６は、フローサイトメトリーにより測定したときの抗体結合を示す。Ｅｘｐｉ－ＣＨＯ細胞に発現されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への抗体Ｓ３０９の結合を、蛍光標識二次抗体で検出した。
【００２９】
【図２７】図２７は、フローサイトメトリーにより測定したときの、Ｓタンパク質への抗体Ｓ３０９（図凡例に「１１」と表示されている）およびＳ３０９の４つの操作されたバリアント（「１２」～「１５」とそれぞれ表示されている）の結合を示す。実施例９を参照されたい。４つの操作されたバリアント抗体は、次のとおりである：Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑは、バリアントＶＨ配列（配列番号１１３）をもたらすＣＤＲＨ２におけるＮ５５Ｑ変異と、Ｓ３０９の野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）とを含み；Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆは、

Ｗ５０Ｆバリアント ＶＨ配列（配列番号１２９）とＳ３０９の野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）とを含み；Ｓ３０９　Ｗ１０５Ｆは、Ｗ１０５Ｆバリアント ＶＨ配列（配列番号１１９）とＳ３０９の野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）とを含み；Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１０５Ｆは、Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１０５Ｆバリアント ＶＨ配列（配列番号１７２）とＳ３０９の野生型ＶＬ配列とを含む。図２７では、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑは、「１２」と表示されており、Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆは、「１３」と表示されており、Ｓ３０９　Ｗ１０５Ｆは、「１４」と表示されており、Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆ－Ｇ５６Ａ－Ｗ１０５Ｆは、「１５」と表示されている。Ｅｘｐｉ－ＣＨＯ細胞上に発現されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への抗体結合を、蛍光標識二次抗体で検出した。２つの実験からのデータが示されている。

【００３０】

【図２８】図２８は、実施例１９で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスに対する、抗体Ｓ３０９（図中で「バリアント－１１（ｗｔ）」と称されている）および４つのＳ３０９バリアント抗体による感染の中和を示す。図２８では、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑは、「バリアント－１２」と表示されており、Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆは、「バリアント－１３」と表示されており、Ｓ３０９　Ｗ１０５Ｆは、「バリアント－１４」と表示されており、Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆ－Ｇ５６Ａ－Ｗ１０５Ｆは、「バリアント－１５」と表示されている。シュードタイプ化ウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたＶＳＶであった。

【００３１】

【図２９】図２９は、抗体Ｓ３０９（「Ｓ３０９－ＷＴ」）およびＳ３０９の４つの操作されたバリアント（「Ｎ５５Ｑ」、「Ｗ５０Ｆ」、「Ｗ１０５Ｆ」、「Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１０５Ｆ」）についての結合およびシュードウイルス中和アッセイからの結果の要約を示す。破線の横線は、Ｓ３０９－ＷＴベースラインに対する操作されたバリアントの機能の変化を示す。異なる斜線の入った棒は、ＳＰＲにより測定したときのグリコシル化ＲＢＤへの結合、ＳＰＲにより測定したときの脱グリコシル化ＲＢＤへの結合、ＦＡＣＳにより測定したときの抗原発現細胞への結合、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードウイルスを使用して測定したときの中和を示す。

【００３２】

【図３０－１】図３０Ａ～３０Ｆは、ＳＰＲにより測定したときのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２グリコシル化または脱グリコシル化ＲＢＤへの例示的な抗体の結合キネティクスを示す。実施例１８を参照されたい。抗体Ｓ３０９（Ｓ３０９野生型ＶＨ（配列番号１０５）およびＶＬ（配列番号１６８）アミノ酸配列を有する）、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ、Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆ、Ｓ３０９　Ｗ１０５Ｆ、およびＳ３０９　Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１０５Ｆを試験した。図３０Ａは、Ｓ３０９野生型抗体の結合キネティクス（２回の反復実験）を示す。図３０Ｂは、Ｓ３０９野生型抗体（上部）と比較してＳ３０９　Ｎ５５Ｑ（下部）の結合キネティクスを示す。図３０Ｃは、Ｓ３０９野生型抗体（上部）と比較してＳ３０９　Ｗ５０Ｆ（下部）の結合キネティクスを示す。図３０Ｄは、Ｓ３０９野生型抗体（上部）と比較してＳ３０９　Ｗ１０５Ｆ（下部）の結合キネティクスを示す。図３０Ｅは、Ｓ３０９野生型抗体（上部）と比較してＳ３０９　Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１０５Ｆ（下部）の結合を示す。図３０Ｆは、１０分の注入期間（上部パネル）または３分の注入期間（下部パネル）を使用する、Ｓ３０９　Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１０５Ｆの結合を示す。

【図３０－２】同上。

【図３０－３】同上。

【図３０－４】同上。

【図３０－５】同上。

【図３０－６】同上。

【００３３】

【図３１】図３１は、抗体Ｓ３０３（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号

９１）、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、およびＳ３０９とＳ３１５の組合せに加えて比較対照抗体Ｓ２３０による、高親和性（１５８Ｖ）ＦｃγＲＩＩＩａ（左側パネル）または低親和性（１５８Ｆ）ＦｃγＲＩＩＩａ（右側パネル）の活性化を示す。実施例２０を参照されたい。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓを発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用し、ＮＦＡＴ駆動ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定にトランスフェクトしたジャーカットレポーター細胞を使用して、活性化を測定した。ＦｃγＲＩＩＩａの活性化は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子のＮＦＡＴ媒介性発現をもたらす。結果は、１つの実験からの、ｍＡｂごとに１または２つの測定値である。

【００３４】

【図３２】図３２は、例示的な抗体Ｓ３０３（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号９１）、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、およびＳ３０９とＳ３１５の組合せに加えて比較対照モノクローナル抗体Ｓ２３０による、ＦｃγＲＩＩａの活性化を示す。実施例２０を参照されたい。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓを発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用し、ＮＦＡＴ駆動ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定にトランスフェクトしたジャーカットレポーター細胞を使用して、活性化を測定した。ＦｃγＲＩＩａの活性化は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子のＮＦＡＴ媒介性発現をもたらす。

【００３５】

【図３３－１】図３３Ａおよび３３Ｂは、細胞表面上に発現されたＳタンパク質への、抗体Ｓ３０３（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号９１）、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、Ｓ３１０（ＶＨ配列番号１５５、ＶＬ配列番号１５９）、およびＳ３１５（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）に加えて比較対照抗体Ｓ１１０、Ｓ２３０およびＳ１０９の結合を示す。実施例９を参照されたい。図３３Ａは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質をトランスフェクトしたＥｘｐｉＣＨＯ細胞への結合を示す。図３３Ｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＳタンパク質をトランスフェクトしたＥｘｐｉＣＨＯ細胞への結合を示す。平均蛍光強度を抗体ごとにフローサイトメトリーにより測定した。試験された抗体濃度がｘ軸に示されている。

【図３３－２】同上。

【００３６】

【図３４】図３４は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１シュードタイプ化ウイルスに対する、例示的な抗体Ｓ３０３（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号９１）、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、Ｓ３１０（ＶＨ配列番号１５５、ＶＬ配列番号１５９）、およびＳ３１５（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）による感染の中和を示す。実施例４を参照されたい。

【００３７】

【図３５－１】図３５Ａおよび３５Ｂは、実施例２１で説明されるとおりの、スパイクタンパク質残基の保存を示す。図３５Ａは、球体としてのｎ＞１の頻度で存在するスパイクタンパク質バリアントが、閉じた（左側）および開いた（右側）形態の完全な三量体スパイク細胞外ドメイン上にマッピングしたことを示す。ＲＢＤおよび他のスパイクタンパク質ドメインが、指示したとおりに示されている。４０の変異（合計２２２９のうちの）を示す。残基３６７（ｎ＝８）のみがＲＢＤ中で強調表示されており、残基４７６（ｎ＝７）および４８３（ｎ＝１７）は強調表示されていない。図３５Ｂは、スパイク糖タンパク質におけるバリアントの存在率（ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ）をアミノ酸ごとに示す。各ドットは、別個のバリアントである。ドメインＡおよびＲＢＤの位置が示されている。０．１％の頻度閾値を超えるバリアントは、示されているとおりである。

【図３５－２】同上。

【００３８】

【図３６】図３６は、等モル量の抗体Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）と組み合わせた抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－ＭＬＶの中和を示す。抗体カクテルについては、ｘ軸に示されている濃度は、個々の抗体のものである。実施例４を参照されたい。
【００３９】
【図３７】図３７は、等モル量の抗体Ｓ３１５（ＶＨ配列番号１７８、ＶＬ配列番号１８２）抗体と組み合わせたＳ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ２－ＭＬＶの中和を示す。抗体カクテルについては、ｘ軸に示されている濃度は、個々の抗体のものである。実施例４を参照されたい。
【００４０】
【図３８－１】図３８Ａ～３８Ｄは、実施例６で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤへのある特定の抗体の結合を示す。抗体を組換え発現させ、ＥＬＩＳＡを使用して結合をアッセイした。９６ウェルＥＬＩＳＡプレートを、１０μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（内部で製造；ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクタンパク質の残基３３１～５５０）、および１μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ、４０１５０－Ｖ０８Ｂ１）で被覆した。ＰＢＳ中１％ＢＳＡでブロックした後、抗体をプレートに添加し、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、二次抗体ヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＡＰ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２０４０－０４）を添加した。基質ｐ－ニトロフェニルリン酸（ｐ－ｎｉｔｒｏｐｈｅｎｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｅ）（ｐＮＰＰ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、３３７　７１７６８）を発色に使用した。ＯＤ４０５をＥＬｘ８０８ＩＵプレートリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ）で分析した。各図の左側のパネルは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへの結合を示し、右側のパネルは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤへの結合を示す。
【図３８－２】同上。
【図３８－３】同上。
【図３８－４】同上。
【００４１】
【図３９－１】図３９Ａおよび３９Ｂは、実施例９で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のスパイクタンパク質へのある特定の抗体の結合を示す。Ｅｘｐｉｆｅｃｔａｍｉｎｅ　ＣＨＯエンハンサーを使用して、ｐｈＣＭＶ１－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｓ、ＳＡＲＳ－スパイク－ｐｃＤＮＡ．３（ＳＡＲＳ株）、または空のｐｈＣＭＶ１を、Ｅｘｐｉ－ＣＨＯ細胞に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの２日後、細胞を抗体での免疫染色のために収集した。Ａｌｅｘａ６４７標識二次抗体抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃを検出に使用した。トランスフェクト細胞への抗体の結合を、ＺＥ５セルアナライザー（ＢｉｏＲａｄ）を使用してフローサイトメトリーにより分析した。図３９Ａは、組換え抗体Ｓ３００（ＶＨ：配列番号１、ＶＬ：配列番号５）の結合を示す。図３９Ｂは、組換え抗体Ｓ３０７の結合を示す。記号は、単回測定の値を示す。各図の左側のパネルは、陽性細胞％として提示されたデータを示し、右側のパネルは、平均蛍光強度（ＭＦＩ）として提示されたデータを示す。
【図３９－２】同上。
【００４２】
【図４０－１】図４０Ａおよび４０Ｂは、実施例９で説明されるとおりの、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞の表面で発現されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（図４０Ａ）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１（図４０Ｂ）のＳ糖タンパク質への例示的な抗体の結合を示す。記号は、１回の実験からの二連のものの平均である。
【図４０－２】同上。
【００４３】
【図４１－１】図４１Ａおよび４１Ｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（上部パネル）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質（下部パネル）に対するＳ３０９　Ｉｇ

Ｇ（図４１Ａ）およびＳ３０９　Ｆａｂ（図４１Ｂ）の結合親和性およびアビディティーを示す。ＩｇＧおよびＦａｂの両方について：ＶＨ配列番号１０５およびＶＬ配列番号１６８。実施例１１を参照されたい。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のビオチン化ＲＢＤ、またはビオチン化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２融合前Ｓ細胞外ドメイン三量体を、ストレプトアビジンバイオセンサー上に負荷し、異なる濃度のＳ３０９－ＩｇＧ－ＭＬＮＳ（Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）またはＳ３０９　Ｆａｂの会合を測定した。縦の破線は、バイオセンサーを緩衝液に切り替えたときの解離段階の開始を示す。

【図４１－２】同上。

【００４４】

【図４２－１】図４２Ａおよび４２Ｂは、細胞表面上に発現されたＳタンパク質への、抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９、Ｓ３１０およびＳ３１５に加えて比較対照抗体Ｓ１１０、Ｓ１２４、Ｓ２３０およびＳ１０９の結合を示す。実施例９を参照されたい。図４２Ａは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質をトランスフェクトしたＥｘｐｉＣＨＯ細胞への結合を示す。図４２Ｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＳタンパク質をトランスフェクトしたＥｘｐｉＣＨＯ細胞への結合を示す。平均蛍光強度を抗体ごとにフローサイトメトリーにより測定した。試験された抗体濃度がｘ軸に示されている。

【図４２－２】同上。

【００４５】

【図４３】図４３は、実施例２１で説明されるとおりの、スパイクタンパク質残基の保存を示す。示されている球体としての、少なくとも２つの配列により支持されたスパイクタンパク質バリアントは、閉じた（左側）および開いた（右側）形態の完全な三量体スパイク細胞外ドメインにマッピングした。ＲＢＤおよび他のスパイクタンパク質ドメインが、指示したとおりに示されている。１７１のバリアント（分析したスパイクタンパク質配列合計１１，８３９のうちの）が示されている。

【００４６】

【図４４－１】図４４Ａ～４４Ｃは、実施例２３で説明されるとおりの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の耐性選択を示す。図４４Ａは、耐性選択のための方法を示すフローチャートである。図４４Ｂは、耐性選択プロセスの各継代に使用した手順を示すスケジュールである。図４４Ｃは、ＦｃにＧ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ変異（ＥＵ番号付け）を有する、配列番号１１３によるＶＨおよび配列番号１６８によるＶＬを含む、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥに対して耐性を示すＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２についての選択の結果を示す。

【図４４－２】同上。

【図４４－３】同上。

【００４７】

【図４５】図４５は、初代ＮＫ細胞をエフェクター細胞として使用し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用して、本開示のある特定の抗体の抗体依存性細胞傷害を示す。実施例１４を参照されたい。グラフは、抗体Ｓ３０９　ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　ＭＬＮＳとも呼ばれる）、Ｓ３０９　ＧＲＬＲ（Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ；非ＦｃＲ結合バリアント）、またはＳ３０９　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書では、Ｓ３０９　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）とのインキュベーション後の、標的細胞の殺傷％を示す。

【００４８】

【図４６】図４６は、実施例２４で説明されるとおりの、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳによるＣａｌｕ－３ヒト肺細胞およびＶｅｒｏＥ６細胞におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。

【００４９】

【図４７】図４７は、ナノルシフェラーゼアッセイにより検出したときの、抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を

示す。実施例２５を参照されたい。ｘ軸は、抗体濃度を示す。３つの曲線は、右側の図凡例に示されているように、ＭＯＩ（感染多重度）単位での３つの異なるウイルス濃度を使用するアッセイを表す。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスによる感染の６時間後にデータを収集した。各ＭＯＩについての算出ＩＣ５０値が、グラフの下のボックスの中に示されている。

【００５０】

【図４８－１】図４８Ａおよび４８Ｂは、ＩＦＡ（免疫蛍光抗体アッセイ）によりアッセイしたときの、抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。実施例２５を参照されたい。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスによる感染の６時間後にデータを収集した。図４８Ａは、細胞核が青色に染色されており、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ヌクレオカプシドが赤色に染色され、より明るく写真に表示されている、代表的なウェルの写真を示す。各画像中の各赤色スポットが個々の感染細胞を表す。抗体Ｓ３０９による感染の中和を、Ｓ３０９の濃度が上昇したとき、感染細胞を示す明るいスポットの数の減少として、観察することができる。抗体濃度が上部を横断して示されており、ＭＯＩ（感染多重度）単位でのウイルス濃度が左側に示されている。図４８Ｂは、ＩＦＡアッセイからの定量データを示す。各ＭＯＩについての算出ＩＣ５０値が、グラフの下のボックスの中に示されている。

【図４８－２】同上。

【００５１】

【図４９】図４９は、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ（本明細書では、Ｓ３０９　Ｎ５５ＱＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、およびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を示す。実施例２６を参照されたい。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を有するＶＬを含む。データは、四連のものの平均＋／－標準偏差を表す。示されているグラフは、３回の独立した実験の代表である。

【００５２】

【図５０】図５０Ａおよび５０Ｂは、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）（図５０Ａ）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）（図５０Ｂ）を使用する、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスによる感染の中和を示す。実施例２７を参照されたい。シュードタイプ化ウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたＶＳＶである。データは、二連のものの平均＋／－標準偏差を表す。示されている各グラフは、４回の独立した実験の代表である。

【００５３】

【図５１】図５１Ａおよび５１Ｂは、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）により測定したときの、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ（図５１Ａ）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（図５１Ｂ）のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへの結合を示す。実施例２８を参照されたい。値は、２回の独立した実験からのものである。

【００５４】

【図５２】図５２Ａおよび５２Ｂは、フローサイトメトリーにより測定したときの、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）（図５２Ａ）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ

変異（ＥＵ番号付け）を含む）（図５２Ｂ）の、細胞表面上に発現されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への結合を示す。実施例２９を参照されたい。データを、抗体結合について陽性と同定された細胞のパーセンテージとして表す。示されている結果は、行った１回の実験からのおよび３回の独立した個々の実験の代表からのものである。

【００５５】

【図５３】図５３は、ＳＰＲを使用して、抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの、ヒトＦｃγＲＩＩａ（低親和性Ｒ１３１対立遺伝子と高親和性Ｈ１３１対立遺伝子の両方）、ＦｃγＲＩＩＩａ（低親和性Ｆ１５８対立遺伝子と高親和性Ｖ１５８対立遺伝子の両方）、およびＦＣγＲＩＩｂへの結合を示す。実施例３０を参照されたい。ビオチン化された精製ＦｃγＲを抗体の注入前にセンサーチップ表面に捕捉した。会合および解離プロファイル（各グラフ中で縦の点線によって分けられている）をＳＰＲシグナルの変化としてリアルタイムで測定した。

【００５６】

【図５４】図５４は、Ｏｃｔｅｔ装置でＢＬＩにより測定したときの、抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ（ＶＨ：配列番号１１３、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）、およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）の、補体成分Ｃ１ｑへの結合を示す。実施例３１を参照されたい。会合および解離プロファイル（グラフ上で縦の点線によって分けられている）を干渉パターンの変化としてリアルタイムで測定した。

【００５７】

【図５５】図５５Ａ～５５Ｄは、抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ（ＶＨ：配列番号１１３、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）（ＥＵ番号付け）、およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）に加えて陰性対照抗体Ｓ３０９　ＧＲＬＲによる、ヒトＦｃγＲのｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性化を示す。実施例３２を参照されたい。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質を安定にトランスフェクトしたＣＨＯ細胞が、抗体標的としての役割を果たした。抗体の連続希釈物を標的細胞とともに室温で１５分間インキュベートした。示されているＦｃγＲを発現するジャーカットエフェクター細胞であって、ＮＦＡＴ媒介ルシフェラーゼレポーターを用いて操作されたジャーカットエフェクター細胞を、アッセイ緩衝液に再懸濁させ、次いでアッセイプレートに添加した。３７℃で１８時間のインキュベーション後、Ｂｉｏ－Ｇｌｏ（商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し、ルミノメーター（Ｂｉｏ－Ｔｅｋ）を使用して発光を定量した。グラフは、ヒトＦｃγＲＩＩａ（左上）、ＦｃγＲＩＩｂ（右上）、ＦｃγＲＩＩＩａ低親和性Ｆ１５８対立遺伝子（左下）およびＦＣγＲＩＩｂ高親和性Ｖ１５８対立遺伝子（右下）の活性化を示す。示されているデータは、二連のものの平均＋／－標準偏差である。

【００５８】

【図５６】図５６Ａおよび５６Ｂは、抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）、もしくはＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３

３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）、または対照抗体Ｓ３０９　ＧＲＬＲの存在下でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質を発現する細胞の、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＮＫ細胞媒介性殺傷（ＡＤＣＣ）を示す。実施例３３を参照されたい。抗体の連続希釈物（ＡＩＭ－Ｖ培地で４０，０００ｎｇ／ｍｌから０．０７５ｎｇ／ｍｌへ１０倍連続希釈したもの）をＣＨＯ－ＣｏＶ－２スパイク細胞とともに１０分間インキュベートした後、ＮＫ細胞と４時間混合した。ＮＫ細胞は、低親和性（Ｆ／Ｆ１５８；図５６Ａ）または高親和性（Ｖ／Ｖ１５８；図５６Ｂ）のホモ接合体発現について事前に遺伝子型同定した２名のドナーから新鮮に単離したものであった。ＬＤＨ放出アッセイを使用してＡＤＣＣを測定した。示されているデータは、四連のものの平均＋／－標準偏差である。

【００５９】

【図５７】図５７は、抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ（ＶＨ：配列番号１１３、ＶＬ：配列番号１６８）ＬＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳとも呼ばれ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）、もしくはＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む）、または対照抗体Ｓ３０９　ＧＲＬＲの存在下でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質を発現する細胞の、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの単球媒介性食作用（ＡＤＣＰ）を示す。実施例３３を参照されたい。抗体を、ＰＫＨ６７標識ＣＨＯ－ＣｏＶ－２スパイク細胞とともに１０分間インキュベートした後、新鮮に単離したセルトレースバイオレット標識ＰＢＭＣと混合した。一晩のインキュベーション後、ＡＤＣＰ活性を、フローサイトメトリーにより、ＰＫＨ６７とセルトレースバイオレットについて二重陽性であったＣＤ１４$^{+}$単球のパーセンテージとして測定した。示されているデータは、二連のものの平均＋／－標準偏差である。

【００６０】

【図５８－１】図５８Ａおよび５８Ｂは、抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質媒介性細胞－細胞融合を阻害することを示す。実施例３４を参照されたい。図５８Ａは、Ｓ３０９の存在（下部パネル）または非存在（上パネル）下でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質を過剰発現するように操作された細胞の顕微鏡写真を示す。図５８Ｂは、様々な抗体濃度での融合阻害アッセイからの定量データを示す。

【図５８－２】同上。

【００６１】

【図５９】図５９は、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑバリアント抗体が、ヒトドナー由来のＰＢＭＣまたは樹状細胞においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製の抗体媒介性増強を引き起こさないことを示す、フォーカス形成単位（ＦＦＵ）アッセイからのデータを提供する。実施例３５を参照されたい。

【００６２】

【図６０】図６０は、示されているタンパク質を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＤＣ－ＳＩＧＮ／Ｌ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮおよびＡＣＥ２導入遺伝子の発現（免疫蛍光）を示す。実施例３７を参照されたい。

【００６３】

【図６１】図６１は、野生型ＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、およびＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＡＣＥ２を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、ＶＳＶシュードウイルス感染レベルを示す。シュードウイルスは、ルシフェラーゼレポーターを有する組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質を発現した。実施例３７を参照されたい。

【００６４】

【図６２】図６２は、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＡＣＥ２を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＶＳＶシュードウイルス感染の、モノクローナル抗体Ｓ３０９（配列番号１０５のＶＨ、配列番号１６８のＶＬ）による中和を示す。この例では、抗体Ｓ３０９は、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む。実施例３７を参照されたい。

【００６５】

【図６３】図６３は、野生型ＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、およびＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＡＣＥ２を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染レベルを示す。ルシフェラーゼレポーターを有する組換えＳタンパク質を使用して、感染を決定した。実施例３７を参照されたい。

【００６６】

【図６４】図６４は、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＡＣＥ２を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞における生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の、例示的なモノクローナル抗体Ｓ３０９（配列番号１０５のＶＨ、配列番号１６８のＶＬ）による中和を示す。この例では、抗体Ｓ３０９は、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む。実施例３７を参照されたい。

【００６７】

【図６５】図６５は、示されているタンパク質を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＬ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ１およびＡＣＥ２導入遺伝子の発現（免疫蛍光）を示す。実施例３７を参照されたい。

【００６８】

【図６６】図６６は、野生型ＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、およびＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１またはＡＣＥ２を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染レベルを示す。ルシフェラーゼレポーターを有する組換えＳタンパク質を使用して、感染を決定した。実施例３７を参照されたい。

【００６９】

【図６７】図６７は、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１またはＡＣＥ２を過剰発現するように操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞における生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の、例示的なモノクローナル抗体Ｓ３０９（配列番号１０５のＶＨ、配列番号１６８のＶＬ）による中和を示す。この例では、抗体Ｓ３０９は、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異（ＥＵ番号付け）を含む。実施例３７を参照されたい。

【００７０】

【図６８－１】図６８Ａおよび６８Ｂは、幾つかの細胞型におけるＣＤ２０９（ＤＣ－ＳＩＧＮ）およびＳＩＧＬＥＣタンパク質をはじめとするレポータータンパク質の発現分析を示す。ドットのサイズは、タンパク質を発現する、示されている型の細胞のパーセンテージと相関し、ドットの陰影の強度は、タンパク質の発現レベルと相関する。実施例３７を参照されたい。

【図６８－２】同上。

【００７１】

【図６９】図６９は、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（「親」）における、またはＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１もしくはＡＣＥ２を安定的に発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞における、Ｎ－ルシフェラーゼを発現する生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を示す。データは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を３の感染多重度（ＭＯＩ）で試験する実験を表す。実施例３７を参照されたい。

【００７２】

【図７０】図７０は、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１またはＡＣＥ２を発現するようにレンチウイルスが一過性に形質導入されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞、ＨｅＬａ細胞およびＭＲＣ５細胞における、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ＶＳＶによる感染を示す。未感染細胞が陰性対照として示されている。実施例３７を参照されたい。

【００７３】

【図７１－１】図７１Ａおよび７１Ｂは、Ｓ３０９、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（図７１Ａ）、ならびに比較対照抗体ＲＥＧＮ１０９３３およびＲＥＧＮ１０９８７（図７１Ｂ）の、ＲＢＤのＷＴおよび変異バリアントへの（バイオレイヤー干渉法により測定したときの）結合を示す。実施例３９を参照されたい。
【図７１－２】同上。
【００７４】
【図７２】図７２は、実施例３９で説明されるとおりの、Ｓ３０９抗体によるＶｅｒｏ－Ｅ６細胞におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（「ＷＴ」＝Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１、「ＵＫ」＝ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントＢ．１．１．７、および「ＳＡ」＝バリアントＢ．１．３５１）ＭＬＶシュードウイルスの中和を示す。比較対照抗体ＲＥＧＮ１０９８７、ＲＥＧＮ１０９３３、およびＲＥＧＮ１０９８７＋ＲＥＧＮ１０９３３の組合せも、評価した。
【００７５】
【図７３】図７３Ａ～７３Ｄは、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２チャレンジに対して頑強なｉｎ　ｖｉｖｏ防御をもたらすことを示す。ゴールデンハムスターに示されている量のｍＡｂを注射し、その４８時間後にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による鼻腔内チャレンジを行った。（Ａ）感染の４日後の肺におけるウイルスＲＮＡの定量。（Ｂ）ＴＣＩＤ５０アッセイを使用する、感染の４日後に採取した肺ホモジネートにおける複製ウイルスの定量。（Ｃ）肺組織の組織学的スコアを感染の４日後に評価した。（Ｄ）感染前（０日目）の血清で測定されたｍＡｂの濃度は、感染の４日後の肺におけるウイルスＲＮＡ負荷量と逆相関する。実施例３８を参照されたい。
【発明を実施するための形態】
【００７６】
詳細な説明
　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン中の、および／またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した細胞などの宿主細胞の表面上に発現される、本明細書に記載されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質および／またはＲＢＤ）に結合できる抗体および抗原結合断片が本明細書に提供される。宿主細胞は、例えば、肺細胞、ＣＨＯ細胞（例えば、表面糖タンパク質を発現するようにトランスフェクトされたＥｘｐｉＣＨＯ細胞など）などであり得る。ある特定の実施形態では、本開示の抗体および抗原結合断片は、感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／またはヒト被験体において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和することができる。抗体および抗原結合断片をコードするポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、および関連する組成物、ならびに抗体、核酸、ベクター、宿主細胞、および関連する組成物を、被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する（例えば、低減する、遅延させる、排除する、または予防する）ために、かつ／または被験体においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置するための医薬の製造において、使用する方法も提供される。
【００７７】
　本開示をより詳細に記載する前に、本明細書で使用されるある特定の用語の定義を提供することはその理解を助け得る。追加の定義は、本開示全体を通して記載される。
【００７８】
　本明細書で使用される場合、本明細書で、「武漢コロナウイルス」、または「武漢海鮮市場肺炎ウイルス」、または「武漢ＣｏＶ」、または「新型ＣｏＶ」、または「ｎＣｏＶ」、または「２０１９　ｎＣｏＶ」、または「武漢ｎＣｏＶ」とも称される「ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２」は、Ｂ系統と考えられるベータコロナウイルス（サルベコウイルス）である。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、２０１９年末に中国、湖北省武漢において最初に同定され、２０２０年初めに中国内および世界の他の場所に広がった。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の症状としては、発熱、乾性咳、および呼吸困難が挙げられる。
【００７９】
　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２分離株Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１のゲノム配列は、配列番号１６３に

提供され（ＧｅｎＢａｎｋ　ＭＮ９０８９４７．３、２０２０年１月２３日も参照されたい）、ゲノムのアミノ酸翻訳は、配列番号１６４に提供される（ＧｅｎＢａｎｋ　ＱＨＤ４３４１６．１、２０２０年１月２３日も参照されたい）。他のコロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ）と同様に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）を含有する「スパイク」または表面（「Ｓ」）Ｉ型膜貫通糖タンパク質を含む。ＲＢＤは、細胞表面受容体であるアンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）に結合することによって、系統ＢのＳＡＲＳコロナウイルスの呼吸上皮細胞への侵入を媒介すると考えられる。特に、ウイルスのＲＢＤ中の受容体結合モチーフ（ＲＢＭ）は、ＡＣＥ２と相互作用すると考えられる。

【００８０】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１の表面糖タンパク質（Ｓ）のアミノ酸配列は、配列番号１６５に提供される。本開示の抗体および抗原結合断片は、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、例えば、Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１の表面糖タンパク質に結合できる。例えば、ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１のＳタンパク質のＲＢＤ中のエピトープに結合する。

【００８１】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１のＲＢＤのアミノ酸配列は、配列番号１６６に提供される。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１のＳタンパク質は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶのＳタンパク質とおよそ７３％のアミノ酸配列同一性を有する。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１のＲＢＭのアミノ酸配列は、配列番号１６７に提供される。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤは、ＳＡＲＳコロナウイルスのＲＢＤに対しておよそ７５％～７７％のアミノ酸配列類似性を有し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ　Ｈｕ－１のＲＢＭは、ＳＡＲＳコロナウイルスのＲＢＭに対しておよそ５０％のアミノ酸配列類似性を有する。

【００８２】

本明細書で他に指示されない限り、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１は、必要に応じて配列番号１６３に記載されるゲノム配列を有する、配列番号１６４、１６５、および１６６のいずれか１つまたは複数に記載されるアミノ酸配列を含むウイルスを指す。

【００８３】

いくつかのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントが新たに出現している。一部のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントは、Ｎ４３９Ｋ変異を含有し、これは、ヒトＡＣＥ２受容体への結合親和性を増強する（Ｔｈｏｍｓｏｎ，　Ｅ．Ｃ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｔｈｅ　ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ｓｐｉｋｅ　ｖａｒｉａｎｔ　Ｎ４３９Ｋ　ｍａｉｎｔａｉｎｓ　ｆｉｔｎｅｓｓ　ｗｈｉｌｅ　ｅｖａｄｉｎｇ　ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｍｅｄｉａｔｅｄ　ｉｍｍｕｎｉｔｙ．　ｂｉｏＲｘｉｖ，　２０２０）。一部のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントは、Ｎ５０１Ｙ変異を含有し、これは、感染性の増加に関連し、系統Ｂ．１．１．７（２０Ｉ／５０１Ｙ．Ｖ１およびＶＯＣ　２０２０１２／０１としても公知；（ｄｅｌ６９～７０、ｄｅｌ１４４、Ｎ５０１Ｙ、Ａ５７０Ｄ、Ｄ６１４Ｇ、Ｐ６８１Ｈ、Ｔ７１６Ｉ、Ｓ９８２Ａ、およびＤ１１１８Ｈ変異））およびＢ．１．３５１（２０Ｈ／５０１Ｙ．Ｖ２としても公知；Ｌ１８Ｆ、Ｄ８０Ａ、Ｄ２１５Ｇ、Ｒ２４６Ｉ、Ｋ４１７Ｎ、Ｅ４８４Ｋ、Ｎ５０１Ｙ、Ｄ６１４Ｇ、およびＡ７０１Ｖ変異）を含み、これらは、それぞれ、英国および南アフリカで発見された（Ｔｅｇａｌｌｙ，　Ｈ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｅｍｅｒｇｅｎｃｅ　ａｎｄ　ｒａｐｉｄ　ｓｐｒｅａｄ　ｏｆ　ａ　ｎｅｗ　ｓｅｖｅｒｅ　ａｃｕｔｅ　ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ－ｒｅｌａｔｅｄ　ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ　２　（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）　ｌｉｎｅａｇｅ　ｗｉｔｈ　ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ｓｐｉｋｅ　ｍｕｔａｔｉｏｎｓ　ｉｎ　Ｓｏｕｔｈ　Ａｆｒｉｃａ．　ｍｅｄＲｘｉｖ，　２０２０：　ｐ．　２０２０．１２．２１．２０２４８６４０；Ｌｅｕｎｇ，　Ｋ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｅａｒｌｙ　ｅｍｐｉｒｉｃａｌ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｎ５０１Ｙ　ｍｕｔａｎｔ　ｓｔｒａｉｎｓ　ｏｆ　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２

ｉｎ ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｋｉｎｇｄｏｍ，Ｏｃｔｏｂｅｒ ｔｏ Ｎｏｖｅｍｂｅｒ ２０２０．ｍｅｄＲｘｉｖ，２０２０：ｐ．２０２０．１２．２０．２０２４８５８１）。Ｂ．１．３５１はまた、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ２スパイクタンパク質のＲＢＤドメインに２つの他の変異、Ｋ４１７ＮおよびＥ４８４Ｋを含む（Ｔｅｇａｌｌｙ，Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｅｍｅｒｇｅｎｃｅ ａｎｄ ｒａｐｉｄ ｓｐｒｅａｄ ｏｆ ａ ｎｅｗ ｓｅｖｅｒｅ ａｃｕｔｅ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅ－ｒｅｌａｔｅｄ ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ ２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）ｌｉｎｅａｇｅ ｗｉｔｈ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｐｉｋｅ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｓｏｕｔｈ Ａｆｒｉｃａ．ｍｅｄＲｘｉｖ，２０２０：ｐ．２０２０．１２．２１．２０２４８６４０）。他のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントとしては、最初にブラジルで報告された系統Ｂ．１．１．２８；最初に日本で報告されたバリアントＰ．１、系統Ｂ．１．１．２８（２０Ｊ／５０１Ｙ．Ｖ３としても公知）；最初に米国のカリフォルニア州で報告されたバリアントＬ４５２Ｒ（Ｐａｎ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ，Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｕｐｄａｔｅ：Ｏｃｃｕｒｒｅｎｃｅ ｏｆ ｖａｒｉａｎｔｓ ｏｆ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｉｎ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｓ，Ｊａｎｕａｒｙ ２０，２０２１，ｒｅｌｉｅｆｗｅｂ．ｉｎｔ／ｓｉｔｅｓ／ｒｅｌｉｅｆｗｅｂ．ｉｎｔ／ｆｉｌｅｓ／ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ／２０２１－ｊａｎ－２０－ｐｈｅ－ｅｐｉ－ｕｐｄａｔｅ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２．ｐｄｆで利用可能）が挙げられる。他のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントとしては、系統群１９ＡのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群１９ＢのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群２０ＡのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群２０ＢのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群２０ＣのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群２０ＤのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群２０ＥのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２（ＥＵ１）；系統群２０ＦのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；系統群２０ＧのＳＡＲＳ ＣｏＶ－２；およびＳＡＲＳ ＣｏＶ－２ Ｂ１．１．２０７；ならびにＲａｍｂａｕｔ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ａ ｄｙｎａｍｉｃ ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｐｒｏｐｏｓａｌ ｆｏｒ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｌｉｎｅａｇｅｓ ｔｏ ａｓｓｉｓｔ ｇｅｎｏｍｉｃ ｅｐｉｄｅｍｉｏｌｏｇｙ．Ｎａｔ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ ５，１４０３－１４０７（２０２０）に記載される他のＳＡＲＳ ＣｏＶ－２系統が挙げられる。前述のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアント、ならびにそのアミノ酸配列およびヌクレオチド配列は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００８４】

本明細書では、任意の濃度範囲、パーセンテージの範囲、比の範囲、または整数の範囲は、他に指示されない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、および適切な場合には、その分数（整数の１０分の１、および１００分の１など）を含むことが理解されるべきである。また、ポリマーサブユニット、サイズ、または厚さなどの任意の物理的特徴に関して本明細書に列挙される任意の数の範囲は、他に指示されない限り、列挙された範囲内の任意の整数を含むことが理解されるべきである。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、他に指示されない限り、示された範囲、値、または構造の±２０％を意味する。「ａ」および「ａｎ」という用語は、本明細書で使用される場合、数え上げられている構成成分の「１つまたは複数」を指すことが理解されるべきである。代替物（例えば、「または」）の使用は、代替物のいずれか１つ、その両方、またはこれらの任意の組み合わせを意味することが理解されるべきである。本明細書で使用される場合、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「有する」、および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語は、同意語として使用され、これらの用語およびその変形は、非限定的と解釈されることが意図される。

【００８５】

「必要に応じた」または「必要に応じて」は、それに続いて記載される要素、構成成分、事象、または状況が存在してもよく、または存在しなくてもよいこと、ならびにその記載が、その要素、構成成分、事象、または状況が存在する例、およびそれらが存在しない例を含むことを意味する。

【００８６】

加えて、本明細書に記載される構造およびサブユニットのさまざまな組み合わせに由来する個々の構築物または構築物の群が、各構築物または構築物の群が個々に記載されたのと同じ程度に、本出願により開示されることが理解されるべきである。そのため、特定の構造または特定のサブユニットの選択は、本開示の範囲内である。

【００８７】

「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という用語は、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」と等価ではなく、特許請求の範囲の指定される材料もしくはステップ、または特許請求の範囲に記載された主題の基本的な特徴に実質的に影響を及ぼさないものを指す。例えば、タンパク質ドメイン、領域、またはモジュール（例えば、結合ドメイン）、またはタンパク質は、ドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質のアミノ酸配列が、組み合わせて、ドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質の長さの多くて２０％（例えば、多くて１５％、１０％、８％、６％、５％、４％、３％、２％または１％）に寄与し、ドメイン（複数可）、領域（複数可）、モジュール（複数可）、またはタンパク質の活性（例えば、結合タンパク質の標的結合親和性）に実質的に影響を及ぼさない（すなわち、活性を、４０％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、または１％以下など、５０％よりも大きくは低減しない）、伸長、欠失、変異、またはこれらの組み合わせ（例えば、アミノもしくはカルボキシ末端の、またはドメイン間のアミノ酸）を含む場合、特定のアミノ酸配列「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」。

【００８８】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸および合成アミノ酸、ならびに天然に存在するアミノ酸と類似の様式で機能するアミノ酸アナログおよびアミノ酸ミメティックを指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝コードによってコードされるもの、ならびに後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、およびＯ－ホスホセリンである。アミノ酸アナログは、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基に結合しているα－炭素を有する化合物、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを指す。そのようなアナログは、修飾されたＲ基（例えば、ノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸ミメティックは、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と類似の様式で機能する化合物を指す。

【００８９】

本明細書で使用される場合、「変異」は、それぞれ、参照または野生型核酸分子またはポリペプチド分子と比較して、核酸分子またはポリペプチド分子の配列における変化を指す。変異は、ヌクレオチド（複数可）またはアミノ酸（複数可）の置換、挿入または欠失を含む、いくつかの異なる種類の配列の変化をもたらし得る。

【００９０】

「保存的置換」は、特定のタンパク質の結合特徴に有意に影響を及ぼさないか、またはそれを有意に変更しない、アミノ酸置換を指す。一般に、保存的置換は、置換されたアミノ酸残基が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられるものである。保存的置換は、以下の群の１つにおいて見出される置換を含む：群１：アラニン（ＡｌａまたはＡ）、グリシン（ＧｌｙまたはＧ）、セリン（ＳｅｒまたはＳ）、トレオニン（ＴｈｒまたはＴ）；群２：アスパラギン酸（ＡｓｐまたはＤ）、グルタミン酸（ＧｌｕまたはＺ）；群３：アスパラギン（ＡｓｎまたはＮ）、グルタミン（ＧｌｎまたはＱ）；群４：アルギニン（ＡｒｇまたはＲ）、リシン（ＬｙｓまたはＫ）、ヒスチジン（ＨｉｓまたはＨ）；群５：イソロイシン（ＩｌｅまたはＩ）、ロイシン（ＬｅｕまたはＬ）、メチオニン（ＭｅｔまたはＭ）、バリン（ＶａｌまたはＶ）；および群６：フェニルアラニン（ＰｈｅまたはＦ）、チロシン（ＴｙｒまたはＹ）、トリプトファン（ＴｒｐまたはＷ）。加えて、または代わりに、アミノ酸は、類似の機能、化学構造、または組成（例えば、酸性、塩基性

、脂肪族、芳香族、または硫黄含有）によって保存的置換の群に分類することができる。例えば、脂肪族の分類は、置換の目的について、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、およびＩｌｅを含み得る。他の保存的置換群としては、硫黄含有：Ｍｅｔおよびシステイン（ＣｙｓまたはＣ）；酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ａｓｎ、およびＧｌｎ；小さな脂肪族の、非極性の、またはわずかに極性の残基：Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｐｒｏ、およびＧｌｙ；極性の、負に荷電した残基、およびそれらのアミド：Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ｇｌｕ、およびＧｌｎ；極性の、正に荷電した残基：Ｈｉｓ、Ａｒｇ、およびＬｙｓ；大きな脂肪族の、非極性の残基：Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、およびＣｙｓ；ならびに大きな芳香族の残基：Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、およびＴｒｐが挙げられる。追加の情報は、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ（１９８４） Ｐｒｏｔｅｉｎｓ， Ｗ．Ｈ． Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙに見出すことができる。

【００９１】

本明細書で使用される場合、「タンパク質」または「ポリペプチド」は、アミノ酸残基のポリマーを指す。タンパク質は、天然に存在するアミノ酸ポリマー、ならびに１つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸および天然に存在しないアミノ酸のポリマーの人工的な化学ミメティックであるアミノ酸ポリマーに適用される。本開示のタンパク質、ペプチド、およびポリペプチドのバリアントも企図される。ある特定の実施形態では、バリアントのタンパク質、ペプチド、およびポリペプチドは、本明細書に記載される定義されたアミノ酸配列または参照アミノ酸配列のアミノ酸配列に対して少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．９％同一であるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。

【００９２】

「核酸分子」または「ポリヌクレオチド」または「ポリ核酸」は、共有結合的に連結したヌクレオチドを含むポリマー化合物を指し、これは、天然のサブユニット（例えば、プリンまたはピリミジン塩基）または非天然サブユニット（例えば、モルホリン環）で構成され得る。プリン塩基としては、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、およびキサンチンが挙げられ、ピリミジン塩基としては、ウラシル、チミン、およびシトシンが挙げられる。核酸分子は、ｍＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ウイルスゲノムＲＮＡ、および合成ＲＮＡを含むポリリボ核酸（ＲＮＡ）、ならびにｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、および合成ＤＮＡを含むポリデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）を含み、これらはいずれも一本鎖または二本鎖であり得る。一本鎖の場合、核酸分子は、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖であり得る。アミノ酸配列をコードする核酸分子は、同じアミノ酸配列をコードするすべてのヌクレオチド配列を含む。ヌクレオチド配列の一部のバージョンは、イントロン（複数可）が共転写のまたは転写後の機構により除去されるであろう程度にイントロン（複数可）も含み得る。言い換えれば、異なるヌクレオチド配列は、遺伝コードの重複性もしくは縮重の結果として、またはスプライシングにより、同じアミノ酸配列をコードし得る。

【００９３】

本開示の核酸分子のバリアントも企図される。バリアント核酸分子は、本明細書に記載される定義されたまたは参照ポリヌクレオチドの核酸分子と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％同一であり、好ましくは、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．９％同一であり、あるいは、これは、０．０１５Ｍの塩化ナトリウム、０．００１５Ｍのクエン酸ナトリウム、約６５～６８℃の、または０．０１５Ｍの塩化ナトリウム、０．００１５Ｍのクエン酸ナトリウム、および５０％ホルムアミド、約４２℃のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でポリヌクレオチドにハイブリダイズする。核酸分子バリアントは、標的分子の結合などの本明細書に記載される機能性を有するその結合ドメインをコードする能力を保持する。

【００９４】

「配列同一性パーセント」は、配列を比較することによって決定される、２つまたはそ

れより多くの配列間の関係を指す。配列同一性を決定するための好ましい方法は、比較される配列間の最良の一致を与えるように設計される。例えば、最適な比較の目的で、配列を整列させる（例えば、最適な整列のために、第１および第２のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができる）。さらに、非相同配列は、比較の目的で、無視してもよい。本明細書において言及される配列同一性パーセントは、他に指示されない限り、参照配列の長さにわたって算出される。配列同一性および類似性を決定する方法は、公に利用可能なコンピュータープログラムに見出すことができる。配列の整列および同一性パーセントの算出は、ＢＬＡＳＴプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴ２．０、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、またはＢＬＡＳＴＸ）を使用して行ってもよい。ＢＬＡＳＴプログラムにおいて使用される数学アルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ． ２５：３３８９－３４０２，１９９７に見出すことができる。本開示の文脈内では、配列解析ソフトウェアを解析のために使用する場合、解析の結果は、言及されるプログラムの「デフォルト値」に基づくことが理解される。「デフォルト値」は、最初に初期化された場合に、ソフトウェアに元々ロードされた任意の値またはパラメーターのセットを意味する。

【００９５】

「単離された」という用語は、材料が、その元々の環境（例えば、それが天然に存在する場合、天然の環境）から取り出されていることを意味する。例えば、生きている動物中に存在する天然に存在する核酸またはポリペプチドは、単離されていないが、同じ核酸またはポリペプチドが、天然の系中で共存している材料の一部または全部から分離されている場合、単離されている。そのような核酸は、ベクターの部分であり得、かつ／あるいは、そのような核酸またはポリペプチドは、組成物（例えば、細胞溶解物）の部分であり得、それでもなお、そのようなベクターまたは組成物が核酸またはポリペプチドについて天然の環境の一部ではないという点で、単離されている。「単離された」はまた、一部の実施形態では、ヒトの身体の外側にある抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を記載する。

【００９６】

「遺伝子」という用語は、ポリペプチド鎖の生成に関与するＤＮＡまたはＲＮＡのセグメントを意味し、ある特定の文脈では、これは、コード領域の前後の領域（例えば、５’非翻訳領域（ＵＴＲ）および３’ＵＴＲ）、ならびに個々のコードセグメント（エクソン）の間の介在配列（イントロン）を含む。

【００９７】

「機能的バリアント」は、本開示の親化合物または参照化合物と構造的に類似しているか、または実質的に構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる（例えば、１つの塩基、原子または官能基が異なる、付加されている、または除去されている）ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを指し、その結果、ポリペプチドまたはコードされるポリペプチドは、親ポリペプチドの少なくとも１つの機能を、少なくとも５０％の効率で、好ましくは、親ポリペプチドの活性の少なくとも５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％、または１００％のレベルで行うことができる。言い換えれば、本開示のポリペプチドまたはコードされるポリペプチドの機能的バリアントは、結合親和性を測定するためのアッセイ（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）または会合定数（Ｋａ）または解離定数（K_D）を測定する四量体染色）などの選択されたアッセイにおいて、親化合物または参照ポリペプチドと比較して、機能的バリアントが性能の５０％以下の低減を示す場合、「類似の結合性」、「類似の親和性」、または「類似の活性」を有する。

【００９８】

本明細書で使用される場合、「機能的部分」または「機能的断片」は、親化合物または参照化合物のドメイン、部分または断片のみを含むポリペプチドまたはポリヌクレオチドを指し、ポリペプチドまたはコードされるポリペプチドは、親化合物または参照化合物のドメイン、部分または断片に関連する少なくとも５０％の活性、好ましくは、親ポリペプ

チドの活性の少なくとも５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％、または１００％のレベルを保持するか、あるいは生物学的利益（例えば、エフェクター機能）を提供する。本開示のポリペプチドまたはコードされるポリペプチドの「機能的部分」または「機能的断片」は、選択されたアッセイにおいて、親ポリペプチドまたは参照ポリペプチドと比較して、機能的部分または断片が、５０％以下（好ましくは、２０％以下または１０％以下、あるいは親和性に関して、親または参照と比較して対数差以下）の性能の低減を示す場合、「類似の結合性」または「類似の活性」を有する。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「操作された」、「組換え」、または「非天然」という用語は、少なくとも１つの遺伝的変更を含むか、あるいは外因性または異種核酸分子の導入によって改変された、生物体、微生物、細胞、核酸分子、またはベクターを指し、そのような変更または改変は、遺伝子操作（すなわち、人為的な介入）によって導入される。遺伝的変更としては、例えば、機能的ＲＮＡ、タンパク質、融合タンパク質または酵素をコードする発現可能な核酸分子を導入する改変、あるいは他の核酸分子の付加、欠失、置換、または細胞の遺伝子材料の他の機能的破壊が挙げられる。追加の改変には、例えば、改変がポリヌクレオチド、遺伝子、またはオペロンの発現を変更する、非コード調節領域を含む。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「異種」、または「非内因性」、または「外因性」は、宿主細胞または被験体に対してネイティブではない任意の遺伝子、タンパク質、化合物、核酸分子、または活性、あるいは、宿主細胞または被験体に対してネイティブであるが変更されている任意の遺伝子、タンパク質、化合物、核酸分子、または活性を指す。異種、非内因性、または外因性としては、ネイティブなおよび変更された遺伝子、タンパク質、化合物、または核酸分子の間で構造、活性、またはその両方が異なるように変異しているか、またはそうでなければ変更されている、遺伝子、タンパク質、化合物、または核酸分子が挙げられる。ある特定の実施形態では、異種、非内因性、または外因性の遺伝子、タンパク質、または核酸分子（例えば、受容体、リガンドなど）は、宿主細胞または被験体に対して内因性でなくてもよいが、代わりに、そのような遺伝子、タンパク質、または核酸分子をコードする核酸が、コンジュゲーション、形質転換、トランスフェクション、電気穿孔などによって宿主細胞に付加されていてもよく、ここで、付加された核酸分子は、宿主細胞のゲノムに組み込まれていてもよく、または染色体外遺伝子材料として（例えば、プラスミド、または他の自己複製性ベクターとして）存在することができる。「相同な」または「ホモログ」という用語は、宿主細胞、種、または株において見出されるか、またはそれに由来する、遺伝子、タンパク質、化合物、核酸分子、または活性を指す。例えば、ポリペプチドをコードする異種または外因性のポリヌクレオチドまたは遺伝子は、ネイティブなポリヌクレオチドまたは遺伝子と相同であってもよく、相同なポリペプチドまたは活性をコードするが、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドが、変更された構造、配列、発現レベル、またはこれらの任意の組み合わせを有していてもよい。非内因性のポリヌクレオチドまたは遺伝子、ならびにコードされるポリペプチドまたは活性は、同じ種、異なる種、またはこれらの組み合わせ由来であってもよい。

【０１０１】

ある特定の実施形態では、変更されているか、または変異している場合、宿主細胞に対してネイティブな核酸分子またはその部分は、宿主細胞に対して異種とみなされ、あるいは、異種発現制御配列を用いて変更されているか、または宿主細胞に対してネイティブな核酸分子に通常は関連しない内因性発現制御配列を用いて変更されている場合、宿主細胞に対してネイティブな核酸分子は、異種とみなされてもよい。加えて、「異種」という用語は、宿主細胞に対して異なる、変更された、または内因性ではない、生物活性を指し得る。本明細書に記載されるように、１つより多くの異種核酸分子は、別々の核酸分子として、複数の個々に制御される遺伝子として、ポリシストロニックな核酸分子として、抗体

または抗原結合断片（または、他のポリペプチド）をコードする単一の核酸分子として、またはこれらの任意の組み合わせで、宿主細胞に導入することができる。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「内因性」または「ネイティブ」という用語は、宿主細胞または被験体に通常存在する、ポリヌクレオチド、遺伝子、タンパク質、化合物、分子、または活性を指す。

【０１０３】

「発現」という用語は、本明細書で使用される場合、遺伝子などの核酸分子のコード配列に基づいてポリペプチドが産生されるプロセスを指す。プロセスは、転写、転写後制御、転写後修飾、翻訳、翻訳後制御、翻訳後修飾、またはこれらの任意の組み合わせを含み得る。発現される核酸分子は、典型的には、発現制御配列（例えば、プロモーター）に作動可能に連結されている。

【０１０４】

「作動可能に連結される」という用語は、一方の機能が他方によって影響を受けるような、単一の核酸断片上の２つまたはそれより多くの核酸分子の会合を指す。例えば、プロモーターは、コード配列の発現に影響を及ぼすことができる場合、コード配列と作動可能に連結されている（すなわち、コード配列は、プロモーターの転写制御下にある）。「連結されていない」とは、関連する遺伝エレメントが互いに密接に関連せず、一方の機能が他方に影響を及ぼさないことを意味する。

【０１０５】

本明細書に記載されるように、１つより多くの異種核酸分子は、別々の核酸分子として、複数の個々に制御される遺伝子として、ポリシストロニックな核酸分子として、タンパク質（例えば、抗体の重鎖）をコードする単一の核酸分子として、またはこれらの任意の組み合わせで、宿主細胞に導入することができる。２つまたはそれより多くの異種核酸分子が宿主細胞に導入される場合、２つまたはそれより多くの異種核酸分子を、単一の核酸分子として（例えば、単一のベクターにおいて）、別々のベクターにおいて、宿主染色体の単一の部位または複数の部位に組み込んで、あるいはこれらの任意の組み合わせで導入することができることが理解される。言及される異種核酸分子、またはタンパク質活性の数は、宿主細胞に導入される別々の核酸分子の数ではなく、コードする核酸分子の数またはタンパク質活性の数を指す。

【０１０６】

「構築物」という用語は、組換え核酸分子（または、文脈が明確に指示する場合、本開示の融合タンパク質）を含有する任意のポリヌクレオチドを指す。（ポリヌクレオチド）構築物は、ベクター（例えば、細菌ベクター、ウイルスベクター）中に存在していてもよく、またはゲノムに組み込まれていてもよい。「ベクター」は、別の核酸分子を輸送できる核酸分子である。ベクターは、例えば、染色体、非染色体、半合成または合成核酸分子を含み得る、プラスミド、コスミド、ウイルス、ＲＮＡベクター、あるいは直鎖状または環状のＤＮＡまたはＲＮＡ分子であり得る。本開示のベクターは、トランスポゾン系も含む（例えば、Ｓｌｅｅｐｉｎｇ Ｂｅａｕｔｙ、例えば、Ｇｅｕｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ． Ｔｈｅｒ． ８：１０８， ２００３： Ｍａｔｅｓ ｅｔ ａｌ．， Ｎａｔ． Ｇｅｎｅｔ． ４１：７５３， ２００９を参照されたい）。例示的なベクターは、自律複製できるベクター（エピソームベクター）、ポリヌクレオチドを細胞ゲノムに送達できるベクター（例えば、ウイルスベクター）、または連結された核酸分子を発現させることができるベクター（発現ベクター）である。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「発現ベクター」または「ベクター」は、適切な宿主における核酸分子の発現をもたらすことができる適切な制御配列に作動可能に連結されている核酸分子を含有するＤＮＡ構築物を指す。そのような制御配列は、転写をもたらすためのプロモーター、そのような転写を制御するための必要に応じたオペレーター配列、適切なｍＲＮＡリボソーム結合部位をコードする配列、ならびに転写および翻訳の終結を制御す

る配列を含む。ベクターは、プラスミド、ファージ粒子、ウイルス、または単なる潜在的なゲノム挿入物であってもよい。適切な宿主に形質転換されたら、ベクターは、宿主ゲノムとは独立して複製および機能し得、あるいは、一部の例では、ゲノムにそれ自体が組みむか、またはベクターに含有されるポリヌクレオチドをベクター配列なしでゲノムに送達することができる。本明細書では、「プラスミド」、「発現プラスミド」、「ウイルス」、および「ベクター」は、多くの場合、互換的に使用される。

【０１０８】

核酸分子を細胞に挿入する文脈における「導入される」という用語は、「トランスフェクション」、「形質転換」、または「形質導入」を意味し、核酸分子の真核細胞または原核細胞への組込みへの言及を含み、ここで、核酸分子は、細胞のゲノム（例えば、染色体、プラスミド、色素体、またはミトコンドリアＤＮＡ）に組み込まれ得るか、自律的なレプリコンに変換され得るか、または一過的に発現され得る（例えば、トランスフェクトされたｍＲＮＡ）。

【０１０９】

ある特定の実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、ベクターのある特定のエレメントに機能的に連結されていてもよい。例えば、ライゲーションされるコード配列の発現およびプロセシングをもたらすのに必要なポリヌクレオチド配列が、機能的に連結されていてもよい。発現制御配列は、妥当な転写開始、終結、プロモーター、およびエンハンサー配列；スプライシングおよびポリアデニル化シグナルなどの効率的なＲＮＡプロセシングシグナル；細胞質ｍＲＮＡを安定化する配列；翻訳効率を増強する配列（すなわち、Ｋｏｚａｋコンセンサス配列）；タンパク質安定性を増強する配列；ならびに場合により、タンパク質分泌を増強する配列を含んでいてもよい。発現制御配列は、それらが、目的の遺伝子と、トランスにまたは目的の遺伝子が制御される距離で作用する発現制御配列とが近接する場合、機能的に連結され得る。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、ベクターは、プラスミドベクター、またはウイルスベクター（例えば、レンチウイルスベクター、またはγ－レトロウイルスベクター）を含む。ウイルスベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス）、コロナウイルス、オルトミクソウイルス（例えば、インフルエンザウイルス）、ラブドウイルス（例えば、狂犬病および水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば、麻疹およびセンダイ）などのマイナス鎖ＲＮＡウイルス、ピコルナウイルスおよびアルファウイルスなどのプラス鎖ＲＮＡウイルス、ならびにアデノウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス１型および２型、エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス）、およびポックスウイルス（例えば、ワクシニア、鶏痘、およびカナリアポックス）を含む二本鎖ＤＮＡウイルスが挙げられる。他のウイルスとしては、例えば、ノーウォークウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、レオウイルス、パポーバウイルス、ヘパドナウイルス、および肝炎ウイルスが挙げられる。レトロウイルスの例としては、トリ白血症肉腫、哺乳動物Ｃ型、Ｂ型ウイルス、Ｄ型ウイルス、ＨＴＬＶ－ＢＬＶ群、レンチウイルス、スプーマウイルスが挙げられる（Ｃｏｆｆｉｎ，Ｊ．Ｍ．，Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ：Ｔｈｅ ｖｉｒｕｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ，Ｉｎ Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｂ．Ｎ．Ｆｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９６）。

【０１１１】

「レトロウイルス」は、ＲＮＡゲノムを有するウイルスであり、これは、逆転写酵素を使用してＤＮＡに逆転写され、次いで、逆転写されたＤＮＡは、宿主細胞のゲノムに組み込まれる。「ガンマレトロウイルス」は、レトロウイルス科の属を指す。ガンマレトロウイルスの例としては、マウス幹細胞ウイルス、マウス白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ肉腫ウイルス、およびトリ細網内皮症ウイルスが挙げられる。

【０１１２】
「レンチウイルスベクター」は、遺伝子送達のためのＨＩＶに基づくレンチウイルスベクターを含み、これは、組込みまたは非組込みであり得、比較的大きなパッケージング容量を有し、異なる細胞型の範囲に形質導入することができる。レンチウイルスベクターは、通常、３つ（パッケージング、エンベロープ、および移入）またはそれより多くのプラスミドの産生細胞への一過性トランスフェクション後に生成される。ＨＩＶと同様に、レンチウイルスベクターは、標的細胞に、ウイルス表面糖タンパク質と細胞表面上の受容体との相互作用により侵入する。侵入したら、ウイルスＲＮＡは、ウイルス逆転写酵素複合体によって媒介される逆転写を受ける。逆転写の産物は、二本鎖直鎖状ウイルスＤＮＡであり、これは、感染細胞のＤＮＡへのウイルス組込みのための基質である。
【０１１３】
ある特定の実施形態では、ウイルスベクターは、ガンマレトロウイルス、例えば、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）由来ベクターであり得る。他の実施形態では、ウイルスベクターは、より複雑なレトロウイルス由来ベクター、例えば、レンチウイルス由来ベクターであり得る。ＨＩＶ－１由来ベクターは、このカテゴリーに属する。他の例としては、ＨＩＶ－２、ＦＩＶ、ウマ伝染性貧血ウイルス、ＳＩＶ、およびマエディビスナウイルス（ヒツジレンチウイルス）に由来するレンチウイルスベクターが挙げられる。導入遺伝子を含有するウイルス粒子を用いて哺乳動物宿主細胞を形質導入するために、レトロウイルスベクターおよびレンチウイルスベクター、ならびにパッケージング細胞を使用する方法は当技術分野において公知であり、以前に、例えば、米国特許第８，１１９，７７２号；Ｗａｌｃｈｌｉ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ６：３２７９３０，２０１１；Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７４：４４１５，２００５；Ｅｎｇｅｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１４：１１５５，２００３；Ｆｒｅｃｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８：１７４８，２０１０；およびＶｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．５０６：９７，２００９に記載されている。レトロウイルスベクターおよびレンチウイルスベクターの構築物および発現系も市販されている。他のウイルスベクターはまた、ポリヌクレオチド送達のために使用することができ、例えば、アデノウイルスに基づくベクターおよびアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）に基づくベクターを含むＤＮＡウイルスベクター；アンプリコンベクター、複製欠損ＨＳＶおよび弱毒化ＨＳＶを含む単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）に由来するベクターを含む（Ｋｒｉｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．５：１５１７，１９９８）。
【０１１４】
本開示の組成物および方法とともに使用することができる他のベクターとしては、バキュロウイルスおよびα－ウイルスに由来するベクター（Ｊｏｌｌｙ，Ｄ Ｊ．１９９９．Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｖｉｒａｌ Ｖｅｃｔｏｒｓ．ｐｐ ２０９－４０ ｉｎ Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ Ｔ．ｅｄ．Ｔｈｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂ）、またはプラスミドベクター（ｓｌｅｅｐｉｎｇ ｂｅａｕｔｙ、または他のトランスポゾンベクターなど）が挙げられる。
【０１１５】
ウイルスベクターゲノムが、宿主細胞において発現される複数のポリヌクレオチドを別々の転写物として含む場合、ウイルスベクターはまた、バイシストロン性または多シストロン性発現を可能にする２つ（またはそれより多くの）転写物の間に追加の配列を含んでいてもよい。ウイルスベクターにおいて使用されるそのような配列の例としては、配列内リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、フューリン切断部位、ウイルス２Ａペプチド、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。
【０１１６】
被験体への直接投与のためのＤＮＡに基づく抗体または抗原結合断片をコードするプラスミドベクターを含むプラスミドベクターは、本明細書でさらに記載される。

【０１１７】
本明細書で使用される場合、「宿主」という用語は、目的のポリペプチド（例えば、本開示の抗体）を産生する異種核酸分子による遺伝子改変のために標的にされる細胞または微生物を指す。
【０１１８】
宿主細胞は、ベクター、または核酸の組込みを受け入れ得るか、あるいはタンパク質を発現し得る、任意の個々の細胞または細胞培養物を含み得る。この用語は、遺伝学的にまたは表現型的に同じまたは異なるかにかかわらず、宿主細胞の子孫も包含する。適切な宿主細胞は、ベクターに依存してもよく、哺乳動物細胞、動物細胞、ヒト細胞、サル細胞、昆虫細胞、酵母細胞、および細菌細胞が挙げられ得る。これらの細胞は、ウイルスベクター、リン酸カルシウム沈殿による形質転換、ＤＥＡＥ－デキストラン、電気穿孔、マイクロインジェクション、または他の方法の使用により、ベクターまたは他の材料を組み込むように誘導されてもよい。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ２ｄ ｅｄ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８９）．を参照されたい。
【０１１９】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の文脈では、「宿主」は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した細胞または被験体（例えば、ヒト）を指す。
【０１２０】
「抗原」または「Ａｇ」は、本明細書で使用される場合、免疫応答を起こさせる免疫原性分子を指す。この免疫応答は、抗体産生、特定の免疫適格細胞の活性化、補体の活性化、抗体依存性細胞傷害、またはこれらの任意の組み合わせを含み得る。抗原（免疫原性分子）は、例えば、ペプチド、グリコペプチド、ポリペプチド、グリコポリペプチド、ポリヌクレオチド、多糖、脂質などであり得る。抗原が、合成され得るか、組換的に生成し得るか、または生体試料に由来し得ることは、容易に明らかである。１つまたは複数の抗原を含有し得る例示的な生体試料としては、組織試料、糞便試料、細胞、生体液、またはこれらの組み合わせが挙げられる。抗原は、抗原を発現するように改変または遺伝子操作されている細胞によって産生され得る。抗原はまた、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（例えば、表面糖タンパク質、またはその部分）に存在することができ、例えば、ビリオン中に存在することができ、あるいはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した細胞の表面上で発現または提示され得る。
【０１２１】
「エピトープ」または「抗原エピトープ」という用語は、免疫グロブリン、または他の結合分子、ドメイン、またはタンパク質などの同族の結合分子によって認識され、および特異的に結合する、任意の分子、構造、アミノ酸配列、またはタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は、一般に、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面の基を含有し、特定の三次元構造の特徴ならびに特定の電荷特徴を有することができる。抗原が、ペプチドまたはタンパク質であるか、またはこれを含む場合、エピトープは、連続したアミノ酸で構成され得るか（例えば、直鎖状エピトープ）、あるいはタンパク質フォールディングによって近接するタンパク質の異なる部分または領域由来のアミノ酸で構成され得るか（例えば、不連続エピトープもしくはコンフォメーションエピトープ）、またはタンパク質フォールディングとは無関係に極めて近接する非連続アミノ酸で構成され得る。
抗体および抗原結合断片
【０１２２】
一態様では、本開示は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片を提供する。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、宿主細胞の細胞表面上および／またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のビリオン上

に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる。
【０１２３】
ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質のエピトープ、またはエピトープを含む抗原に会合するか、またはそれと合体する一方で、試料中の任意の他の分子または構成成分と有意に会合も合体もしない。
【０１２４】
ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質のエピトープに会合または合体し（例えば、結合する）、試料中に存在する別のコロナウイルス（例えば、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ）由来のエピトープにも会合または合体することができるが、試料中の任意の他の分子または構成成分に有意に会合も合体もしない。言い換えれば、ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、および１つまたは複数の追加のコロナウイルスに対して交差反応性である。
【０１２５】
ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に特異的に結合する。本明細書で使用される場合、「特異的に結合する」は、試料中の任意の他の分子または構成成分と有意に会合も合体もしないが、$10^{5}M^{-1}$（この会合反応のオンレート［K_{on}］のオフレート［K_{off}］に対する比と等しい）と等しいまたはそれより大きい親和性またはK_a（すなわち、単位１／Ｍの特定の結合相互作用の平衡会合定数）での抗体または抗原結合断片の抗原への会合または合体を指す。あるいは、親和性は、単位Ｍの特定の結合相互作用の平衡解離定数（K_d）として定義され得る（例えば、$10^{-5}M$～$10^{-13}M$）。抗体は、「高親和性」抗体または「低親和性」抗体に分類され得る。「高親和性」抗体は、少なくとも$10^{7}M^{-1}$、少なくとも$10^{8}M^{-1}$、少なくとも$10^{9}M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$10^{11}M^{-1}$、少なくとも$10^{12}M^{-1}$、または少なくとも$10^{13}M^{-1}$のK_aを有する抗体を指す。「低親和性」抗体は、$10^{7}M^{-1}$まで、$10^{6}M^{-1}$まで、$10^{5}M^{-1}$までのK_aを有する抗体を指す。あるいは、親和性は、単位Ｍの特定の結合相互作用の平衡解離定数（K_d）として定義され得る（例えば、$10^{-5}M$～$10^{-13}M$）。
【０１２６】
一部の文脈では、抗体および抗原結合断片は、抗原に対する親和性および／またはアビディティーを参照して記載され得る。他に指示されない限り、アビディティーは、抗体またはその抗原結合断片の抗原への合計の結合の強さを指し、結合親和性、抗体または抗原結合断片の価数（例えば、抗体または抗原結合断片が、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれより多くの結合部位を含むかどうか）、および、例えば、結合に影響を及ぼし得る別の作用物質（ａｇｅｎｔ）が存在するかどうか（例えば、抗体または抗原結合断片の非競合的阻害剤）を反映する。
【０１２７】
特定の標的に結合する本開示の抗体を同定するため、および結合ドメインまたは結合タンパク質の親和性を決定するための種々のアッセイ、例えば、ウェスタンブロット、ＥＬＩＳＡ（例えば、直接、間接、またはサンドイッチ）、分析超遠心、分光法、および表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標））分析が公知である（例えば、Ｓｃａｔｃｈａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．５１：６６０，１９４９；Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９５：２１０３，２００２；Ｗｏｌｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：２５６０，１９９３；および米国特許第５，２８３，１７３号、同第５，４６８，６１４号、または等価物を参照されたい）。親和性、または見かけの親和性、または相対的な親和性を評価するためのアッセイも公知である。
【０１２８】
ある特定の例では、結合は、宿主細胞においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原を組換えで発

現させること（例えば、トランスフェクションにより）、および抗体で宿主細胞を免疫染色すること（例えば、固定する、または固定および透過処理する）、およびフローサイトメトリー（例えば、ＺＥ５　Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｚｅｒ（ＢｉｏＲａｄ（登録商標））およびＦｌｏｗＪｏソフトウェア（ＴｒｅｅＳｔａｒ）を使用する）によって結合を分析することによって、決定することができる。一部の実施形態では、正の結合は、対照（例えば、偽）細胞に対するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２発現細胞の抗体による分染によって定義することができる。

【０１２９】

一部の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、バイオレイヤー干渉法を使用して測定されるように、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する。ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約１×１０$^{-10}$Ｍ未満、約５×１０$^{-10}$Ｍ未満、約１×１０$^{-11}$Ｍ未満、約５×１０$^{-11}$Ｍ未満、約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、または約５×１０$^{-12}$Ｍ未満のK_Dで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する。一部の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約１×１０$^{-10}$Ｍ未満、約５×１０$^{-10}$Ｍ未満、約１×１０$^{-11}$Ｍ未満、約５×１０$^{-11}$Ｍ未満、約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、または約５×１０$^{-12}$Ｍ未満のK_Dで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質のＲＢＤに結合する。ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、本明細書の表８、表９、または表１０に示されるK_D、k_a、および／またはk_dで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質（例えば、グリコシル化または脱グリコシル化されたＳタンパク質のＲＢＤ）に結合する。

【０１３０】

特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴によって必要に応じて測定される約０．３５ｎＭ、約０．３６ｎＭ、約０．３７ｎＭ、約０．３８ｎＭ、約０．３９ｎＭ、約０．４０ｎＭ、約０．４１ｎＭ、約０．４２ｎＭ、約０．４３ｎＭ、約０．４４ｎＭ、約０．４５ｎＭ、約０．４６ｎＭ、約０．４７ｎＭ、約０．４８ｎＭ、約０．４９ｎＭ、約０．５０ｎＭ、約０．５１ｎＭ、または約１．７ｎＭのK_Dで、および／あるいは表面プラズモン共鳴によって必要に応じて測定される約８．５ｅ４　１／Ｍ、約８．６ｅ４　１／Ｍ、約８．７ｅ４　１／Ｍ、約８．８ｅ４　１／Ｍ、約８．９ｅ４　１／Ｍ、約９．０ｅ４　１／Ｍ、約９．１ｅ４　１／Ｍ、約９．２ｅ４　１／Ｍ、約９．３ｅ４　１／Ｍ、約９．４ｅ４　１／Ｍ、約９．５ｅ４　１／Ｍ、約９．６ｅ４　１／Ｍ、約９．７ｅ４　１／Ｍ、約９．８ｅ４　１／Ｍ、約９．９ｅ４　１／Ｍ、または約１．０ｅ５　１／Ｍのk_aで、および／あるいは表面プラズモン共鳴によって必要に応じて測定される約１．６ｅ－４　１／Ｓ、約３．３ｅ－５　１／Ｓ、約３．４ｅ－５　１／Ｓ、約３．５ｅ－５　１／Ｓ、約３．６ｅ－５　１／Ｓ、約３．７ｅ－５　１／Ｓ、約３．８ｅ－５　１／Ｓ、約３．９ｅ－５　１／Ｓ、約４．０ｅ－５　１／Ｓ、約４．１ｅ－５　１／Ｓ、約４．２ｅ－５　１／Ｓ、約４．３ｅ－５　１／Ｓ、約４．４ｅ－５　１／Ｓ、約４．５ｅ－５　１／Ｓ、約４．６ｅ－５　１／Ｓ、約４．７ｅ－５　１／Ｓ、約４．８ｅ－５　１／Ｓ、約４．９ｅ－５　１／Ｓ、約５．０ｅ－５　１／Ｓ、約５．１ｅ－５　１／Ｓ、約５．２ｅ－５　１／Ｓ、約５．３ｅ－５　１／Ｓ、約５．４ｅ－５　１／Ｓ、約５．５ｅ－５　１／Ｓ、約５．６ｅ－５　１／Ｓ、約５．７ｅ－５　１／Ｓ、約５．８ｅ－５　１／Ｓ、約５．９ｅ－５　１／Ｓ、約６．０ｅ－５　１／Ｓ、約６．１ｅ－５　１／Ｓ、約６．２ｅ－５　１／Ｓ、約６．３ｅ－５　１／Ｓ、約６．４ｅ－５　１／Ｓ、または約６．５ｅ－５　１／Ｓのk_dで、グリコシル化されたＳタンパク質のＲＢＤに結合できる。

【０１３１】

ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴によって必要に応じて測定される約０．９５、約０．９６ｎＭ、約０．９７ｎＭ、約０．９８ｎＭ、約０．９９ｎＭ、約１．０ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．５ｎＭ、または約１．６ｎＭのK_Dで、および／あるいは表面プラズモン共鳴によって必要に応じて測定される約２．５ｅ５、約２．６ｅ５、約２．７ｅ５、約２．

８ｅ５、約２．９ｅ５、約３．０ｅ５、約３．１ｅ５の約（１／Ｓ）のｋａで、および／あるいは表面プラズモン共鳴によって必要に応じて測定される約２．８ｅ－４、約２．９ｅ－４、約３．０ｅ－４、約３．１ｅ－４、約３．２ｅ－４、約３．３ｅ－４、約３．４ｅ－４、約３．５ｅ－４、約３．６ｅ－４、約３．７ｅ－４、約３．８ｅ－４、約３．９ｅ－４、約４．０ｅ－４、約４．１ｅ－４、約４．２ｅ－４、約４．３ｅ－４、約４．４ｅ－４、約４．５ｅ－４、約４．６ｅ－４、約４．７ｅ－４、約４．８ｅ－４、約４．９ｅ－４、または約５．０ｅ－４の（１／Ｓ）のｋｄで、脱グリコシル化されたＳタンパク質のＲＢＤに結合できる。

【０１３２】

ＲＢＤへの結合を決定するための一部の実施形態では、表面プラズモン共鳴は、共有結合的に固定された抗ヒトＦｃを有するセンサーチップ（例えば、ＧＥ製）を使用して実施されるものを使用することを含む。緩衝液は、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ　７．４、１５０ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＥＤＴＡ、および０．０５％のＰ２０界面活性剤であり得る。ＳＰＲは、２５℃で実施することができる。抗体は、およそ２μｇ／ｍｌに、上清から希釈され得る。ＲＢＤ濃度は、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、および／または２００ｎＭであり得る。

【０１３３】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）がグリコシル化される場合、および／またはＲＢＤが脱グリコシル化される場合、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質のＲＢＤに結合でき、ここで、結合は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して決定され、必要に応じて、（１）ＳＰＲは、シングルサイクルキネティクス手法を使用するＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００装置を使用して、さらに必要に応じて３分の注入期間および２０分の解離期間で行われ；（２）抗体または抗原結合断片は、表面上で捕捉され；（３）ＲＢＤは、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、または２００ｎＭの濃度で存在し；（４）抗体または抗原結合断片は、約２．０ｎＭ、約１．９ｎＭ、約１．８ｎＭ、約１．７ｎＭ、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０ｎＭ、約０．９ｎＭ、約０．８ｎＭ、約０．７ｎＭ、約０．６ｎＭ、約０．５ｎＭ、もしくは約０．４ｎＭのＫＤ、または０．４ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．６ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、グリコシル化されたＲＢＤに結合し；かつ／あるいは（５）抗体または抗原結合断片は、約３７．０ｎＭ、約８．０ｎＭ、約２．０ｎＭ、約１．９ｎＭ、約１．８ｎＭ、約１．７ｎＭ、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０ｎＭ、もしくは約０．９ｎＭのＫＤ、または３７．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または８．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．９ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．３ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．８ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、脱グリコシル化されたＲＢＤに結合する。

【０１３４】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和できる。本明細書で使用される場合、「中和抗体」は、宿主における感染を開始および／または永続化する病原体の能力を、中和することができる抗体、すなわち、防止することができる抗体、阻害することができる抗体、低減することができる抗体、妨げることができる抗体、または妨害することができる抗体である。中和は、例えば、（ｎ例えば、肺）試料中のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＮＡレベルを評価すること、（ｎ例えば、肺）試料のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のウイルス量を評価すること、（ｎ例えば、肺）試料の組織病理学を評価することなどによって定量され得る。「中和抗体」および「中和する抗体（ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｔｈａｔ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚｅｓ）」または「中和する抗体（ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ｔｈａｔ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚｅ）」という用語は、本明細書では、互換的に使用

される。ここに開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、感染のｉｎ ｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／または感染のｉｎ ｖｉｖｏ動物モデルにおいて（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の鼻腔内送達によるシリアンハムスターモデルを使用する）、および／またはヒトにおいて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を予防できる、かつ／または中和できる。一部の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約９μｇ／ｍｌのＩＣ９０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる。一部の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約１６～約２０μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、約０．３～約０．４μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスを中和できる。一部の実施形態では、本開示の、抗体または抗原結合断片、あるいは２つまたはそれより多くの抗体または抗原結合断片を含む組成物は、約０．０７～約０．０８μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスを中和できる。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡＣＥ２受容体結合モチーフ（ＲＢＭ、配列番号１６７）中のエピトープを認識するか；（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＡＣＥ２の間の相互作用を遮断できるか；（ｉｉｉ）ＳＡＲＳコロナウイルスのＳタンパク質に対するよりも高いアビディティーでＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合できるか；（ｉｖ）抗体または抗原結合断片が１０μｇ／ｍｌで存在する場合に、およそ１００μＬ中の約５０，０００個の標的細胞（例えば、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞）を含む試料中で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質を発現する標的細胞の約３０％、約３５％、約４０％、約５０％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、またはそれより多くを染色する（例えば、フローサイトメトリーＥＬＩＳＡによって決定されるように染色する）ことができるか；（ｖ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡＣＥ２　ＲＢＭ中、およびＳＡＲＳコロナウイルスのＡＣＥ２　ＲＢＭ中で保存されているエピトープを認識するか；（ｖｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳコロナウイルスに対して交差反応性であるか；（ｖｉｉ）ＡＣＥ２　ＲＢＭ中のものではないＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質中のエピトープを認識するか；あるいは（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせである。

【０１３６】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせの間の相互作用を阻害できる（ｃａｐａｂｌｅ ｏｆ ｃａｐａｂｌｅ ｏｆ ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ ａｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ）。本明細書に開示されるように、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１は、付着受容体の役割を含む役割で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染に関与し得る。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、および／またはＳＩＧＬＥＣ－１の間の相互作用を阻害することにより、一部の文脈では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和することができる。

【０１３７】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１（配列番号１６５）；（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．７；（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．３５１；（ｉｖ）配列番号１６５と比べて次の置換変異：Ｎ５０１Ｙ；Ｓ４７７Ｎ；Ｎ４３９Ｋ；Ｌ４５２Ｒ；Ｅ４８４Ｋ；Ｙ４５３Ｆ；Ａ５２０Ｓ；Ｋ４１７Ｎ；Ｋ４１７Ｖ；Ｓ４９４Ｐ；Ｎ５０１Ｔ；Ｓ４７７Ｒ；Ｖ３６７Ｆ；Ｐ３８４Ｌ；Ａ５２２Ｓ；Ａ５２２Ｖ；Ｖ３８２Ｌ；Ｐ３３０Ｓ；Ｔ４７８Ｉ；Ｓ４７７Ｉ；Ｐ４７９Ｓのいずれか１つまたは複数を含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２；あるいは（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）の任意の組み合わせの表面糖タンパク質に結合できる。

【０１３８】

抗体技術の当業者によって理解される用語は、本明細書で明らかに異なって定義されない限り、当技術分野において得られる意味をそれぞれ示す。例えば、「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および２つの軽（Ｌ）鎖を含む完全な抗体、ならびに完全な抗体によって認識される抗原標的分子に結合する能力を有するか、またはこれを保持する、完全な抗体の任意の抗原結合部分または断片、例えば、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、またはＦａｂ’２断片を指す。そのため、本明細書の「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を含み、完全な抗体、ならびに断片抗原結合（Ｆａｂ）断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆａｂ’断片、Ｆｖ断片、組換えＩｇＧ（ｒＩｇＧ）断片、一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を含む一本鎖抗体断片、およびシングルドメイン抗体（例えば、ｓｄＡｂ、ｓｄＦｖ、ナノボディ）断片を含むその機能的（抗原結合）抗体断片を含む。この用語は、免疫グロブリンの遺伝子操作された形態および／または他の方法で改変された形態、例えば、イントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、およびヘテロコンジュゲート抗体、多特異性、例えば、二特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、タンデムジ－ｓｃＦｖ、ならびにタンデムトリ－ｓｃＦｖを包含する。他に言及されない限り、「抗体」という用語は、その機能的抗体断片を包含することが理解されるべきである。この用語は、完全な抗体または全長抗体も包含し、ＩｇＧおよびそのサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、およびＩｇＤを含む、任意のクラスまたはサブクラスの抗体を含む。

【０１３９】

「V_L」または「ＶＬ」、および「V_H」または「ＶＨ」という用語は、それぞれ、抗体軽鎖および抗体重鎖由来の可変結合領域を指す。ある特定の実施形態では、ＶＬは、カッパ（κ）クラス（また、本明細書では「ＶＫ」）である。ある特定の実施形態では、ＶＬは、ラムダ（λ）クラスである。可変結合領域は、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）および「フレームワーク領域」（ＦＲ）として公知の別個の十分に定義されたサブ領域を含む。「相補性決定領域」および「ＣＤＲ」という用語は、「超可変領域」または「ＨＶＲ」と同義であり、一般に、抗体の抗原特異性および／または結合親和性を一緒に付与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指し、ここで、連続ＣＤＲ（すなわち、ＣＤＲ１およびＣＤＲ２、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３）は、フレームワーク領域によって、一次構造が互いに分離されている。各可変領域中に３つのＣＤＲが存在する（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３；ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３；それぞれ、ＣＤＲＨおよびＣＤＲＬとも称される）。ある特定の実施形態では、抗体ＶＨは、以下の通り４つのＦＲおよび３つのＣＤＲを含み：ＦＲ１－ＨＣＤＲ１－ＦＲ２－ＨＣＤＲ２－ＦＲ３－ＨＣＤＲ３－ＦＲ４；抗体ＶＬは、以下の通り４つのＦＲおよび３つのＣＤＲを含む：ＦＲ１－ＬＣＤＲ１－ＦＲ２－ＬＣＤＲ２－ＦＲ３－ＬＣＤＲ３－ＦＲ４。一般に、ＶＨおよびＶＬは、それらのそれぞれのＣＤＲを通して抗原結合部位を一緒に形成する。

【０１４０】

本明細書で使用される場合、ＣＤＲの「バリアント」は、１～３つまでのアミノ酸置換（例えば、保存的置換または非保存的置換）、欠失、またはこれらの組み合わせを有するＣＤＲ配列の機能的バリアントを指す。

【０１４１】

ＣＤＲおよびフレームワーク領域の番号付けは、任意の公知の方法またはスキーム、例えば、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＥＵ、ＩＭＧＴ、およびＡＨｏの番号付けスキーム（例えば、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，”Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＵＳ Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，１９９１，５th ｅｄ．；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））；Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５，２００３；Ｈｏｎｅｇｇｅｒ ａｎｄ Ｐｌｕｅｃｋｔｈｕ

ｎ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏ．３０９：６５７－６７０（２００１）を参照されたい）に従い得る。等価の残基位置を、Ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ Ａｎｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ（ＡＮＡＲＣＩ）ソフトウェアツール（２０１６，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １５：２９８－３００）を使用して、比較される異なる分子についてアノテートすることができる。したがって、ある番号付けスキームに従う本明細書に提供される例示的な可変ドメイン（ＶＨまたはＶＬ）配列のＣＤＲの同定は、異なる番号付けスキームを使用して決定される同じ可変ドメインのＣＤＲを含む抗体を除外するものではない。ある特定の実施形態では、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＥＵ、ＩＭＧＴ、Ｍａｒｔｉｎ（改良されたＣｈｏｔｈｉａ）、Ｃｏｎｔａｃｔ、およびＡＨｏの番号付け方法を含む任意の公知のＣＤＲ番号付け方法を使用して決定されるように、配列番号１１３、１、９～１５、２３、２４、２７、２８～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２３９、および２６７のいずれか１つに記載のＶＨ配列由来のＣＤＲと、配列番号１６８、５、４７～５０、５９、６７、７１～７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載のＶＬ配列由来のＣＤＲとを含む抗体または抗原結合断片が提供される。ある特定の実施形態では、ＣＤＲは、ＩＭＧＴ番号付け方法に従う。ある特定の実施形態では、ＣＤＲは、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ（ＭＯＥ）ソフトウェア（ｗｗｗ．ｃｈｅｍｃｏｍｐ．ｃｏｍ）を使用して、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ（ＣＣＧ）によって開発された抗体の番号付け方法に従う。

【０１４２】

ある特定の実施形態では、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む抗体または抗原結合断片であって、（ｉ）ＣＤＲＨ１が、配列番号１０６、２、５６、６４、８０、８８、９６、１５６、１７９、１９５、または２４０のいずれか１つに記載のアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；（ｉｉ）ＣＤＲＨ２が、配列番号１２１、３、１６～２２、５７、６５、８１、８９、９７、１０７、１２２～１２６、１５７、１８０、１９７、１９９、または２４１のいずれか１つに記載のアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；（ｉｉｉ）ＣＤＲＨ３が、配列番号１０８、４、２５、２６、５８、６６、８２、９０、９８、１０４、１２７、１２８、１５８、１８１、２０１、２０３、または２４２のいずれか１つに記載のアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；（ｉｖ）ＣＤＲＬ１が、配列番号１６９、６、５１～５４、６０、６８、７３、７４、８４、９２、１００、１１０、１６０、１８３、２３５、または２４４のいずれか１つに記載のアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；（ｖ）ＣＤＲＬ２が、配列番号１７０、７、６１、６９、８５、９３、１０１、１１１、１６１、１８４、２３６、または２４５のいずれか１つに記載のアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；かつ／あるいは（ｖｉ）ＣＤＲＬ３が、配列番号１７１、８、６２、７０、７７、７８、８６、９４、１０２、１１２、１５１、１５

２、１５３、１５４、１６２、１８５、２３７、または２４６のいずれか１つに記載のアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含む有する（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ　ｈａｖｉｎｇ）その配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり、抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質、ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質、またはその両方に結合できる、抗体または抗原結合断片が提供される。

【０１４３】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、

（ｉ）それぞれ、ＶＨ１－１８遺伝子およびＶＫ３－２０遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ１－１８およびＶＫ３－２０に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｉｉ）それぞれ、ＶＨ３－７対立遺伝子およびＶＬ３－２５対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ３－７およびＶＬ３－２５に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｉｉｉ）それぞれ、ＶＨ３－２３対立遺伝子およびＶＫ１－５対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ３－２３およびＶＫ１－５に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｉｖ）それぞれ、ＶＨ３－１３対立遺伝子およびＶＫ１－３９対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ３－１３およびＶＫ１－３９に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｖ）それぞれ、ＶＨ１－１８対立遺伝子およびＶＫ３－１１対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ１－１８およびＶＫ３－１１に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；あるいは

（ｖｉ）それぞれ、ＶＨ１－６９対立遺伝子およびＶＬ２－２３対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ１－６９およびＶＬ２－２３に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの

によってコードされるＶＨおよびＶＬアミノ酸配列を含む。

【０１４４】

ここに開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、感染のｉｎｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／または感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて、および／またはヒトにおいて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を予防できる、かつ／または中和できる。

【０１４５】

ここに開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、（ｉ）それぞれ、配列番号２～４および６～８または２３５～２３７；（ｉｉ）それぞれ、配列番号２、１６～２２のいずれか１つ、４、および６～８または２３５～２３７；（ｉｉｉ）それ

ぞれ、配列番号２、３、２５～２６のいずれか１つ、および６～８または２３５～２３７；（ｉｖ）それぞれ、配列番号２～４、５１、７、および８；（ｖ）それぞれ、配列番号２～４、５２、７または２３６、および８または２３７；（ｖｉ）それぞれ、配列番号２～４、５３、７または２３６、および８または２３７；（ｖｉｉ）それぞれ、配列番号２～５、５４、７または２３６、および８または２３７；（ｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号５６～５８および６０～６２；（ｉｘ）それぞれ、配列番号６４～６６および６８～７０；（ｘ）それぞれ、配列番号６４～６６、７３または７４、６９、および７０；（ｘｉ）それぞれ、配列番号６４～６６、６８～６９、および７７または７８；（ｘｉｉ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６；（ｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号８８～９０および９２～９４；（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号９６～９８および１０１～１０２；（ｘｖ）それぞれ、配列番号９６、９７、１０４、および１００～１０２；（ｘｖｉ）それぞれ、配列番号１０６～１０８および１１０～１１２または１６９～１７１；（ｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２１～１２６のいずれか１つ、１０８、および１１０～１１２；（ｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２７または１２８、および１１０～１１２；（ｘｉｘ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、１１０、１１１、および１５１；（ｘｘ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、１１０、１１１、および１５２；（ｘｘｉ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、１１０、１１１、および１５３；（ｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、１１０、１１１、および１５４；（ｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１０７または１２１～１２６のいずれか１つ、１０８または１２７または１２８、および１６９～１７１；（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１５６～１５８および１６０～１６２；（ｘｘｖ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２７、および１６９～１７１；（ｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号２、１７、２５、６または２３５または５１～５４のいずれか１つ、７または２３６、および８または２３７；（ｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号２、２０、２５、６または２３５または５１～５４のいずれか１つ、７または２３６、および８または２３７；（ｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９～１８１および１８３～１８５、（ｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１９５、１８０、１８１および１８３～１８５；（ｘｘｘ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、１８１および１８３～１８５；（ｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、１８１および１８３～１８５；（ｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、２０１および１８３～１８５；（ｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、２０３および１８３～１８５；（ｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、２０１および１８３～１８５；（ｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、２０３および１８３～１８５；（ｘｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、１８１および１８３～１８５；（ｘｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、１８１および１８３～１８５；（ｘｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、１８１および１８３～１８５；（ｘｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０１および１８３～１８５；（ｘｘｘｘ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０３および１８３～１８５；（ｘｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、２０１および１８３～１８５；（ｘｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、２０３および１８３～１８５；（ｘｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０１および１８３～１８５；（ｘｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０３および１８３～１８５；ならびに（ｘｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号２４０～２４２および２４４～２４６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む。さらなる実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約４．５×10^{-9}Ｍ未満、約５×10^{-9}Ｍ未満、約１×10^{-10}Ｍ未満、約５×10^{-10}Ｍ未満、約１×10^{-11}Ｍ未満、約５×10^{-11}Ｍ未満、約１×10^{-12}Ｍ未満、または約５×10^{-12}Ｍ未満のK_Dで、ＳＡＲＳ－Ｃｏ

Ｖ－２のＳタンパク質に結合する。またさらなる実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約１６～約２０μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和でき、かつ／またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスによる標的細胞の感染を中和できる。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、それぞれ、配列番号１０６～１０８および１６９～１７１または１０６、１２１、１０８、および１６９～１７１に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む。さらなる実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約１×１０$^{-10}$Ｍ未満、約５×１０$^{-10}$Ｍ未満、約１×１０$^{-11}$Ｍ未満、約５×１０$^{-11}$Ｍ未満、約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、または約５×１０$^{-12}$Ｍ未満のK_Dで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する。またさらなる実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、約０．３～約０．４μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和でき、かつ／またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスによる標的細胞の感染を中和できる。

【０１４８】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含み、ここで、各ＣＤＲは、表２に提供される、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．７ ｍＡｂ、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１．９ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．７ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．９ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．１０、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ２．１１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．７ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ３．９ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１０ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３００－ｖ１３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－Ｓ３００－ｖ１４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０３－ｖ１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０３－ｖ２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０３－ｖ３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０３－ｖ４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０３－ｖ５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０７ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０８－ｖ１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０８－ｖ２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－

ｖ１．１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．７ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１．８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．７ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ２．８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ３０９－ｖ２．９ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．６ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．７ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ３．８ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ９ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１０ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３０９－ｖ１３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１０ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ１ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ２ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ３ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ４ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ５ ｍＡｂ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ６ ｍＡｂ、あるいはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ３１５－ｖ７ ｍＡｂの対応するＣＤＲから独立して選択される。すなわち、表２に提供されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｍＡｂおよびそのバリアント配列由来のＣＤＲのすべての組み合わせが企図される。

【０１４９】

本開示の例示的な抗体としては、抗体Ｓ３０９、およびその操作されたバリアントが挙げられる。特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表１に提供されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列（それぞれ）のいずれかから選択される、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む。

【０１５０】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、配列番号１０５、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１７２、および２６７のいずれか１つに記載されるＶＨアミノ酸配列のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３と；配列番号１６８に記載されるＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３とを含む（すなわち、当技術分野において公知の任意のＣＤＲの番号付けまたは決定方法、例えば、ＩＭＧＴ、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＡＨｏ、Ｎｏｒｔｈ、Ｃｏｎｔａｃｔ、ＣＣＧ、ＥＵ、またはＭａｒｔｉｎ（改良されたＣｈｏｔｈｉａ）に従う）。

【０１５１】

さらなる実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表１に提供されるＶＨアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性（すなわち、８５％、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％）の同一性を有するＶＨ、および／または表１に提供されるＶＬアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性（すなわち、８５％、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％）の同一性を有するＶＬを含む

。またさらなる実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表１に提供されるＶＨアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性（ｉｄｅｎｔｉｔｙ　ｉｄｅｎｔｉｔｙ）を有するＶＨ、および／または表１に提供されるＶＬアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するＶＬを含む。またさらなる実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表１に提供されるＶＨアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性（ｉｄｅｎｔｉｔｙ　ｉｄｅｎｔｉｔｙ）を有するＶＨ、および／または表１に提供されるＶＬアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するＶＬを含む。またさらなる実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表１に提供されるＶＨアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性（ｉｄｅｎｔｉｔｙ　ｉｄｅｎｔｉｔｙ）を有するＶＨ、および／または表１に提供されるＶＬアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するＶＬを含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、表１に提供されるＶＨアミノ酸配列から選択されるＶＨアミノ酸配列、および表１に提供されるＶＬアミノ酸配列から選択されるＶＬアミノ酸配列を含む。

【０１５２】

表１．　ある特定のＳ３０９抗体のＣＤＲ　（ＩＭＧＴ）および可変領域のアミノ酸配列

【表１－１】

CDRH1	GYPFTSYG (配列番号106)
CDRH2	ISTYNGNT (配列番号 107); ISTYQGNT (配列番号 121); ISTYNSNT (配列番号 122); ISTYNANT (配列番号 123); ISTYNQNT (配列番号 124); ISTYLGNT (配列番号 125); ISTYTGNT (配列番号 126)
CDRH3	ARDYTRGAWFGESLIGGFDN (配列番号 108); ARDYTRGAFFGESLIGGFDN (配列番号 127); ARDYTRGAYFGESLIGGFDN (配列番号 128)
VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (配列番号 105) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (配列番号 113) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNSNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (配列番号 114) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNANT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS (配列番号 115)

【表１－２】

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNQNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 116）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYLGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 117）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYTGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 118）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 119）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 120）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 129）

【表１－３】

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 130）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNSNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 131）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNANT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 132）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNQNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 133）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYLGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 134）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYTGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 135）

【表１－４】

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 136）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 137）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 138）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 139）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNSNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 140）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNANT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 141）

【表１－５】

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNQNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 142）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYLGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 143）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYTGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 144）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 145）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGY**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 146）
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGF**ISTYNANT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDD TAVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS （配列番号 172）

【表１－６】

	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGX$_1$**ISTYX$_2$X$_3$NT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRS DDTAVYYC**ARDYTRGAX$_4$FGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS ここで、X$_1$ = W, F, またはY; X$_2$ = N, Q, L, またはT; X$_3$ = G, S, A, またはQ; X$_4$ = W, F, またはY (配列番号 267)
CDRL1	QTVSSTS (配列番号 169)
CDRL2	GAS (配列番号 170)
CDRL3	QQHDTSLT (配列番号 171)
VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPRL LIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTS** **LT**FGGGTKVEIK (配列番号 168)

【０１５３】

特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、それぞれ、配列番号１０６、１０７または１２１または１２２または１２３または１２４または１２５または１２６、および１０８または１２７または１２８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３と、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３とを含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、（ａ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｂ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１２７、１６９、１７０、および１７１；（ｃ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１２８、１６９、１７０、および１７１；（ｄ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｅ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２７、１６９、１７０、および１７１；（ｆ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２８、１６９、１７０、および１７１；（ｇ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｈ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１２７、１６９、１７０、および１７１；（ｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１２８、１６９、１７０、および１７１；（ｊ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｋ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２７、１６９、１７０、および１７１；（ｌ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２８、１６９、１７０、および１７１；（ｍ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｎ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１２７、１６９、１７０、および１７１；（ｏ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１２８、１６９、１７０、および１７１；（ｐ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｑ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１２７、１６９、１７０、および１７１；（ｒ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１２８、１６９、１７０、および１７１；（ｓ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１０８、１６９、１７０、および１７１；（ｔ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１２７、１６９、１７０、および１７１；または（ｕ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１２８、１６９、１７０、および１７１

に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む。

【０１５４】

さらなる実施形態では、ＶＨは、配列番号１０５、１１３、１１４、１１５、１１６、

１１７、１１８、１１９、１２０、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１７２、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＶＬは、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。

【０１５５】

「ＣＬ」という用語は、「免疫グロブリン軽鎖定常領域」または「軽鎖定常領域」、すなわち、抗体軽鎖由来の定常領域を指す。「ＣＨ」という用語は、「免疫グロブリン重鎖定常領域」または「重鎖定常領域」を指し、これは、抗体のアイソタイプに応じて、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３ドメイン（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＧ）、またはＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、およびＣＨ４ドメイン（ＩｇＥ、ＩｇＭ）にさらに分けられる。抗体重鎖のＦｃ領域は、本明細書にさらに記載される。ここに開示される実施形態のいずれかでは、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＣＬ、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３のいずれか１つまたは複数を含む。ある特定の実施形態では、ＣＬは、配列番号１７４または配列番号１９３のアミノ酸配列に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７５、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３は、配列番号１７３または配列番号１７５または配列番号２６５または配列番号２６６のアミノ酸配列に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７５、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、哺乳動物細胞系における産生は、抗体重鎖の１つまたは複数のＣ末端リシンを除去することができることが理解される（例えば、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．　ｍＡｂｓ　６（５）：１１４５－１１５４　（２０１４）を参照されたい）。したがって、本開示の抗体または抗原結合断片は、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドを含むことができ、ここで、Ｃ末端リシン残基は、存在するか、または存在せず、言い換えれば、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドのＣ末端残基がリシンではない実施形態、およびリシンがＣ末端残基である実施形態を包含する。ある特定の実施形態では、組成物は、複数の本開示の抗体および／または抗原結合断片を含み、ここで、１つまたは複数の抗体または抗原結合断片は、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドのＣ末端にリシン残基を含まず、１つまたは複数の抗体または抗原結合断片は、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドのＣ末端にリシン残基を含む。

【０１５６】

「Ｆａｂ」（抗原に結合する断片）は、抗原に結合する抗体の部分であり、鎖間ジスルフィド結合を介して軽鎖に連結された重鎖の可変領域およびＣＨ１を含む。各Ｆａｂ断片は、抗原結合に関して一価である、すなわち、単一の抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処置は、二価の抗原結合活性を有し、さらに抗原を架橋することができる、２つのジスルフィド結合したＦａｂ断片におおよそ対応する単一の大きなＦ（ａｂ’）２断片を生じる。ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）２は両方とも、「抗原結合断片」の例である。Ｆａｂ’断片は、ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端において、抗体ヒンジ領域由来の１つまたは複数のシステインを含む追加のいくつかの残基を有することによって、Ｆａｂ断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離のチオール基を持つＦａｂ’についての本明細書での表示である。Ｆ（ａｂ’）２抗体断片は、元々、それらの間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片の対として生成された。抗体断片の他の化学的カップリングも公知である。

【０１５７】

Ｆａｂ断片は、例えば、ペプチドリンカーによって接合されて、本明細書で「ｓｃＦａｂ」とも称される一本鎖Ｆａｂを形成し得る。これらの実施形態では、ネイティブのＦａｂに存在する鎖間ジスルフィド結合は存在しなくてもよく、リンカーは、単一のポリペプチド鎖においてＦａｂ断片を連結または接続するように、完全にまたは部分的に役割を果たす。重鎖由来のＦａｂ断片（例えば、ＶＨ＋ＣＨ１、または「Ｆｄ」を含むか、これか

らなるか、または本質的にこれからなる）および軽鎖由来Ｆａｂ断片（例えば、ＶＬ＋ＣＬを含むか、これからなるか、または本質的にこれからなる）は、任意の配置で連結されて、ｓｃＦａｂを形成し得る。例えば、ｓｃＦａｂは、Ｎ末端からＣ末端への方向で、（重鎖Ｆａｂ断片－リンカー－軽鎖Ｆａｂ断片）または（軽鎖Ｆａｂ断片－リンカー－重鎖Ｆａｂ断片）に従って配置されていてもよい。ｓｃＦａｂにおいて使用するためのペプチドリンカーおよび例示的なリンカー配列は、本明細書でさらに詳細に議論される。

【０１５８】

ｓｃＦａｂは、本明細書に開示される、ＶＨおよびＶＬ配列の任意の組み合わせ、またはＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３配列の任意の組み合わせを含むことができる。ある特定の実施形態では、ｓｃＦａｂは、配列番号１０５または配列番号１１３に提供されるＶＨ配列、および配列番号１６８に提供されるＶＬ配列を含む。ある特定の実施形態では、ｓｃＦａｂは、配列番号１０６に提供されるＣＤＲＨ１配列、配列番号１０７または１２１に提供されるＣＤＲＨ２配列、配列番号１０８に提供されるＣＤＲＨ３配列、配列番号１６９に提供されるＣＤＲＬ１配列、配列番号１７０に提供されるＣＤＲＬ２配列、および配列番号１７１に提供されるＣＤＲＬ３配列を含む。ある特定の実施形態では、ｓｃＦａｂは、配列番号２１８～２１９または２２６～２２７のいずれか１つに提供されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【０１５９】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識および抗原結合部位を含有する小さな抗体断片である。この断片は、一般に、密接に非共有結合的に会合した１つの重鎖可変領域ドメインおよび１つの軽鎖可変領域ドメインの二量体からなる。しかしながら、単一の可変ドメイン（または、抗原に特異的な３つのＣＤＲのみを含むＦｖの半分）でさえ、抗原を認識し、かつそれに結合する能力を有するが、典型的には、結合部位全体よりも親和性が低い。

【０１６０】

「一本鎖Ｆｖ」は、「ｓＦｖ」または「ｓｃＦｖ」とも略され、単一のポリペプチド鎖に接続されたV_HおよびV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。一部の実施形態では、ｓｃＦｖポリペプチドは、ｓｃＦｖが抗原結合のために所望の構造を保持または形成することを可能にする、V_HおよびV_Lドメインの間に配置され、V_HおよびV_Lドメインを連結するポリペプチドリンカーを含む。そのようなペプチドリンカーは、当技術分野において周知の標準的な技法を使用して、融合ポリペプチドに組み込むことができる。加えて、または代わりに、Ｆｖは、ＶＨおよびＶＬの間で形成され、ＶＨおよびＶＬを安定化するジスルフィド結合を有し得る。ｓｃＦｖの概説について、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）；以下のＢｏｒｒｅｂａｅｃｋ １９９５を参照されたい。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、およびＶＨドメインをＶＬドメインに連結するペプチドリンカーを含むｓｃＦｖを含む。特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、ペプチドリンカーによってＶＬドメインに連結されたＶＨドメインを含み、これは、ＶＨ－リンカー－ＶＬの方向、またはＶＬ－リンカー－ＶＨの方向であり得る。本開示の任意のｓｃＦｖは、ＶＬドメインのＣ末端が短いペプチド配列によってＶＨドメインのＮ末端に連結されるように、またはその逆のように（すなわち、（Ｎ）ＶＬ（Ｃ）－リンカー－（Ｎ）ＶＨ（Ｃ）または（Ｎ）ＶＨ（Ｃ）－リンカー－（Ｎ）ＶＬ（Ｃ））、操作されていてもよい。あるいは、一部の実施形態では、リンカーは、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、またはその両方のＮ末端部分またはＶＨドメイン、ＶＬドメイン、またはその両方の末端に連結されていてもよい。

【０１６１】

ペプチドリンカー配列は、例えば、（１）可撓性の伸長コンフォメーションを採用する

それらの能力、（２）第１および第２のポリペプチド上のおよび／または標的分子上の機能的エピトープと相互作用し得る二次構造を採用できないこと、またはこれを採用する能力の欠如、ならびに／あるいは（３）ポリペプチドおよび／または標的分子と反応する可能性がある疎水性または荷電残基の欠如または相対的な欠如に基づいて選択され得る。リンカー設計に関する他の考慮事項（例えば、長さ）は、ＶＨおよびＶＬが機能的抗原結合部位を形成することができるコンフォメーションまたはコンフォメーションの範囲を含み得る。ある特定の実施形態では、ペプチドリンカー配列は、例えば、Ｇｌｙ、Ａｓｎ、およびＳｅｒ残基を含有する。ＴｈｒおよびＡｌａなどの他のほぼ中性アミノ酸もまた、リンカー配列に含まれていてもよい。リンカーとして有用に用いられ得る他のアミノ酸配列としては、Ｍａｒａｔｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ ４０：３９ ４６ （１９８５）；Ｍｕｒｐｈｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：８２５８ ８２６２ （１９８６）；米国特許第４，９３５，２３３号、および米国特許第４，７５１，１８０号に開示されているものが挙げられる。リンカーの他の実例および非限定的な例としては、例えば、単一の反復が存在するか、または１～５回もしくはそれより多くの回数、またはそれより多く繰り返される場合、Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｓｐ（配列番号２１５）（Ｃｈａｕｄｈａｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：１０６６－１０７０ （１９９０））、およびＬｙｓ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－Ｇｌｎ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ（配列番号２１６）（Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６ （１９８８））、および五量体のＧｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ（配列番号２１７）が挙げられ得る；例えば、配列番号２１３を参照されたい。任意の適切なリンカーが使用され得、一般に、約３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、１５、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００アミノ酸長、または約２００アミノ酸長未満であり得、好ましくは、可撓性の構造を含み（リンカーによって接続された２つの領域、ドメイン、モチーフ、断片、またはモジュールの間のコンフォメーションの動きのための可撓性および場所を提供することができる）、好ましくは、生物学的に不活性であり、かつ／またはヒトにおいて免疫原性の低い危険性を有する。例示的なリンカーとしては、配列番号２０６～２１７のいずれか１つまたは複数に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるリンカーが挙げられる。ある特定の実施形態では、リンカーは、配列番号２０６～２１７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも７５％（すなわち、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれより高い）の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。

【０１６２】

ｓｃＦｖは、本明細書に開示される、ＶＨおよびＶＬ配列の任意の組み合わせ、またはＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３配列の任意の組み合わせを使用して、構築することができる。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、配列番号１０５または配列番号１１３に提供されるＶＨ配列、および配列番号１６８に提供されるＶＬ配列を含む。ある特定の実施形態では、ｓｃＦａｂは、配列番号１０６に提供されるＣＤＲＨ１配列、配列番号１０７または１２１に提供されるＣＤＲＨ２配列、配列番号１０８に提供されるＣＤＲＨ３配列、配列番号１６９に提供されるＣＤＲＬ１配列、配列番号１７０に提供されるＣＤＲＬ２配列、および配列番号１７１に提供されるＣＤＲＬ３配列を含む。ある特定の実施形態では、ｓｃＦｖは、配列番号２２０～２２１または配列番号２２８～２２９に提供されるアミノ酸配列を含むことができる。

【０１６３】

一部の実施形態では、例えば、第１および第２のポリペプチドが、機能的ドメインを分離し、立体的な干渉を防止するために使用され得る非必須Ｎ末端アミノ酸領域を有する場

合、リンカー配列は必要ではない。
【０１６４】
抗体発生の間、生殖系列可変（Ｖ）、接合（Ｊ）、および多様性（Ｄ）遺伝子の遺伝子座におけるＤＮＡが再構成され得、コード配列においてヌクレオチドの挿入および／または欠失が起こり得る。体細胞変異は、得られる配列によってコードされてもよく、対応する公知の生殖系列配列を参照することによって同定することができる。一部の文脈では、抗体の所望の性質（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原への結合）に重要ではないか、または抗体に望ましくない性質（例えば、抗体が投与される被験体における免疫原性の危険性の増加）を付与するか、またはその両方である体細胞変異を、対応する生殖系列にコードされたアミノ酸によって、または異なるアミノ酸によって置き換えることができ、その結果、抗体の望ましい性質が、改善または維持され、抗体の望ましくない性質が減少または抑止される。そのため、一部の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、親抗体または抗原結合断片が１つまたは複数の体細胞変異を含むことを条件に、親抗体または抗原結合断片と比較して、可変領域中に、少なくともう１つの生殖系列にコードされたアミノ酸を含む。本開示の例示的な抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体の可変領域およびＣＤＲアミノ酸配列は、本明細書の表２に提供される。
【０１６５】
ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、酸化、脱アミド化、および／または異性化の望ましくない危険性を除去するためのアミノ酸改変（例えば、置換変異）を含む。
【０１６６】
ここに開示される（「親」）抗体と比較して、可変領域（例えば、ＶＨ、ＶＬ、フレームワーク、またはＣＤＲ）中に１つまたは複数のアミノ酸の変更を含むバリアント抗体であって、バリアント抗体が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原に結合できる、バリアント抗体も本明細書に提供される。
【０１６７】
ある特定の実施形態では、ＶＨは、配列番号１、９～１５、２３、２４、２７、２８～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１３～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、および２３９のいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％（すなわち、８５％、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％）の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ここで、変動は、必要に応じて、１つまたは複数のフレームワーク領域に限定され、かつ／あるいは変動は、生殖系列にコードされたアミノ酸に対する１つまたは複数の置換を含み、かつ／あるいは（ｉｉ）ＶＬは、配列番号５、４７～５０、５９、６７、７１～７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１６８、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載のアミノ酸配列に対して少なくとも８５％（すなわち、８５％、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％）の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ここで、変動は、必要に応じて、１つまたは複数のフレームワーク領域に限定され、かつ／あるいは変動は、生殖系列にコードされたアミノ酸に対する１つまたは複数の置換を含む。
【０１６８】
一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、
（ｉ）それぞれ、ＶＨ１－１８遺伝子およびＶＫ３－２０遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ１－１８およびＶＫ３－２０に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；
（ｉｉ）それぞれ、ＶＨ３－７対立遺伝子およびＶＬ３－２５対立遺伝子、または、そ

れぞれ、ＶＨ３－７およびＶＬ３－２５に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｉｉｉ）それぞれ、ＶＨ３－２３対立遺伝子およびＶＫ１－５対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ３－２３およびＶＫ１－５に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｉｖ）それぞれ、ＶＨ３－１３対立遺伝子およびＶＫ１－３９対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ３－１３およびＶＫ１－３９に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；

（ｖ）それぞれ、ＶＨ１－１８対立遺伝子およびＶＫ３－１１対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ１－１８およびＶＫ３－１１に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの；あるいは

（ｖｉ）それぞれ、ＶＨ１－６９対立遺伝子およびＶＬ２－２３対立遺伝子、または、それぞれ、ＶＨ１－６９およびＶＬ２－２３に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％の同一性を有するポリヌクレオチドによってコードされるもの

によってコードされるか、またはこれによってコードされるＶＨおよびＶＬアミノ酸配列と同じである、ＶＨおよびＶＬアミノ酸配列を含む。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、ＶＨは、表２に記載される任意のＶＨアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＶＬは、表２に記載される任意のＶＬアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。特定の実施形態では、ＶＨおよびＶＬは、（ｉ）それぞれ、配列番号１および５または２３４；（ｉｉ）それぞれ、配列番号９～１５のいずれか１つおよび５または２３４；（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号２３または２４および５または２３４；（ｉｖ）それぞれ、配列番号２７および５または２３４；（ｖ）それぞれ、配列番号２８～４６のいずれか１つおよび５または２３４；（ｖｉ）それぞれ、配列番号１および４７～５０のいずれか１つ；（ｖｉｉ）それぞれ、配列番号９～１５のいずれか１つおよび４７～５０のいずれか１つ；（ｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号２３または２４および４７～５０のいずれか１つ；（ｉｘ）それぞれ、配列番号２７および４７～５０のいずれか１つ；（ｘ）それぞれ、配列番号２８～４６のいずれか１つおよび４７～５０のいずれか１つ；（ｘｉ）それぞれ、配列番号５５および５９；（ｘｉｉ）それぞれ、配列番号６３および６７；（ｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号６３および７１または７２；（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号６３および７５または７６；（ｘｖ）それぞれ、配列番号７９および８３；（ｘｖｉ）それぞれ、配列番号８７および９１；（ｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号９５および９９；（ｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１０３および９９；（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号１０５および１０９または１６８；（ｘｘ）それぞれ、配列番号１１３～１２０のいずれか１つおよび１０９または１６８；（ｘｘｉ）それぞれ、配列番号１２９および１０９または１６８；（ｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１３０～１４６のいずれか１つおよび１０９または１６８；（ｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１０５および１４７～１５０のいずれか１つ；（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１１３～１２０のいずれか１つおよび１４７～１５０のいずれか１つ；（ｘｘｖ）それぞれ、配列番号１３０～１４６のいずれか１つおよび１４７～１５０のいずれか１つ；（ｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１５５お

よび１５９；（ｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１７２および１６８；（ｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７６または１７７および５または４７～５０のいずれか１つ；（ｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１７８および１８２または１９０（すなわち、それぞれ、配列番号１７８および１８２、またはそれぞれ、１７８および１９０）；（ｘｘｘ）それぞれ、配列番号１９４および１８２；（ｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１９６および１８２；（ｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１９８および１８２；（ｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号２００および１８２；（ｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号２０２および１８２；あるいは（ｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号２３９および２４３に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、本開示の抗原または抗原結合断片は、配列番号７９に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号８３に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含む。さらなる実施形態では、本開示の抗原または抗原結合断片は、配列番号７９に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号８３に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約１×１０$^{-10}$Ｍ未満、約５×１０$^{-10}$Ｍ未満、約１×１０$^{-11}$Ｍ未満、約５×１０$^{-11}$Ｍ未満、約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、または約５×１０$^{-12}$Ｍ未満のK_Dで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する。またさらなる実施形態では、本開示の抗原または抗原結合断片は、配列番号７９に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号８３に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約１６～約２０μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスを中和できる。

【０１７１】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１０５に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含む。さらなる実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１０５に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約１×１０$^{-10}$Ｍ未満、約５×１０$^{-10}$Ｍ未満、約１×１０$^{-11}$Ｍ未満、約５×１０$^{-11}$Ｍ未満、約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、または約５×１０$^{-12}$Ｍ未満のK_Dで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する。またさらなる実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１０５に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約０．３～約０．４μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスを中和できる。

【０１７２】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１０５に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約１１～約２５ｎｇ／ｍｌのＥＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質のＲＢＤに結合する。ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１１３に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約９～約２３ｎｇ／ｍｌのＥＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質のＲＢＤに結合する。ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１２９に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約８～約２２ｎｇ／ｍｌのＥＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質のＲＢＤに結合する。ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１

１９に記載の配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載の配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約８～約２２ｎｇ／ｍｌのＥＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質のＲＢＤに結合する。ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、配列番号１７２に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨ、および配列番号１６８に記載のアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬを含み、約７～約１９ｎｇ／ｍｌのＥＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質のＲＢＤに結合する。

【０１７３】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、単特異性であるか（例えば、単一のエピトープに結合する）、または多特異性である（例えば、複数のエピトープおよび／または標的分子に結合する）。抗体および抗原結合断片は、さまざまなフォーマットで構築され得る。Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６７（２）：９５ （２０１５）およびＢｒｉｎｋｍａｎｎ ａｎｄ Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，ｍＡｂｓ ９（２）：１８２－２１２ （２０１７）に開示される例示的な抗体フォーマット、このフォーマットおよびそれを作製する方法は、参照により本明細書に組み込まれ、例えば、二特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）、ＤＡＲＴ、ノブイントゥホール（ＫＩＨ）アセンブリー、ｓｃＦｖ－ＣＨ３－ＫＩＨアセンブリー、ＫＩＨ共通軽鎖抗体、ＴａｎｄＡｂ、トリプルボディ、ＴｒｉＢｉミニボディ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＣＨ－ＣＬ－ｓｃＦｖ、Ｆ（ａｂ’）２－ｓｃＦｖ２、四価ＨＣａｂ、イントラボディ、クロスマブ、二重作用Ｆａｂ（ＤＡＦ）（ツーインワンまたはフォーインワン）、ＤｕｏＭａｂ、ＤＴ－ＩｇＧ、Ｃｈａｒｇｅ Ｐａｉｒ、Ｆａｂアーム交換、ＳＥＥＤボディ、トリオマブ、ＬＵＺ－Ｙアセンブリー、Ｆｃａｂ、κλボディ、オルソゴナルＦａｂ、ＤＶＤ－Ｉｇ（例えば、米国特許第８，２５８，２６８号、このフォーマットは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｌ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ，Ｈ）－Ｆｖ、ＩｇＧ（Ｈ）－Ｖ、Ｖ（Ｈ）－ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－Ｖ、Ｖ（Ｌ）－ＩｇＧ、ＫＩＨ ＩｇＧ－ｓｃＦａｂ、２ｓｃＦｖ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－２ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ４－Ｉｇ、Ｚｙｂｏｄｙ、およびＤＶＩ－ＩｇＧ（フォーインワン）、ならびに、いわゆるＦＩＴ－Ｉｇ（例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１５／１０３０７２号、このフォーマットは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）、いわゆるＷｕｘｉＢｏｄｙフォーマット（例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１９／０５７１２２号、このフォーマットは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）、およびいわゆるＩｎ－Ｅｌｂｏｗ－Ｉｎｓｅｒｔ Ｉｇフォーマット（ＩＥＩ－Ｉｇ；例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１９／０２４９７９号およびＷＯ２０１９／０２５３９１号、このフォーマットは、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）を含む。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、２つまたはそれより多くのＶＨドメイン、２つまたはそれより多くのＶＬドメイン、あるいはその両方（すなわち、２つまたはそれより多くのＶＨドメイン、および２つまたはそれより多くのＶＬドメイン）を含む。特定の実施形態では、抗原結合断片は、フォーマット（Ｎ末端からＣ末端への方向）ＶＨ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＬを含み、ここで、２つのＶＨ配列は、同じまたは異なり得、２つのＶＬ配列は、同じまたは異なり得る。そのように連結されたｓｃＦｖは、所与の標的に結合するように配置され、フォーマットにおいて、２つまたはそれより多くのＶＨ、および／あるいは２つまたはそれより多くのＶＬを含む、ＶＨおよびＶＬドメインの任意の組み合わせを含むことができ、１、２、またはそれより多くの異なるエピトープまたは抗原が結合し得る。複数の抗原結合ドメインを組み込むフォーマットが、任意の組み合わせまたは方向で、ＶＨおよび／またはＶＬ配列を含み得ることが認識される。例えば、抗原結合断片は、フォーマットＶＬ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＨ、ＶＨ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＨ、またはＶＬ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＬを含むことができる。

【０１７５】
本開示の単特異性または多特異性の抗体または抗原結合断片は、本明細書に開示される、ＶＨおよびＶＬ配列の任意の組み合わせ、ならびに／またはＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３の任意の組み合わせを含むことができる。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、配列番号１０５または配列番号１１３に提供されるＶＨ配列、および配列番号１６８に提供されるＶＬ配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、配列番号１０６に提供されるＣＤＲＨ１配列、配列番号１０７または１２１に提供されるＣＤＲＨ２配列、配列番号１０８に提供されるＣＤＲＨ３配列、配列番号１６９に提供されるＣＤＲＬ１配列、配列番号１７０に提供されるＣＤＲＬ２配列、および配列番号１７１に提供されるＣＤＲＬ３配列を含む。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、配列番号２２２～２２５または２３０～２３３のいずれか１つに提供されるアミノ酸配列を含む。二特異性または多特異性の抗体または抗原結合断片は、一部の実施形態では、本開示の１つ、２つ、またはそれより多くの抗原結合ドメイン（例えば、ＶＨおよびＶＬ）を含み得る。同じまたは異なるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２エピトープに結合する２つまたはそれより多くの結合ドメインが存在していてもよく、本明細書に提供される二特異性または多特異性の抗体または抗原結合断片は、一部の実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２結合ドメインをさらに含むことができ、かつ／または異なる抗原または病原体全体に結合する結合ドメインを含むことができる。

【０１７６】
ここに開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、多特異性、例えば、二特異性、三特異性などであり得る。

【０１７７】
ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、（ｉ）第１のＶＨおよび第１のＶＬ；ならびに（ｉｉ）第２のＶＨおよび第２のＶＬを含み、第１のＶＨおよび第２のＶＨが、異なり、それぞれ独立して、配列番号１、９～１５、２３、２４、２７～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１３～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、および２３９のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％（すなわち、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有するアミノ酸配列を含み、第１のＶＬおよび第２のＶＬが、異なり、それぞれ独立して、配列番号５、４７～５０、５９、６７、７１、７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１６８、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％（すなわち、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、第１のＶＨおよび第１のＶＬが、第１の抗原結合部位を一緒に形成し、第２のＶＨおよび第２のＶＬが、第２の抗原結合部位を一緒に形成する。

【０１７８】
ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む。「Ｆｃ」は、ジスルフィドによって一緒に保持された両方の抗体のＨ鎖のカルボキシ末端部分（すなわち、ＩｇＧのＣＨ２およびＣＨ３ドメイン）を含む。抗体の「エフェクター機能」は、抗体のＦｃ領域（ネイティブ配列のＦｃ領域またはアミノ酸配列バリアントのＦｃ領域）に起因するそれらの生物活性を指し、抗体アイソタイプにより変わる。抗体のエフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合および補体依存性細胞傷害；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方調節；ならびにＢ細胞活性化が挙げられる。本明細書で議論されるように、Ｆｃ含有ポリペプチド（例えば、本開示の抗体）の１つまたは複数の機能性を改変する（例えば、改善する、低減する、または取り除く）ために、改

変（例えば、アミノ酸置換）がＦＣドメインに行われてもよい。そのような機能としては、例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合、抗体の半減期のモジュレーション（例えば、ＦｃＲｎへの結合による）、ＡＤＣＣ機能、プロテインＡ結合、プロテインＧ結合、および補体結合が挙げられる。Ｆｃ機能性を改変する（例えば、改善する、低減する、または取り除く）アミノ酸改変としては、例えば、Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ、Ｈ４３３Ｋ／Ｎ４３４Ｆ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６＋Ａ３２７Ｇ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、Ｅ３３３Ａ、Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ、Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１、Ｋ３２６Ｗ／Ｅ３３３Ｓ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ｇ２３６Ａ、Ｎ２９７Ｑ、Ｋ３２２Ａ、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ＋Ｅ３１８Ａ／Ｋ３２０Ａ／Ｋ３２２Ａ、Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ（本明細書で「ＬＡＬＡ」とも称される）、およびＬ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｐ３２９Ｇ変異が挙げられ、この変異は、ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ（２０１１）によって公開され、ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ．ｃｏｍ／ＰＤＦ／ｒｅｖｉｅｗ／ｒｅｖｉｅｗ－Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ－Ｆｃ－Ｒｅｇｉｏｎｓ－ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ．ｐｄｆ？ｕｔｍ＿ｓｏｕｒｃｅ＝ｒｅｖｉｅｗ＆ｕｔｍ＿ｍｅｄｉｕｍ＝ｐｄｆ＆ｕｔｍ＿ ｃａｍｐａｉｇｎ＝ｒｅｖｉｅｗ＆ｕｔｍ＿ｃｏｎｔｅｎｔ＝Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ－Ｆｃ－Ｒｅｇｉｏｎｓにおいてオンラインで利用可能な”Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ｆｃ Ｒｅｇｉｏｎｓ”に概説および注釈付けされており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。文脈が他を指示しない限り、Ｆｃアミノ酸残基は、本明細書では、ＥＵ番号付けシステムに従って番号付けされる。

【０１７９】

例えば、補体カスケードを活性化するために、Ｃ１ｑタンパク質複合体は、免疫グロブリン分子（複数可）が抗原標的に結合する場合、少なくとも２分子のＩｇＧ１または１分子のＩｇＭに結合することができる（Ｗａｒｄ，Ｅ．Ｓ．，ａｎｄ Ｇｈｅｔｉｅ，Ｖ．，Ｔｈｅｒ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２（１９９５）７７－９４）。Ｂｕｒｔｏｎ，Ｄ．Ｒ．は、アミノ酸残基３１８～３３７を含む重鎖領域が補体固定に関与することを記載した（Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２２（１９８５）１６１－２０６）。Ｄｕｎｃａｎ，Ａ．Ｒ．，ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｇ．（Ｎａｔｕｒｅ ３３２（１９８８）７３８－７４０）は、部位特異的変異誘発を使用して、Ｇｌｕ３１８、Ｌｙｓ３２０、およびＬｙｓ３２２がＣ１ｑに対する結合部位を形成することを報告した。Ｃ１ｑの結合におけるＧｌｕ３１８、Ｌｙｓ３２０、およびＬｙｓ３２２残基の役割は、これら残基を含有する短い合成ペプチドの補体媒介性溶解を阻害する能力によって確認された。

【０１８０】

例えば、ＦｃＲ結合は、（抗体の）Ｆｃ部分と、造血細胞を含む細胞上の特殊な細胞表面受容体であるＦｃ受容体（ＦｃＲ）との相互作用によって媒介され得る。Ｆｃ受容体は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、免疫複合体のファゴサイトーシスによる抗体被覆病原体の除去、および抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ；Ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｊ．Ｇ．，ａｎｄ Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｃ．Ｌ．，Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．４９（１９９１）５１１－５２４）を介した、対応する抗体で被覆された赤血球およびさまざまな他の細胞標的（例えば、腫瘍細胞）の溶解の両方を媒介することを示した。ＦｃＲは、免疫グロブリンクラスに対するそれらの特異性によって定義され、ＩｇＧ抗体に対するＦｃ受容体はＦｃγＲと称され、ＩｇＥに対するＦｃ受容体はＦｃεＲと称され、ＩｇＡに対するＦｃ受容体はＦｃαＲと称されるなどであり、新生児のＦｃ受容体はＦｃＲｎと称される。Ｆｃ受容体結合は、例えば、Ｒａｖｅｔｃｈ，Ｊ．Ｖ．，ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ｊ．Ｐ．，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９（１９９１）４５７－４９２；Ｃａｐｅｌ，Ｐ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４（１９９４）２５－３４；ｄｅ Ｈａａｓ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１２６（１９９５）３３０－３４１；およびＧｅｓｓｎｅｒ，Ｊ．Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ．７６（１９９８）２３１－２４８に記載されている。

【０１８１】

ネイティブＩｇＧ抗体のＦｃドメインによる受容体（ＦｃγＲ）の架橋は、ファゴサイトーシス、抗体依存性細胞性細胞傷害、および炎症メディエーターの放出、ならびに免疫複合体のクリアランス、および抗体産生の調節を含む多種多様なエフェクター機能を引き起こす。受容体（例えば、ＦｃγＲ）の架橋を提供するＦｃ部分が本明細書で企図される。ヒトでは、これまでに、ＦｃγＲの３つのクラスが特徴付けられており、以下である：（ｉ）ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、これは、単量体ＩｇＧに高い親和性で結合し、マクロファージ、単球、好中球、および好酸球上で発現される；（ｉｉ）ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、これは、中から低い親和性で複合体化ＩｇＧに結合し、特に、白血球上で広く発現され、抗体媒介性免疫の中心的なプレーヤーであると考えられ、かつ、これは、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＢ、およびＦｃγＲＩＩＣに分けることができ、これらは、免疫系において異なる機能を行うが、ＩｇＧ－Ｆｃに対して類似の低い親和性で結合し、これらの受容体の細胞外ドメインは高度に相同（ｈｏｍｏｌｏｇｕｏｕｓ）である；ならびに（ｉｉｉ）ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）、これは、中から低い親和性でＩｇＧに結合し、２つの形態で見出されている：ＦｃγＲＩＩＩＡ、これは、ＮＫ細胞、マクロファージ、好酸球、ならびに一部の単球およびＴ細胞において見出されており、ＡＤＣＣを媒介すると考えられる；ならびにＦｃγＲＩＩＩＢ、これは、好中球において高度に発現される。

【０１８２】

ＦｃγＲＩＩＡは、殺傷に関与する多くの細胞（例えば、マクロファージ、単球、好中球）において見出され、殺傷プロセスを活性化することができるようである。ＦｃγＲＩＩＢは、阻害プロセスにおいて役割を果たすようであり、Ｂ細胞、マクロファージ、ならびに、肥満細胞および好酸球において見出される。重要なことには、全ＦｃγＲＩＩＢの７５％が肝臓中で見出されることが示されている（Ｇａｎｅｓａｎ，Ｌ．Ｐ．ｅｔａｌ．，２０１２：”ＦｃγＲＩＩｂ ｏｎ ｌｉｖｅｒ ｓｉｎｕｓｏｉｄａｌ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｕｍ ｃｌｅａｒｓ ｓｍａｌｌ ｉｍｍｕｎｅ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ，”Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １８９：４９８１－４９８８）。ＦｃγＲＩＩＢは、ＬＳＥＣと呼ばれる肝類洞内皮、および肝臓におけるクッパー細胞において多量に発現され、ＬＳＥＣは、小さな免疫複合体のクリアランスの主要部位である（Ｇａｎｅｓａｎ，Ｌ．Ｐ．ｅｔ ａｌ．，２０１２：ＦｃγＲＩＩｂ ｏｎ ｌｉｖｅｒ ｓｉｎｕｓｏｉｄａｌ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｕｍ ｃｌｅａｒｓ ｓｍａｌｌ ｉｍｍｕｎｅ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １８９：４９８１－４９８８）。

【０１８３】

一部の実施形態では、本明細書に開示される抗体およびその抗原結合断片は、ＦｃγＲＩＩｂへの結合のためのＦｃポリペプチドまたはその断片、特に、例えばＩｇＧ型抗体などのＦｃ領域を含む。また、Ｃｈｕ，Ｓ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．，２００８：Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｂ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｉｍａｒｙ ｈｕｍａｎ Ｂ ｃｅｌｌｓ ｂｙ ｃｏｅｎｇａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ＣＤ１９ ａｎｄ ＦｃｇａｍｍａＲＩＩｂ ｗｉｔｈ Ｆｃ－ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ４５，３９２６－３９３３に記載されるように、変異Ｓ２６７ＥおよびＬ３２８Ｆを導入することによって、Ｆｃ部分を操作してＦｃγＲＩＩＢ結合を増強することが可能である。それによって、免疫複合体のクリアランスを増強することができる（Ｃｈｕ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，２０１４：Ａｃｃｅｌｅｒａｔｅｄ Ｃｌｅａｒａｎｃｅ ｏｆ ＩｇＥ Ｉｎ Ｃｈｉｍｐａｎｚｅｅｓ Ｉｓ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｂｙ Ｘｍａｂ７１９５，Ａｎ Ｆｃ－Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｗｉｔｈ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｆｏｒ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ ＦｃγＲＩＩｂ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ）。一部の実施形態では、本開示の抗体またはその抗原結合断片は、特に、Ｃｈｕ，Ｓ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．，２００８：Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｂ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｅｄｉ

ａｔｅｄ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｉｍａｒｙ ｈｕｍａｎ Ｂ ｃｅｌｌｓ ｂｙ ｃｏｅｎｇａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ＣＤ１９ ａｎｄ ＦｃｇａｍｍａＲＩＩｂ ｗｉｔｈ Ｆｃ－ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ４５，３９２６－３９３３に記載されるように、変異Ｓ２６７ＥおよびＬ３２８Ｆを有する操作されたＦｃ部分を含む。

【０１８４】

Ｂ細胞において、ＦｃγＲＩＩＢは、さらなる免疫グロブリン産生、および例えば、ＩｇＥクラスへのアイソタイプスイッチングを抑制するように機能し得る。マクロファージにおいて、ＦｃγＲＩＩＢは、ＦｃγＲＩＩＡを通して媒介されるファゴサイトーシスを阻害すると考えられる。好酸球および肥満細胞において、Ｂ形態は、ＩｇＥのその別々の受容体への結合を通して、これら細胞の活性化を抑制するのに役立ち得る。

【０１８５】

ＦｃγＲＩ結合に関して、ネイティブＩｇＧのＥ２３３～Ｇ２３６、Ｐ２３８、Ｄ２６５、Ｎ２９７、Ａ３２７、およびＰ３２９の少なくとも１つの改変は、ＦｃγＲＩへの結合を低減する。２３３～２３６位のＩｇＧ２残基が、ＩｇＧ１およびＩｇＧ４の対応する位置へと置換されることで、ＩｇＧ１およびＩｇＧ４のＦｃγＲＩへの結合が10^3倍低減し、抗体で感作された赤血球に応答するヒト単球応答が排除される（Ａｒｍｏｕｒ，Ｋ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（１９９９）２６１３－２６２４）。

【０１８６】

ＦｃγＲＩＩ結合に関して、例えば、Ｅ２３３～Ｇ２３６、Ｐ２３８、Ｄ２６５、Ｎ２９７、Ａ３２７、Ｐ３２９、Ｄ２７０、Ｑ２９５、Ａ３２７、Ｒ２９２、およびＫ４１４の少なくとも１つのＩｇＧ変異について、ＦｃγＲＩＩＡに対する結合の低減が見出される。

【０１８７】

ヒトＦｃγＲＩＩＡの２つの対立形質は、高親和性でＩｇＧ１ Ｆｃに結合する「Ｈ１３１」バリアント、および低親和性でＩｇＧ１ Ｆｃに結合する「Ｒ１３１」バリアントである。例えば、Ｂｒｕｈｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１３：３７１６－３７２５（２００９）を参照されたい。

【０１８８】

ＦｃγＲＩＩＩ結合に関して、例えば、Ｅ２３３～Ｇ２３６、Ｐ２３８、Ｄ２６５、Ｎ２９７、Ａ３２７、Ｐ３２９、Ｄ２７０、Ｑ２９５、Ａ３２７、Ｓ２３９、Ｅ２６９、Ｅ２９３、Ｙ２９６、Ｖ３０３、Ａ３２７、Ｋ３３８、およびＤ３７６の少なくとも１つの変異について、ＦｃγＲＩＩＩＡに対する結合の低減が見出される。Ｆｃ受容体についてのヒトＩｇＧ１上の結合部位のマッピング、上記で言及された変異部位、ならびにＦｃγＲＩおよびＦｃγＲＩＩＡへの結合を測定するための方法は、Ｓｈｉｅｌｄｓ，Ｒ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（２００１）６５９１－６６０４に記載されている。

【０１８９】

ヒトＦｃγＲＩＩＩＡの２つの対立形質は、低親和性でＩｇＧ１ Ｆｃに結合する「Ｆ１５８」バリアント、および高親和性でＩｇＧ１ Ｆｃに結合する「Ｖ１５８」バリアントである。例えば、Ｂｒｕｈｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １１３：３７１６－３７２５（２００９）を参照されたい。

【０１９０】

ＦｃγＲＩＩへの結合に関して、ネイティブＩｇＧ Ｆｃの２つ領域、すなわち、（ｉ）ＩｇＧ Ｆｃの下部ヒンジ部位、特に、アミノ酸残基Ｌ、Ｌ、Ｇ、Ｇ（２３４～２３７、ＥＵ番号付け）、ならびに（ｉｉ）ＩｇＧ ＦｃのＣＨ２ドメインの隣接領域、特に、例えば、Ｐ３３１の領域における、下部ヒンジ領域に隣接する上部ＣＨ２ドメインにおけるループおよび鎖が、ＦｃγＲＩＩおよびＩｇＧの間の相互作用に関与するようである（Ｗｉｎｅｓ，Ｂ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０００；１６４

：　５３１３　－　５３１８）。また、ＦｃγＲＩは、ＩｇＧ　Ｆｃ上の同じ部位に結合するようであるが、ＦｃＲｎおよびプロテインＡは、ＣＨ２－ＣＨ３境界面にあるようであるＩｇＧ　Ｆｃ上の異なる位置に結合する（Ｗｉｎｅｓ，　Ｂ．Ｄ．，　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２０００；　１６４：　５３１３　－　５３１８）。

【０１９１】

本開示のＦｃポリペプチドまたはその断片の、（すなわち、１つまたは複数の）Ｆｃγ受容体への結合親和性を増加させる（例えば、参照Ｆｃポリペプチドまたはその断片、あるいは変異（複数可）を含まないそれを含有するもの；例えば、野生型Ｆｃポリペプチドまたはその断片（例えば、１つまたは複数の変異を含むＦｃポリペプチドまたはその断片と同じアイソタイプのもの）、あるいは１つまたは複数の変異を含むＦｃポリペプチドまたはその断片とそうでなければ同一、または実質的に同一のＦｃポリペプチドまたはその断片と比較して）変異も企図される。例えば、Ｄｅｌｉｌｌｏ　ａｎｄ　Ｒａｖｅｔｃｈ，Ｃｅｌｌ　１６１（５）：１０３５－１０４５　（２０１５）およびＡｈｍｅｄ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｓｔｒｕｃ．　Ｂｉｏｌ．　１９４（１）：７８　（２０１６）を参照されたく、このＦｃ変異および技法は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９２】

本明細書に開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、Ｇ２３６Ａ；Ｓ２３９Ｄ；Ａ３３０Ｌ；およびＩ３３２Ｅ；あるいはそのいずれか２つまたはそれより多くを含む組み合わせ；例えば、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ（本明細書では「ＧＡＡＬＩＥ」とも称される）；またはＧ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅから選択される変異を含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含むことができる。一部の実施形態では、Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、Ｓ２３９Ｄを含まない。一部の実施形態では、Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、２３９位にＳを含む。

【０１９３】

ある特定の実施形態では、Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、ＦｃＲｎ結合への結合に関与するＦｃポリペプチドまたはその断片の少なくとも一部を含み得るか、またはこれからなり得る。ある特定の実施形態では、Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、ＦｃＲｎ（例えば、約６．０のｐＨで）に対する結合親和性を改善する（例えば、結合を増強する）１つまたは複数のアミノ酸改変を含み、一部の実施形態では、それによって、Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む分子のｉｎ　ｖｉｖｏ半減期が延長される（例えば、参照（例えば、野生型）Ｆｃポリペプチドまたはその断片、あるいは改変（複数可）を含まないがそうでなければ同じ抗体と比較して）。ある特定の実施形態では、Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、ＩｇＧ　Ｆｃを含むか、またはこれに由来し、半減期を延長する変異は、Ｍ４２８Ｌ；Ｎ４３４Ｓ；Ｎ４３４Ｈ；Ｎ４３４Ａ；Ｎ４３４Ｓ；Ｍ２５２Ｙ；Ｓ２５４Ｔ；Ｔ２５６Ｅ；Ｔ２５０Ｑ；Ｐ２５７Ｉ；Ｑ３１１Ｉ；Ｄ３７６Ｖ；Ｔ３０７Ａ；Ｅ３８０Ａ（ＥＵ番号付け）のいずれか１つまたは複数を含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（本明細書では「ＭＬＮＳ」または「ＬＳ」とも称される）を含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅを含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌを含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉを含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈを含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈを含む。ある特定の実施形態では、半減期を延長する変異は、Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａを含む。

【０１９４】

一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含むＦｃ部分を含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含む。ある特定

の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、Ｇ２３６Ａ変異、Ａ３３０Ｌ変異、およびＩ３３２Ｅ変異（ＧＡＡＬＩＥ）を含み、Ｓ２３９Ｄ変異を含まない（例えば、２３９位にネイティブＳを含む）、（例えば、ＩｇＧ）Ｆｃ部分を含む。特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異：Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳおよびＧ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含み、かつ、必要に応じてＳ２３９Ｄを含まない、Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異：Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳおよびＧ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含む。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、グリコシル化を変更する変異を含み、ここで、グリコシル化を変更する変異は、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含み、かつ／あるいは抗体または抗原結合断片は、部分的にもしくは完全にアグリコシル化（ａｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅ）されており、かつ／または部分的にもしくは完全にアフコシル化（ａｆｕｃｏｓｙｌａｔｅ）されている。宿主細胞系、および部分的にもしくは完全にアグリコシル化されたか、または部分的にもしくは完全にアフコシル化された抗体および抗原結合断片を作製する方法は公知である（例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１６／１８１３５７号；Ｓｕｚｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１３（６）：１８７５－８２（２００７）；Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．ＭＡｂｓ６：１－１２（２０１８）を参照されたい）。

【０１９６】

ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、検出可能なレベルの抗体または抗原結合断片が被験体において見出すことができない場合であっても（すなわち、抗体または抗原結合断片が、投与後に被験体から除去されている場合）、被験体において、ｉｎｖｉｖｏでの継続的な保護を誘発できる。そのような保護は、本明細書ではワクチン効果と称される。理論に縛られることを望まないが、樹状細胞が、抗体および抗原の複合体を内部移行することができ、その後、抗原に対する内因性の免疫応答を誘導またはこれに寄与することができると考えられる。ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片は、例えば、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、およびＩ３３２Ｅを含むＦｃ中の変異などの１つまたは複数の改変を含み、これは、抗原に対して、例えばＴ細胞免疫を誘導し得る樹状細胞を活性化できる。

【０１９７】

ここに開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、ＣＨ２（またはその断片）、ＣＨ３（またはその断片）、またはＣＨ２およびＣＨ３を含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含み、ここで、ＣＨ２、ＣＨ３、またはその両方は、任意のアイソタイプのものであり得、それぞれ、対応する野生型ＣＨ２またはＣＨ３と比較して、アミノ酸置換または他の改変を含有していてもよい。ある特定の実施形態では、本開示のＦｃポリペプチドは、会合して二量体を形成する２つのＣＨ２－ＣＨ３ポリペプチドを含む。

【０１９８】

ここに開示される実施形態のいずれかでは、抗体または抗原結合断片は、モノクローナルであり得る。「モノクローナル抗体」（ｍＡｂ）という用語は、本明細書で使用される場合、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、一部の場合では、微量で存在し得る可能な天然に存在する変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は、非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられている。さらにまた、異なるエピトープに向けられている異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原の単一のエピトープに向けられている。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらが、他の抗体によって汚染されずに合成され得るという点で有利である。「モノクローナル」という用語は、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするとして解釈されるべきではない。例えば、本発明において有用なモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ２５６：４９５（１９７５）によって最初に記載されたハイブリドーマ方法論によって

調製されてもよく、あるいは、細菌細胞、真核細胞、動物細胞、または植物細胞において組換えＤＮＡ法を使用して作製されてもよい（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）。モノクローナル抗体はまた、例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）およびＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７（１９９１）に記載されている技法を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離されてもよい。モノクローナル抗体はまた、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２００４／０７６６７７Ａ２号に開示される方法を使用して得てもよい。

【０１９９】

本開示の抗体および抗原結合断片は、「キメラ抗体」を含み、ここで、重鎖および／または軽鎖の一部は、特定の種に由来する抗体中の、あるいは特定の抗体のクラスまたはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同であるが、鎖（複数可）の残部は、それらが所望の生物活性を示す限り、別の種に由来する抗体中の、あるいは別の抗体のクラスまたはサブクラスに属する抗体中の、ならびにそのような抗体の断片中の対応する配列と同一または相同である（米国特許第４，８１６，５６７号；同第５，５３０，１０１号および同第７，４９８，４１５号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４）を参照されたい）。例えば、キメラ抗体は、ヒトおよび非ヒト残基を含んでいてもよい。さらにまた、キメラ抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体において見出されない残基を含んでいてもよい。これらの改変は、抗体の性能をさらに改良するために行われる。さらなる詳細について、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；およびＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照されたい。キメラ抗体は、霊長類化抗体およびヒト化抗体も含む。

【０２００】

「ヒト化抗体」は、一般に、非ヒトである供給源から導入された１つまたは複数のアミノ酸残基を有するヒト抗体であると考えられる。これらの非ヒトアミノ酸残基は、典型的には、可変ドメインから取得される。ヒト化は、Ｗｉｎｔｅｒおよび共同研究者（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－１５３６（１９８８））の方法に従って、非ヒト可変配列をヒト抗体の対応する配列と置換することによって行われてもよい。したがって、そのような「ヒト化」抗体は、キメラ抗体であり（米国特許第４，８１６，５６７号；同第５，５３０，１０１号および同第７，４９８，４１５号）、ここで、実質的に無傷ヒト可変ドメインよりも少ない配列が、非ヒト種由来の対応する配列によって置換されている。一部の例では、「ヒト化」抗体は、非ヒト細胞または動物によって産生され、ヒト配列、例えば、Ｈｃドメインを含むものである。

【０２０１】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体中に存在する配列のみを含有する抗体である。しかしながら、本明細書で使用される場合、ヒト抗体は、本明細書に記載される改変およびバリアント配列を含む天然に存在するヒト抗体（例えば、ヒトから単離されている抗体）中で見出されない残基または改変を含んでいてもよい。これらは、典型的には、抗体の性能をさらに改良または増強するために行われる。一部の例では、ヒト抗体は、トランスジェニック動物によって産生される。例えば、米国特許第５，７７０，４２９号；同第６，５９６，５４１号および同第７，０４９，４２６号を参照されたい。

【０２０２】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、キメラ、ヒト化されたもの、またはヒトのものである。

【０２０３】

ポリヌクレオチド、ベクター、および宿主細胞

別の態様では、本開示は、本開示の抗体もしくはこれらの抗原結合断片またはそれらの一部分（例えば、ＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、重鎖または軽鎖）のいずれかをコードする、単離されたポリヌクレオチドを提供する。ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、宿主細胞における発現のためにコドン最適化される。コード配列が公知であるか、または同定されると、公知の技法およびツールを使用して、例えば、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ（登録商標）ＯｐｔｉｍｉｕｍＧｅｎｅ（商標）ツール、またはＧｅｎｅＡｒｔ（登録商標）によるＧｅｎｅ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、コドン最適化を行うことができる（Ｓｃｈｏｌｔｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｌｉｎ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　１１９：１３５，　２００６も参照されたい）。コドン最適化配列は、部分的にコドン最適化されている（すなわち、コドンのうちの１つまたは複数が宿主細胞における発現のために最適化されている）配列、および完全にコドン最適化されている配列を含む。

【０２０４】

本開示の抗体および抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドは、異なるヌクレオチド配列を有し得るが、同じ抗体または抗原結合断片を、例えば、遺伝コードの縮重、スプライシングなどに起因して、さらにコードすることも、理解されよう。

【０２０５】

ある特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１８６～１８９、１９１～１９２、２３８、２４７、２４８～２５０、２５４～２５５、および２５７～２６２のいずれか１つまたは複数に記載のポリヌクレオチド配列に対して少なくとも５０％（すなわち、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）の同一性を有するポリヌクレオチドを含む。

【０２０６】

ある特定の実施形態では、抗体または抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドが、例えば、宿主細胞におけるその抗体または抗原結合断片の発現のために、他の配列および／または特徴を含むポリヌクレオチドに含まれていることは、理解されよう。例示的な特徴としては、プロモーター配列、ポリアデニル化配列、シグナルペプチドをコードする（例えば、発現された抗体重鎖または軽鎖のＮ末端に位置する）配列などが挙げられる。したがって、一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２５１～２５３および２６３のいずれか１つに記載されるポリヌクレオチド配列に対して少なくとも５０％の同一性を有するか、該ポリヌクレオチド配列を含むか、または該ポリヌクレオチド配列からなる、ポリヌクレオチド配列をさらに含む。一部の実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号２５６もしくは配列番号２６４に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％を有するか、該アミノ酸配列を含むか、または該アミノ酸配列からなる、シグナルペプチド（リーダー配列とも呼ばれる）をコードする配列を含む。

【０２０７】

本開示の実施形態のいずれにおいても、ポリヌクレオチドは、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含み得る。一部の実施形態では、ＲＮＡは、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む。

【０２０８】

本明細書で開示されるポリヌクレオチド（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に結合する抗体または抗原結合断片をコードするポリヌクレオチド）を含むまたは含有するベクターも、提供される。ベクターは、本明細書で開示されるベクターのいずれか１つまたは複数を含み得る。特定の実施形態では、抗体もしくは抗原結合断片またはその一部分をコードするＤＮＡプラスミド構築物（例えば、いわゆる「ＤＭＡｂ」；例えば、Ｍｕｔｈｕｍａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ　Ｉｎｆｅｃｔ　Ｄｉｓ．　２１４（３）：３６９－３７８　（２０１６）；Ｍｕｔｈｕｍａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｈｕｍ　Ｖａｃｃｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　９：２２５３－２２６２　（２０１３））；Ｆｌｉｎｇａｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．　５：１２６１６　（２０１５）；およびＥｌｌｉｏｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，　ＮＰＪ

Ｖａｃｃｉｎｅｓ １８ （２０１７）を参照されたく、これらの文献の抗体コードＤＮＡ構築物および関連使用方法は、その投与方法を含めて、参照により本明細書に組み込まれる）を含むベクターが、提供される。ある特定の実施形態では、ＤＮＡプラスミド構築物は、抗体または抗原結合断片の重鎖および軽鎖（またはＶＨおよびＶＬ）をコードする単一のオープンリーディングフレームであって、重鎖をコードする配列と軽鎖をコードする配列が、必要に応じて、プロテアーゼ切断部位をコードするポリヌクレオチドにより、および／または自己切断性ペプチドをコードするポリヌクレオチドにより、隔てられている、オープンリーディングフレームを含む。一部の実施形態では、抗体または抗原結合断片の置換基成分は、単一のプラスミドに含まれているポリヌクレオチドによりコードされる。他の実施形態では、抗体または抗原結合断片の置換基成分は、２つまたはそれより多くのプラスミドに含まれているポリヌクレオチドによりコードされる（例えば、第１のプラスミドは、重鎖、ＶＨ、またはＶＨ＋ＣＨをコードするポリヌクレオチドを含み、第２のプラスミドは、コグネイト軽鎖、ＶＬ、またはＶＬ＋ＣＬをコードするポリヌクレオチドを含む）。ある特定の実施形態では、単一のプラスミドは、本開示の２つまたはそれより多くの抗体または抗原結合断片からの重鎖および／または軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。例示的な発現ベクターは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（登録商標）から入手可能なｐＶａｘ１である。本開示のＤＮＡプラスミドを、被験体に、例えば、電気穿孔（例えば、筋肉内電気穿孔）により、または適切な製剤（例えば、ヒアルロニダーゼ）を用いて、送達することができる。一部の実施形態では、本開示のベクターは、シグナルポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。シグナルペプチドは、成熟抗体または抗原結合断片上に存在することもあり、またはしないこともある（例えば、成熟抗体または抗原結合断片から酵素により切断され得る）。ある特定の実施形態では、シグナルペプチドは、配列番号２５２もしくは配列番号２６３に記載されるヌクレオチド配列によりコードされ、および／またはシグナルペプチドは、配列番号２５６もしくは配列番号２６４に記載されるアミノ酸配列を含むか、もしくはこれからなる。一部の実施形態では、本開示のベクターは、ポリアデニル化シグナル配列を含む。ある特定の実施形態では、ポリアデニル化シグナル配列は、配列番号２５３に記載されるヌクレオチド配列を含むか、またはこれからなる。

【０２０９】

一部の実施形態では、本開示のベクターは、ＣＭＶプロモーターを含む。ある特定の実施形態では、プロモーターは、配列番号２５１に記載されるヌクレオチド配列を含むか、またはこれからなる。

【０２１０】

さらなる態様では、本開示は、本開示による抗体もしくは抗原結合断片を発現する宿主細胞、または本開示によるベクターもしくはポリヌクレオチドを含むかもしくは含有する宿主細胞も提供する。

【０２１１】

そのような細胞の例としては、真核細胞、例えば、酵母細胞、動物細胞、昆虫細胞、植物細胞；およびＥ．ｃｏｌｉをはじめとする原核細胞が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。ある特定のそのような実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞系、例えば、ＣＨＯ細胞（例えば、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．， ＰＮＡＳ ７７：４２１６ （１９８０））、ヒト胎児腎細胞（例えば、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞）、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、Ｙ０細胞、Ｓｐ２／０細胞、ＮＳ０細胞．ヒト肝細胞、例えばＨｅｐａ ＲＧ細胞、骨髄腫細胞、またはハイブリドーマ細胞である。哺乳動物宿主細胞系の他の例としては、マウスセルトリ細胞（例えば、ＴＭ４細胞）；ＳＶ４０により形質転換されたサル腎ＣＶ１系（ＣＯＳ－７）；ベビーハムスター腎細胞（ＢＨＫ）；アフリカミドリザル腎細胞（ＶＥＲＯ－７６）；サル腎細胞（ＣＶ１）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）；イヌ腎細胞（ＭＤＣＫ）；バッファローラット肝細胞（ＢＲＬ ３Ａ）；マウス乳腺腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２）；ＴＲＩ細胞；ＭＲＣ ５細胞；およびＦＳ４細胞

が挙げられる。抗体生成に好適な哺乳動物宿主細胞系は、例えば、Ｙａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．），ｐｐ．２５５－２６８（２００３）に記載されているものも含む。

【０２１２】

ある特定の実施形態では、宿主細胞は、Ｅ．ｃｏｌｉなどの原核細胞である。Ｅ．ｃｏｌｉなどの原核細胞におけるペプチドの発現は、十分に確証されている（例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ａ．Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：５４５－５５１（１９９１）を参照されたい）。例えば、特に、グリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要とされない場合、抗体を細菌において生成することができる。細菌における抗体断片およびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、および同第５，８４０，５２３号を参照されたい。

【０２１３】

特定の実施形態では、発現ベクターに関する本記載に従って、細胞にベクターをトランスフェクトすることができる。用語「トランスフェクション」は、核酸分子、例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ（例えば、ｍＲＮＡ）分子の、細胞への、例えば、真核細胞への導入を指す。本記載に関して、用語「トランスフェクション」は、核酸分子の細胞への導入、例えば、哺乳動物細胞への導入を含む、真核細胞への導入、のための、当業者に公知の任意の方法を包含する。そのような方法は、例えば、電気穿孔、リポフェクション、例えばカチオン性脂質および／もしくはリポソームに基づくリポフェクション、リン酸カルシウム沈殿法、ナノ粒子に基づくトランスフェクション、ウイルスに基づくトランスフェクション、またはカチオン性ポリマー、例えばＤＥＡＥ－デキストランもしくはポリエチレンイミン、に基づくトランスフェクションなどを包含する。ある特定の実施形態では、導入は、非ウイルス性である。

【０２１４】

さらに、本開示の宿主細胞に、本開示によるベクターを、例えば、本開示による抗体またはその抗原結合断片の発現のために、安定にまたは一過性にトランスフェクトすることができる。そのような実施形態では、細胞に、本明細書に記載のベクターを安定にトランスフェクトすることができる。あるいは、細胞に、本明細書で開示される抗体または抗原結合断片をコードする本開示によるベクターを一過性にトランスフェクトすることができる。本開示の実施形態のいずれにおいても、ポリヌクレオチドは、宿主細胞に対して異種であり得る。

【０２１５】

したがって、本開示は、本開示の抗体または抗原結合断片を異種発現する組換え宿主細胞も提供する。例えば、細胞は、抗体を完全にまたは部分的に得た種とは異なる種の細胞（例えば、ヒト抗体または操作されたヒト抗体を発現するＣＨＯ細胞）であり得る。一部の実施形態では、宿主細胞の細胞型は、抗体または抗原結合断片を自然に発現しない。さらに、宿主細胞は、天然状態の抗体または抗原結合断片に（または抗体もしくは抗原結合断片が操作されたかもしくは由来した天然状態の親抗体に）存在しない翻訳後改変（ＰＴＭ；例えば、グリコシル化またはフコシル化）を抗体または抗原結合断片に付与し得る。そのようなＰＴＭは、機能差（例えば、免疫原性の低下）を生じさせる結果となり得る。したがって、本明細書で開示される宿主細胞により生成される本開示の抗体または抗原結合断片は、その天然状態の抗体（または親抗体）とは明確に異なる１つまたは複数の翻訳後改変を含み得る（例えば、ＣＨＯ細胞により生成されるヒト抗体は、ヒトから単離されたおよび／または天然ヒトＢ細胞もしくは形質細胞により生成された場合の抗体とは明確に異なる、より多くの翻訳後修飾（ａ ｍｏｒｅ ｐｏｓｔ－ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を含むことができる）。

【０２１６】

本開示の結合タンパク質の発現に有用な昆虫細胞は、当技術分野において公知であり、例えば、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒａ Ｓｆ９細胞、Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓ

ｉａ ｎｉ ＢＴＩ－ＴＮ５Ｂ１－４細胞、およびＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒａ ＳｆＳＷＴ０１「Ｍｉｍｉｃ（商標）」細胞を含む。例えば、Ｐａｌｍｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１５３（３－４）：１６０－１６６（２０１１）を参照されたい。非常に多数のバキュロウイルス株が同定されており、それらは、特に、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞のトランスフェクションのために、昆虫細胞と併用され得る。

【０２１７】

糸状菌または酵母などの真核微生物も、タンパク質コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主であり、該真核微生物は、部分的にまたは完全にヒトのグリコシル化パターンを有する抗体の生成をもたらす「ヒト化」グリコシル化経路を有する真菌および酵母株を含む。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４（２００４）；Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５（２００６）を参照されたい。

【０２１８】

植物細胞も、本開示の結合タンパク質の発現のための宿主として利用することができる。例えば、ＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術（例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、および同第６，４１７，４２９号に記載されている）は、トランスジェニック植物を利用して抗体を生成する。

【０２１９】

ある特定の実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物細胞を含む。特定の実施形態では、宿主細胞は、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、Ｙ０細胞、Ｓｐ２／０細胞、ＮＳ０細胞、ヒト肝細胞、骨髄腫細胞、またはハイブリドーマ細胞である。

【０２２０】

関連態様では、本開示は、抗体または抗原結合断片を生成するための方法であって、本開示の宿主細胞を、抗体または抗原結合断片を生成するための十分な条件下で、かつ十分な時間にわたって培養することを含む、方法を提供する。組換え生成された抗体の単離および精製に有用な方法は、例として、組換え抗体を培養培地に分泌する好適な宿主細胞／ベクター系から上清を得ること、次いで、市販のフィルターを使用して培地を濃縮することを含み得る。濃縮後、濃縮物を、単一の好適な精製マトリックスに、または一連の好適なマトリックス、例えば、親和性マトリックスもしくはイオン交換樹脂に適用することができる。１つまたは複数の逆相ＨＰＬＣステップを利用して、組換えポリペプチドをさらに精製することができる。これらの精製方法を、免疫原をその天然環境から単離する際に利用することもできる。本明細書に記載される単離された／組換え抗体の１つまたは複数についての大規模生成のための方法は、適切な培養条件を維持するためにモニターされ、制御される、バッチ細胞培養を含む。可溶性抗体の精製は、本明細書に記載されるおよび当技術分野において公知の方法であって、自国および外国の規制機関の法律およびガイドラインに適合する方法に従って、行うことができる。

組成物

【０２２１】

本開示の抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞のいずれか１つまたは複数を個々にまたは任意の組合せで含む組成物であって、薬学的に許容されるキャリアー、賦形剤、または希釈剤をさらに含み得る組成物も、本明細書で提供される。キャリアー、賦形剤および希釈剤は、本明細書でさらに詳細に論じられる。

【０２２２】

ある特定の実施形態では、組成物は、１つまたは複数の抗体または抗原結合断片が、重鎖のＣ末端、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドにリシン残基を含まない、および１つまたは複数の抗体または抗原結合断片が、重鎖のＣ末端、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドにリシン残基を含む、本開示の複数の抗体および／または抗原結合断片を含む。一部の実施形態では、組成物は、配列番号１７３、配列番号１７５、配列番号２６

５、または配列番号２６６に記載されるアミノ酸配列を含む、抗体またはその抗原結合断片を含む。

【０２２３】

ある特定の実施形態では、組成物は、本開示による２つまたはそれより多くの異なる抗体または抗原結合断片を含む。ある特定の実施形態では、組み合わせて使用される抗体または抗原結合断片は、各々独立して、次の特徴のうちの１つまたは複数を有する：天然に存在するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントを中和する；スパイクタンパク質結合について互いに競合しない；明確に異なるスパイクタンパク質エピトープに結合する；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する耐性の形成の低減を有する；組合せでの場合、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する耐性の形成の低減を有する；生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスを強く中和する；組み合わせて使用された場合、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスの中和に対して相加または相乗効果を示す；エフェクター機能を示す；感染の妥当な動物モデル（複数可）において防御的である；大規模生成に十分な品質で生成され得る。

【０２２４】

ある特定の実施形態では、組成物は、配列番号７９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む、第１の抗体または抗原結合断片；および配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ ｏｆ ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）ＶＬとを含む、第２の抗体または抗原結合断片を含む。ある特定の実施形態では、組成物は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む、第１の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号８０～８２に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号８４～８６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびにＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む、第２の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片を含む。さらなる実施形態では、組成物は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でシュードタイプ化されたウイルスを、約０．０７～約０．０８μｇ／ｍｌのＩＣ５０で中和できる。ある特定の実施形態では、組成物は、配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１８２もしくは配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む、第１の抗体または抗原結合断片；および配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む、第２の抗体または抗原結合断片を含む。ある特定の実施形態では、組成物は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む、第１の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびにＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む、第２の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、

またはこれからなり、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片を含む。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、組成物は、第１のプラスミドを含む第１のベクター、および第２のプラスミドを含む第２のベクターを含み、第１のプラスミドは、重鎖、ＶＨ、またはＶＨ＋ＣＨをコードするポリヌクレオチドを含み、第２のプラスミドは、抗体またはその抗原結合断片のコグネイト軽鎖、ＶＬ、またはＶＬ＋ＣＬをコードするポリヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態では、組成物は、好適な送達ビヒクルまたはキャリアーに連結されたポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）を含む。ヒト被験体への投与のための例示的なビヒクルまたはキャリアーとしては、脂質または脂質由来の送達ビヒクル、例えば、リポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆脂質ミセル、渦巻型リポソーム（ｃｏｃｈｌｅａｒ ｌｉｐｏｓｏｍｅ）、脂質マイクロチューブル（ｌｉｐｉｄ ｍｉｃｒｏｔｕｂｕｌｅ）、脂質マイクロシリンダー（ｌｉｐｉｄ ｍｉｃｒｏｃｙｌｉｎｄｅｒ）、または脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）もしくはナノスケールプラットフォーム（例えば、Ｌｉ ｅｔ ａｌ． Ｗｉｌｅｒｙ Ｉｎｔｅｒｄｉｓｃｉｐ Ｒｅｖ． Ｎａｎｏｍｅｄ Ｎａｎｏｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ． １１（２）：ｅ１５３０ （２０１９）を参照されたい）が挙げられる。適切なｍＲＮＡを設計するための、および（ａｎｄ ａｎｄ）ｍＲＮＡ－ＬＮＰを製剤化するための、およびそれを送達するための、原理、試薬および技法は、例えば、Ｐａｒｄｉ ｅｔ ａｌ． （Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ ２１７３４５－３５１ （２０１５））；Ｔｈｅｓｓ ｅｔ ａｌ． （Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ ２３： １４５６－１４６４ （２０１５））；Ｔｈｒａｎ ｅｔ ａｌ． （ＥＭＢＯ Ｍｏｌ Ｍｅｄ ９（１０）：１４３４－１４４８ （２０１７）；Ｋｏｓｅ ｅｔ ａｌ． （Ｓｃｉ． Ｉｍｍｕｎｏｌ． ４ ｅａａｗ６６４７ （２０１９）；およびＳａｂｎｉｓ ｅｔ ａｌ． （Ｍｏｌ． Ｔｈｅｒ． ２６：１５０９－１５１９ （２０１８））に記載されており、その技法は、キャッピング、コドン最適化、ヌクレオシド改変、ｍＲＮＡの精製、ｍＲＮＡの安定した脂質ナノ粒子（例えば、イオン化可能なカチオン性脂質／ホスファチジルコリン／コレステロール／ＰＥＧ－脂質；イオン化可能な脂質：ジステアロイルＰＣ：コレステロール：ポリエチレングリコール脂質）への組込みを含み、ならびにその皮下、筋肉内、皮内、静脈内、腹腔内および気管内投与を含む、これらの技法は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２２６】

方法および使用

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（例えば、ヒト被験体における、またはヒト被験体から得られた試料における）の診断に本開示の抗体もしくは抗原結合断片、核酸、ベクター、細胞、または組成物を使用するための方法も、本明細書で提供される。

【０２２７】

診断（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｅｘ ｖｉｖｏ）の方法は、抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）と試料を接触させることを含み得る。そのような試料を被験体から単離することができ、例えば、そのような試料は、例えば、鼻腔、副鼻腔、唾液腺、肺、肝臓、膵臓、腎臓、耳、眼、胎盤、消化管、心臓、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺、脳、皮膚または血液から採取された、単離された組織試料であり得る。診断の方法は、特に抗体または抗体断片と試料の接触後の、抗原／抗体複合体の検出も含み得る。そのような検出ステップは、ベンチで、すなわち、人体または動物体と一切接触することなく、行われ得る。検出方法の例は、当業者に周知であり、例えば、直接的、間接的およびサンドイッチＥＬＩＳＡをはじめとするＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着検定法）を含む。

【０２２８】

本開示の抗体もしくは抗原結合断片、またはそれを含む組成物を使用して被験体を処置する方法であって、被験体がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していると考えられるまたは感染するリスクがある、方法も、本明細書で提供される。「処置する」、「処置」、または

「回復させる」は、被験体（例えば、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、マウスもしくはラット）の疾患、障害または状態の医学的管理を指す。一般に、本開示の抗体または組成物を含む適切な用量または処置レジメンは、治療上または予防上の利益を引き出すのに十分な量で投与される。治療上または予防上の／予防的な利益は、臨床転帰の改善；疾患に関連する症状の軽減もしくは緩和；症状の発生の減少；生活の質の向上；より長い無病状態；疾患の程度の減少、病態の安定化；疾患進行の遅延もしくは予防；寛解；生存；生存期間の延長；またはこれらの任意の組合せを含む。ある特定の実施形態では、治療上または予防上の／予防的な利益は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の処置のための入院の低減または防止を含む（すなわち、統計的に有意な形で）。ある特定の実施形態では、治療上または予防上の／予防的な利益は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の処置のための入院期間の短縮を含む（すなわち、統計的に有意な形で）。ある特定の実施形態では、治療上または予防上の／予防的な利益は、挿管、および／または人工呼吸器デバイスの使用などの、呼吸介入の必要性の低減または抑制を含む。ある特定の実施形態では、治療上または予防上の／予防的な利益は、後期疾患病状を好転させること、および／または死亡率を低下させることを含む。

【０２２９】

本開示の抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞または組成物の「治療有効量」または「有効量」は、統計的に有意な形での、臨床転帰の改善；疾患に関連する症状の軽減もしくは緩和；症状の発生の減少；生活の質の向上；より長い無病状態；疾患の程度の減少、病態の安定化；疾患進行の遅延；寛解；生存；または生存期間の延長を含む、治療効果をもたらすのに十分な、組成物または分子の量を指す。単独で投与される個々の活性成分に言及する場合、治療有効量は、その成分の効果、または単独でその成分を発現する細胞の効果を指す。組合せに言及する場合、治療有効量は、連続的に投与されるのか、逐次的に投与されるのか、同時に投与されるのかを問わず、治療効果をもたらす、活性成分の合わせた量、または活性成分を発現する細胞と組み合わせた補助活性成分の合わせた量を指す。組合せは、例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原に特異的に結合する２つの異なる抗体を含み得、このＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原は、ある特定の実施形態では、同じもしくは異なるＷｕｈａｎコロナウイルス抗原であり得、および／または同じもしくは異なるエピトープを含み得る。

【０２３０】

したがって、ある特定の実施形態では、被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置するための方法であって、本明細書で開示される抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物の有効量を被験体に投与することを含む方法が、提供される。

【０２３１】

本開示により処置され得る被験体は、一般に、ヒトおよび他の霊長類被験体、例えば、獣医学目的のためのサルおよび類人猿である。マウスおよびラットなどの他のモデル生物も、本開示に従って処置することができる。上述の実施形態のいずれにおいても、被験体は、ヒト被験体であり得る。被験体は、男性または女性であり得、任意の好適な年齢であり得、乳児、若年、青年、成人および老年被験体を含む。

【０２３２】

いくつかの基準が、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ－２感染に関連する重症症状または死亡の高いリスクの一因となると考えられる。これらは、年齢、職業、一般的健康、既存の健康状態、および生活習慣を含むが、それらに限定されない。一部の実施形態では、本開示に従って処置される被験体は、１つまたは複数リスク因子を含む。

【０２３３】

ある特定の実施形態では、本開示に従って処置されるヒト被験体は、乳児、小児、若年成人、中年成人、または高齢者である。ある特定の実施形態では、本開示に従って処置されるヒト被験体は、１歳未満であるか、または１～５歳であるか、または５～１２５歳の間（例えば、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０

、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５または１２５歳、これらのうちのまたはこれらの間の任意のおよび全ての年齢を含む）である。ある特定の実施形態では、本開示に従って処置されるヒト被験体は、０～１９歳、２０～４４歳、４５～５４歳、５５～６４歳、６５～７４歳、７５～８４歳、または８５歳もしくはそれより高齢である。中年の、特に高齢の人物は、特にリスクがあると考えられる。特定の実施形態では、ヒト被験体は、４５～５４歳、５５～６４歳、６５～７４歳、７５～８４歳、または８５歳もしくはそれより高齢である。一部の実施形態では、ヒト被験体は、男性である。一部の実施形態では、ヒト被験体は、女性である。

【０２３４】

ある特定の実施形態では、本開示に従って処置されるヒト被験体は、介護施設もしくは長期ケア施設の入居者である；ホスピス介護福祉士である；医療提供者もしくは医療従事者である；ファーストレスポンダーである；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していると診断されたもしくは感染している疑いがある被験体の家族の一員もしくは他の濃厚接触者である；過体重もしくは医学的に言って肥満である；喫煙者である、または喫煙者であった；慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）に罹患している、もしくは罹患したことがある；喘息である（例えば、中等度から重度の喘息に罹患している）；自己免疫疾患もしくは状態（例えば、糖尿病）に罹患している；および／または免疫系が損なわれている、もしくは免疫系が枯渇している（例えば、ＡＩＤＳ／ＨＩＶ感染、がん、例えば血液がん、リンパ球除去療法、例えば化学療法、骨髄もしくは臓器移植、または遺伝性免疫状態に起因して）；慢性肝疾患に罹患している；心血管疾患に罹患している；肺もしくは心臓に欠陥がある；他人に極めて接近して、例えば、工場、配送センター、病院環境などの場所で、働いている、もしくは別様に時間を過ごす。

【０２３５】

ある特定の実施形態では、本開示に従って処置される被験体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のワクチンを受けたことがあり、このワクチンは、例えば、被験体におけるワクチン後の感染または症状により、臨床診断または科学的もしくは規制基準により、効果がないと決定されている。

【０２３６】

ある特定の実施形態では、処置は、曝露前後の予防として投与される。ある特定の実施形態では、処置は、軽度から中等度の疾患に罹患している被験体に投与され、これは外来患者の状況においてであり得る。ある特定の実施形態では、処置は、中等度から重度の疾患に罹患している被験体、例えば、入院を必要とする被験体に投与される。

【０２３７】

したがって、本開示の組成物を投与する典型的な経路は、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、頬側、直腸、膣および鼻腔内経路を含むが、これらに限定されない。用語「非経口」は、本明細書で使用される場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法を含む。ある特定の実施形態では、投与は、経口、静脈内、非経口、胃内、胸膜内、肺内、直腸内、皮内、腹腔内、腫瘍内、皮下、局所、経皮、大槽内、髄腔内、鼻腔内、および筋肉内経路から選択される経路による投与を含む。特定の実施形態では、方法は、抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を被験体に経口投与することを含む。

【０２３８】

本発明のある特定の実施形態による医薬組成物は、患者への組成物の投与の際にその中に含有される活性成分が生物学的に利用可能になることを可能にするように製剤化される。被験体または患者に投与される組成物は、１つまたは複数の投与単位の形態をとることができ、例えば、錠剤が単一投与単位であってよく、エアロゾル形態の本明細書に記載の抗体または抗原結合のコンテナは、複数の投与単位を保持することができる。そのような剤形の実際の調製方法は、当業者には公知であるか、明らかである。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｐｈ

ａｒｍａｃｙ ａｎｄ Ｓｃｉｅｎｃｅ， ２０００）を参照されたい。いずれにせよ、投与される組成物は、本明細書での教示に従って目的の疾患または状態を処置するための本開示の抗体もしくは抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞または組成物の有効量を含有する。

【０２３９】

組成物は、固体の形態であることもあり、または液体の形態であることもある。一部の実施形態では、キャリアー（複数可）は粒状であり、組成物は例えば錠剤または粉末形態である。組成物が、例えば、経口油、注射可能な液体、または例えば吸入投与に有用であるエアロゾルである場合、キャリアー（複数可）は液体であり得る。経口投与が意図される場合、医薬組成物は、好ましくは、固体形態または液体形態のどちらかであり、半固体、半液体、懸濁液およびゲル形態は、本明細書で固体または液体のどちらかとみなされる形態の中に含まれる。

【０２４０】

経口投与のための固体組成物として、医薬組成物を、粉剤・散剤（ｐｏｗｄｅｒ）、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム剤、カシェ剤などに製剤化することができる。そのような固体組成物は、１つまたは複数の不活性希釈剤または食用キャリアーを通常は含有する。加えて、次のうちの１つまたは複数が存在することもある：結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプン、ラクトースまたはデキストリン；崩壊剤、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、トウモロコシデンプンなど；滑沢剤、例えば、ステアリン鎖マグネシウムまたはＳｔｅｒｏｔｅｘ；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリン；着香剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料；ならびに着色剤。組成物が、カプセル、例えばゼラチンカプセル、の形態である場合、その組成物は、上記のタイプの材料に加えて、液体キャリアー、例えば、ポリエチレングリコールまたは油を含有し得る。

【０２４１】

組成物は、液体、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、乳剤または懸濁液、の形態であることもある。液体は、２つの例として、経口投与のためのもの、または注射による送達のためのものであり得る。経口投与が意図される場合、好ましい組成物は、本化合物に加えて、甘味剤、保存剤、色素／着色剤および風味増強剤のうちの１つまたは複数を含有する。注射により投与することが意図される組成物には、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散化剤、懸濁化剤、緩衝液、安定剤および等張剤のうちの１つまたは複数を含めることができる。

【０２４２】

液体医薬組成物は、それらが溶液であるか、懸濁液であるか、他のこれらに類する形態であるかを問わず、次のアジュバントのうちの１つまたは複数を含み得る：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩溶液、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、固定油、例えば、溶媒もしくは懸濁媒体として役立ち得る合成モノもしくはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；緩衝液、例えば、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液；および等張性の調整用の剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口調製物を、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てのシリンジまたは複数回用量のバイアルに封入することができる。生理食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用医薬組成物は、好ましくは無菌である。

【０２４３】

非経口投与または経口投与のどちらかが意図される液体組成物は、本明細書で開示される抗体または抗原結合断片の量を、好適な投与量が得られるように、含有するべきである

。通常は、この量は、組成物中、少なくとも０．０１％の抗体または抗原結合断片である。経口投与が意図される場合、この量を、組成物の重量の０．１％～約７０％の間になるように変動させることができる。ある特定の経口医薬組成物は、約４％～約７５％の間の抗体または抗原結合断片を含有する。ある特定の実施形態では、本発明による医薬組成物および調製物は、非経口投与単位が希釈前に０．０１～１０重量％の間の抗体または抗原結合断片を含有するように調製される。

【０２４４】

組成物は、局所投与が意図されたものであることがあり、その場合、キャリアーは、溶液、乳剤、軟膏またはゲル基剤を適切に含み得る。基剤は、例えば、次のうちの１つまたは複数を含み得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤、例えば水およびアルコール、ならびに乳化剤および安定剤。増粘剤が局所投与のための組成物中に存在してよい。経皮投与が意図される場合、組成物は、経皮パッチまたはイオン導入デバイスを含み得る。医薬組成物は、直腸内で融解して薬物を放出する形態、例えば座薬の形態での、直腸投与が意図されたものであることもある。直腸投与のための組成物は、油性基剤を好適な無刺激賦形剤として含有し得る。そのような基剤としては、ラノリン、カカオ脂、およびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４５】

組成物は、固体または液体投与単位の物理的形態を改変する様々な材料を含み得る。例えば、組成物は、活性成分の周囲にコーティングシェルを形成する材料を含み得る。コーティングシェルを形成する材料は、通常は不活性であり、例えば、糖、セラック、および他の腸溶コーティング剤から選択され得る。あるいは、活性成分は、ゼラチンカプセルに封入され得る。固体または液体形態の組成物は、本開示の抗体または抗原結合断片に結合し、それによって化合物の送達を補助する、作用物質を含み得る。この能力で作用し得る好適な作用物質は、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体、１つもしくは複数のタンパク質、またはリポソームを含む。組成物は、エアロゾルとして投与することができる投与単位から本質的になり得る。用語エアロゾルは、コロイド状の性質のものから、加圧パッケージからなる系までの幅がある、様々な系を示すために使用される。送達は、液化もしくは圧縮ガスによることもあり、または活性成分を分注する好適なポンプシステムによることもある。エアロゾルは、活性成分（複数可）を送達するために単相、二相または三相系で送達され得る。エアロゾルの送達は、必要なコンテナ、アクチベーター、バルブ、サブコンテナなどを含み、これらが一緒にキットを形成し得る。当業者は、過度の実験をしなくても、好ましいエアロゾルを決定することができる。

【０２４６】

本開示の組成物が、本明細書に記載されるようなポリヌクレオチドのためのキャリアー分子（例えば、脂質ナノ粒子、ナノスケール送達プラットフォームなど）も包含することは、理解されよう。

【０２４７】

医薬組成物は、製薬技術分野で周知の方法論により調製することができる。例えば、注射により投与されることが意図される組成物は、本明細書に記載の抗体、その抗原結合断片、または抗体コンジュゲートと、必要に応じて塩、緩衝液および／または安定剤のうちの１つまたは複数とを含む組成物を、溶液を形成するための滅菌蒸留水と合わせることにより、調製することができる。界面活性剤を添加して、均一な溶液または懸濁液の形成を促進することができる。界面活性剤は、ペプチド組成物と非共有結合的に相互作用して水性送達系への抗体またはその抗原結合断片の溶解または均一な懸濁を促進する化合物である。

【０２４８】

一般に、適切な用量および処置レジメンは、治療上および／または予防上の利益（例えば、臨床転帰の改善（例えば、下痢もしくは関連する脱水症または炎症の頻度の低下、継続期間の短縮、または重症度の低下、あるいはより長い無病および／または全生存期間、あるいは症状重症度の軽減）を含む、本明細書に記載されるもの）をもたらすのに十分な

量の組成物（複数可）を提供する。予防上の使用のための用量は、疾患もしくは障害に関連する疾患を防止するのに、その開始を遅延するのに、またはその重症度を低下させるのに十分であるべきである。本明細書に記載される方法に従って投与される組成物の予防上の利益を、前臨床研究（ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏ動物研究を含む）および臨床研究を行うこと、そしてそこから得られたデータを、適切な統計学的、生物学的および臨床的方法および技法により分析することによって、決定することができ、これらの全てを当業者は容易に実行することができる。

【０２４９】

組成物を有効量（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置するための）で投与し、この有効量は、利用される具体的な化合物の活性；化合物の代謝安定性および作用の長さ；被験体の年齢、体重、一般的健康、性別および食事；投与の方法およびタイミング；排泄率；薬物の組合せ；特定の障害または状態の重症度；ならびに治療を受けている被験体を含む、様々な因子に依存して変わる。ある特定の実施形態では、本開示の製剤および方法による治療の投与後（ｔｏｌｌｏｗｉｎｇ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）、試験被験体は、プラセボで処置される被験体または他の好適な対照被験体と比較して、処置される疾患または障害に関連する１つまたは複数の症状の約１０％から約９９％までの低減を示す。

【０２５０】

一般に、抗体または抗原結合断片の治療有効１日用量は、（７０ｋｇの哺乳動物について）約０．００１ｍｇ／ｋｇ（すなわち、０．０７ｍｇ）～約１００ｍｇ／ｋｇ（すなわち、７．０ｇ）であり；好ましくは、治療有効用量は、（７０ｋｇの哺乳動物について）約０．０１ｍｇ／ｋｇ（すなわち、０．７ｍｇ）～約５０ｍｇ／ｋｇ（すなわち、３．５ｇ）であり；より好ましくは、治療有効用量は、（７０ｋｇの哺乳動物について）約１ｍｇ／ｋｇ（すなわち、７０ｍｇ）～約２５ｍｇ／ｋｇ（すなわち、１．７５ｇ）である。本開示のポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、および関連組成物についての治療有効用量は、抗体または抗原結合断片についての治療有効用量とは異なり得る。

【０２５１】

ある特定の実施形態では、方法は、抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を被験体に２、３、４、５、６、７、８、９、１０回またはそれより多くの回数投与することを含む。

【０２５２】

ある特定の実施形態では、方法は、抗体、抗原結合断片、または組成物を被験体に複数回投与することを含み、第２のまたは次に続く投与は、それぞれ、第１のまたは前の投与の少なくとも約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約２４、約４８、約７４、約９６時間後またはそれより後に行われる。

【０２５３】

ある特定の実施形態では、方法は、被験体がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染する前に少なくとも１回、抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を投与することを含む。

【０２５４】

本開示の抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞または組成物を含む組成物を、１つもしくは複数の他の治療剤の投与と同時に、その前に、またはその後に投与することもできる。そのような併用療法は、本発明の化合物と１つまたは複数の追加の活性薬剤とを含有する単一の医薬投与製剤の投与はもちろん、本開示の抗体または抗原結合断片を含む組成物および各活性薬剤を含む組成物のその独自の別個の投与製剤での投与も含み得る。例えば、本明細書に記載の抗体もしくはその抗原結合断片と他の活性薬剤とを、患者に、錠剤もしくはカプセル剤などの単一経口投与組成物で一緒に投与することができ、または各薬剤を別個の経口投与製剤で投与することができる。同様に、本明細書に記載の抗体もしくは抗原結合断片と他の活性薬剤とを、被験体に、単一非経口投与組成物で、例えば、食塩溶液もしくは他の生理的に許容される溶液で、一緒に投与すること

ができ、または各薬剤を別個の非経口投与製剤で投与することができる。別個の投与製剤が使用される場合、抗体または抗原結合断片を含む組成物と、１つまたは複数の追加の活性薬剤を含む組成物とを、本質的に同時に、すなわち並行して、投与することができ、または別々にずらした時間で、すなわち、逐次的にかつ任意の順序で投与することができ、併用療法は、これらのレジメン全てを含むと理解される。

【０２５５】

ある特定の実施形態では、本開示の１つもしくは複数の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体（または１つもしくは複数の核酸、宿主細胞、ベクターもしくは組成物）と、１つもしくは複数の抗炎症剤および／または１つもしくは複数の抗ウイルス剤とを含む、併用療法が提供される。特定の実施形態では、１つまたは複数の抗炎症剤は、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾンなどのような、コルチコステロイドを含む。一部の実施形態では、１つまたは複数の抗炎症剤は、例えば、ＩＬ６に結合する抗体（例えば、シルツキシマブ）、またはＩＬ－６Ｒに結合する抗体（例えば、トシリズマブ）、またはＩＬ－１β、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＦＧＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－γ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－１Ａ、ＭＩＰ１－Ｂ、ＰＤＧＲ、ＴＮＦ－αもしくはＶＥＧＦに結合する抗体などの、サイトカインアンタゴニストを含む。一部の実施形態では、抗炎症剤、例えば、ルキソリチニブおよび／またはアナキンラが使用される。一部の実施形態では、１つまたは複数抗ウイルス剤は、例えば、レムデシビル、ソホスブビル、アシクロビルおよびジドブジンなどの、ヌクレオチドアナログまたはヌクレオチドアナログプロドラッグを含む。特定の実施形態では、抗ウイルス剤は、ロピナビル、リトナビル、ファビピラビル、またはこれらの任意の組合せを含む。一部の実施形態では、併用療法は、レロンリマブを含む。本開示の併用療法で使用するための抗炎症剤は、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤＳ）も含む。そのような併用療法において、１つまたは複数の抗体（または１つもしくは複数の核酸、宿主細胞、ベクター、もしくは組成物）と、１つもしくは複数の抗炎症剤および／または１つのまたはより多くの抗ウイルス剤（ｏｎｅ ｏｒ ｔｈｅ ｍｏｒｅ ａｎｔｉｖｉｒａｌ ａｇｅｎｔ）とを、任意の順序および任意の順番で、または一緒に投与することができることは、理解される。

【０２５６】

一部の実施形態では、抗体（または１つもしくは複数の核酸、宿主細胞、ベクター、もしくは組成物）は、１つもしくは複数の抗炎症剤および／または１つもしくは複数の抗ウイルス剤を以前に受けたことがある被験体に投与される。一部の実施形態では、１つもしくは複数の抗炎症剤および／または１つもしくは複数の抗ウイルス剤は、抗体（または１つもしくは複数の核酸、宿主細胞、ベクター、もしくは組成物）を以前に受けたことがある被験体に投与される。

【０２５７】

ある特定の実施形態では、本開示の２つまたはそれより多くの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体を含む併用療法が、提供される。方法は、第１の抗体を、第２の抗体を受けたことがある被験体に投与することを含むことができ、または２つもしくはそれより多くの抗体を一緒に投与することを含むことができる。例えば、特定の実施形態では、被験体に、（ａ）被験体が第２の抗体もしくは抗原結合断片を受けたことがある場合に第１の抗体もしくは抗原結合断片を投与すること；（ｂ）被験体が第１の抗体もしくは抗原結合断片を受けたことがある場合に第２の抗体もしくは抗原結合断片を投与すること；または（ｃ）第１の抗体もしくは抗原結合断片および第２の抗体もしくは抗原結合断片を投与することを含む方法が、提供される。

【０２５８】

関連態様では、本開示の抗体、抗原結合断片、ベクター、宿主細胞、および組成物の使用が、提供される。

【０２５９】

ある特定の実施形態では、抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物は、被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法において

使用するために提供される。
【０２６０】
ある特定の実施形態では、抗体、抗原結合断片、または組成物は、被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置するための医薬を製造または調製する方法において使用するために提供される。
【０２６１】
本開示は、以下の実施形態も提供する。
【０２６２】
実施形態１．抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、
（ｉ）ＣＤＲＨ１が、配列番号１０６、２、５６、６４、８０、８８、９６、１５６、１７９、１９５、または２４０のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｉｉ）ＣＤＲＨ２が、配列番号１２１、３、１６～２２、５７、６５、８１、８９、９７、１０７、１２２～１２６、１５７、１８０、１９７、１９９、または２４１のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｉｉｉ）ＣＤＲＨ３が、配列番号１０８、４、２５、２６、５８、６６、８２、９０、９８、１０４、１２７、１２８、１５８、１８１、２０１、２０３、または２４２のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｉｖ）ＣＤＲＬ１が、配列番号１６９、６、５１～５４、６０、６８、７３、７４、８４、９２、１００、１１０、１６０、１８３、２３５、または２４４のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｖ）ＣＤＲＬ２が、配列番号１７０、７、６１、６９、８５、９３、１０１、１１１、１６１、１８４、２３６、または２４５のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；かつ／あるいは
（ｖｉ）ＣＤＲＬ３が、配列番号１７１、８、６２、７０、７７、７８、８６、９４、１０２、１１２、１５１～１５４、１６２、１８５、２３７、または２４６のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、この置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり、
抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、
抗体またはその抗原結合断片。
【０２６３】
実施形態２．感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／または感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて、および／またはヒトにおいて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中

和できる、実施形態１に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２６４】
実施形態３．（ｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｉｉ）それぞれ、配列番号２～４および６～８または２３５～２３７；
（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号２、１６～２２のいずれか１つ、４、および６～８または２３５～２３７；
（ｉｖ）それぞれ、配列番号２、３、２５～２６のいずれか１つ、および６～８または２３５～２３７；
（ｖ）それぞれ、配列番号２～４、５１、７または２３６、および８または２３７；
（ｖｉ）それぞれ、配列番号２～４、５２、７または２３６、および８または２３７；
（ｖｉｉ）それぞれ、配列番号２～４、５３、７または２３６、および８または２３７；
（ｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号２～５、５４、７または２３６、および８または２３７；
（ｉｘ）それぞれ、配列番号５６～５８および６０～６２；
（ｘ）それぞれ、配列番号６４～６６および６８～７０；
（ｘｉ）それぞれ、配列番号６４～６６、７３または７４、６９、および７０；
（ｘｉｉ）それぞれ、配列番号６４～６６、６８、６９、および７７または７８；
（ｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６；
（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号８８～９０および９２～９４；
（ｘｖ）それぞれ、配列番号９６～９８および１０１～１０２；
（ｘｖｉ）それぞれ、配列番号９６、９７、１０４、および１００～１０２；
（ｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１０６～１０８および１６９～１７１；
（ｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２１～１２６のいずれか１つ、１０８、および１６９～１７１；
（ｘｉｘ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２７または１２８、および１６９～１７１；
（ｘｘ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、または１２１～１２６のいずれか１つ、１０８および１６９～１７１；
（ｘｘｉ）それぞれ、配列番号１５６～１５８および１６０～１６２；
（ｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２７、および１６９～１７１；
（ｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号２、１７、２５、６または２３５、または５１～５４のいずれか１つ、７または２３６、および８または２３７；
（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号２、２０、２５、６または２３５、または５１～５４のいずれか１つ、７または２３６、および８または２３７；
（ｘｘｖ）それぞれ、配列番号１７９～１８１および１８３～１８５
（ｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１９５、１８０、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、２０３および１８３～１８５；

（ｘｘｘｘ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０３および１８３～１８５；あるいは
（ｘｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号２４０～２４２および２４４～２４６
に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、実施形態１～２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２６５】

実施形態４．（ｉ）配列番号１０６に記載されるＣＤＲＨ１アミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１２１、配列番号１０７、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、または配列番号１２６に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列；
（ｉｉｉ）配列番号１０８、配列番号１２７、または配列番号１２８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列；
（ｉｖ）配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列；
（ｖ）配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列；および
（ｖｉ）配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含み、
必要に応じて、抗体またはその抗原結合断片が、
（ａ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｃ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｄ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｅ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｆ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｇ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｈ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｊ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｋ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｌ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｍ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｎ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｏ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｐ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｑ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｒ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｓ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｔ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１２７、１６９、１７０、および１７１；
または
（ｕ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１２８、１６９、１７０、および１７１
に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、実施形態１～３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２６６】

実施形態５．抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載されるＣＤＲＨ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、

抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、抗体またはその抗原結合断片。

【０２６７】

実施形態６．感染のｉｎ ｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／または感染のｉｎ ｖｉｖｏ動物モデルにおいて、および／またはヒトにおいて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、実施形態５に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２６８】

実施形態７．（ｉ）ＶＨが、配列番号１１３、１、９～１５、２３、２４、２７、２８～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２３９、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、変化が、参照ＶＨアミノ酸配列と比較して、存在する場合、必要に応じて１つまたは複数のフレームワーク領域に限定され、かつ／または変化が、生殖系列にコードされたアミノ酸に対する１つまたは複数の置換を含み；かつ／あるいは

（ｉｉ）ＶＬが、配列番号１６８、５、４７～５０、５９、６７、７１～７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、変化が、参照ＶＨアミノ酸配列と比較して、存在する場合、必要に応じて１つまたは複数のフレームワーク領域に限定され、かつ／または変化が、生殖系列にコードされたアミノ酸に対する１つまたは複数の置換を含む、

実施形態１～６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２６９】

実施形態８．ＶＨが、表２に記載される任意のＶＨアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＶＬが、表２に記載される任意のＶＬアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、必要に応じて、ＶＨおよびＶＬが、

（ｉ）それぞれ、配列番号１１３および１６８；

（ｉｉ）それぞれ、配列番号１および５または２３４；

（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号９～１５のいずれか１つおよび５または２３４；

（ｉｖ）それぞれ、配列番号２３または２４および５または２３４；

（ｖ）それぞれ、配列番号２７および５または２３４；

（ｖｉ）それぞれ、配列番号２８～４６のいずれか１つおよび５または２３４；

（ｖｉｉ）それぞれ、配列番号１、および４７～５０のいずれか１つ；

（ｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号９～１５のいずれか１つおよび４７～５０のいずれか１つ；

（ｉｘ）それぞれ、配列番号２３または２４、および４７～５０のいずれか１つ；

（ｘ）それぞれ、配列番号２７、および４７～５０のいずれか１つ；

（ｘｉ）それぞれ、配列番号２８～４６のいずれか１つおよび４７～５０のいずれか１つ；

（ｘｉｉ）それぞれ、配列番号５５および５９；

（ｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号６３および６７；

（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号６３および７１または７２；

（ｘｖ）それぞれ、配列番号６３および７５または７６；

（ｘｖｉ）それぞれ、配列番号７９および８３；

（ｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号８７および９１；

（ｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号９５および９９；

（ｘｉｘ）それぞれ、配列番号１０３および９９；

（ｘｘ）それぞれ、配列番号１０５および１６８；

（ｘｘｉ）それぞれ、配列番号１１４～１２０のいずれか１つまたは２６７および１６８；
（ｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１２９および１６８；
（ｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１３０～１４６のいずれか１つおよび１６８；
（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１０５、および１４７～１５０のいずれか１つ；
（ｘｘｖ）それぞれ、配列番号１１３～１２０のいずれか１つおよび１４７～１５０のいずれか１つ；
（ｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１３０～１４６のいずれか１つおよび１４７～１５０のいずれか１つ；
（ｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１５５および１５９；
（ｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７２および１６８；
（ｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１７６または１７７および５または２３４、または４７～５０のいずれか１つ；
（ｘｘｘ）それぞれ、配列番号１７８および１８２または１９０；
（ｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１９４および１８２；
（ｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１９６および１８２；
（ｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１９８および１８２；
（ｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号２００および１８２；
（ｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号２０２および１８２；あるいは
（ｘｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号２３９および２４３
に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、実施形態１～７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２７０】

実施形態９．抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ＶＨが配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

【０２７１】

実施形態１０．抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ＶＨが配列番号１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１７２、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

【０２７２】

実施形態１１．抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ＶＨが配列番号７９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

【０２７３】

実施形態１２．抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号８０～８２に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号８４～８６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、
抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、
抗体またはその抗原結合断片。

【０２７４】

実施形態１３．抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ＶＨが配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

【０２７５】

実施形態１４．抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、

抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、

抗体またはその抗原結合断片。

【０２７６】

実施形態１５．抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ＶＨが配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが配列番号１８２または配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

【０２７７】

実施形態１６．抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、

抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、

抗体またはその抗原結合断片。

【０２７８】

実施形態１７．（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡＣＥ２受容体結合モチーフ（ＲＢＭ、配列番号１６７）中のエピトープを認識するか；

（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＭ）およびＡＣＥ２の間の相互作用を遮断できるか；

（ｉｉ）ＳＡＲＳコロナウイルスのＳタンパク質に対するよりも高いアビディティーでＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合できるか；

（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡＣＥ２　ＲＢＭ中、およびＳＡＲＳコロナウイルスのＡＣＥ２　ＲＢＭ中で保存されているエピトープを認識するか；

（ｖｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳコロナウイルスに対して交差反応性であるか；

（ｖｉｉ）ＡＣＥ２　ＲＢＭ中のものではないＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質中のエピトープを認識するか；または

（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ

である、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２７９】

実施形態１８．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１のいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、実施形態１～１７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２８０】
実施形態１９．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、およびＤＣ－ＳＩＧＮ；Ｌ－ＳＩＧＮ；ＳＩＧＬＥＣ－１；ＣＤ２２；ＣＤ３３；ＣＬＥＣ４Ｍ，ＳＩＧＬＥＣ－１６；ＳＩＧＬＥＣ－１５；ＳＩＧＬＥＣ－１４；ＳＩＧＬＥＣ－１２；ＳＩＧＬＥＣ－１１；ＳＩＧＬＥＣ－１０；ＳＩＧＬＥＣ－９；ＳＩＧＬＥＣ－８；ＳＩＧＬＥＣ－７；ＳＩＧＬＥＣ－６；ＳＩＧＬＥＣ－５；またはこれらの任意の組み合わせのいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、実施形態１～１８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８１】
実施形態２０．ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、実施形態１～１９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８２】
実施形態２１．ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４から選択されるＩｇＧアイソタイプである、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８３】
実施形態２２．ヒトのもの、ヒト化されたもの、またはキメラである、実施形態１～２１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８４】
実施形態２３．ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含む、実施形態１～２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８５】
実施形態２４．ｓｃＦａｂが：
（ｉ）配列番号２１８～２１９および２２６～２２７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＶＬ、および配列番号１０５または配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは
（ｉｉｉ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１０７または１２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３、配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３
を含む、実施形態２３に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８６】
実施形態２５．ｓｃＦｖが：
（ｉ）配列番号２２０～２２１または２２８～２２９のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＶＬ、および配列番号１０５または配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは
（ｉｉｉ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１０７または１２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３、配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３
を含む、実施形態２３に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８７】
実施形態２６．ｓｃＦｖが、１つより多いＶＨドメインおよび１つより多いＶＬドメインを含む、実施形態２５に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８８】
実施形態２７．ｓｃＦｖが：
（ｉ）配列番号２２２～２２５または配列番号２３０～２３３のいずれか１つに記載さ

れるアミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列をそれぞれ含む２つのＶＬドメイン、および配列番号１０５または配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列をそれぞれ含む２つのＶＨドメイン；あるいは
（ｉｉｉ）配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３をそれぞれ含む２つのＶＬドメイン、および配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１０７または１２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３をそれぞれ含む２つのＶＨドメイン
を含む、実施形態２６に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２８９】
実施形態２８．多特異性抗体または抗原結合断片である、実施形態１～２７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２９０】
実施形態２９．二特異性抗体または抗原結合断片である、実施形態２８に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２９１】
実施形態３０．（ｉ）第１のＶＨおよび第１のＶＬ；ならびに
（ｉｉ）第２のＶＨおよび第２のＶＬ
を含み、
第１のＶＨおよび第２のＶＨが、異なり、それぞれ独立して、配列番号１１３、１、９～１５、２３、２４、２７～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２３９、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、
第１のＶＬおよび第２のＶＬが、異なり、それぞれ独立して、配列番号１６８、５、４７～５０、５９、６７、７１、７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、
第１のＶＨおよび第１のＶＬが、第１の抗原結合部位を一緒に形成し、第２のＶＨおよび第２のＶＬが、第２の抗原結合部位を一緒に形成する、
実施形態２８または２９に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２９２】
実施形態３１．Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、実施形態１～３０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２９３】
実施形態３２．Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（ｉ）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または
（ｉｉ）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異
を含む、実施形態３１に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２９４】
実施形態３３．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が：Ｍ４２８Ｌ；Ｎ４３４Ｓ；Ｎ４３４Ｈ；Ｎ４３４Ａ；Ｎ４３４Ｓ；Ｍ２５２Ｙ；Ｓ２５４Ｔ；Ｔ２５６Ｅ；Ｔ２５０Ｑ；Ｐ２５７Ｉ；Ｑ３１１Ｉ；Ｄ３７６Ｖ；Ｔ３０７Ａ；Ｅ３８０Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態３２に記載の抗体または抗原結合断片。
【０２９５】
実施形態３４．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が：

（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、実施形態３２または３３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２９６】

実施形態３５．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、実施形態３２～３４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２９７】

実施形態３６．ＦｃγＲへの結合を増強する変異が、Ｓ２３９Ｄ；Ｉ３３２Ｅ；Ａ３３０Ｌ；Ｇ２３６Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態３２～３５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２９８】

実施形態３７．ＦｃγＲへの結合を増強する変異が：
（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または
（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ
を含む、実施形態３２～３６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０２９９】

実施形態３８．グリコシル化を変化させる変異を含み、グリコシル化を変化させる変異が、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含み、かつ／あるいは
アグリコシル化および／またはアフコシル化されている、
実施形態１～３７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３００】

実施形態３９．Ｆｃポリペプチドが、Ｌ２３４Ａ変異およびＬ２３５Ａ変異を含む、実施形態３１～３８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３０１】

実施形態４０．バイオレイヤー干渉法を使用して測定されるように、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、実施形態１～３９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３０２】

実施形態４１．約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、例えば、４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、実施形態４０に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３０３】

実施形態４２．約１．０×１０$^{-10}$Ｍ未満、例えば、１．０×１０$^{-10}$Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、実施形態４０または４１に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３０４】

実施形態４３．約１．０×１０$^{-11}$Ｍ未満、例えば、１．０×１０$^{-11}$Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、実施形態４０～４２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３０５】

実施形態４４．約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、例えば、１×１０$^{-12}$Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、実施形態４０～４３のいずれか一項に記載

の抗体または抗原結合断片。
【０３０６】
実施形態４５．約１６～約２０μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和でき、かつ／または標的細胞の感染を中和できる、実施形態１～４４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３０７】
実施形態４６．約０．３～約０．４μｇ／ｍｌまたは約３～約４ｎＭのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和でき、かつ／または標的細胞の感染を中和できる、実施形態１～４５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３０８】
実施形態４７．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した標的細胞に対して、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）および／または抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）を誘導できる、実施形態１～４６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３０９】
実施形態４８．抗体または抗原結合断片のＦａｂが、２．０×１０$^{-9}$もしくはそれ未満、１．９×１０$^{-9}$もしくはそれ未満、または１．８×１０$^{-9}$もしくはそれ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合できる、実施形態４０～４７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１０】
実施形態４９．抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、かつＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質への結合についてヒトＡＣＥ２と競合せず、
必要に応じて、中和が、感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて感染を中和することを含む、
実施形態１～４８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１１】
実施形態５０．３．０ｎＭ、３．１ｎＭ、３．２ｎＭ、３．３ｎＭ、３．４ｎＭ、３．５ｎＭ、３．６ｎＭ、３．７ｎＭ、３．８ｎＭ、３．９ｎＭ、または４．０ｎＭのＩＣ５０でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和できる、実施形態１～４９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１２】
実施形態５１．ＡＤＣＣの誘導が、Ｖ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、Ｆ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、またはその両方を活性化することを含む、実施形態４７～５０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１３】
実施形態５２．ＡＤＣＰが、食細胞、例えば、単球、マクロファージ、または樹状細胞の表面上で発現されるＦｃγＲＩＩａおよび／またはＦｃγＲＩＩＩａに係合することを含む、実施形態４７～５１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１４】
実施形態５３．抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、実施形態１～５２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と競合し、必要に応じて、抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１のいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、抗体またはその抗原結合断片。
【０３１５】
実施形態５４．抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、抗体Ｓ３０９（ＶＨ　配列番号１０５；ＶＬ　配列番号１６８）および／または抗体Ｓ３０３（ＶＨ　配列番号６３；ＶＬ　配列番号６７）と競合し、必要に応じて、抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１のいずれか１つまたは複数の間の相互作用

を阻害できる、抗体またはその抗原結合断片。
【０３１６】
実施形態５５．抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、抗体Ｓ３０４（ＶＨ　配列番号７９；ＶＬ　配列番号８１）および／または抗体Ｓ３１５（ＶＨ　配列番号１７８；ＶＬ　配列番号１８２）と競合する、抗体またはその抗原結合断片。
【０３１７】
実施形態５６．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が融合前三量体に含まれる場合、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できる、実施形態１～５５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１８】
実施形態５７．受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）がグリコシル化される場合、および／またはＲＢＤが脱グリコシル化される場合、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質のＲＢＤに結合でき、結合が、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して決定され、必要に応じて、
（１）ＳＰＲが、シングルサイクルキネティクス手法を使用するＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００装置を使用して、さらに必要に応じて３分の注入期間および２０分の解離期間で行われ；
（２）抗体または抗原結合断片が、表面上で捕捉され；
（３）ＲＢＤが、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、または２００ｎＭの濃度で存在し；
（４）抗体または抗原結合断片が、約２．０ｎＭ、約１．９ｎＭ、約１．８ｎＭ、約１．７ｎＭ、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０ｎＭ、約０．９ｎＭ、約０．８ｎＭ、約０．７ｎＭ、約０．６ｎＭ、約０．５ｎＭ、約０．４ｎＭ、もしくは約０．３ｎＭのＫＤ、または０．４ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．６ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、グリコシル化されたＲＢＤに結合し；かつ／または
（５）抗体または抗原結合断片が、約３７．０ｎＭ、約８．０ｎＭ、約２．０ｎＭ、約１．９ｎＭ、約１．８ｎＭ、約１．７ｎＭ、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０ｎＭ、もしくは約０．９ｎＭのＫＤ、または３７．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または８．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．９ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．３ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．８ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、脱グリコシル化されたＲＢＤに結合する、
実施形態１～５６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３１９】
実施形態５８．ヒト肺細胞においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、必要に応じて、ヒト肺細胞がＣａｌｕ－３細胞を含み、さらに必要に応じて、抗体または抗原結合断片が、約９７ｎｇ／ｍＬの中和ＩＣ５０を有する、実施形態１～５７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３２０】
実施形態５９．ヒト補体成分Ｃ１ｑに結合でき、必要に応じて、Ｃ１ｑへの結合が、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用して、例えば、Ｏｃｔｅｔ装置を使用して決定される、実施形態１～５８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３２１】
実施形態６０．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が媒介する細胞－細胞融合を阻害できる、実施形態１～５９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３２２】

実施形態６１．ヒトドナー由来の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）または樹状細胞において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製の抗体媒介性増強を引き起こさない、実施形態１～６０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３２３】

実施形態６２．（ｉ）配列番号１７３または１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３、および／あるいは

（ｉｉ）配列番号１７４または配列番号１９３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬ

を含む、実施形態１～６１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３２４】

実施形態６３．単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載される相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、

抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；またはその両方に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【０３２５】

実施形態６４．（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１（配列番号１６５）；

（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．７；

（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．３５１；

（ｉｖ）配列番号１６５と比べて次の置換変異：Ｎ５０１Ｙ；Ｓ４７７Ｎ；Ｎ４３９Ｋ；Ｌ４５２Ｒ；Ｅ４８４Ｋ；Ｙ４５３Ｆ；Ａ５２０Ｓ；Ｋ４１７Ｎ；Ｋ４１７Ｖ；Ｓ４９４Ｐ；Ｎ５０１Ｔ；Ｓ４７７Ｒ；Ｖ３６７Ｆ；Ｐ３８４Ｌ；Ａ５２２Ｓ；Ａ５２２Ｖ；Ｖ３８２Ｌ；Ｐ３３０Ｓ；Ｔ４７８Ｉ；Ｓ４７７Ｉ；Ｐ４７９Ｓのいずれか１つまたは複数を含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２；あるいは

（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）の任意の組み合わせ

の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、実施形態１～６３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３２６】

実施形態６５．（ｉ）感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて；

（ｉｉ）感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて；

（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または

（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、実施形態６３または６４に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３２７】

実施形態６６．（ｉ）ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、

実施形態６３～６５のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３２８】

実施形態６７．（ｉ）ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または

（ｉｉ）ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％

の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
実施形態６３～６６のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３２９】
実施形態６８．（ｉ）ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
実施形態６３～６７のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３０】
実施形態６９．（ｉ）ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
実施形態６３～６８のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３１】
実施形態７０．（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ
の間の相互作用を阻害できる、実施形態６３～６９のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３２】
実施形態７１．ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含む、実施形態６３～７０のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３３】
実施形態７２．Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、実施形態６３～７１のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３４】
実施形態７３．ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、実施形態６３～７２のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３５】
実施形態７４．Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（ｉ）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または
（ｉｉ）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異
を含む、実施形態７２または７３に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３６】
実施形態７５．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が：
（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、実施形態７４に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３３７】

実施形態７６．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、実施形態７５に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３３８】

実施形態７７．ＦｃγＲへの結合を増強する変異が、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態７４～７６のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３３９】

実施形態７８．ＦｃγＲへの結合を増強する変異が：

（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；

（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；

（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または

（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ

を含む、実施形態７７に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４０】

実施形態７９．配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３をさらに含む、実施形態６３～７８のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４１】

実施形態８０．単離された抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、ＶＨが配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【０３４２】

実施形態８１．（ｉ）感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて；

（ｉｉ）感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて；

（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または

（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、実施形態８０に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４３】

実施形態８２．（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；

（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；

（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または

（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ

の間の相互作用を阻害できる、実施形態８０または８１に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４４】

実施形態８３．Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、実施形態８０～８２のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４５】

実施形態８４．ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、実施形態８０～８３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４６】

実施形態８５．Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：

（ｉ）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または

（ｉｉ）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異

を含む、実施形態８３または８４のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

【０３４７】
実施形態８６．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が：
（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、実施形態８５に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３４８】
実施形態８７．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、実施形態８６に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３４９】
実施形態８８．ＦｃγＲへの結合を増強する変異が、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態８５～８７のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３５０】
実施形態８９．ＦｃγＲへの結合を増強する変異が：
（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または
（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ
を含む、実施形態８８に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３５１】
実施形態９０．配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３をさらに含む、実施形態８０～８９のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
【０３５２】
実施形態９１．単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、単離された抗体。
【０３５３】
実施形態９２．単離された抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合でき、かつＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ、ヒトＬ－ＳＩＧＮ、ヒトＳＩＧＬＥＣ－１、またはこれらの任意の組み合わせの間の相互作用を阻害できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。
【０３５４】
実施形態９３．単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、

またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、単離された抗体。
【０３５５】
実施形態９４．単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載される相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、
抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；またはその両方に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。
【０３５６】
実施形態９５．（ｉ）感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて；
（ｉｉ）感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて；
（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、実施形態９４に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３５７】
実施形態９６．（ｉ）ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
実施形態９４または９５に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３５８】
実施形態９７．ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、実施形態９４～９６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３５９】
実施形態９８．（ｉ）ＳＡＲＳコロナウイルスのＳタンパク質に対するよりも高いアビディティーでＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できるか；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳコロナウイルスに対して交差反応性であるか；
（ｉｉｉ）ＡＣＥ２　ＲＢＭ中のものではないＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質中のエピトープを認識するか；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせである、
実施形態９４～９７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６０】
実施形態９９．ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプであり、好ましくは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４から選択されるＩｇＧアイソタイプである、実施形態９４～９８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６１】
実施形態１００．（ｉ）ヒトのもの、ヒト化されたもの、またはキメラであり；
（ｉｉ）抗体または抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含み；かつ／または
（ｉｉｉ）抗体または抗原結合断片が、多特異性抗体または抗原結合断片であり、必要に応じて、抗原結合断片が、二特異性抗体または抗原結合断片である、
実施形態９４～９９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６２】
実施形態１０１．Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、実施形態９４～１００のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６３】
実施形態１０２．Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（１）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異、必要に応じて、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異は、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓ、Ｎ４３４Ｈ、Ｎ４３４Ａ、Ｎ４３４Ｓ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｔ２５０Ｑ、Ｐ２５７Ｉ、Ｑ３１１Ｉ、Ｄ３７６Ｖ、Ｔ３０７Ａ、Ｅ３８０Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含み、さらに必要に応じて、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異は、（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせを含む、変異；および／あるいは
（２）変異であって、変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異、必要に応じて、ＦｃγＲへの結合を増強する変異は、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含み、さらに必要に応じて、ＦｃγＲへの結合を増強する変異は、（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含む、変異
を含む、実施形態１０１に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６４】
実施形態１０３．ＦｃＲｎへの結合を増強する変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含み、ＦｃγＲへの結合を増強する変異が、Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含む、実施形態１０２に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６５】
実施形態１０４．（ｉ）配列番号１７３または１７５に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するＣＨ１－ＣＨ３；および／または
（ｉｉ）配列番号１７４のアミノ酸配列に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＣＬ
を含む、実施形態９４～１０３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６６】
実施形態１０５．抗体または抗原結合断片のグリコシル化を変化させる変異を含み、抗体または抗原結合断片のグリコシル化を変化させる変異が、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含み、かつ／または抗体または抗原結合断片が、アグリコシル化および／またはアフコシル化されている、実施形態９４～１０４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３６７】
実施形態１０６．抗体または抗原結合断片が、バイオレイヤー干渉法により測定される約４．５×10^{-9}Ｍ未満、約５×10^{-9}Ｍ未満、約１×10^{-10}Ｍ未満、約５×10^{-10}Ｍ未満、約１×10^{-11}Ｍ未満、約５×10^{-11}Ｍ未満、または約１×10^{-12}Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質またはそのＲＢＤに結合し、必要に応じて、抗体または抗原結合断片が、バイオレイヤー干渉法により測定される１×10^{-12}Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合する、実施形態９４～４１０５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片（例えば、センサー上に抗体または抗原結合断片を固定すること、および異なる濃度のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはＲＢＤを含有するウェルにセンサーを浸漬すること、会合段階の間の抗体結合のキネ

ティクスを記録することによって、その後、センサーを、抗体を含まない緩衝液に浸漬して、解離段階の間のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはＲＢＤから分離した抗体のキネティクスを観察する。プロテインＡバイオセンサー（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して、キネティクス緩衝液（ＫＢ；ＰＢＳ中、０．０１％のエンドトキシン不含のＢＳＡ、０．００２％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０、０．００５％NaN_3）による１０分間の湿潤化ステップ後、２．７ｕｇ／ｍｌで組換え抗体を１分間固定することができる。会合曲線は、異なる濃度のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（Ｅｘｐｉ－ＣＨＯ細胞において内部で生成；ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７からのスパイクの残基３３１～５５０）とともに抗体で被覆されたセンサーをインキュベートすることによって、５分間記録することができる。試験されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはＲＢＤの濃度は、１０ｕｇ／ｍｌであり得、次いで、１：２．５で連続希釈され得る。解離は、ＫＢを含有するウェルにセンサーを移動させることによって、９分間記録することができる。ＫＤ値によって表される親和性は、グローバルフィットモデル（Ｏｃｔｅｔ）を使用して算出することができる。Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ９６（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）装置を使用した）。

【０３６８】

実施形態１０７．抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した標的細胞に対して、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）および／または抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）を誘導でき、

必要に応じて、ＡＤＣＣの誘導が、Ｖ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、Ｆ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、またはその両方を活性化することを含み、かつ／または、ＡＤＣＰの誘導が、食細胞、例えば、単球、マクロファージまたは樹状細胞の表面上で発現されるＦｃγＲＩＩａに係合することを含む、

実施形態９４～１０６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６９】

実施形態１０８．抗体または抗原結合断片がＦａｂであり、Ｆａｂが、バイオレイヤー干渉法により測定される２．０×10^{-9}Ｍもしくはそれ未満、１．９×10^{-9}Ｍもしくはそれ未満、または１．８×10^{-9}Ｍもしくはそれ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できる、実施形態９４～１０７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７０】

実施形態１０９．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、かつＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合についてヒトＡＣＥ２と競合しない、実施形態９４～１０８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７１】

実施形態１１０．抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、実施形態９４～１０９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と競合する、抗体またはその抗原結合断片。

【０３７２】

実施形態１１１．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が融合前三量体に含まれる場合、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できる、実施形態９４～１１０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７３】

実施形態１１２．受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）がグリコシル化される場合、および／またはＲＢＤが脱グリコシル化される場合、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質のＲＢＤに結合でき、結合が、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して決定され、必要に応じて、

（１）ＳＰＲが、シングルサイクルキネティクス手法を使用するＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２

００装置を使用して、さらに必要に応じて３分の注入期間および２０分の解離期間で行われ；
（２）抗体または抗原結合断片が、表面上で捕捉され；
（３）ＲＢＤが、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、または２００ｎＭの濃度で存在し；
（４）抗体または抗原結合断片が、約０．６ｎＭ、約０．５ｎＭ、約０．４ｎＭ、もしくは約０．３ｎＭのＫＤ、または０．３ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．６ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、グリコシル化されたＲＢＤに結合し；かつ／または
（５）抗体または抗原結合断片が、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０のＫＤで、脱グリコシル化されたＲＢＤに結合する、
実施形態９４～１１１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７４】

実施形態１１３．ヒト肺細胞においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、必要に応じて、ヒト肺細胞がＣａｌｕ－３細胞を含み、さらに必要に応じて、抗体または抗原結合断片が、約９７ｎｇ／ｍＬの中和ＩＣ５０を有する、実施形態９４～１１２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７５】

実施形態１１４．ヒト補体成分Ｃ１ｑに結合でき、必要に応じて、Ｃ１ｑへの結合が、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用して、例えば、Ｏｃｔｅｔ装置を使用して決定される、実施形態９４～１１３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７６】

実施形態１１５．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が媒介する細胞－細胞融合を阻害できる、実施形態９４～１１４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７７】

実施形態１１６．ヒトドナー由来の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）または樹状細胞において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製の抗体媒介性増強を引き起こさない、実施形態９４～１１５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７８】

実施形態１１７．（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ
の間の相互作用を阻害できる、実施形態９４～１１６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７９】

実施形態１１８．（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１（配列番号１６５）；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．７；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．３５１；
（ｉｖ）配列番号１６５と比べて次の置換変異：Ｎ５０１Ｙ；Ｓ４７７Ｎ；Ｎ４３９Ｋ；Ｌ４５２Ｒ；Ｅ４８４Ｋ；Ｙ４５３Ｆ；Ａ５２０Ｓ；Ｋ４１７Ｎ；Ｋ４１７Ｖ；Ｓ４９４Ｐ；Ｎ５０１Ｔ；Ｓ４７７Ｒ；Ｖ３６７Ｆ；Ｐ３８４Ｌ；Ａ５２２Ｓ；Ａ５２２Ｖ；Ｖ３８２Ｌ；Ｐ３３０Ｓ；Ｔ４７８Ｉ；Ｓ４７７Ｉ；Ｐ４７９Ｓのいずれか１つまたは複数を含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２；あるいは
（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）の任意の組み合わせ
の表面糖タンパク質に結合できる、実施形態９４～１１７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３８０】
実施形態１１９．３．０ｎＭ、３．１ｎＭ、３．２ｎＭ、３．３ｎＭ、３．４ｎＭ、３．５ｎＭ、３．６ｎＭ、３．７ｎＭ、３．８ｎＭ、３．９ｎＭ、または４．０ｎＭのＩＣ５０でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和できる、実施形態９４～１１８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３８１】
実施形態１２０．（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、実施形態９４～１１９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３８２】
実施形態１２１．（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、実施形態９４～１２０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３８３】
実施形態１２２．配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３を含む、実施形態９４～１２１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０３８４】
実施形態１２３．実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片をコードするか、あるいは抗体または抗原結合断片のＶＨ、重鎖、ＶＬ、および／または軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチド。
【０３８５】
実施形態１２４．ポリヌクレオチドが、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含み、ＲＮＡが、必要に応じて、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む、実施形態１２３に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【０３８６】
実施形態１２５．宿主細胞での発現のためにコドン最適化されている、実施形態１２３または１２４に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【０３８７】
実施形態１２６．配列番号１８６～１８９、１９１～１９２、２３８、２４７、２４８～２５５、および２５７～２６２のいずれか１つまたは複数に記載のポリヌクレオチド配列に対して少なくとも５０％の同一性を有するポリヌクレオチドを含む、実施形態１２３～１２５のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【０３８８】
実施形態１２７．配列番号２４９、２５０、および２５７～２６２のいずれか１つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む、実施形態１２３～１２６のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。
【０３８９】
実施形態１２８．実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。
【０３９０】
実施形態１２９．実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、

および／または実施形態１２８に記載のベクターを含む宿主細胞であって、ポリヌクレオチドが宿主細胞に対して異種である、宿主細胞。

【０３９１】

実施形態１３０．実施形態１２３～１２９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むヒトＢ細胞であって、ポリヌクレオチドがヒトＢ細胞に対して異種であり、かつ／または、ヒトＢ細胞が不死化されている、ヒトＢ細胞。

【０３９２】

実施形態１３１．組成物であって：

（ｉ）実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；

（ｉｉ）実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

（ｉｉｉ）実施形態１２８に記載の組換えベクター；

（ｉｖ）実施形態１２９に記載の宿主細胞；および／または

（ｖ）実施形態１３０に記載のヒトＢ細胞と、

薬学的に許容される賦形剤、キャリアー、または希釈剤とを含む、組成物。

【０３９３】

実施形態１３２．実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の２つまたはそれより多くの抗体または抗原結合断片を含む、実施形態１３１に記載の組成物。

【０３９４】

実施形態１３３．（ｉ）配列番号７９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第１の抗体または抗原結合断片；および

（ｉｉ）配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第２の抗体または抗原結合断片

を含む、実施形態１３２に記載の組成物。

【０３９５】

実施形態１３４．（ｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第１の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号８０～８２に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号８４～８６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびに

（ｉｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）とＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第２の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片

を含む、実施形態１３２に記載の組成物。

【０３９６】

実施形態１３５．（ｉ）配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１８２または配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第１の抗体または抗原結合断片；および

（ｉｉ）配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第２の抗体または抗原結合断片

を含む、実施形態１３２に記載の組成物。

【０３９７】

実施形態１３６．（ｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第１の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびに
（ｉｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第２の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片
を含む、実施形態１３５に記載の組成物。

【０３９８】

実施形態１３７．（ｉ）配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１８２または配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第１の抗体または抗原結合断片；および
（ｉｉ）配列番号６３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号６７、配列番号７１～７１のいずれか１つ、または配列番号７５～７６のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第２の抗体または抗原結合断片
を含む、実施形態１３２に記載の組成物。

【０３９９】

実施形態１３８．（ｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第１の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびに
（ｉｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第２の抗体または抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号６４～６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＣＤＲＬ１が、配列番号６８、配列番号７３、または配列番号７４のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、ＣＤＲＬ２が、配列番号６９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、ＣＤＲＬ３が、配列番号７０、配列番号７７、または配列番号７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片
を含む、実施形態１３２に記載の組成物。

【０４００】

実施形態１３９．（ｉ）実施形態８または９に記載の抗体または抗原結合断片、および（ｉｉ）実施形態１０または１１に記載の抗体または抗原結合断片を含む組成物であって、約０．０７～約０．０８μｇ／ｍｌのＩＣ５０でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、組成物。

【０４０１】

実施形態１４０．キャリアー分子に被包された実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組成物であって、キャリアー分子が、必要に応じて、脂

質、脂質由来の送達ビヒクル、例えば、リポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆脂質ミセル、渦巻型リポソーム、脂質マイクロチューブル、脂質マイクロシリンダー、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、またはナノスケールプラットフォームを含む、組成物。

【０４０２】

実施形態１４１．被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法であって、有効量の：

（ｉ）実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；

（ｉｉ）実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

（ｉｉｉ）実施形態１２８に記載の組換えベクター；

（ｉｖ）実施形態１２９に記載の宿主細胞；

（ｖ）実施形態１３０に記載のヒトＢ細胞；および／あるいは

（ｖｉ）実施形態１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物

を被験体に投与することを含む、方法。

【０４０３】

実施形態１４２．被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を阻害する方法であって、有効量の：

（ｉ）実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；

（ｉｉ）実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

（ｉｉｉ）実施形態１２８に記載の組換えベクター；

（ｉｖ）実施形態１２９に記載の宿主細胞；

（ｖ）実施形態１３０に記載のヒトＢ細胞；および／あるいは

（ｖｉ）実施形態１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物

を被験体に投与することを含む、方法。

【０４０４】

実施形態１４３．被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法において使用するための、実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、実施形態１２８に記載の組換えベクター、実施形態１２９に記載の宿主細胞、実施形態１３０に記載のヒトＢ細胞、および／あるいは実施形態１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物。

【０４０５】

実施形態１４４．被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を阻害する方法において使用するための、実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、実施形態１２８に記載の組換えベクター、実施形態１２９に記載の宿主細胞、実施形態１３０に記載のヒトＢ細胞、および／あるいは実施形態１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物。

【０４０６】

実施形態１４５．被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の処置のための医薬の調製において使用するための、実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、実施形態１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、実施形態１２８に記載の組換えベクター、実施形態１２９に記載の宿主細胞、実施形態１３０に記載のヒトＢ細胞、および／あるいは実施形態１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物。

【０４０７】

実施形態１４６．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏ診断のための方法であって、

（ｉ）被験体由来の試料を実施形態１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること；ならびに

（ｉｉ）抗原および抗体を含むか、または抗原および抗原結合断片を含む複合体を検出すること

を含む、方法。

【０４０８】
実施形態１４７．試料が、被験体から単離された血液を含む、実施形態１４６に記載の方法。
【０４０９】
実施形態１４８．（ｉ）以下を含む抗体または抗原結合断片：
（ｉ）（ａ）ＣＤＲＨ１アミノ酸配列ＧＹＰＦＴＳＹＧ、ＣＤＲＨ２アミノ酸配列ＩＳＴＹＮＧＮＴまたはＩＳＴＹＱＧＮＴ、ＣＤＲＨ３アミノ酸配列ＡＲＤＹＴＲＧＡＷＦＧＥＳＬＩＧＧＦＤＮ；ＣＤＲＬ１アミノ酸配列ＱＴＶＳＳＴＳ、ＣＤＲＬ２アミノ酸配列ＧＡＳ、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列ＱＨＤＴＳＬＴ；あるいは
（ｉ）（ｂ）
【化１－１】
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS
TYNGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRG
AWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS
を含むか、またはこれからなる、あるいは
【化１－２】
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS
TYQGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRG
AWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS,
を含むか、またはこれからなる、ＶＨアミノ酸配列、および
【化１－３】
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK;
を含むか、またはこれからなるＶＬアミノ酸配列；
ならびに
（ｉｉ）以下を含む抗体または抗原結合断片：
（ｉｉ）（ａ）それぞれ、配列番号７９および８３に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；
（ｉｉ）（ｂ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列；
（ｉｉ）（ｃ）それぞれ、配列番号１７８または１９４または１９６または１９８または２００または２０２、および１８２または１９０に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｉｉ）（ｄ）それぞれ、配列番号１７９または１９５、１８０または１９７または１９９、１８１、２０１または２０３、および１８３～１８５に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む、組み合わせ物または組成物。
【０４１０】
実施形態１４９．被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、実施形態１４８に記載の組み合わせ物または組成物を被験体に投与することを含み、必要に応じて、（ｉ）の抗体または抗原結合断片および（ｉｉ）の抗体または抗原結合断片が、並行して、同時に、または連続して投与される、方法。
【０４１１】
実施形態１５０．被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する

方法であって、
（ａ）それぞれ、配列番号７９および８３に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片、
を受けた被験体に、
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。

【０４１２】

実施形態１５１．被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片、
を受けた被験体に、
（ａ）それぞれ、配列番号７９および８３に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。

【０４１３】

実施形態１５２．被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、
（ａ）それぞれ、配列番号１７８または１９４または１９６または１９８または２００または２０２、および１８２または１９０に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１７９または１９５、１８０または１９７または１９９、１８１、２０１または２０３、および１８３～１８５に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片、
を受けた被験体に
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。

【０４１４】

実施形態１５３．被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する

方法であって、
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片、
を受けた被験体に、
（ａ）それぞれ、配列番号１７８または１９４または１９６または１９８または２００または２０２、および１８２または１９０に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１７９または１９５、１８０または１９７または１９９、１８１、２０１または２０３、および１８３～１８５に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。
【０４１５】
表２．　配列

【表２－１】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb VH (aa)	1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRH1 (aa)	2	**GYTFTDYY**
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRH2 (aa)	3	**VNGYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRH3 (aa)	4	**ARDRPSHEWAMYFFDN**
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb VL (Vκ) (aa)	5	QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVPSSC** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**GRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYC**QQYGSSP PLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRL1 (aa)	6	**QSVPSSC**
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRL2 (aa)	7	**GAS**
SARS-CoV-2 S300-v1 mAb CDRL3 (aa)	8	**QQYGSSPPLT**
SARS-CoV-2 S300-v1.1 mAb VH (aa)	9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VQGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.2 mAb VH (aa)	10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNAYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS

【表２－２】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v1.3 mAb VH (aa)	11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNSYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.4 mAb VH (aa)	12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNPYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.5 mAb VH (aa)	13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNQYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.6 mAb VH (aa)	14	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VLGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.7 mAb VH (aa)	15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VTGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.1 mAb CDRH2 (aa)	16	**VQGYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1.2 mAb CDRH2 (aa)	17	**VNAYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1.3 mAb CDRH2 (aa)	18	**VNSYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1.4 mAb CDRH2 (aa)	19	**VNPYSGAT**

【表２－３】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v1.5 mAb CDRH2 (aa)	20	**VNQYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1.6 mAb CDRH2 (aa)	21	**VLGYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1.7 mAb CDRH2 (aa)	22	**VTGYSGAT**
SARS-CoV-2 S300-v1.8 mAb VH (aa)	23	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEFAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.9 mAb VH (aa)	24	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGW**VNGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEYAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v1.8 mAb CDRH3 (aa)	25	**ARDRPSHEFAMYFFDN**
SARS-CoV-2 S300-v1.9 mAb CDRH3 (aa)	26	**ARDRPSHEYAMYFFDN**
SARS-CoV-2 S300-v2 mAb VH (aa)	27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNGYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.1 mAb VH (aa)	28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VQGYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS

【表２－４】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v2.2 mAb VH (aa)	29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNAYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.3 mAb VH (aa)	30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNSYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.4 mAb VH (aa)	31	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNPYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.5 mAb VH (aa)	32	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNQYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.6 mAb VH (aa)	33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VLGYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.7 mAb VH (aa)	34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VTGYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.8 mAb VH (aa)	35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNGYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEFAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v2.9 mAb VH (aa)	36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNGYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEYAMYFFDN**WGQGTLVT VSS

【表２－５】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v3 mAb VH (aa)	37	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.1 mAb VH (aa)	38	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VQGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.2 mAb VH (aa)	39	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNAYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.3 mAb VH (aa)	40	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNSYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v3.4 mAb VH (aa)	41	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNPYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S300-v3.5 mAb VH (aa)	42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNQYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.6 mAb VH (aa)	43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VLGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.7 mAb VH (aa)	44	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VTGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEWAMYFFDN**WGQGTLV TVSS

【表２－６】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v3.8 mAb VH (aa)	45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEFAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v3.9 mAb VH (aa)	46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGY**VNGYSGAT**R YAQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDD TAVYYC**ARDRPSHEYAMYFFDN**WGQGTLV TVSS
SARS-CoV-2 S300-v10 mAb VL (Vκ) (aa)	47	QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVPSSY** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**GRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYC**QQYGSSP PLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S300-v11 mAb VL (Vκ) (aa)	48	QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVPSSS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**GRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYC**QQYGSSP PLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S300-v12 mAb VL (Vκ) (aa)	49	QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVPSST** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**GRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYC**QQYGSSP PLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S300-v13 mAb VL (Vκ) (aa)	50	QIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QSVPSSA** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**GRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYC**QQYGSSP PLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S300-v10 mAb CDRL1 (aa)	51	**QSVPSSY**
SARS-CoV-2 S300-v11 mAb CDRL1 (aa)	51	**QSVPSSS**
SARS-CoV-2 S300-v12 mAb CDRL1 (aa)	53	**QSVPSST**
SARS-CoV-2 S300-v13	54	**QSVPSSA**

【表２－７】

配列の説明	配列番号	配列
mAb CDRL1 (aa)		
SARS-CoV-2 S302 mAb VH (aa)	55	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDISSGWDRVFDYWGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S302 mAb CDRH1 (aa)	56	GFTFSSYG
SARS-CoV-2 S302 mAb CDRH2 (aa)	57	ISYDGSNK
SARS-CoV-2 S302 mAb CDRH3 (aa)	58	AKDISSGWDRVFDY
SARS-CoV-2 S302 mAb VL (Vκ) (aa)	59	EILLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTS**QSVGSSY** LAWYQQKPGQAPRLLIY**AAS**SRAIGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSSPW** **T**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S302 mAb CDRL1 (aa)	60	**QSVGSSY**
SARS-CoV-2 S302 mAb CDRL2 (aa)	61	**AAS**
SARS-CoV-2 S302 mAb CDRL3 (aa)	62	**QQYGSSPWT**
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb VH (aa)	63	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS**GFTFLT** **YS**MNWVRQTPGKRLQWVSA**ISGSGGAT**YY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTVTADDT AIYFC**ARERDDIFPMGLNAFDI**WGQGAMVI VSS
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb CDRH1 (aa)	64	**GFTFLTYS**
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb CDRH2 (aa)	65	**ISGSGGAT**

【表２－８】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb CDRH3 (aa)	66	**ARERDDIFPMGLNAFDI**
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb VL (Vκ) (aa)	67	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISNW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**SLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC**QQYDTYS WT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb CDRL1 (aa)	68	**QSISNW**
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb CDRL2 (aa)	69	**KAS**
SARS-CoV-2 S303-v1 mAb CDRL3 (aa)	70	**QQYDTYSWT**
SARS-CoV-2 S303-v2 mAb VL (Vκ) (aa)	71	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISNF**L AWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**SLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC**QQYDTYSW** TFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S303-v3 mAb VL (Vκ) (aa)	72	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISNY**L AWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**SLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC**QQYDTYSW** TFGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S303-v2 mAb CDRL1 (aa)	73	**QSISNF**
SARS-CoV-2 S303-v3 mAb CDRL1 (aa)	74	**QSISNY**
SARS-CoV-2 S303-v4 mAb VL (Vκ) (aa)	75	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISNW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**SLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC**QQYDTYS FT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S303-v5 mAb VL (Vκ) (aa)	76	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS**QSISNW** LAWYQQKPGKAPKLLIY**KAS**SLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPDDSATYYC**QQYDTYS YT**FGQGTKVEIK

【表２－９】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S303-v4 mAb CDRL3 (aa)	77	**QQYDTYSFT**
SARS-CoV-2 S303-v5 mAb CDRL3 (aa)	78	**QQYDTYSYT**
SARS-CoV-2 S304 mAb VH (aa)	79	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YD**MHWVRQTTGKGLEWVST**IGTAGDT**YYP DSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSLRAGDTA VYYC**ARGDSSGYYYYFDY**WGQGTLLTVSS
SARS-CoV-2 S304 mAb CDRH1 (aa)	80	**GFTFSSYD**
SARS-CoV-2 S304 mAb CDRH2 (aa)	81	**IGTAGDT**
SARS-CoV-2 S304 mAb CDRH3 (aa)	82	**ARGDSSGYYYYFDY**
SARS-CoV-2 S304 mAb VL (Vκ) (aa)	83	DIQMTQSPSSLSAAVGDRVTITCRAS**QSIGSY** LNWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAIYYC**QQSYVSPT YT**FGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL1 (aa)	84	**QSIGSY**
SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL2 (aa)	85	**AAS**
SARS-CoV-2 S304 mAb CDRL3 (aa)	86	**QQSYVSPTYT**
SARS-CoV-2 S306 mAb VH (aa)	87	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**TYTFTS FG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ITTYSGDT**NYA QKFQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTA VYYC**ASDYFDSSGYYHSFDY**WGQGTLVTVS S
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRH1 (aa)	88	**TYTFTSFG**

【表２－１０】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRH2 (aa)	89	**ITTYSGDT**
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRH3 (aa)	90	**ASDYFDSSGYYHSFDY**
SARS-CoV-2 S306 mAb VL (Vκ) (aa)	91	EIVLTQSPDTLSLSPGERATLSCRAS**QSVSSY**L AWYQQRPGQAPRLLIY**DAS**KRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC**QQRSNWPP GCS**FGQGTKVEIK
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRL1 (aa)	92	**QSVSSY**
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRL2 (aa)	93	**DAS**
SARS-CoV-2 S306 mAb CDRL3 (aa)	94	**QQRSNWPPGCS**
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb VH (aa)	95	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**RFTFSS YG**MHWVRQAPGKGLEWVAV**IWHDGNNK**H YGDSVKGRVTISRDNSKNTLYLQMTSLRAED TAVYYC**ARAVTTFKGSGRARMRGMDV**WG QGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRH1 (aa)	96	**RFTFSSYG**
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRH2 (aa)	97	**IWHDGNNK**
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRH3 (aa)	98	**ARAVTTFKGSGRARMRGMDV**
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb VL (Vκ) (aa)	99	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS**QGINTY**L AWYQQKPGKAPKLLIY**AAS**TLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QHLDTYPF** TFGPGTKVDIK
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRL1 (aa)	100	**QGINTY**

【表２－１１】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRL2 (aa)	101	**AAS**
SARS-CoV-2 S308-v1 mAb CDRL3 (aa)	102	**QHLDTYPFT**
SARS-CoV-2 S308-v2 mAb VH (aa)	103	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS**RFTFSS YG**MHWVRQAPGKGLEWVAV**IWHDGNNK**H YGDSVKGRVTISRDNSKNTLYLQMTSLRAED TAVYYC**ARAVTTFKGSGRARLRGMDV**WG QGTTVTVSS
SARS-CoV-2 S308-v2 mAb CDRH3 (aa)	104	**ARAVTTFKGSGRARLRGMDV**
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb VH (aa)	105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRH1 (aa)	106	**GYPFTSYG**
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRH2 (aa)	107	**ISTYNGNT**
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRH3 (aa)	108	**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb VL (Vκ) (aa) (非生産的)	109	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRAS**QGINNY** VAWYQQKPGKVPKLLIY**GAS**TLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYC**RKYNSAP WT**FGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL1 (aa) (非生産的)	110	**QGINNY**

【表２－１２】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL2 (aa) (非生産的)	111	**GAS**
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb CDRL3 (aa) (非生産的)	112	**RKYNSAPWT**
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb VH (aa)	113	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.2 mAb VH (aa)	114	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNSNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.3 mAb VH (aa)	115	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNANT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.4 mAb VH (aa)	116	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNQNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.5 mAb VH (aa)	117	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYLGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.6 mAb VH (aa)	118	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYTGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.7 mAb VH (aa)	119	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT

【表２－１３】

配列の説明	配列番号	配列
		AVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.8 mAb VH (aa)	120	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CDRH2 (aa)	121	**ISTYQGNT**
SARS-CoV-2 S309-v1.2 mAb CDRH2 (aa)	122	**ISTYNSNT**
SARS-CoV-2 S309-v1.3 mAb CDRH2 (aa)	123	**ISTYNANT**
SARS-CoV-2 S309-v1.4 mAb CDRH2 (aa)	124	**ISTYNQNT**
SARS-CoV-2 S309-v1.5 mAb CDRH2 (aa)	125	**ISTYLGNT**
SARS-CoV-2 S309-v1.6 mAb CDRH2 (aa)	126	**ISTYTGNT**
SARS-CoV-2 S309-v1.7 mAb CDRH3 (aa)	127	**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**
SARS-CoV-2 S309-v1.8 mAb CDRH3 (aa)	128	**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**

【表２－１４】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S309-v2 mAb VH (aa)	129	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.1 mAb VH (aa)	130	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYQGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.2 mAb VH (aa)	131	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNSNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.3 mAb VH (aa)	132	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNANT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.4 mAb VH (aa)	133	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNQNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.5 mAb VH (aa)	134	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYLGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.6 mAb VH (aa)	135	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYTGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.7 mAb VH (aa)	136	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v2.8 mAb VH (aa)	137	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS

【表２－１５】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S309-v3 mAb VH (aa)	138	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.1 mAb VH (aa)	139	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYQGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.2 mAb VH (aa)	140	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYNSNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.3 mAb VH (aa)	141	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYNANT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.4 mAb VH (aa)	142	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYNQNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.5 mAb VH (aa)	143	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYLGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.6 mAb VH (aa)	144	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYTGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.7 mAb VH (aa)	145	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-v3.8 mAb VH (aa)	146	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGY**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAYFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS

【表２－１６】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S309-v9 mAb VL (Vκ) (aa) (非生産的)	147	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRAS**QGINNY** VAWYQQKPGKVPKLLIY**GAS**TLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYC**RKYNSAP GT**FGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v10 mAb VL (VK) (aa) (非生産的)	148	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRAS**QGINNY** VAWYQQKPGKVPKLLIY**GAS**TLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYC**RKYNSAP RT**FGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v11 mAb VL (Vκ) (aa) (非生産的)	149	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRAS**QGINNY** VAWYQQKPGKVPKLLIY**GAS**TLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYC**RKYNSAP FT**FGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v12 mAb VL (Vκ) (aa) (非生産的)	150	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRAS**QGINNY** VAWYQQKPGKVPKLLIY**GAS**TLQSGVPSRFR GSGSGTGFTLTISSLQPEDVASYYC**RKYNSAP YT**FGQGTRVEIK
SARS-CoV-2 S309-v9 mAb CDRL3 (aa) (非生産的)	151	**RKYNSAPGT**
SARS-CoV-2 S309-v10 mAb CDRL3 (aa) (非生産的)	152	**RKYNSAPRT**
SARS-CoV-2 S309-v11 mAb CDRL3 (aa) (非生産的)	153	**RKYNSAPFT**

【表２－１７】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S309-v12 mAb CDRL3 (aa) (非生産的)	154	**RKYNSAPYT**
SARS-CoV-2 S310 mAb VH (aa)	155	QVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCKAS**GGTFNS YS**FNWVRQAPGQGLEWLGG**IIPVLGTS**NYA QKFQGRVAVTADEFTTTAYMELSSLRSEDTA VYYC**ATRTYDSSGYRPYYYGLDV**WGQGTP VTVSS
SARS-CoV-2 S310 mAb CDRH1 (aa)	156	**GGTFNSYS**
SARS-CoV-2 S310 mAb CDRH2 (aa)	157	**IIPVLGTS**
SARS-CoV-2 S310 mAb CDRH3 (aa)	158	**ATRTYDSSGYRPYYYGLDV**
SARS-CoV-2 S310 mAb VL (Vκ) (aa)	159	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT**SSDVGSYN L**VSWYQQRPGKAPELMIY**EVT**KRPSGLSNRF SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC**CSYAG SDTVI**FGGGTKVTVL
SARS-CoV-2 S310 mAb CDRL1 (aa)	160	**SSDVGSYNL**
SARS-CoV-2 S310 mAb CDRL2 (aa)	161	**EVT**
SARS-CoV-2 S310 mAb CDRL3 (aa)	162	**CSYAGSDTVI**
武漢 海鮮市場 肺炎ウイルス 分離株 Wuhan-Hu-1 ゲノム配列	163	1 attaaaggtt tataccttcc caggtaacaa accaaccaac tttcgatctc ttgtagatct 61 gttctctaaa cgaactttaa aatctgtgtg gctgtcactc ggctgcatgc ttagtgcact 121 cacgcagtat aattaataac taattactgt cgttgacagg acacgagtaa ctcgtctatc 181 ttctgcaggc tgcttacggt ttcgtccgtg ttgcagccga tcatcagcac atctaggttt 241 cgtccgggtg tgaccgaaag gtaagatgga gagccttgtc cctggtttca acgagaaaac 301 acacgtccaa ctcagtttgc

【表２－１８】

配列の説明	配列番号	配列
(GenBank: MN908947.3; 2020年, 1月23日)		ctgttttaca ggttcgcgac gtgctcgtac gtggctttgg 361 agactccgtg gaggaggtct tatcagaggc cgtcaacat cttaaagatg gcacttgtgg 421 cttagtagaa gttgaaaaag gcgttttgcc tcaacttgaa cagccctatg tgttcatcaa 481 acgttcggat gctcgaactg cacctcatgg tcatgttatg gttgagctgg tagcagaact 541 cgaaggcatt cagtacggtc gtagtggtga gacacttggt gtccttgtcc ctcatgtggg 601 cgaaatacca gtggcttacc gcaaggttct tcttcgtaag aacggtaata aaggagctgg 661 tggccatagt tacggcgccg atctaaagtc atttgactta ggcgacgagc ttggcactga 721 tccttatgaa gattttcaag aaaactggaa cactaaacat agcagtggtg ttacccgtga 781 actcatgcgt gagcttaacg gaggggcata cactcgctat gtcgataaca acttctgtgg 841 ccctgatggc taccctcttg agtgcattaa agaccttcta gcacgtgctg gtaaagcttc 901 atgcactttg tccgaacaac tggactttat tgacactaag aggggtgtat actgctgccg 961 tgaacatgag catgaaattg cttggtacac ggaacgttct gaaaagagct atgaattgca 1021 gacacctttt gaaattaaat tggcaaagaa atttgacacc ttcaatgggg aatgtccaaa 1081 ttttgtattt cccttaaatt ccataatcaa gactattcaa ccaagggttg aaaagaaaaa 1141 gcttgatggc tttatgggta gaattcgatc tgtctatcca gttgcgtcac caaatgaatg 1201 caaccaaatg tgcctttcaa ctctcatgaa gtgtgatcat tgtggtgaaa cttcatggca 1261 gacgggcgat tttgttaaag ccacttgcga attttgtggc actgagaatt tgactaaaga 1321 aggtgccact acttgtggtt acttacccca aaatgctgtt gttaaaattt attgtccagc 1381 atgtcacaat tcagaagtag gacctgagca tagtcttgcc gaataccata atgaatctgg 1441 cttgaaaacc attcttcgta agggtggtcg cactattgcc tttggaggct gtgtgttctc 1501 ttatgttggt tgccataaca agtgtgccta ttgggttcca cgtgctagcg ctaacatagg 1561 ttgtaaccat acaggtgttg ttggagaagg ttccgaaggt cttaatgaca accttcttga 1621 aatactccaa aaagagaaag tcaacatcaa tattgttggt gactttaaac ttaatgaaga 1681 gatcgccatt attttggcat ctttttctgc ttccacaagt gcttttgtgg aaactgtgaa 1741 aggtttggat tataaagcat tcaaacaaat tgttgaatcc tgtggtaatt ttaaagttac1801 aaaaggaaaa gctaaaaaag gtgcctggaa tattggtgaa cagaaatcaa tactgagtcc 1861 tctttatgca tttgcatcag aggctgctcg tgttgtacga tcaattttct cccgcactct 1921 tgaaactgct caaaattctg tgcgtgtttt acagaaggcc gctataacaa tactagatgg 1981 aatttcacag tattcactga gactcattga tgctatgatg ttcacatctg atttggctac 2041 taacaatcta gttgtaatgg cctacattac aggtggtgtt gttcagttga cttcgcagtg 2101 gctaactaac atctttggca ctgtttatga aaaactcaaa cccgtccttg attggcttga 2161

【表２－１９】

配列の説明	配列番号	配列
		agagaagttt aaggaaggtg tagagtttct tagagacggt tgggaaattg ttaaatttat 2221 ctcaacctgt gcttgtgaaa ttgtcggtgg acaaattgtc acctgtgcaa aggaaattaa 2281 ggagagtgtt cagacattct ttaagcttgt aaataaattt ttggctttgt gtgctgactc 2341 tatcattatt ggtggagcta aacttaaagc cttgaattta ggtgaaacat ttgtcacgca 2401 ctcaaaggga ttgtacagaa agtgtgttaa atccagagaa gaaactggcc tactcatgcc 2461 tctaaaagcc ccaaaagaaa ttatcttctt agagggagaa acacttccca cagaagtgtt 2521 aacagaggaa gttgtcttga aaactggtga tttacaacca ttagaacaac ctactagtga 2581 agctgttgaa gctccattgg ttggtacacc agtttgtatt aacgggctta tgttgctcga 2641 aatcaaagac acagaaaagt actgtgccct tgcacctaat atgatggtaa caaacaatac 2701 cttcacactc aaaggcggtg caccaacaaa ggttactttt ggtgatgaca ctgtgataga 2761 agtgcaaggt tacaagagtg tgaatatcac ttttgaactt gatgaaagga ttgataaagt 2821 acttaatgag aagtgctctg cctatacagt tgaactcggt acagaagtaa atgagttcgc 2881 ctgtgttgtg gcagatgctg tcataaaaac tttgcaacca gtatctgaat tacttacacc 2941 actgggcatt gatttagatg agtggagtat ggctacatac tacttatttg atgagtctgg 3001 tgagtttaaa ttggcttcac atatgtattg ttctttctac cctccagatg aggatgaaga 3061 agaaggtgat tgtgaagaag aagagtttga gccatcaact caatatgagt atggtactga 3121 agatgattac caaggtaaac ctttggaatt tggtgccact tctgctgctc ttcaacctga 3181 agaagagcaa gaagaagatt ggttagatga tgatagtcaa caaactgttg gtcaacaaga 3241 cggcagtgag gacaatcaga caactactat tcaaacaatt gttgaggttc aacctcaatt 3301 agagatggaa cttacaccag ttgttcagac tattgaagtg aatagtttta gtggttattt 3361 aaaacttact gacaatgtat acattaaaaa tgcagacatt gtggaagaag ctaaaaaggt 3421 aaaaccaaca gtggttgtta atgcagccaa tgtttacctt aaacatggag gaggtgttgc 3481 aggagcctta aataaggcta ctaacaatgc catgcaagtt gaatctgatg attacatagc 3541 tactaatgga ccacttaaag tgggtggtag ttgtgtttta agcggacaca atcttgctaa 3601 acactgtctt catgttgtcg gcccaaatgt taacaaaggt gaagacattc aacttcttaa 3661 gagtgcttat gaaaatttta atcagcacga agttctactt gcaccattat tatcagctgg 3721 tatttttggt gctgacccta tacattcttt aagagtttgt gtagatactg ttcgcacaaa 3781 tgtctactta gctgtctttg ataaaaatct ctatgacaaa cttgtttcaa gctttttgga 3841 aatgaagagt gaaaagcaag ttgaacaaaa gatcgctgag attcctaaag aggaagttaa 3901 gccatttata actgaaagta aaccttcagt tgaacagaga aaacaagatg ataagaaaat 3961 caaagcttgt gttgaagaag ttacaacaac tctggaagaa

【表２－２０】

配列の説明	配列番号	配列
		actaagttcc tcacagaaaa 4021 cttgttactt tatattgaca ttaatggcaa tcttcatcca gattctgcca ctcttgttag 4081 tgacattgac atcactttct taaagaaaga tgctccatat atagtgggtg atgttgttca 4141 agagggtgtt ttaactgctg tggttatacc tactaaaaag gctggtggca ctactgaaat 4201 gctagcgaaa gctttgagaa aagtgccaac agacaattat ataaccactt acccgggtca 4261 gggtttaaat ggttacactg tagaggaggc aaagacagtg cttaaaaagt gtaaaagtgc 4321 cttttacatt ctaccatcta ttatctctaa tgagaagcaa gaaattcttg gaactgtttc 4381 ttggaatttg cgagaaatgc ttgcacatgc agaagaaaca cgcaaattaa tgcctgtctg 4441 tgtggaaact aaagccatag tttcaactat acagcgtaaa tataagggta ttaaaataca 4501 agagggtgtg gttgattatg gtgctagatt ttacttttac accagtaaaa caactgtagc 4561 gtcacttatc aacacactta acgatctaaa tgaaactctt gttacaatgc cacttggcta 4621 tgtaacacat ggcttaaatt tggaagaagc tgctcggtat atgagatctc tcaaagtgcc 4681 agctacagtt tctgtttctt cacctgatgc tgttacagcg tataatggtt atcttacttc 4741 ttcttctaaa acacctgaag aacattttat tgaaaccatc tcacttgctg gttcctataa 4801 agattggtcc tattctggac aatctacaca actaggtata gaatttctta agagaggtga 4861 taaaagtgta tattacacta gtaatcctac cacattccac ctagatggtg aagttatcac 4921 ctttgacaat cttaagacac ttctttcttt gagagaagtg aggactatta aggtgtttac 4981 aacagtagac aacattaacc tccacacgca agttgtggac atgtcaatga catatggaca 5041 acagtttggt ccaacttatt tggatggagc tgatgttact aaaataaaac ctcataattc 5101 acatgaaggt aaaacatttt atgttttacc taatgatgac actctacgtg ttgaggcttt 5161 tgagtactac cacacaactg atcctagttt tctgggtagg tacatgtcag cattaaatca 5221 cactaaaaag tggaaatacc cacaagttaa tggtttaact tctattaaat gggcagataa 5281 caactgttat cttgccactg cattgttaac actccaacaa atagagttga agtttaatcc 5341 acctgctcta caagatgctt attacagagc aagggctggt gaagctgcta acttttgtgc 5401 acttatctta gcctactgta ataagacagt aggtgagtta ggtgatgtta gagaaacaat 5461 gagttacttg tttcaacatg ccaatttaga ttcttgcaaa agagtcttga acgtggtgtg 5521 taaaacttgt ggacaacagc agacaaccct taagggtgta gaagctgtta tgtacatggg 5581 cacactttct tatgaacaat ttaagaaagg tgttcagata ccttgtacgt gtggtaaaca 5641 agctacaaaa tatctagtac aacaggagtc acctttttgtt atgatgtcag caccacctgc 5701 tcagtatgaa cttaagcatg gtacatttac ttgtgctagt gagtacactg gtaattacca 5761 gtgtggtcac tataaacata taacttctaa

【表２－２１】

配列の説明	配列番号	配列
		agaaactttg tattgcatag acggtgcttt 5821 acttacaaag tcctcagaat acaaaggtcc tattacggat gttttctaca aagaaaacag 5881 ttacacaaca accataaaac cagttactta taaattggat ggtgttgttt gtacagaaat 5941 tgaccctaag ttggacaatt attataagaa agacaattct tatttcacag agcaaccaat 6001 tgatcttgta ccaaaccaac catatccaaa cgcaagcttc gataatttta agtttgtatg 6061 tgataatatc aaatttgctg atgatttaaa ccagttaact ggttataaga aacctgcttc 6121 aagagagctt aaagttacat ttttccctga cttaaatggt gatgtggtgg ctattgatta 6181 taaacactac acaccctctt ttaagaaagg agctaaattg ttacataaac ctattgtttg 6241 gcatgttaac aatgcaacta ataaagccac gtataaacca aatacctggt gtatacgttg 6301 tctttggagc acaaaaccag ttgaaacatc aaattcgttt gatgtactga agtcagagga 6361 cgcgcaggga atggataatc ttgcctgcga agatctaaaa ccagtctctg aagaagtagt 6421 ggaaaatcct accatacaga aagacgttct tgagtgtaat gtgaaaacta ccgaagttgt 6481 aggagacatt atacttaaac cagcaaataa tagtttaaaa attacagaag aggttggcca 6541 cacagatcta atggctgctt atgtagacaa ttctagtctt actattaaga aacctaatga 6601 attatctaga gtattaggtt tgaaaaccct tgctactcat ggtttagctg ctgttaatag 6661 tgtcccttgg gatactatag ctaattatgc taagcctttt cttaacaaag ttgttagtac 6721 aactactaac atagttacac ggtgtttaaa ccgtgtttgt actaattata tgccttattt 6781 ctttacttta ttgctacaat tgtgtacttt tactagaagt acaaattcta gaattaaagc 6841 atctatgccg actactatag caaagaatac tgttaagagt gtcggtaaat tttgtctaga 6901 ggcttcattt aattatttga agtcacctaa tttttctaaa ctgataaata ttataatttg 6961 gtttttacta ttaagtgttt gcctaggttc tttaatctac tcaaccgctg ctttaggtgt 7021 tttaatgtct aatttaggca tgccttctta ctgtactggt tacagagaag gctatttgaa 7081 ctctactaat gtcactattg caacctactg tactggttct ataccttgta gtgtttgtct 7141 tagtggttta gattctttag acacctatcc ttctttagaa actatacaaa ttaccatttc 7201 atcttttaaa tgggatttaa ctgcttttgg cttagttgca gagtggtttt tggcatatat 7261 tcttttcact aggtttttct atgtacttgg attggctgca atcatgcaat tgtttttcag 7321 ctattttgca gtacatttta ttagtaattc ttggcttatg tggttaataa ttaatcttgt 7381 acaaatggcc ccgatttcag ctatggttag aatgtacatc ttctttgcat cattttatta 7441 tgtatggaaa agttatgtgc atgttgtaga cggttgtaat tcatcaactt gtatgatgtg 7501 ttacaaacgt aatagagcaa caagagtcga atgtacaact attgttaatg gtgttagaag 7561 gtccttttat gtctatgcta atggaggtaa aggcttttgc aaactacaca attggaattg 7621 tgttaattgt gatacattct gtgctggtag tacatttatt agtgatgaag

【表２－２２】

配列の説明	配列番号	配列
		ttgcgagaga 7681 cttgtcacta cagtttaaaa gaccaataaa tcctactgac cagtcttctt acatcgttga 7741 tagtgttaca gtgaagaatg gttccatcca tctttacttt gataaagctg gtcaaaagac 7801 ttatgaaaga cattctctct ctcattttgt taacttagac aacctgagag ctaataacac 7861 taaaggttca ttgcctatta atgttatagt ttttgatggt aaatcaaaat gtgaagaatc 7921 atctgcaaaa tcagcgtctg tttactacag tcagcttatg tgtcaaccta tactgttact 7981 agatcaggca ttagtgtctg atgttggtga tagtgcggaa gttgcagtta aaatgtttga 8041 tgcttacgtt aatacgtttt catcaacttt taacgtacca atggaaaaac tcaaaacact 8101 agttgcaact gcagaagctg aacttgcaaa gaatgtgtcc ttagacaatg tcttatctac 8161 ttttatttca gcagctcggc aagggtttgt tgattcagat gtagaaacta aagatgttgt 8221 tgaatgtctt aaattgtcac atcaatctga catagaagtt actggcgata gttgtaataa 8281 ctatatgctc acctataaca aagttgaaaa catgacaccc cgtgaccttg gtgcttgtat 8341 tgactgtagt gcgcgtcata ttaatgcgca ggtagcaaaa agtcacaaca ttgctttgat 8401 atggaacgtt aaagatttca tgtcattgtc tgaacaacta cgaaaacaaa tacgtagtgc 8461 tgctaaaaag aataacttac cttttaagtt gacatgtgca actactagac aagttgttaa 8521 tgttgtaaca acaaagatag cacttaaggg tggtaaaatt gttaataatt ggttgaagca 8581 gttaattaaa gttacacttg tgttcctttt tgttgctgct attttctatt taataacacc 8641 tgttcatgtc atgtctaaac atactgactt ttcaagtgaa atcataggat acaaggctat 8701 tgatggtggt gtcactcgtg acatagcatc tacagatact tgttttgcta acaaacatgc 8761 tgattttgac acatggttta gccagcgtgg tggtagttat actaatgaca aagcttgccc 8821 attgattgct gcagtcataa caagagaagt gggttttgtc gtgcctggtt tgcctggcac 8881 gatattacgc acaactaatg gtgacttttt gcatttctta cctagagttt ttagtgcagt 8941 tggtaacatc tgttacacac catcaaaact tatagagtac actgactttg caacatcagc 9001 ttgtgttttg gctgctgaat gtacaatttt taaagatgct tctggtaagc cagtaccata 9061 ttgttatgat accaatgtac tagaaggttc tgttgcttat gaaagtttac gccctgacac 9121 acgttatgtg ctcatggatg gctctattat tcaatttcct aacacctacc ttgaaggttc 9181 tgttagagtg gtaacaactt ttgattctga gtactgtagg cacggcactt gtgaaagatc 9241 agaagctggt gtttgtgtat ctactagtgg tagatgggta cttaacaatg attattacag 9301 atctttacca ggagttttct gtggtgtaga tgctgtaaat ttacttacta atatgtttac 9361 accactaatt caacctattg gtgctttgga catatcagca tctatagtag ctggtggtat 9421 tgtagctatc gtagtaacat gccttgccta ctattttatg aggtttagaa gagcttttgg 9481 tgaatacagt catgtagttg cctttaatac tttactattc

【表２－２３】

配列の説明	配列番号	配列
		cttatgtcat tcactgtact 9541 ctgtttaaca ccagtttact cattcttacc tggtgtttat tctgttattt acttgtactt 9601 gacattttat cttactaatg atgtttcttt tttagcacat attcagtgga tggttatgtt 9661 cacaccttta gtacctttct ggataacaat tgcttatatc atttgtattt ccacaaagca 9721 tttctattgg ttctttagta attacctaaa gagacgtgta gtctttaatg gtgtttcctt 9781 tagtactttt gaagaagctg cgctgtgcac ctttttgtta aataaagaaa tgtatctaaa 9841 gttgcgtagt gatgtgctat tacctcttac gcaatataat agatacttag ctctttataa 9901 taagtacaag tattttagtg gagcaatgga tacaactagc tacagagaag ctgcttgttg 9961 tcatctcgca aaggctctca atgacttcag taactcaggt tctgatgttc tttaccaacc 10021 accacaaacc tctatcacct cagctgtttt gcagagtggt tttagaaaaa tggcattccc 10081 atctggtaaa gttgagggtt gtatggtaca agtaacttgt ggtacaacta cacttaacgg 10141 tctttggctt gatgacgtag tttactgtcc aagacatgtg atctgcacct ctgaagacat 10201 gcttaaccct aattatgaag atttactcat tcgtaagtct aatcataatt tcttggtaca 10261 ggctggtaat gttcaactca gggttattgg acattctatg caaaattgtg tacttaagct 10321 taaggttgat acagccaatc ctaagacacc taagtataag tttgttcgca ttcaaccagg 10381 acagactttt tcagtgttag cttgttacaa tggttcacca tctggtgttt accaatgtgc 10441 tatgaggccc aatttcacta ttaagggttc attccttaat ggttcatgtg gtagtgttgg 10501 ttttaacata gattatgact gtgtctcttt ttgttacatg caccatatgg aattaccaac 10561 tggagttcat gctggcacag acttagaagg taacttttat ggacctttg ttgacaggca 10621 aacagcacaa gcagctggta cggacacaac tattacagtt aatgttttag cttggttgta 10681 cgctgctgtt ataaatggag acaggtggtt tctcaatcga tttaccacaa ctcttaatga 10741 ctttaacctt gtggctatga agtacaatta tgaacctcta acacaagacc atgttgacat 10801 actaggacct ctttctgctc aaactggaat tgccgtttta gatatgtgtg cttcattaaa 10861 agaattactg caaaatggta tgaatggacg taccatattg ggtagtgctt tattagaaga 10921 tgaatttaca ccttttgatg ttgttagaca atgctcaggt gttactttcc aaagtgcagt 10981 gaaaagaaca atcaagggta cacaccactg gttgttactc acaattttga cttcactttt 11041 agttttagtc cagagtactc aatggtcttt gttctttttt ttgtatgaaa atgccttttt 11101 acctttttgct atgggtatta ttgctatgtc tgcttttgca atgatgtttg tcaaacataa 11161 gcatgcattt ctctgtttgt ttttgttacc ttctcttgcc actgtagctt attttaatat 11221 ggtctatatg cctgctagtt gggtgatgcg tattatgaca tggttggata tggttgatac 11281 tagtttgtct ggttttaagc taaaagactg tgttatgtat gcatcagctg tagtgttact 11341 aatccttatg acagcaagaa ctgtgtatga tgatggtgct aggagagtgt

【表２－２４】

配列の説明	配列番号	配列
		ggacacttat 11401 gaatgtcttg acactcgttt ataaagttta ttatggtaat gctttagatc aagccatttc 11461 catgtgggct cttataatct ctgttacttc taactactca ggtgtagtta caactgtcat 11521 gtttttggcc agaggtattg tttttatgtg tgttgagtat tgccctattt tcttcataac 11581 tggtaataca cttcagtgta taatgctagt ttattgtttc ttaggctatt tttgtacttg 11641 ttactttggc ctcttttgtt tactcaaccg ctactttaga ctgactcttg gtgtttatga 11701 ttacttagtt tctacacagg agtttagata tatgaattca cagggactac tcccacccaa 11761 gaatagcata gatgccttca aactcaacat taaattgttg ggtgttggtg gcaaaccttg 11821 tatcaaagta gccactgtac agtctaaaat gtcagatgta aagtgcacat cagtagtctt 11881 actctcagtt ttgcaacaac tcagagtaga atcatcatct aaattgtggg ctcaatgtgt 11941 ccagttacac aatgacattc tcttagctaa agatactact gaagcctttg aaaaaatggt 12001 ttcactactt tctgttttgc tttccatgca gggtgctgta gacataaaca agctttgtga 12061 agaaatgctg gacaacaggg caaccttaca agctatagcc tcagagttta gttcccttcc 12121 atcatatgca gcttttgcta ctgctcaaga agcttatgag caggctgttg ctaatggtga 12181 ttctgaagtt gttcttaaaa agttgaagaa gtctttgaat gtggctaaat ctgaatttga 12241 ccgtgatgca gccatgcaac gtaagttgga aaagatggct gatcaagcta tgacccaaat 12301 gtataaacag gctagatctg aggacaagag ggcaaaagtt actagtgcta tgcagacaat 12361 gcttttcact atgcttagaa agttggataa tgatgcactc aacaacatta tcaacaatgc 12421 aagagatggt tgtgttccct tgaacataat acctcttaca acagcagcca aactaatggt 12481 tgtcatacca gactataaca catataaaaa tacgtgtgat ggtacaacat ttacttatgc 12541 atcagcattg tgggaaatcc aacaggttgt agatgcagat agtaaaattg ttcaacttag 12601 tgaaattagt atggacaatt cacctaattt agcatggcct cttattgtaa cagctttaag 12661 ggccaattct gctgtcaaat tacagaataa tgagcttagt cctgttgcac tacgacagat 12721 gtcttgtgct gccggtacta cacaaactgc ttgcactgat gacaatgcgt tagcttacta 12781 caacacaaca aagggaggta ggtttgtact tgcactgtta tccgatttac aggatttgaa 12841 atgggctaga ttccctaaga gtgatggaac tggtactatc tatacagaac tggaaccacc 12901 ttgtaggttt gttacagaca cacctaaagg tcctaaagtg aagtatttat actttattaa 12961 aggattaaac aacctaaata gaggtatggt acttggtagt ttagctgcca cagtacgtct 13021 acaagctggt aatgcaacag aagtgcctgc caattcaact gtattatctt tctgtgcttt 13081 tgctgtagat gctgctaaag cttacaaaga ttatctagct agtgggggac aaccaatcac 13141 taattgtgtt aagatgttgt gtacacacac tggtactggt

【表２－２５】

配列の説明	配列番号	配列
		caggcaataa cagttacacc 13201 ggaagccaat atggatcaag aatcctttgg tggtgcatcg tgttgtctgt actgccgttg 13261 ccacatagat catccaaatc ctaaaggatt ttgtgactta aaaggtaagt atgtacaaat 13321 acctacaact tgtgctaatg accctgtggg ttttacactt aaaaacacag tctgtaccgt 13381 ctgcggtatg tggaaaggtt atggctgtag ttgtgatcaa ctccgcgaac ccatgcttca 13441 gtcagctgat gcacaatcgt ttttaaacgg gtttgcggtg taagtgcagc ccgtcttaca 13501 ccgtgcggca caggcactag tactgatgtc gtatacaggg cttttgacat ctacaatgat 13561 aaagtagctg gttttgctaa attcctaaaa actaattgtt gtcgcttcca agaaaaggac 13621 gaagatgaca atttaattga ttcttacttt gtagttaaga gacacacttt ctctaactac 13681 caacatgaag aaacaattta taatttactt aaggattgtc cagctgttgc taaacatgac 13741 ttctttaagt ttagaataga cggtgacatg gtaccacata tatcacgtca acgtcttact 13801 aaatacacaa tggcagacct cgtctatgct ttaaggcatt ttgatgaagg taattgtgac 13861 acattaaaag aaatacttgt cacatacaat tgttgtgatg atgattattt caataaaaag 13921 gactggtatg attttgtaga aaacccagat atattacgcg tatacgccaa cttaggtgaa 13981 cgtgtacgcc aagctttgtt aaaaacagta caattctgtg atgccatgcg aaatgctggt 14041 attgttggtg tactgacatt agataatcaa gatctcaatg gtaactggta tgatttcggt 14101 gatttcatac aaaccacgcc aggtagtgga gttcctgttg tagattctta ttattcattg 14161 ttaatgccta tattaacctt gaccagggct ttaactgcag agtcacatgt tgacactgac 14221 ttaacaaagc cttacattaa gtgggatttg ttaaaatatg acttcacgga agagaggtta 14281 aaactctttg accgttattt taaatattgg gatcagacat accacccaaa ttgtgttaac 14341 tgtttggatg acagatgcat tctgcattgt gcaaacttta atgttttatt ctctacagtg 14401 ttcccaccta caagttttgg accactagtg agaaaaatat ttgttgatgg tgttccattt 14461 gtagtttcaa ctggatacca cttcagagag ctaggtgttg tacataatca ggatgtaaac 14521 ttacatagct ctagacttag ttttaaggaa ttacttgtgt atgctgctga ccctgctatg 14581 cacgctgctt ctggtaatct attactagat aaacgcacta cgtgcttttc agtagctgca 14641 cttactaaca atgttgcttt tcaaactgtc aaacccggta attttaacaa agacttctat 14701 gactttgctg tgtctaaggg tttctttaag gaaggaagtt ctgttgaatt aaaacacttc 14761 ttctttgctc aggatggtaa tgctgctatc agcgattatg actactatcg ttataatcta 14821 ccaacaatgt gtgatatcag acaactacta tttgtagttg aagttgttga taagtacttt 14881 gattgttacg atggtggctg tattaatgct aaccaagtca tcgtcaacaa cctagacaaa 14941 tcagctggtt ttccatttaa taaatggggt

【表２－２６】

配列の説明	配列番号	配列
		aaggctagac tttattatga ttcaatgagt 15001 tatgaggatc aagatgcact tttcgcatat acaaaacgta atgtcatccc tactataact 15061 caaatgaatc ttaagtatgc cattagtgca aagaatagag ctcgcaccgt agctggtgtc 15121 tctatctgta gtactatgac caatagacag tttcatcaaa aattattgaa atcaatagcc 15181 gccactagag gagctactgt agtaattgga acaagcaaat tctatggtgg ttggcacaac 15241 atgttaaaaa ctgtttatag tgatgtagaa aaccctcacc ttatgggttg ggattatcct 15301 aaatgtgata gagccatgcc taacatgctt agaattatgg cctcacttgt tcttgctcgc 15361 aaacatacaa cgtgttgtag cttgtcacac cgtttctata gattagctaa tgagtgtgct 15421 caagtattga gtgaaatggt catgtgtggc ggttcactat atgttaaacc aggtggaacc 15481 tcatcaggag atgccacaac tgcttatgct aatagtgttt ttaacatttg tcaagctgtc 15541 acggccaatg ttaatgcact tttatctact gatggtaaca aaattgccga taagtatgtc 15601 cgcaatttac aacacagact ttatgagtgt ctctatagaa atagagatgt tgacacagac 15661 tttgtgaatg agttttacgc atatttgcgt aaacatttct caatgatgat actctctgac 15721 gatgctgttg tgtgtttcaa tagcacttat gcatctcaag gtctagtggc tagcataaag 15781 aactttaagt cagttcttta ttatcaaaac aatgttttta tgtctgaagc aaaatgttgg 15841 actgagactg accttactaa aggacctcat gaattttgct ctcaacatac aatgctagtt 15901 aaacagggtg atgattatgt gtaccttcct tacccagatc catcaagaat cctaggggcc 15961 ggctgttttg tagatgatat cgtaaaaaca gatggtacac ttatgattga acggttcgtg 16021 tctttagcta tagatgctta cccacttact aaacatccta atcaggagta tgctgatgtc 16081 tttcatttgt acttacaata cataagaaag ctacatgatg agttaacagg acacatgtta 16141 gacatgtatt ctgttatgct tactaatgat aacacttcaa ggtattggga acctgagttt 16201 tatgaggcta tgtacacacc gcatacagtc ttacaggctg ttggggcttg tgttctttgc 16261 aattcacaga cttcattaag atgtggtgct tgcatacgta gaccattctt atgttgtaaa 16321 tgctgttacg accatgtcat atcaacatca cataaattag tcttgtctgt taatccgtat 16381 gtttgcaatg ctccaggttg tgatgtcaca gatgtgactc aactttactt aggaggtatg 16441 agctattatt gtaaatcaca taaaccaccc attagttttc cattgtgtgc taatggacaa 16501 gtttttggtt tatataaaaa tacatgtgtt ggtagcgata atgttactga ctttaatgca 16561 attgcaacat gtgactggac aaatgctggt gattacattt tagctaacac ctgtactgaa 16621 agactcaagc tttttgcagc agaaacgctc aaagctactg aggagacatt taaactgtct 16681 tatggtattg ctactgtacg tgaagtgctg tctgacagag aattacatct ttcatgggaa 16741 gttggtaaac ctagaccacc acttaaccga aattatgtct ttactggtta tcgtgtaact 16801 aaaaacagta

【表２－２７】

配列の説明	配列番号	配列
		aagtacaaat aggagagtac acctttgaaa aaggtgacta tggtgatgct 16861 gttgtttacc gaggtacaac aacttacaaa ttaaatgttg gtgattattt tgtgctgaca 16921 tcacatacag taatgccatt aagtgcacct acactagtgc cacaagagca ctatgttaga 16981 attactggct tatacccaac actcaatatc tcagatgagt tttctagcaa tgttgcaaat 17041 tatcaaaagg ttggtatgca aaagtattct acactccagg gaccacctgg tactggtaag 17101 agtcattttg ctattggcct agctctctac tacccttctg ctcgcatagt gtatacagct 17161 tgctctcatg ccgctgttga tgcactatgt gagaaggcat taaaatattt gcctatagat 17221 aaatgtagta gaattatacc tgcacgtgct cgtgtagagt gttttgataa attcaaagtg 17281 aattcaacat tagaacagta tgtcttttgt actgtaaatg cattgcctga gacgacagca 17341 gatatagttg tctttgatga aatttcaatg gccacaaatt atgatttgag tgttgtcaat 17401 gccagattac gtgctaagca ctatgtgtac attggcgacc ctgctcaatt acctgcacca 17461 cgcacattgc taactaaggg cacactagaa ccagaatatt tcaattcagt gtgtagactt 17521 atgaaaacta taggtccaga catgttcctc ggaacttgtc ggcgttgtcc tgctgaaatt 17581 gttgacactg tgagtgcttt ggtttatgat aataagctta aagcacataa agacaaatca 17641 gctcaatgct ttaaaatgtt ttataagggt gttatcacgc atgatgtttc atctgcaatt 17701 aacaggccac aaataggcgt ggtaagagaa ttccttacac gtaaccctgc ttggagaaaa 17761 gctgtcttta tttcacctta taattcacag aatgctgtag cctcaaagat tttgggacta 17821 ccaactcaaa ctgttgattc atcacagggc tcagaatatg actatgtcat attcactcaa 17881 accactgaaa cagctcactc ttgtaatgta aacagattta atgttgctat taccagagca 17941 aaagtaggca tactttgcat aatgtctgat agagaccttt atgacaagtt gcaatttaca 18001 agtcttgaaa ttccacgtag gaatgtggca actttacaag ctgaaaatgt aacaggactc 18061 tttaaagatt gtagtaaggt aatcactggg ttacatccta cacaggcacc tacacacctc 18121 agtgttgaca ctaaattcaa aactgaaggt ttatgtgttg acatacctgg catacctaag 18181 gacatgacct atagaagact catctctatg atgggtttta aaatgaatta tcaagttaat 18241 ggttacccta acatgtttat cacccgcgaa gaagctataa gacatgtacg tgcatggatt 18301 ggcttcgatg tcgaggggtg tcatgctact agagaagctg ttggtaccaa tttaccttta 18361 cagctaggtt tttctacagg tgttaaccta gttgctgtac ctacaggtta tgttgataca 18421 cctaataata cagatttttc cagagttagt gctaaaccac cgcctggaga tcaatttaaa 18481 cacctcatac cacttatgta caaaggactt ccttggaatg tagtgcgtat aaagattgta

【表２－２８】

配列の説明	配列番号	配列
		18541 caaatgttaa gtgacacact taaaaatctc tctgacagag tcgtatttgt cttatgggca 18601 catggctttg agttgacatc tatgaagtat tttgtgaaaa taggacctga gcgcacctgt 18661 tgtctatgtg atagacgtgc cacatgcttt tccactgctt cagacactta tgcctgttgg 18721 catcattcta ttggatttga ttacgtctat aatccgttta tgattgatgt tcaacaatgg 18781 ggttttacag gtaacctaca aagcaaccat gatctgtatt gtcaagtcca tggtaatgca 18841 catgtagcta gttgtgatgc aatcatgact aggtgtctag ctgtccacga gtgctttgtt 18901 aagcgtgttg actggactat tgaatatcct ataattggtg atgaactgaa gattaatgcg 18961 gcttgtagaa aggttcaaca catggttgtt aaagctgcat tattagcaga caaattccca 19021 gttcttcacg acattggtaa ccctaaagct attaagtgtg tacctcaagc tgatgtagaa 19081 tggaagttct atgatgcaca gccttgtagt gacaaagctt ataaaataga agaattattc 19141 tattcttatg ccacacattc tgacaaattc acagatggtg tatgcctatt ttggaattgc 19201 aatgtcgata gatatcctgc taattccatt gtttgtagat ttgacactag agtgctatct 19261 aaccttaact tgcctggttg tgatggtggc agtttgtatg taaataaaca tgcattccac 19321 acaccagctt ttgataaaag tgcttttgtt aatttaaaac aattaccatt tttctattac 19381 tctgacagtc catgtgagtc tcatggaaaa caagtagtgt cagatataga ttatgtacca 19441 ctaaagtctg ctacgtgtat aacacgttgc aatttaggtg gtgctgtctg tagacatcat 19501 gctaatgagt acagattgta tctcgatgct tataacatga tgatctcagc tggctttagc 19561 ttgtgggttt acaaacaatt tgatacttat aacctctgga acacttttac aagacttcag 19621 agtttagaaa atgtggcttt taatgttgta aataagggac actttgatgg acaacagggt 19681 gaagtaccag tttctatcat taataacact gtttacacaa aagttgatgg tgttgatgta 19741 gaattgtttg aaaataaaac aacattacct gttaatgtag catttgagct ttgggctaag 19801 cgcaacatta aaccagtacc agaggtgaaa atactcaata atttgggtgt ggacattgct 19861 gctaatactg tgatctggga ctacaaaaga gatgctccag cacatatatc tactattggt 19921 gtttgttcta tgactgacat agccaagaaa ccaactgaaa cgatttgtgc accactcact 19981 gtctttttg atggtagagt tgatggtcaa gtagacttat ttagaaatgc ccgtaatggt 20041 gttcttatta cagaaggtag tgttaaaggt ttacaaccat ctgtaggtcc caaacaagct 20101 agtcttaatg gagtcacatt aattggagaa gccgtaaaaa cacagttcaa ttattataag 20161 aaagttgatg gtgttgtcca acaattacct gaaacttact ttactcagag tagaaattta 20221 caagaattta aacccaggag tcaaatggaa attgatttct tagaattagc tatggatgaa 20281 ttcattgaac ggtataaatt agaaggctat gccttcgaac atatcgttta tggagatttt 20341 agtcatagtc

【表２－２９】

配列の説明	配列番号	配列
		agttaggtgg tttacatcta ctgattggac tagctaaacg ttttaaggaa 20401 tcacctttg aattagaaga ttttattcct atggacagta cagttaaaaa ctatttcata 20461 acagatgcgc aaacaggttc atctaagtgt gtgtgttctg ttattgattt attacttgat 20521 gattttgttg aaataataaa atcccaagat ttatctgtag tttctaaggt tgtcaaagtg 20581 actattgact atacagaaat ttcatttatg ctttggtgta aagatggcca tgtagaaaca 20641 ttttacccaa aattacaatc tagtcaagcg tggcaaccgg gtgttgctat gcctaatctt 20701 tacaaaatgc aaagaatgct attagaaaag tgtgaccttc aaaattatgg tgatagtgca 20761 acattaccta aaggcataat gatgaatgtc gcaaaatata ctcaactgtg tcaatattta 20821 aacacattaa cattagctgt accctataat atgagagtta tacattttgg tgctggttct 20881 gataaaggag ttgcaccagg tacagctgtt ttaagacagt ggttgcctac gggtacgctg 20941 cttgtcgatt cagatcttaa tgactttgtc tctgatgcag attcaacttt gattggtgat 21001 tgtgcaactg tacatacagc taataaatgg gatctcatta ttagtgatat gtacgaccct 21061 aagactaaaa atgttacaaa agaaaatgac tctaaagagg gttttttcac ttacatttgt 21121 gggtttatac aacaaaagct agctcttgga ggttccgtgg ctataaagat aacagaacat 21181 tcttggaatg ctgatcttta taagctcatg ggacacttcg catggtggac agcctttgtt 21241 actaatgtga atgcgtcatc atctgaagca tttttaattg gatgtaatta tcttggcaaa 21301 ccacgcgaac aaatagatgg ttatgtcatg catgcaaatt acatattttg gaggaataca 21361 aatccaattc agttgtcttc ctattcttta tttgacatga gtaaatttcc ccttaaatta 21421 aggggtactg ctgttatgtc tttaaaagaa ggtcaaatca atgatatgat tttatctctt 21481 cttagtaaag gtagacttat aattagagaa aacaacagag ttgttatttc tagtgatgtt 21541 cttgttaaca actaaacgaa caatgtttgt ttttcttgtt ttattgccac tagtctctag 21601 tcagtgtgtt aatcttacaa ccagaactca attacccccc gcatacacta attctttcac 21661 acgtggtgtt tattaccctg acaaagtttt cagatcctca gttttacatt caactcagga 21721 cttgttctta cctttctttt ccaatgttac ttggttccat gctatacatg tctctgggac 21781 caatggtact aagaggtttg ataaccctgt cctaccattt aatgatggtg tttattttgc 21841 ttccactgag aagtctaaca taataagagg ctggattttt ggtactactt tagattcgaa 21901 gacccagtcc ctacttattg ttaataacgc tactaatgtt gttattaaag tctgtgaatt 21961 tcaattttgt aatgatccat ttttgggtgt ttattaccac aaaaacaaca aaagttggat 22021 ggaaagtgag ttcagagttt attctagtgc gaataattgc acttttgaat atgtctctca 22081 gccttttctt atggaccttg aaggaaaaca gggtaatttc aaaaatctta gggaatttgt 22141 gtttaagaat attgatggtt attttaaaat

【表２－３０】

配列の説明	配列番号	配列
		atattctaag cacacgccta ttaatttagt 22201 gcgtgatctc cctcagggtt tttcggcttt agaaccattg gtagatttgc caataggtat 22261 taacatcact aggtttcaaa ctttacttgc tttacataga agttatttga ctcctggtga 22321 ttcttcttca ggttggacag ctggtgctgc agcttattat gtgggttatc ttcaacctag 22381 gacttttcta ttaaaatata atgaaaatgg aaccattaca gatgctgtag actgtgcact 22441 tgaccctctc tcagaaacaa agtgtacgtt gaaatccttc actgtagaaa aaggaatcta 22501 tcaaacttct aactttagag tccaaccaac agaatctatt gttagatttc ctaatattac 22561 aaacttgtgc ccttttggtg aagtttttaa cgccaccaga tttgcatctg tttatgcttg 22621 gaacaggaag agaatcagca actgtgttgc tgattattct gtcctatata attccgcatc 22681 attttccact tttaagtgtt atggagtgtc tcctactaaa ttaaatgatc tctgctttac 22741 taatgtctat gcagattcat ttgtaattag aggtgatgaa gtcagacaaa tcgctccagg 22801 gcaaactgga aagattgctg attataatta taaattacca gatgatttta caggctgcgt 22861 tatagcttgg aattctaaca atcttgattc taaggttggt ggtaattata attacctgta 22921 tagattgttt aggaagtcta atctcaaacc ttttgagaga gatatttcaa ctgaaatcta 22981 tcaggccggt agcacacctt gtaatggtgt tgaaggtttt aattgttact ttcctttaca 23041 atcatatggt ttccaaccca ctaatggtgt tggttaccaa ccatacagag tagtagtact 23101 ttcttttgaa cttctacatg caccagcaac tgtttgtgga cctaaaaagt ctactaattt 23161 ggttaaaaac aaatgtgtca atttcaactt caatggttta acaggcacag gtgttcttac 23221 tgagtctaac aaaaagtttc tgcctttcca acaatttggc agagacattg ctgacactac 23281 tgatgctgtc cgtgatccac agacacttga gattcttgac attacaccat gttcttttgg 23341 tggtgtcagt gttataacac caggaacaaa tacttctaac aggttgctg ttctttatca 23401 ggatgttaac tgcacagaag tccctgttgc tattcatgca gatcaactta ctcctacttg 23461 gcgtgtttat tctacaggtt ctaatgtttt tcaaacacgt gcaggctgtt taataggggc 23521 tgaacatgtc aacaactcat atgagtgtga catacccatt ggtgcaggta tatgcgctag 23581 ttatcagact cagactaatt ctcctcggcg ggcacgtagt gtagctagtc aatccatcat 23641 tgcctacact atgtcacttg gtgcagaaaa ttcagttgct tactctaata actctattgc 23701 catacccaca aattttacta ttagtgttac cacagaaatt ctaccagtgt ctatgaccaa 23761 gacatcagta gattgtacaa tgtacatttg tggtgattca actgaatgca gcaatctttt 23821 gttgcaatat ggcagttttt gtacacaatt aaaccgtgct ttaactggaa tagctgttga 23881 acaagacaaa aacacccaag aagtttttgc acaagtcaaa caaatttaca aaacaccacc 23941 aattaaagat tttggtggtt ttaatttttc acaaatatta ccagatccat

【表２－３１】

配列の説明	配列番号	配列
		caaaaccaag 24001 caagaggtca tttattgaag atctactttt caacaaagtg acacttgcag atgctggctt 24061 catcaaacaa tatggtgatt gccttggtga tattgctgct agagacctca tttgtgcaca 24121 aaagtttaac ggccttactg ttttgccacc tttgctcaca gatgaaatga ttgctcaata 24181 cacttctgca ctgttagcgg gtacaatcac ttctggttgg acctttggtg caggtgctgc 24241 attacaaata ccatttgcta tgcaaatggc ttataggttt aatggtattg gagttacaca 24301 gaatgttctc tatgagaacc aaaaattgat tgccaaccaa tttaatagtg ctattggcaa 24361 aattcaagac tcactttctt ccacagcaag tgcacttgga aaacttcaag atgtggtcaa 24421 ccaaaatgca caagctttaa acacgcttgt taaacaactt agctccaatt ttggtgcaat 24481 ttcaagtgtt ttaaatgata tcctttcacg tcttgacaaa gttgaggctg aagtgcaaat 24541 tgataggttg atcacaggca gacttcaaag tttgcagaca tatgtgactc aacaattaat 24601 tagagctgca gaaatcagag cttctgctaa tcttgctgct actaaaatgt cagagtgtgt 24661 acttggacaa tcaaaaagag ttgatttttg tggaaagggc tatcatctta tgtccttccc 24721 tcagtcagca cctcatggtg tagtcttctt gcatgtgact tatgtccctg cacaagaaaa 24781 gaacttcaca actgctcctg ccatttgtca tgatggaaaa gcacactttc ctcgtgaagg 24841 tgtctttgtt tcaaatggca cacactggtt tgtaacacaa aggaattttt atgaaccaca 24901 aatcattact acagacaaca catttgtgtc tggtaactgt gatgttgtaa taggaattgt 24961 caacaacaca gtttatgatc ctttgcaacc tgaattagac tcattcaagg aggagttaga 25021 taaatatttt aagaatcata catcaccaga tgttgattta ggtgacatct ctggcattaa 25081 tgcttcagtt gtaaacattc aaaaagaaat tgaccgcctc aatgaggttg ccaagaattt 25141 aaatgaatct ctcatcgatc tccaagaact tggaaagtat gagcagtata taaaatggcc 25201 atggtacatt tggctaggtt ttatagctgg cttgattgcc atagtaatgg tgacaattat 25261 gctttgctgt atgaccagtt gctgtagttg tctcaagggc tgttgttctt gtggatcctg 25321 ctgcaaattt gatgaagacg actctgagcc agtgctcaaa ggagtcaaat tacattacac 25381 ataaacgaac ttatggattt gtttatgaga atcttcacaa ttggaactgt aactttgaag 25441 caaggtgaaa tcaaggatgc tactccttca gattttgttc gcgctactgc aacgataccg 25501 atacaagcct cactcccttt cggatggctt attgttggcg ttgcacttct tgctgttttt 25561 cagagcgctt ccaaaatcat aaccctcaaa aagagatggc aactagcact ctccaagggt 25621 gttcactttg tttgcaactt gctgttgttg tttgtaacag tttactcaca ccttttgctc 25681 gttgctgctg gccttgaagc ccctttctc tatctttatg ctttagtcta cttcttgcag 25741 agtataaact ttgtaagaat aataatgagg ctttggcttt

【表２－３２】

配列の説明	配列番号	配列
		gctggaaatg ccgttccaaa 25801 aacccattac tttatgatgc caactatttt ctttgctggc atactaattg ttacgactat 25861 tgtatacctt acaatagtgt aacttcttca attgtcatta cttcaggtga tggcacaaca 25921 agtcctattt ctgaacatga ctaccagatt ggtggttata ctgaaaaatg ggaatctgga 25981 gtaaaagact gtgttgtatt acacagttac ttcacttcag actattacca gctgtactca 26041 actcaattga gtacagacac tggtgttgaa catgttacct tcttcatcta caataaaatt 26101 gttgatgagc ctgaagaaca tgtccaaatt cacacaatcg acggttcatc cggagttgtt 26161 aatccagtaa tggaaccaat ttatgatgaa ccgacgacga ctactagcgt gcctttgtaa 26221 gcacaagctg atgagtacga acttatgtac tcattcgttt cggaagagac aggtacgtta 26281 atagttaata gcgtacttct ttttcttgct ttcgtggtat tcttgctagt tacactagcc 26341 atccttactg cgcttcgatt gtgtgcgtac tgctgcaata ttgttaacgt gagtcttgta 26401 aaaccttctt tttacgttta ctctcgtgtt aaaaatctga attcttctag agttcctgat 26461 cttctggtct aaacgaacta aatattatat tagtttttct gtttggaact ttaattttag 26521 ccatggcaga ttccaacggt actattaccg ttgaagagct taaaaagctc cttgaacaat 26581 ggaacctagt aataggtttc ctattcctta catggatttg tcttctacaa tttgcctatg 26641 ccaacaggaa taggtttttg tatataatta agttaatttt cctctggctg ttatggccag 26701 taactttagc ttgttttgtg cttgctgctg tttacagaat aaattggatc accggtggaa 26761 ttgctatcgc aatggcttgt cttgtaggct tgatgtggct cagctacttc attgcttctt 26821 tcagactgtt tgcgcgtacg cgttccatgt ggtcattcaa tccagaaact aacattcttc 26881 tcaacgtgcc actccatggc actattctga ccagaccgct tctagaaagt gaactcgtaa 26941 tcggagctgt gatccttcgt ggacatcttc gtattgctgg acaccatcta ggacgctgtg 27001 acatcaagga cctgcctaaa gaaatcactg ttgctacatc acgaacgctt tcttattaca 27061 aattgggagc ttcgcagcgt gtagcaggtg actcaggttt tgctgcatac agtcgctaca 27121 ggattggcaa ctataaatta aacacagacc attccagtag cagtgacaat attgctttgc 27181 ttgtacagta agtgacaaca gatgtttcat ctcgttgact ttcaggttac tatagcagag 27241 atattactaa ttattatgag gacttttaaa gtttccattt ggaatcttga ttacatcata 27301 aacctcataa ttaaaaattt atctaagtca ctaactgaga ataaatattc tcaattagat 27361 gaagagcaac caatggagat tgattaaacg aacatgaaaa ttattctttt cttggcactg 27421 ataacactcg ctacttgtga gctttatcac taccaagagt gtgttagagg tacaacagta 27481 cttttaaaag aaccttgctc ttctggaaca tacgagggca attcaccatt tcatcctcta 27541 gctgataaca aatttgcact gacttgcttt agcactcaat ttgcttttgc ttgtcctgac 27601

【表２－３３】

配列の説明	配列番号	配列
		ggcgtaaaac acgtctatca gttacgtgcc agatcagttt cacctaaact gttcatcaga 27661 caagaggaag ttcaagaact ttactctcca atttttctta ttgttgcggc aatagtgttt 27721 ataacacttt gcttcacact caaaagaaag acagaatgat tgaactttca ttaattgact 27781 tctatttgtg ctttttagcc tttctgctat tccttgtttt aattatgctt attatctttt 27841 ggttctcact tgaactgcaa gatcataatg aaacttgtca cgcctaaacg aacatgaaat 27901 ttcttgtttt cttaggaatc atcacaactg tagctgcatt tcaccaagaa tgtagtttac 27961 agtcatgtac tcaacatcaa ccatatgtag ttgatgaccc gtgtcctatt cacttctatt 28021 ctaaatggta tattagagta ggagctagaa aatcagcacc tttaattgaa ttgtgcgtgg 28081 atgaggctgg ttctaaatca cccattcagt acatcgatat cggtaattat acagtttcct 28141 gtttaccttt tacaattaat tgccaggaac ctaaattggg tagtcttgta gtgcgttgtt 28201 cgttctatga agacttttta gagtatcatg acgttcgtgt tgttttagat ttcatctaaa 28261 cgaacaaact aaaatgtctg ataatggacc ccaaaatcag cgaaatgcac cccgcattac 28321 gtttggtgga ccctcagatt caactggcag taaccagaat ggagaacgca gtggggcgcg 28381 atcaaaacaa cgtcggcccc aaggtttacc caataatact gcgtcttggt tcaccgctct 28441 cactcaacat ggcaaggaag accttaaatt ccctcgagga caaggcgttc caattaacac 28501 caatagcagt ccagatgacc aaattggcta ctaccgaaga gctaccagac gaattcgtgg 28561 tggtgacggt aaaatgaaag atctcagtcc aagatggtat ttctactacc taggaactgg 28621 gccagaagct ggacttccct atggtgctaa caaagacggc atcatatggg ttgcaactga 28681 gggagccttg aatacaccaa aagatcacat tggcacccgc aatcctgcta acaatgctgc 28741 aatcgtgcta caacttcctc aaggaacaac attgccaaaa ggcttctacg cagaagggag 28801 cagaggcggc agtcaagcct cttctcgttc ctcatcacgt agtcgcaaca gttcaagaaa 28861 ttcaactcca ggcagcagta ggggaacttc tcctgctaga atggctggca atggcggtga 28921 tgctgctctt gctttgctgc tgcttgacag attgaaccag cttgagagca aaatgtctgg 28981 taaaggccaa caacaacaag gccaaactgt cactaagaaa tctgctgctg aggcttctaa 29041 gaagcctcgg caaaaacgta ctgccactaa agcatacaat gtaacacaag ctttcggcag 29101 acgtggtcca gaacaaaccc aaggaaattt tggggaccag gaactaatca gacaaggaac 29161 tgattacaaa cattggccgc aaattgcaca atttgccccc agcgcttcag cgttcttcgg 29221 aatgtcgcgc attggcatgg aagtcacacc ttcgggaacg tggttgacct acacaggtgc 29281 catcaaattg gatgacaaag atccaaattt caaagatcaa gtcattttgc tgaataagca 29341 tattgacgca tacaaaacat tcccaccaac agagcctaaa aaggacaaaa agaagaaggc

【表２－３４】

配列の説明	配列番号	配列
		29401 tgatgaaact caagccttac cgcagagaca gaagaaacag caaactgtga ctcttcttcc 29461 tgctgcagat ttggatgatt tctccaaaca attgcaacaa tccatgagca gtgctgactc 29521 aactcaggcc taaactcatg cagaccacac aaggcagatg ggctatataa acgttttcgc 29581 ttttccgttt acgatatata gtctactctt gtgcagaatg aattctcgta actacatagc 29641 acaagtagat gtagttaact ttaatctcac atagcaatct ttaatcagtg tgtaacatta 29701 gggaggactt gaaagagcca ccacattttc accgaggcca cgcggagtac gatcgagtgt 29761 acagtgaaca atgctaggga gagctgccta tatggaagag ccctaatgtg taaaattaat 29821 tttagtagtg ctatccccat gtgattttaa tagcttctta ggagaatgac aaaaaaaaaa 29881 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa
武漢 海鮮市場 肺炎ウイルス 分離株 Wuhan-Hu-1 ゲノム配列 (GenBank: MN908947.3; 2020年, 1月23日) － アミノ酸翻訳	164	MESLVPGFNEKTHVQLSLPVLQVRDVLVRGF GDSVEEVLSEARQHLKDGTCGLVEVEKGVLP QLEQPYVFIKRSDARTAPHGHVMVELVAELE GIQYGRSGETLGVLVPHVGEIPVAYRKVLLR KNGNKGAGGHSYGADLKSFDLGDELGTDPY EDFQENWNTKHSSGVTRELMRELNGGAYTR YVDNNFCGPDGYPLECIKDLLARAGKASCTL SEQLDFIDTKRGVYCCREHEHEIAWYTERSEK SYELQTPFEIKLAKKFDTFNGECPNFVFPLNSII KTIQPRVEKKKLDGFMGRIRSVYPVASPNECN QMCLSTLMKCDHCGETSWQTGDFVKATCEF CGTENLTKEGATTCGYLPQNAVVKIYCPACH NSEVGPEHSLAEYHNESGLKTILRKGGRTIAF GGCVFSYVGCHNKCAYWVPRASANIGCNHT GVVGEGSEGLNDNLLEILQKEKVNINIVGDFK LNEEIAIILASFSASTSAFVETVKGLDYKAFKQ IVESCGNFKVTKGKAKKGAWNIGEQKSILSPL YAFASEAARVVRSIFSRTLETAQNSVRVLQKA AITILDGISQYSLRLIDAMMFTSDLATNNLVV MAYITGGVVQLTSQWLTNIFGTVYEKLKPVL DWLEEKFKEGVEFLRDGWEIVKFISTCACEIV GGQIVTCAKEIKESVQTFFKLVNKFLALCADS IIIGGAKLKALNLGETFVTHSKGLYRKCVKSR EETGLLMPLKAPKEIIFLEGETLPTEVLTEEVV LKTGDLQPLEQPTSEAVEAPLVGTPVCINGLM LLEIKDTEKYCALAPNMMVTNNTFTLKGGAP TKVTFGDDTVIEVQGYKSVNITFELDERIDKV LNEKCSAYTVELGTEVNEFACVVADAVIKTL QPVSELLTPLGIDLDEWSMATYYLFDESGEFK LASHMYCSFYPPDEDEEEGDCEEEEFEPSTQY EYGTEDDYQGKPLEFGATSAALQPEEEQEED

【表２－３５】

配列の説明	配列番号	配列
		WLDDDSQQTVGQQDGSEDNQTTTIQTIVEVQ PQLEMELTPVVQTIEVNSFSGYLKLTDNVYIK NADIVEEAKKVKPTVVVNAANVYLKHGGGV AGALNKATNNAMQVESDDYIATNGPLKVGG SCVLSGHNLAKHCLHVVGPNVNKGEDIQLLK SAYENFNQHEVLLAPLLSAGIFGADPIHSLRV CVDTVRTNVYLAVFDKNLYDKLVSSFLEMKS EKQVEQKIAEIPKEEVKPFITESKPSVEQRKQD DKKIKACVEEVTTTLEETKFLTENLLLYIDING NLHPDSATLVSDIDITFLKKDAPYIVGDVVQE GVLTAVVIPTKKAGGTTEMLAKALRKVPTDN YITTYPGQGLNGYTVEEAKTVLKKCKSAFYIL PSIISNEKQEILGTVSWNLREMLAHAEETRKL MPVCVETKAIVSTIQRKYKGIKIQEGVVDYGA RFYFYTSKTTVASLINTLNDLNETLVTMPLGY VTHGLNLEEAARYMRSLKVPATVSVSSPDAV TAYNGYLTSSSKTPEEHFIETISLAGSYKDWS YSGQSTQLGIEFLKRGDKSVYYTSNPTTFHLD GEVITFDNLKTLLSLREVRTIKVFTTVDNINLH TQVVDMSMTYGQQFGPTYLDGADVTKIKPH NSHEGKTFYVLPNDDTLRVEAFEYYHTTDPS FLGRYMSALNHTKKWKYPQVNGLTSIKWAD NNCYLATALLTLQQIELKFNPPALQDAYYRA RAGEAANFCALILAYCNKTVGELGDVRETMS YLFQHANLDSCKRVLNVVCKTCGQQQTTLK GVEAVMYMGTLSYEQFKKGVQIPCTCGKQA TKYLVQQESPFVMMSAPPAQYELKHGTFTCA SEYTGNYQCGHYKHITSKETLYCIDGALLTKS SEYKGPITDVFYKENSYTTTIKPVTYKLDGVV CTEIDPKLDNYYKKDNSYFTEQPIDLVPNQPY PNASFDNFKFVCDNIKFADDLNQLTGYKKPA SRELKVTFFPDLNGDVVAIDYKHYTPSFKKG AKLLHKPIVWHVNNATNKATYKPNTWCIRC LWSTKPVETSNSFDVLKSEDAQGMDNLACED LKPVSEEVVENPTIQKDVLECNVKTTEVVGDI ILKPANNSLKITEEVGHTDLMAAYVDNSSLTI KKPNELSRVLGLKTLATHGLAAVNSVPWDTI ANYAKPFLNKVVSTTTNIVTRCLNRVCTNYM PYFFTLLLQLCTFTRSTNSRIKASMPTTIAKNT VKSVGKFCLEASFNYLKSPNFSKLINIIIWFLL LSVCLGSLIYSTAALGVLMSNLGMPSYCTGY REGYLNSTNVTIATYCTGSIPCSVCLSGLDSLD TYPSLETIQITISSFKWDLTAFGLVAEWFLAYI LFTRFFYVLGLAAIMQLFFSYFAVHFISNSWL MWLIINLVQMAPISAMVRMYIFFASFYYVWK

10 20 30 40 50

【表２－３６】

配列の説明	配列番号	配列
		SYVHVVDGCNSSTCMMCYKRNRATRVECTT IVNGVRRSFYVYANGGKGFCKLHNWNCVNC DTFCAGSTFISDEVARDLSLQFKRPINPTDQSS YIVDSVTVKNGSIHLYFDKAGQKTYERHSLS HFVNLDNLRANNTKGSLPINVIVFDGKSKCEE SSAKSASVYYSQLMCQPILLLDQALVSDVGD SAEVAVKMFDAYVNTFSSTFNVPMEKLKTLV ATAEAELAKNVSLDNVLSTFISAARQGFVDS DVETKDVVECLKLSHQSDIEVTGDSCNNYML TYNKVENMTPRDLGACIDCSARHINAQVAKS HNIALIWNVKDFMSLSEQLRKQIRSAAKKNN LPFKLTCATTRQVVNVVTTKIALKGGKIVNN WLKQLIKVTLVFLFVAAIFYLITPVHVMSKHT DFSSEIIGYKAIDGGVTRDIASTDTCFANKHA DFDTWFSQRGGSYTNDKACPLIAAVITREVGF VVPGLPGTILRTTNGDFLHFLPRVFSAVGNIC YTPSKLIEYTDFATSACVLAAECTIFKDASGK PVPYCYDTNVLEGSVAYESLRPDTRYVLMDG SIIQFPNTYLEGSVRVVTTFDSEYCRHGTCERS EAGVCVSTSGRWVLNNDYYRSLPGVFCGVD AVNLLTNMFTPLIQPIGALDISASIVAGGIVAI VVTCLAYYFMRFRRAFGEYSHVVAFNTLLFL MSFTVLCLTPVYSFLPGVYSVIYLYLTFYLTN DVSFLAHIQWMVMFTPLVPFWITIAYIICISTK HFYWFFSNYLKRRVVFNGVSFSTFEEAALCTF LLNKEMYLKLRSDVLLPLTQYNRYLALYNK YKYFSGAMDTTSYREAACCHLAKALNDFSNS GSDVLYQPPQTSITSAVLQSGFRKMAFPSGKV EGCMVQVTCGTTTLNGLWLDDVVYCPRHVI CTSEDMLNPNYEDLLIRKSNHNFLVQAGNVQ LRVIGHSMQNCVLKLKVDTANPKTPKYKFVR IQPGQTFSVLACYNGSPSGVYQCAMRPNFTIK GSFLNGSCGSVGFNIDYDCVSFCYMHHMELP TGVHAGTDLEGNFYGPFVDRQTAQAAGTDT TITVNVLAWLYAAVINGDRWFLNRFTTTLND FNLVAMKYNYEPLTQDHVDILGPLSAQTGIA VLDMCASLKELLQNGMNGRTILGSALLEDEF TPFDVVRQCSGVTFQSAVKRTIKGTHHWLLL TILTSLLVLVQSTQWSLFFFLYENAFLPFAMGI IAMSAFAMMFVKHKHAFLCLFLLPSLATVAY FNMVYMPASWVMRIMTWLDMVDTSLSGFK LKDCVMYASAVVLLILMTARTVYDDGARRV WTLMNVLTLVYKVYYGNALDQAISMWALII SVTSNYSGVVTTVMFLARGIVFMCVEYCPIFF ITGNTLQCIMLVYCFLGYFCTCYFGLFCLLNR

【表２－３７】

配列の説明	配列番号	配列
		YFRLTLGVYDYLVSTQEFRYMNSQGLLPPKN SIDAFKLNIKLLGVGGKPCIKVATVQSKMSDV KCTSVVLLSVLQQLRVESSSKLWAQCVQLHN DILLAKDTTEAFEKMVSLLSVLLSMQGAVDI NKLCEEMLDNRATLQAIASEFSSLPSYAAFAT AQEAYEQAVANGDSEVVLKKLKKSLNVAKS EFDRDAAMQRKLEKMADQAMTQMYKQARS EDKRAKVTSAMQTMLFTMLRKLDNDALNNII NNARDGCVPLNIIPLTTAAKLMVVIPDYNTYK NTCDGTTFTYASALWEIQQVVDADSKIVQLS EISMDNSPNLAWPLIVTALRANSAVKLQNNE LSPVALRQMSCAAGTTQTACTDDNALAYYN TTKGGRFVLALLSDLQDLKWARFPKSDGTGT IYTELEPPCRFVTDTPKGPKVKYLYFIKGLNN LNRGMVLGSLAATVRLQAGNATEVPANSTV LSFCAFAVDAAKAYKDYLASGGQPITNCVK MLCTHTGTGQAITVTPEANMDQESFGGASCC LYCRCHIDHPNPKGFCDLKGKYVQIPTTCAN DPVGFTLKNTVCTVCGMWKGYGCSCDQLRE PMLQSADAQSFLNRVCGVSAARLTPCGTGTS TDVVYRAFDIYNDKVAGFAKFLKTNCCRFQE KDEDDNLIDSYFVVKRHTFSNYQHEETIYNLL KDCPAVAKHDFFKFRIDGDMVPHISRQRLTK YTMADLVYALRHFDEGNCDTLKEILVTYNCC DDDYFNKKDWYDFVENPDILRVYANLGERV RQALLKTVQFCDAMRNAGIVGVLTLDNQDL NGNWYDFGDFIQTTPGSGVPVV
		DSYYSLLMPILTLTRALTAESHVDTDLTKPYI KWDLLKYDFTEERLKLFDRYFKYWDQTYHP NCVNCLDDRCILHCANFNVLFSTVFPPTSFGP LVRKIFVDGVPFVVSTGYHFRELGVVHNQDV NLHSSRLSFKELLVYAADPAMHAASGNLLLD KRTTCFSVAALTNNVAFQTVKPGNFNKDFYD FAVSKGFFKEGSSVELKHFFFAQDGNAAISDY DYYRYNLPTMCDIRQLLFVVEVVDKYFDCY DGGCINANQVIVNNLDKSAGFPFNKWGKARL YYDSMSYEDQDALFAYTKRNVIPTITQMNLK YAISAKNRARTVAGVSICSTMTNRQFHQKLL KSIAATRGATVVIGTSKFYGGWHNMLKTVYS DVENPHLMGWDYPKCDRAMPNMLRIMASL VLARKHTTCCSLSHRFYRLANECAQVLSEMV MCGGSLYVKPGGTSSGDATTAYANSVFNICQ AVTANVNALLSTDGNKIADKYVRNLQHRLY ECLYRNRDVDTDFVNEFYAYLRKHFSMMILS DDAVVCFNSTYASQGLVASIKNFKSVLYYQN

【表２－３８】

配列の説明	配列番号	配列
		NVFMSEAKCWTETDLTKGPHEFCSQHTMLV KQGDDYVYLPYPDPSRILGAGCFVDDIVKTD GTLMIERFVSLAIDAYPLTKHPNQEYADVFHL YLQYIRKLHDELTGHMLDMYSVMLTNDNTS RYWEPEFYEAMYTPHTVLQAVGACVLCNSQ TSLRCGACIRRPFLCCKCCYDHVISTSHKLVL SVNPYVCNAPGCDVTDVTQLYLGGMSYYCK SHKPPISFPLCANGQVFGLYKNTCVGSDNVTD FNAIATCDWTNAGDYILANTCTERLKLFAAE TLKATEETFKLSYGIATVREVLSDRELHLSWE VGKPRPPLNRNYVFTGYRVTKNSKVQIGEYT FEKGDYGDAVVYRGTTTYKLNVGDYFVLTS HTVMPLSAPTLVPQEHYVRITGLYPTLNISDE FSSNVANYQKVGMQKYSTLQGPPGTGKSHF AIGLALYYPSARIVYTACSHAAVDALCEKAL KYLPIDKCSRIIPARARVECFDKFKVNSTLEQY VFCTVNALPETTADIVVFDEISMATNYDLSVV NARLRAKHYVYIGDPAQLPAPRTLLTKGTLE PEYFNSVCRLMKTIGPDMFLGTCRRCPAEIVD TVSALVYDNKLKAHKDKSAQCFKMFYKGVI THDVSSAINRPQIGVVREFLTRNPAWRKAVFI SPYNSQNAVASKILGLPTQTVDSSQGSEYDYV IFTQTTETAHSCNVNRFNVAITRAKVGILCIMS DRDLYDKLQFTSLEIPRRNVATLQAENVTGLF KDCSKVITGLHPTQAPTHLSVDTKFKTEGLCV DIPGIPKDMTYRRLISMMGFKMNYQVNGYPN MFITREEAIRHVRAWIGFDVEGCHATREAVG TNLPLQLGFSTGVNLVAVPTGYVDTPNNTDF SRVSAKPPPGDQFKHLIPLMYKGLPWNVVRI KIVQMLSDTLKNLSDRVVFVLWAHGFELTSM KYFVKIGPERTCCLCDRRATCFSTASDTYAC WHHSIGFDYVYNPFMIDVQQWGFTGNLQSN HDLYCQVHGNAHVASCDAIMTRCLAVHECF VKRVDWTIEYPIIGDELKINAACRKVQHMVV KAALLADKFPVLHDIGNPKAIKCVPQADVEW KFYDAQPCSDKAYKIEELFYSYATHSDKFTD GVCLFWNCNVDRYPANSIVCRFDTRVLSNLN LPGCDGGSLYVNKHAFHTPAFDKSAFVNLKQ LPFFYYSDSPCESHGKQVVSDIDYVPLKSATCI TRCNLGGAVCRHHANEYRLYLDAYNMMISA GFSLWVYKQFDTYNLWNTFTRLQSLENVAF NVVNKGHFDGQQGEVPVSIINNTVYTKVDGV DVELFENKTTLPVNVAFELWAKRNIKPVPEV KILNNLGVDIAANTVIWDYKRDAPAHISTIGV CSMTDIAKKPTETICAPLTVFFDGRVDGQVDL

【表２－３９】

配列の説明	配列番号	配列
		FRNARNGVLITEGSVKGLQPSVGPKQASLNG VTLIGEAVKTQFNYYKKVDGVVQQLPETYFT QSRNLQEFKPRSQMEIDFLELAMDEFIERYKL EGYAFEHIVYGDFSHSQLGGLHLLIGLAKRFK ESPFELEDFIPMDSTVKNYFITDAQTGSSKCVC SVIDLLLDDFVEIIKSQDLSVVSKVVKVTIDYT EISFMLWCKDGHVETFYPKLQSSQAWQPGVA MPNLYKMQRMLLEKCDLQNYGDSATLPKGI MMNVAKYTQLCQYLNTLTLAVPYNMRVIHF GAGSDKGVAPGTAVLRQWLPTGTLLVDSDL NDFVSDADSTLIGDCATVHTANKWDLIISDM YDPKTKNVTKENDSKEGFFTYICGFIQQKLAL GGSVAIKITEHSWNADLYKLMGHFAWWTAF VTNVNASSSEAFLIGCNYLGKPREQIDGYVM HANYIFWRNTNPIQLSSYSLFDMSKFPLKLRG TAVMSLKEGQINDMILSLLSKGRLIIRENNRV VISSDVLVNN
表面 糖タンパク質 [武漢 海鮮市場 肺炎ウイルス]; GenBank: QHD43416.1; 2020年, 1月23日	165	mfvflvllpl vssqcvnltt rtqlppaytn sftrgvyypd kvfrssvlhs tqdlflpffs 61 nvtwfhaihv sgtngtkrfd npvlpfndgv yfasteksni irgwifgttl dsktqslliv 121 nnatnvvikv cefqfcndpf lgvyyhknnk swmesefrvy ssannctfey vsqpflmdle181 gkqgnfknlr efvfknidgy fkiyskhtpi nlvrdlpqgf saleplvdlp iginitrfqt 241 llalhrsylt pgdsssgwta gaaayyvgyl qprtfllkyn engtitdavd caldplsetk 301 ctlksftvek giyqtsnfrv qptesivrfp nitnlcpfge vfnatrfasv yawnrkrisn 361 cvadysvlyn sasfstfkcy gvsptklndl cftnvyadsf virgdevrqi apgqtgkiad 421 ynyklpddft gcviawnsnn ldskvggnyn ylyrlfrksn lkpferdist eiyqagstpc 481 ngvegfncyf plqsygfqpt ngvgyqpyrv vvlsfellha patvcgpkks tnlvknkcvn 541 fnfngltgtg vltesnkkfl pfqqfgrdia dttdavrdpq tleilditpc sfggvsvitp 601 gtntsnqvav lyqdvnctev pvaihadqlt ptwrvystgs nvfqtragcl igaehvnnsy 661 ecdipigagi casyqtqtns prrarsvasq siiaytmslg aensvaysnn siaiptnfti 721 svtteilpvs mtktsvdctm yicgdstecs nlllqygsfc tqlnraltgi aveqdkntqe 781 vfaqvkqiyk tppikdfggf nfsqilpdps kpskrsfied llfnkvtlad agfikqygdc 841 lgdiaardli caqkfngltv lpplltdemi aqytsallag titsgwtfga gaalqipfam 901 qmayrfngig vtqnvlyenq klianqfnsa igkiqdslss tasalgklqd vvnqnaqaln 961 tlvkqlssnf gaissvlndi lsrldkveae vqidrlitgr lqslqtyvtq qliraaeira

【表２－４０】

配列の説明	配列番号	配列
		1021 sanlaatkms ecvlgqskrv dfcgkgyhlm sfpqsaphgv vflhvtyvpa qeknfttapa 1081 ichdgkahfp regvfvsngt hwfvtqrnfy epqiittdnt fvsgncdvvi givnntvydp 1141 lqpeldsfke eldkyfknht spdvdlgdis ginasvvniq keidrlneva knlneslidl 1201 qelgkyeqyi kwpwyiwlgf iagliaivmv timlccmtsc csclkgccsc gscckfdedd 1261 sepvlkgvkl hyt
表面糖タンパク質RBD [武漢海鮮市場肺炎ウイルス]; GenBank: QHD43416.1; 2020年, 1月23日	166	nitnlcpfgevfnatrfasvyawnrkrisncvadysvlynsasfstfkc ygvsptklndlcftnvyadsfvirgdevrqiapgqtgkiadynyklpd dftgcviawnsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqa gstpcngvegfncyfplqsygfqptngvgyqpyrvvvlsfellhapa tvcgpkkstnlvknkcvnfnfngltgtg
表面糖タンパク質RBD中の受容体結合モチーフ(RBM)[武漢海鮮市場肺炎ウイルス]; GenBank: QHD43416.1; 2020年, 1月23日	167	Nsnnldskvggnynylyrlfrksnlkpferdisteiyqagstpcngve gfncyfplqsygfqptngvgyqpy
SARS-CoV-2 S309-v13 mAb VL (Vκ) (aa)	168	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S309-v13 mAb CDRL1 (aa)	169	QTVSSTS
SARS-CoV-2 S309-v13	170	GAS

【表２－４１】

配列の説明	配列番号	配列
mAb CDRL2 (aa)		
SARS-CoV-2 S309-v13 mAb CDRL3 (aa)	171	QQHDTSLT
SARS-CoV-2 S309-v2.9 mAb VH (aa)	172	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGF**ISTYNANT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAFFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSS
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 LS (aa)	173	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPGK
SARS-CoV-2 mAb CL (Ck) IgKC*01 k1m3 (aa)	174	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 LS GAALIE (aa)	175	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPGK
SARS-CoV-2 S300-v2.10 mAb VH (aa)	176	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VNAYSGAT**RY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEFAMYFFDN**WGQGTLVT VSS

【表２－４２】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S300-v2.11 mAb VH (aa)	177	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFT DYY**IHWVRQAPGQGPEWLGF**VQGYSGA**TRY AQKYQGRVTMTRDTSISTAYMQLSRLRPDDT AVYYC**ARDRPSHEFAMYFFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VH (aa)	178	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSN YW**MTWVRQAPGKGLEWVAN**IKQDGSEK**Y YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYC**ARDLWWNDQAHYYGMDV**WGQG TTVTVSS
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb CDRH1 (aa)	179	GFTFSNYW
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb CDRH2 (aa)	180	IKQDGSEK
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb CDRH3 (aa)	181	ARDLWWNDQAHYYGMDV
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VL (aa)	182	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDA**FPNQY**A YWYQQKPGQAPV**ML**IY**KDS**ERPSGIPERF**F**GS SSGTTVTLTI**R**GVQAEDEADYYC**QSADSSGT V**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb CDRL1 (aa)	183	AFPNQY
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb CDRL2 (aa)	184	KDS
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb CDRL3 (aa)	185	QSADSSGTV
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VH (nt – wt)	186	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtccagcctggggg gtccctgagactctcctgtgcagcctct**ggattcacctttagtaattatt gg**atgacctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggt ggccaac**ataaagcaagatggaagtgagaaa**tactatgtggactct gtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactg tatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattact gt**gcgagagatctttggtggaacgaccaggctcactactacggtat ggacgtc**tggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag

【表２－４３】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VL (nt – wt)	187	tcctatgagctgacacagccaccctcggtgtcagtgtccccaggacag acggccaggatcacctgctctggagat**gcattcccaaaccaatat**gct tattggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgatgctgatctat**a aagacagt**gagaggccctcagggatccctgagcgattctttggctcca gctcagggacaacagtcacgttgaccatcagaggagtccaggcagaa gacgaggctgactattactgt**caatcagcagacagcagtggtaccgt g**ttcggcggagggaccaagctgaccgtcctag
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VH (nt – コドン最適化)	188	GAAGTGCAGCTTGTCGAGAGCGGCGGAGG CCTCGTTCAGCCAGGTGGGAGTCTCCGTCTT TCATGCGCCGCTTCA**GGATTTACGTTCTCC AACTACTGG**ATGACATGGGTGAGGCAGGC ACCTGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCTA AC**ATCAAGCAGGACGGATCTGAAAAA**TAT TATGTAGATTCTGTGAAGGGGCGGTTTACC ATCTCAAGGGATAATGCCAAAAACTCTTTG TATTTACAGATGAACTCTCTTCGAGCCGAG GACACCGCCGTTTACTAC**TGTGCCCGAGA TCTATGGTGGAATGACCAGGCTCACTATT ATGGAATGGACGTG**TGGGGCCAGGGTACT ACCGTTACCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S315-v1 mAb VL (nt-コドン最適化)	189	TCTTACGAGCTCACCCAGCCACCCTCAGTG TCAGTGAGCCCTGGCCAAACAGCTCGCATC ACCTGTTCAGGTGAC**GCCTTTCCAAATCA GTAC**GCCTACTGGTATCAGCAGAAACCCGG CCAGGCACCCGTTATGCTCATCTAC**AAAGA TTCT**GAGCGGCCATCCGGTATCCCCGAACG CTTTTTCGGAAGCTCCAGTGGGACTACAGT TACACTTACTATCCGGGGAGTGCAAGCTGA AGATGAGGCCGACTATTATTGC**CAGAGCG CAGACTCCTCAGGCACAGTG**TTTGGGGGC GGGACTAAACTAACTGTGCTG
SARS-CoV-2 S315-v2 mAb VL (aa)	190	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGD**AFPNQY**A YWYQQKPGQAPVMLIY**KDS**ERPSGIPERFFGS SSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC**QSADSSGT V**FGGGTKLTVL
SARS-CoV-2 S315-v2 mAb VL (nt-wt)	191	tcctatgagctgacacagccaccctcggtgtcagtgtccccaggacag acggccaggatcacctgctctggagat**gcattcccaaaccaatat**gct tattggtaccagcagaagccaggccaggcccctgtgatgctgatctat**a aagacagt**gagaggccctcagggatccctgagcgattctttggctcca gctcagggacaacagtcacgttgaccatcagtggagtccaggcagaa gacgaggctgactattactgt**caatcagcagacagcagtggtaccgt gttc**ggcggagggaccaagctgaccgtcctag
SARS-CoV-2 S315-v2 mAb	192	TCCTACGAGCTCACCCAGCCCCCCTCAGTCT CTGTGTCTCCTGGACAGACAGCCAGAATCA

【表２－４４】

配列の説明	配列番号	配列
VL (nt – コドン最適化)		CCTGCTCGGGAGAT**GCTTTTCCCAACCAA TAC**GCCTACTGGTACCAACAGAAACCAGGT CAGGCGCCTGTCATGCTGATTTAT**AAAGAC TCA**GAGCGGCCTTCAGGAATTCCCGAAAGA TTCTTCGGGAGTTCAAGCGGAACTACCGTG ACCTTAACCATAAGCGGGGTGCAGGCCGAA GATGAAGCAGACTATTATTGC**CAGAGTGC CGATAGTAGTGGCACAGTC**TTTGGGGGGG GGACAAAGCTGACAGTACTC
SARS-CoV-2 mAb CL IgLC*01	193	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
SARS-CoV-2 S315-v3 mAb VH (aa)	194	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSN YF**M**T**WVRQAPGKGLEWVAN**IKQDGSEK**YY VDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYC**ARDLWWNDQAHYYGMDV**WGQGT TVTVSS
SARS-CoV-2 S315-v3 mAb CDRH1 (aa)	195	GFTFSNYF
SARS-CoV-2 S315-v4 mAb VH (aa)	196	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSN YW**M**T**WVRQAPGKGLEWVAN**IKQDASEK**Y YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYC**ARDLWWNDQAHYYGMDV**WGQG TTVTVSS
SARS-CoV-2 S315-v4 mAb CDRH2 (aa)	197	IKQDASEK
SARS-CoV-2 S315-v5 mAb VH (aa)	198	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSN YW**M**T**WVRQAPGKGLEWVAN**IKQEGSEK**Y YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYC**ARDLWWNDQAHYYGMDV**WGQG TTVTVSS
SARS-CoV-2 S315-v5 mAb CDRH2 (aa)	199	IKQEGSEK
SARS-CoV-2 S315-v6 mAb VH (aa)	200	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSN YW**MTWVRQAPGKGLEWVAN**IKQDGSEK**Y YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYC**ARDLFWNDQAHYYGMDV**WGQGT TVTVSS

【表２－４５】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S315-v6 mAb CDRH3 (aa)	201	ARDLFWNDQAHYYGMDV
SARS-CoV-2 S315-v7 mAb VH (aa)	202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSN YW**MTWVRQAPGKGLEWVAN**IKQDGSEK**Y YVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYC**ARDLWFNDQAHYYGMDV**WGQGT TVTVSS
SARS-CoV-2 S315-v7 mAb CDRH3 (aa)	203	ARDLWFNDQAHYYGMDV
SARS-CoV-2 重鎖 IgHG1*01 Fd (aa)	204	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC
SARS-CoV-2 軽鎖 IgKC*01 (aa)	205	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
リンカー (aa)	206	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
リンカー (aa)	207	GSGKPGSGEG
リンカー (aa)	208	GKPGSGEG
リンカー (aa)	209	SGKPGSGE
リンカー (aa)	210	BPXXXZ, ここで各 X は、独立してグリシン（G）またはセリン（S）であり、B は、正に荷電したアミノ酸であり、Z は、グリシン（G）または負に荷電したアミノ酸である。
リンカー (aa)	211	(GxS)y, ここでxは、1～10であり、yは、1～10である。
リンカー (aa)	212	GGGGSGGGGSGGGGS
リンカー (aa)	213	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
リンカー (aa)	214	GSTSGGGSGGGSGGGGSS
リンカー (aa)	215	EGKSSGSGSESKVD

【表２－４６】

配列の説明	配列番号	配列
リンカー (aa)	216	KESGSVSSEQLAQFRSLD
リンカー (aa)	217	GGGGS
SARS-CoV-2 S309-scFab (H-L) (aa)	218	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**Q TVSSTS**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQ HDTSLT**FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SARS-CoV-2 S309-scFab (L-H) (aa)	219	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGLEWMG W**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTG YMELRRLRSDDTAVYYC**ARDYTRGAWFGE SLIGGFDN**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
SARS-CoV-2 S309-scFv (VH-VL) (aa)	220	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKP GQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEI K

【表２－４７】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 S309-scFv (VL-VH) (aa)	221	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISW VRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQ GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY C**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S309-scFv (VH-VL)-(VH-VL) (aa)	222	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT** **SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKP GQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGA EVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQA PGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVT MTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**ARD** **YTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPRLLIY **GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S309-scFv-(VH-VL)-(VL-VH) (aa)	223	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT** **SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NY AQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDT AVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKP GQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKP GQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEI KGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKP GASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGL EWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMTTDT STTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**ARDYTRGA** **WFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2	224	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG

【表２－４８】

配列の説明	配列番号	配列
S309-scFv-(VL-VH)-(VH-VL) (aa)		SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISW VRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQ GRVTMTTDTSTTGYMELRRLRSDDTAVYY C**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVR QAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGR VTMTTDTSTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**A** **RDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPRLL IY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S309-scFv-(VL-VH)-(VL-VH) (aa)	225	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISW VRQAPGQGLEWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQ GRVTMTTDTSTTGYMELRRLRSDDTAVYY C**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP GTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQ KPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTK VEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPG QGLEWMGW**ISTYNGNT**NYAQKFQGRVTMT TDTSTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**ARDYT** **RGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-scFab-(H-L) v1.1 (aa)	226	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT** **SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS **QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**Q** **QHDTSLT**FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD

【表２－４９】

配列の説明	配列番号	配列
		EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SARS-CoV-2 S309-scFab- (L-H) v1.1 (aa)	227	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGLEWMG **WISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTG YMELRRLRSDDTAVYYC**ARDYTRGAWFGE** **SLIGGFDN**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VH-VL) v1.1 (aa)	228	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT** **SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQ KPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTK VEIK
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VL-VH) v1.1 (aa)	229	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISW VRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQ GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY C**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVT VSS
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VH-VL)- (VH-VL) v1.1 (aa)	230	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT** **SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQ KPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTK

【表２－５０】

配列の説明	配列番号	配列
		VEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQ SGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWV RQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQG RVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYC **ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPR LLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VH-VL)- (VL-VH) v1.1 (aa)	231	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQ KPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTK VEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQ KPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTK VEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPG QGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMT TDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**ARDYT RGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S309-scFv- (VL-VH)- (VH-VL) v1.1 (aa)	232	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT** FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISW VRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQ GRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY C**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVR QAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQGR VTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**A RDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPRLL IY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEIK
SARS-CoV-2	233	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS** LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSG

【表２－５１】

配列の説明	配列番号	配列
S309-scFv-(VL-VH)-(VL-VH) v1.1 (aa)		SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYY**CARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS**QTVSSTS**LAWYQQKPGQAPRLLIY**GAS**SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQHDTSLT**FGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFTSYG**ISWVRQAPGQGLEWMGW**ISTYQGNT**NYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYC**ARDYTRGAWFGESLIGGFDN**WGQGTLVTVSS
SARS-CoV-2 S300-v14 mAb VL (VK) (aa)	234	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS**QSVLYSSNNKNY**LAWYQQKPGQPPKLLIS**WAS**TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQYYSAPGIT**FGQGTRLEIK
SARS-CoV-2 S300-v14 mAb CDRL1 (aa)	235	QSVLYSSNNKNY
SARS-CoV-2 S300-v14 mAb CDRL2 (aa)	236	WAS
SARS-CoV-2 S300-v14 mAb CDRL3 (aa)	237	QQYYSAPGIT
SARS-CoV2 S300-v14 mAb VL (VK) (nt)	238	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCACTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGTAAGTCCAGC**CAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC**TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCC**TGGGCTTCT**ACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT**CAACAATATTATAGTGCTCCCGGGATCACC**TTCGGCCAGGGGACACGACTGGAGATTAAAC

【表２－５２】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV2 S307 mAb VH (aa)	239	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSVTSG SYY**WSWIRQPPGKGLEWIGY**MYYSGST**NYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYC**ARAGCTGITCLRYDYYYGLDV**WGQGT TVTVSS
SARS-CoV2 S307 mAb CDRH1 (aa)	240	GGSVTSGSYY
SARS-CoV2 S307 mAb CDRH2 (aa)	241	MYYSGST
SARS-CoV2 S307 mAb CDRH3 (aa)	242	ARAGCTGITCLRYDYYYGLDV
SARS-CoV2 S307 mAb VL(Vκ) (aa)	243	EIVLTQSPGTLSLSPGKRATLSCRAS**QSVSSSY** LAWYQQRPGQAPRLLIY**GAS**SRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSSS WT**FGQGTKVEIK
SARS-CoV2 S307 mAb CDRL1 (aa)	244	QSVSSSY
SARS-CoV2 S307 mAb CDRL2 (aa)	245	GAS
SARS-CoV2 S307 mAb CDRL3 (aa)	246	QQYGSSSWT
SARS-CoV2 S307 mAb VH (nt)	247	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCT**GGTGGCTCCGTCAC CAGTGGTAGTTACTAC**TGGAGCTGGATCC GGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGG ATTGGGTAT**ATGTATTACAGTGGGAGCAC C**AATTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGT CACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCT GCGGACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAG GGCAGGTTGTACTGGTATCACCTGCTTA CGTTACGACTACTACTACGGTCTGGACG**

【表２－５３】

配列の説明	配列番号	配列
		TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT CCTCA
SARS-CoV2 S307 mAb VL(Vκ) (nt)	248	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGAAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGT**CAGAGTGTTAG CAGCAGCTAC**TTAGCCTGGTACCAGCAGA GACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT AT**GGTGCATCC**AGCAGGGCCGCTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTG GAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT **CAGCAGTATGGTAGCTCATCGTGGACG**T TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA C
SARS-CoV-2 S309-v1 mAb VH (nt)	249	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT**GGTTACCCCTTTACC AGTTATGGT**ATCAGCTGGGTGCGACAGGC CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG **GATCAGCACTTACAATGGTAACACA**AATT ATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCA TGACCACAGACACATCCACGACCACAGGCT ACATGGAGCTGAGGAGGCTGAGATCTGACG ACACGGCCGTGTATTACTGT**GCGAGAGATT ATACTCGTGGTGCTTGGTTCGGGGAGTC ATTGATAGGGGGCTTTGACAAC**TGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
SARS-CoV-2 S309-v13 mAb VL(VK) (nt)	250	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTGTTAGC AGCACCTCCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGCATGATACCTCACTCACTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAAC
CMV プロモーター (nt)	251	GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTA ATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCC ATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTAC

【表２－５４】

配列の説明	配列番号	配列
		GGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAA CGACCCCCGCCCATGACGTCAATAATGACG TATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACT TTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTA CGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAA GTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGG CATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG TCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTG GCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT TGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCC CATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCA CCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCG TAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAATGGG CGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATAT AAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGAT CGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGA CCTCCATAGAAGACACCGGGACCGATCCAG CCTCCGCGGCCGGGAACGGTGCATTGGAAC GCGGATTCCCCGTGCCAAGAGTGACGTAAG TACCGCCTATAGAGTCTATAGGCCCACCCC CTTGGCTTCGTTAG
シグナルペプチド (nt)	252	ATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTTCTAG TAGCAACTGCAACCGGTGT
ポリアデニル化 シグナル 配列 (nt)	253	AACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACA AATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAA ATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTG TGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTAT CATGTCTGGATC
SARS-CoV-2 軽鎖 IgKC*01 (nt)	254	GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

【表２－５５】

配列の説明	配列番号	配列
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 (nt)	255	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCTGTGACGGTCTCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA TAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAA ATGA
シグナルペプチド (aa)	256	MGWSCIILFLVATATG
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1-CH3 G1m17; IgGHG1*01 LS; GAALIE;	257	atgggctggtcctgtatcatcctgttcctggtcgccacagccaccggagt gcacagccaagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaag cccggcgctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatcctttta ccagctacggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctg gaatggatgggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgc ccagaagttccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaac caccggctacatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgcc

【表２－５６】

配列の説明	配列番号	配列
シグナルペプチド (nt-CO)		gtgtactactgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgag agcctgatcggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgac agtgtctagcgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggccccttct agcaagtctacaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaa ggactacttccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccct gacaagcggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcc tgtatagcctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcctggga acacagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaagg tggataagaaggtggaacctaagagctgcgacaaaacacacacatgc cctccatgtcctgctccagagctgctggccggccccagcgtttttctgttc ccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagcagaaccccctgaggtg acctgtgtggtggtggacgtgtcccacgaagatcctgaggtgaagttca actggtacgtggatggagtggaagtgcacaacgccaagaccaaacct agagaagagcagtacaacagcacatatagagtcgtgtccgtgcttaca gtgctgcaccaggactggctgaatggaaaggaatacaagtgcaaggt gtccaacaaggccctgcctctgcctgaggagaagacaatctctaaagc caagggccaacctcgggaacctcaggtgtacacactgccccccagcc gggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaag ggcttctacccctctgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccaa cctgagaacaactacaagaccacccctccagtgctggacagcgacgg cagcttcttcctgtacagcaagctgaccgttgacaagtccagatggcag cagggcaacgtgttcagctgtagcgtcctgcacgaggccctgcattctc actacacccagaagagcctgtccctcagccctggcaagtga
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1-CH3 G1m17; IgGHG1*01 LS; GAALIE; (nt-CO)	258	caagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaagcccggcg ctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatccttttaccagctac ggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctggaatggat gggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgcccagaagtt ccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaaccaccggct acatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactac tgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgagagcctgatc ggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgacagtgtctag cgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggccccttctagcaagtct acaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaaggactactt ccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccctgacaagc ggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcctgtatagc ctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcctgggaacacaga cctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaaggtggataa gaaggtggaacctaagagctgcgacaaaacacacacatgccctccat gtcctgctccagagctgctggccggccccagcgtttttctgttcccccccc aaacctaaagacaccctgatgatcagcagaaccccctgaggtgacctgt gtggtggtggacgtgtcccacgaagatcctgaggtgaagttcaactggt acgtggatggagtggaagtgcacaacgccaagaccaaacctagagaa gagcagtacaacagcacatatagagtcgtgtccgtgcttacagtgctgc accaggactggctgaatggaaaggaatacaagtgcaaggtgtccaac

【表２－５７】

配列の説明	配列番号	配列
		aaggccctgcctctgcctgaggagaagacaatctctaaagccaaggg ccaacctcgggaacctcaggtgtacacactgccccccagccgggacg agctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttcta ccccctctgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccaacctgaga acaactacaagaccacccctccagtgctggacagcgacggcagcttct tcctgtacagcaagctgaccgttgacaagtccagatggcagcagggca acgtgttcagctgtagcgtcctgcacgaggccctgcattctcactacacc cagaagagcctgtccctcagccctggcaagtga
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1-CH3 G1m17; IgGHG1*01 LS;シグナルペプチド (nt-CO)	259	atgggctggtcctgtatcatcctgttcctggtcgccacagccaccggagt gcacagccaagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaag cccggcgctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatccttttta ccagctacggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctg gaatggatgggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgc ccagaagttccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaac caccggctacatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgcc gtgtactactgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgag agcctgatcggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgac agtgtctagcgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggccccttct agcaagtctacaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaa ggactacttccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccct gacaagcggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcc tgtatagcctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcctggga acacagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaagg tggataagaaggtggaacctaagagctgcgacaaaacacacacatgc cctccatgtcctgctccagagctgctgggcggccccagcgtttttctgtt ccccccccaaacctaaagacaccctgatgatcagcagaaccccctgaggt gacctgtgtggtggtggacgtgtcccacgaagatcctgaggtgaagttc aactggtacgtggatggagtggaagtgcacaacgccaagaccaaacc tagagaagagcagtacaacagcacatatagagtcgtgtccgtgcttaca gtgctgcaccaggactggctgaatggaaaggaatacaagtgcaaggt gtccaacaaggccctgcctgcccctatcgagaagacaatctctaaagc caagggccaacctcgggaacctcaggtgtacacactgccccccagcc gggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaag ggcttctacccctctgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccaa cctgagaacaactacaagaccacccctccagtgctggacagcgacgg cagcttcttcctgtacagcaagctgaccgttgacaagtccagatggcag cagggcaacgtgttcagctgtagcgtcctgcacgaggccctgcattctc actacacccagaagagcctgtccctcagccctggcaagtga
SARS-CoV-2 S309-v1.1 mAb CH1-CH3 G1m17;	260	caagtgcagctggtccagagcggcgccgaggtgaagaagcccggcg ctagcgtgaaggtgtcctgtaaagccagcggatatccttttaccagctac ggcatctcctgggtgcggcaggcccctggccagggcctggaatggat gggctggatcagcacctaccagggaaataccaactacgcccagaagtt ccagggaagagtgacaatgaccacagatacatctacaaccaccggct

【表２－５８】

配列の説明	配列番号	配列
IgGHG1*01 LS (nt-CO)		acatggaactgaggcggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactac tgcgccagagattacaccagaggcgcttggttcggcgagagcctgatc ggcggcttcgacaactggggccagggaaccctggtgacagtgtctag cgcttctaccaaaggcccttctgtctttcctctggccccttctagcaagtct acaagcggaggcaccgccgccctgggctgcctggtgaaggactactt ccccgagcccgtgaccgtgagctggaatagcggcgccctgacaagc ggcgtgcacaccttcccagctgtgctgcagagcagcggcctgtatagc ctgagcagcgtggtcaccgtgcccagcagcagcctgggaacacaga cctacatctgcaacgtgaaccacaagccttctaataccaaggtggataa gaaggtggaacctaagagctgcgacaaaacacacacatgccctccat gtcctgctccagagctgctgggcggccccagcgtttttctgttcccccccc aaacctaaagacaccctgatgatcagcagaaccccctgaggtgacctgt gtggtggtggacgtgtcccacgaagatcctgaggtgaagttcaactggt acgtggatggagtggaagtgcacaacgccaagaccaaacctagagaa gagcagtacaacagcacatatagagtcgtgtccgtgcttacagtgctgc accaggactggctgaatggaaaggaatacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctgcctgcccctatcgagaagacaatctctaaagccaagggc caacctcgggaacctcaggtgtacacactgccccccagccgggacga gctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctac ccctctgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccaacctgagaa caactacaagaccacccctccagtgctggacagcgacggcagcttctt cctgtacagcaagctgaccgttgacaagtccagatggcagcagggca acgtgttcagctgtagcgtcctgcacgaggccctgcattctcactacacc cagaagagcctgtccctcagccctggcaagtga
S309-v13 軽鎖 k1m3; IgKC*01; シグナルペプチド (nt-CO)	261	tgggctggtcctgcatcatcctgttcctggtggccacagccaccggcgt gcacagcgagatcgtcctgacacagagccccggcacactgagcctct ccccaggcgagcgggctacactgtcttgtagagcttctcagaccgtgtc cagcaccagcctggcctggtatcagcagaaacctggccaggccccta gactgctgatctacggcgccagcagcagagccaccggcatccctgat agattcagcggcagcggatctggaaccgacttcaccctgaccatcagc cggctggaacccgaggactttgccgtgtactactgccagcaacacgac accagcctgaccttcggcggcggaacaaaggtggaaatcaagagaac cgtggccgcccctagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagct gaagagcggtacagcttctgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccg cgggaagccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtgacagagcaggacagcaaggacagca cctacagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgtgaagtgacccaccagggcctgtctagc cctgtgaccaagtcttttaacagaggcgagtgctga
S309-v13 軽鎖 k1m3;	262	Gagatcgtcctgacacagagccccggcacactgagcctctccccagg cgagcgggctacactgtcttgtagagcttctcagaccgtgtccagcacc agcctggcctggtatcagcagaaacctggccaggccctagactgctg atctacggcgccagcagcagagccaccggcatccctgatagattcagc ggcagcggatctggaaccgacttcaccctgaccatcagccggctgga

【表２－５９】

配列の説明	配列番号	配列
IgKC*01; (nt-CO)		acccgaggactttgccgtgtactactgccagcaacacgacaccagcct gaccttcggcggcggaacaaaggtggaaatcaagagaaccgtggcc gcccctagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagc ggtacagcttctgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccgcgggaag ccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacag ccaggagagcgtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacag cctgagcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcac aaggtgtacgcctgtgaagtgacccaccagggcctgtctagccctgtg accaagtcttttaacagaggcgagtgctga
シグナルペプチド (nt-CO)	263	Atgggctggtcctgcatcatcctgttcctggtggccacagccaccggc gtgcacagc
シグナルペプチド (aa)	264	MGWSCIILFLVATATGVHS
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 LS C末端Lysなし (aa)	265	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPG
SARS-CoV-2 CH1-CH3 G1m17; IgG1*01 LS GAALIE C末端Lysなし (aa)	266	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHE ALHSHYTQKSLSLSPG
SARS-CoV-2 S309 VH コンセンサス配列	267	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYPFT SYG**ISWVRQAPGQGLEWMGX$_1$**ISTYX$_2$X$_3$NT**N YAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSD DTAVYYC**ARDYTRGAX$_4$FGESLIGGFDN**WG QGTLVTVSS ここで、X$_1$ = W, F,または Y; X$_2$ = N, Q, L,または T; X$_3$ = G, S, A,または Q; X$_4$ = W, F,または Y

【実施例】

【０４１６】

（実施例１）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合するヒトモノクローナル抗体

【０４１７】

以前にＳＡＲＳ－ＣｏＶに感染したドナーからのＢ細胞を３８４ウェルプレートにおいて選別し、ＥＢＶで不死化し、スクリーニングした（欧州特許ＥＰ１５９７２８０Ｂ１に記載の方法。この方法は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【０４１８】

不死化の２週間後、フローサイトメトリーに基づく方法を使用して、不死化Ｂ細胞の上清をＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（「Ｓ」）タンパク質への抗体結合について試験した。手短に述べると、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９株）のＳタンパク質を、または陰性対照として空のプラスミドを、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞にトランスフェクトした。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓに結合する１４のモノクローナル抗体を同定し、これらを、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３００からＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３１２まで、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３１５と、それぞれ名付けた。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３００からＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３１０までについての結合データを図４Ａおよび４Ｂに示す（これらの図では、これらの抗体をそれぞれ「Ｓ３００」～「Ｓ３１０」として識別している）。陽性結合を示すグラフを、ボックスで示す。

【０４１９】

これらの抗体のうちの幾つかについての重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）３および軽鎖（Ｌ）ＣＤＲ３アミノ酸配列を、それらの可変領域遺伝子配列の生殖系列（ＩＭＧＴ；ｉｍｇｔ．ｏｒｇ）に対する同一性パーセントとともに、表３に提供する。

【０４２０】

表３

【表３】

mAb	血液試料日付	VH (%同一性)	HCDR3 長さ	HCDR3 配列	VL (%同一性)	LCDR3 配列	SARS-CoV	SARS-CoV-2	特異性
S309	2013	VH1-18 (97.22)	20	ARDYTRGAWFGESLIGGFDN (配列番号 108)	VK3-20 (97.52)	QQHDTSLT (配列番号 171)	+	+	RBD
S315	2013	VH3-7 (97.92)	17	ARDLWWNDQAHYYGMDV (配列番号 181)	VL3-25 (97.57)	QSADSSGTV (配列番号 185)	+	+	RBD
S303	2013	VH3-23 (90.28)	17	ARERDDIFPMGLNAFDI (配列番号 66)	VK1-5 (97.49)	QQYDTYSWT (配列番号 70)	+	+	RBD
S304	2013	VH3-13 (97.89)	14	ARGDSSGYYYYFDY (配列番号 82)	VK1-39 (93.55)	QQSYVSPTYT (配列番号 86)	+	+	RBD
S306	2013	VH1-18 (95.49)	16	ASDYDFSSGYYHSFDY (配列番号 90)	VK3-11 (98.92)	QQRSNWPPGCS (配列番号 94)	+	+	非RBD
S310	2013	VH1-69 (92.71)	19	ATRTYDSSGYRPYYYGLDV (配列番号 158)	VL2-23 (97.57)	CSYAGSDTVI(配列番号162)	+	+	非RBD

【０４２１】

（実施例２）

Ｏｃｔｅｔを使用するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤへの抗体の結合

【０４２２】

キネティクス緩衝液（ＫＢ；ＰＢＳ中、０．０１％のエンドトキシン不含のＢＳＡ、０．００２％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０、０．００５％NaN_3）を用いる１０分間の湿潤化ステップ後、ストレプトアビジンバイオセンサー（Ｐａｌｌ ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して３ｕｇ／ｍｌの抗Ｓｔｒｅｐ Ｔａｇ ＩＩ抗体（クローン５Ａ９Ｆ９、ビオチン、ＬａｂＦｏｒｃｅ ＡＧ、Ｍｕｔｔｅｎｚ ＣＨ）を固定した。次いで、Ｓｔｒｅｐ

Ｔａｇ ＩＩを有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ（内部で生成）を６分間、ＫＢ中、４μｇ／ｍｌの濃度で負荷した。Ｂ細胞上清からの抗体を１６２０秒（２７分）間会合させた。解離を観察するために、センサーを抗体溶液からＫＢに移動させ、抗体解離をモニターした。

【０４２３】

「Ｓ３０３」ｍＡｂは、表２で提供したＳ３０３－ｖ１ ＶＨおよびＶＬアミノ酸配列（それぞれ、配列番号６３および６７）を含む。「Ｓ３０９」ｍＡｂは、表２で提供したＳ３０９－ｖ１ ＶＨおよびＳ３０９－ｖ１３ ＶＬアミノ酸配列（それぞれ、配列番号１０５および１６８）を含む。Ｓ３０９Ｂ細胞からの配列番号１０９および１４７～１５０をコードする対立遺伝子は、非生産的と決定され、配列番号１６８は、生産的対立遺伝子であった。

【０４２４】

Ｓ３０３ ｍＡｂのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤへの結合曲線とＳ３０９ ｍＡｂのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤへの結合曲線（図１Ａと１Ｂ）の比較は、Ｓ３０３が、Ｓ３０９より速いオンレート（ｏｎ－ｒａｔｅ）と速いオフレート（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）の両方を有することを示し、これは、Ｓ３０９が、より高い親和性でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤに結合し得ることを示唆する。

【０４２５】

（実施例３）

Ｏｃｔｅｔを使用するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤへの抗体の結合の評価

文脈が明確に他の事項（例えば、抗体がＢ細胞上清に存在する、または抗体Ｆａｂ断片を使用したという）を示さない限り、本開示の抗体を、本実施例および後続の実施例では、組換え発現されたヒトＩｇＧ１として記載し、このヒトＩｇＧ１は、一部の場合には、本明細書に記載のアミノ酸変異をＦｃに有する。

【０４２６】

３つのＳＡＲＳ－ＣｏＶ／ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２交差反応性組換え抗体（Ｓ３０３ ｒＩｇＧ１、Ｓ３０４ ｒＩｇＧ１、Ｓ３０９ ｒＩｇＧ１）および２つのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１特異的抗体（Ｓ１０９ ｒＩｇＧ１、Ｓ２３０ ｒＩｇＧ１）の結合親和性を、Ｏｃｔｅｔを使用してバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）により試験した。抗体をセンサー上に固定すること、およびそのセンサーを異なる濃度のＲＢＤを含有するウェルに浸漬することにより、親和性を測定した。

【０４２７】

ＲＢＤへの抗体結合のキネティクスを会合段階中に記録し、その後、抗体を含まない緩衝液にセンサーを浸漬して解離段階中にＲＢＤから離脱する抗体のキネティクスを観察した。手短に述べると、キネティクス緩衝液（ＫＢ；ＰＢＳ中、０．０１％のエンドトキシン不含のＢＳＡ、０．００２％ Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０、０．００５％NaN_3）を用いる１０分間の湿潤化ステップ後、プロテインＡバイオセンサー（Ｐａｌｌ ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して２．７ｕｇ／ｍｌの組換え抗体を１分間、固定した。抗体で被覆されたセンサーを異なる濃度のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１ ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ（Ｅｘｐｉ－ＣＨＯ細胞において内部で生成；ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクの残基３３１～５５０）とともにインキュベートすることにより、５分間、会合曲線を記録した。試験した最高ＲＢＤ濃度は１０ｕｇ／ｍｌであり、次いで、それを１：２．５で連続希釈した。ＫＢを含有するウェルにセンサーを移動させることによって、解離を９分間記録した。ＫＤ値により表される親和性を、グローバルフィットモデル（Ｏｃｔｅｔ）を使用して算出した。Ｏｃｔｅｔ Ｒｅｄ９６（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）装置を使用した。

【０４２８】

図６Ａ～６Ｅは、試験した最高ＲＢＤ濃度（１０μｇ／ｍｌ）を使用する抗体の会合お

よび解離曲線を示す。ＲＢＤ溶液から緩衝液への切り替えを縦の破線で示す。３つの交差反応性抗体（Ｓ３０３　ｒＩｇＧ１、Ｓ３０４　ｒＩｇＧ１（配列番号７９のＶＨ、配列番号７３のＶＬ）、Ｓ３０９　ｒＩｇＧ１（配列番号１０５のＶＨ、配列番号１６８のＶＬ）、および２つのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１特異的抗体（Ｓ２３０およびＳ１０９）を試験した。全ての抗体がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤへの強い結合を示した。Ｓ２３０およびＳ１０９は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤに結合しなかった。Ｓ３０３　ｒＩｇＧ１、Ｓ３０４　ｒＩｇＧ１およびＳ３０９　ｒＩＧｇ１のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへの結合は、ナノモル濃度からピコモル濃度未満の範囲であり、Ｓ３０９　ｒＩｇＧ１が最も高い親和性を示した。ＫＤ値を図６Ａ～６Ｅのグラフの下に示す。抗体結合が非常に強く、解離が遅い場合、ＫＤ値は、推定値である（ＫＤ＝＜１．０×１０$^{-12}$Ｍ）。Ｓ３０９　ｒＩｇＧ１についての正確なＫＤは、解離が遅すぎたので、このアッセイでは測定することができなかった。

【０４２９】

（実施例４）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳ遺伝子でシュードタイプ化された複製能力のないウイルス（ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９分離株；受託番号ＭＮ９０８９４７）を、以前に記載されたような方法（Ｔｅｍｐｅｒｔｏｎ　ＮＪ，　ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｌｏｎｇｉｔｕｄｉｎａｌｌｙ　ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ　ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ　ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｔｏ　ＳＡＲＳ　ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ　ｗｉｔｈ　ｐｓｅｕｄｏｔｙｐｅｓ．　Ｅｍｅｒｇ　Ｉｎｆｅｃｔ　Ｄｉｓ　１１（３）：４１１－４１６）を使用して生成した。手短に述べると、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓを発現するプラスミド（ｐｈＣＭＶ１、Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ）と、補完ウイルス－ゲノムレポーター遺伝子ベクター、ｐＮＬ４－３．Ｌｕｃ＋．Ｅ－Ｒ＋とを、ＨＥＫ２９３Ｔ／１７細胞に共トランスフェクトした。単一サイクル感染力アッセイを使用して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質でシュードタイプ化されたルシフェラーゼをコードするビリオンの中和を、以前に記載されたように（Ｔｅｍｐｅｒｔｏｎ　ＮＪ，　ｅｔ　ａｌ．（２００７）Ａ　ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ　ｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ　ｐｓｅｕｄｏｔｙｐｅ　ａｓｓａｙ　ｆｏｒ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａ　Ｈ５Ｎ１－ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ　ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．　Ｉｎｆｌｕｅｎｚａ　Ｏｔｈｅｒ　Ｒｅｓｐｉ　Ｖｉｒｕｓｅｓ　１（３）：１０５－１１２．）測定した。手短に述べると、ビリオンを含有する培養上清の適切な希釈物を、３７℃で１時間、様々な濃度の抗体とともにプレインキュベートし、次いで、ウイルス－ｍＡｂ混合物を、感染の前日に播種したＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に添加した。次いで、細胞をＳｔｅａｄｙ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｅ２５２０）で溶解し、細胞溶解物の相対的な発光単位（ＲＬＵ）をルミノメーターマイクロプレートリーダー（Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｈ１　Ｈｙｂｒｉｄ　Ｍｕｌｔｉ－Ｍｏｄｅ　Ｒｅａｄｅｒ；Ｂｉｏｔｅｋ）で決定した。感染力の低下を、抗体の存在下でのＲＬＵと非存在下でのＲＬＵとを比較することにより決定し、中和のパーセンテージとして表した。

【０４３０】

抗体Ｓ３００－ｖ１（ＶＨ：配列番号１、ＶＬ：配列番号５）、Ｓ３０１、Ｓ３０２、Ｓ３０３－ｖ１（ＶＨ配列番号６３、ＶＬ配列番号６７）、Ｓ３０４（ＶＨ配列番号７９、ＶＬ配列番号８３）、Ｓ３０６（ＶＨ配列番号８７、ＶＬ配列番号９１）、Ｓ３０７（ＶＨ配列番号２３９、ＶＬ配列番号２４３）、Ｓ３０８－ｖ１、Ｓ３０９（配列番号１０５に記載されるＳ３０９－ｖ１　ＶＨ配列と配列番号１６８に記載されるＳ３０９－ｖ１３　ＶＬ配列とを含む）、およびＳ３１０を、中和機能について試験した（表４、図２Ａ）。抗体ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３００－ｖ１およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３０９は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和した（図２Ａおよび２Ｂ）。

【０４３１】

表４．　抗体による感染の中和パーセント（滴定系列）

【表４】

希釈度	S300	S301	S302	S303	S304	S306	S307	S308	S309	S310
2	93	-31	-47	6	-21	-19	36	-46	65	-4
6	94	10	6	5	25	15	5	19	11	-15
18	75	21	-16	2	-22	-9	2	32	-29	-15
54	-41	7	-60	12	7	6	32	16	14	-6

【０４３２】
ＳＡＲＳ　ＣｏＶ－１生存者からの血漿、ならびに抗体ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３０９、Ｓ３１１、Ｓ３１２、Ｓ３０３－ｖ１（ｒＩｇＧ１）、Ｓ３０４（ｒＩｇＧ１）、Ｓ３０６（ｒＩｇＧ１）、Ｓ３１０（ｒＩｇＧ１）およびＳ３１５を使用して、追加の中和アッセイを行った（図３Ａ～３Ｉ）。図３Ａは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶドナー血漿の中和活性を示す。図３Ｂ～３Ｄおよび３Ｉは、Ｓ３０９、Ｓ３１１、Ｓ３１２およびＳ３１５をそれぞれ生成するＢ細胞からの上清の中和活性を示す。図３Ｅ～３Ｈは、様々な濃度での組換え抗体の中和活性を示す。このアッセイを使用すると、抗体Ｓ３０９、Ｓ３１１、Ｓ３１２またはＳ３１５を含有する上清は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和する。

【０４３３】
追加の中和アッセイを、抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、Ｓ３１０、およびＳ３１５を使用して行った。図１３は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ＭＬＶに対する様々な濃度でのこれらの抗体の中和活性を示す。ＡＣＥ２を安定にトランスフェクトしたＤＢＴ細胞（ＤＢＴ－ＡＣＥ２）を標的細胞として使用した。図３４は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１シュードタイプ化ＭＬＶに対する様々な濃度のこれらの抗体による中和活性を示す。Ｓ３０４、Ｓ３０９、Ｓ３０４＋Ｓ３０９、Ｓ３１５、およびＳ３１５＋Ｓ３０９についての追加の中和データを図３６および３７に示す。

【０４３４】
（実施例５）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和
２つのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２交差中和抗体、Ｓ３０４　ｒＩｇＧ１およびＳ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）ｒＩｇＧ１の、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐ）に対する中和活性を評価した。

【０４３５】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたマウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐ）を使用した。ＡＣＥ２を安定にトランスフェクトしたＤＢＴ細胞（ＤＢＴ－ＡＣＥ２）を標的細胞として使用した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐを１０μｇ／ｍｌのトリプシンＴＰＣＫで活性化した。活性化されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐを抗体の希釈系列（抗体ごとに５０μｇ／ｍｌの最終濃度で出発して、３倍希釈）に添加した。抗体を５０μｇ／ｍｌ～０．０２μｇ／ｍｌの濃度で試験した。Ｓ３０４　ｒＩｇＧ１とＳ３０９　ｒＩｇＧ１の組合せについては、出発濃度は、各抗体について５０μｇ／ｍｌであった、すなわち、合計出発抗体濃度は、１００μｇ／ｍｌであった。ＤＢＴ－ＡＣＥ２細胞を抗体－ウイルス混合物に添加し、４８時間インキュベートした。細胞培養上清の吸引およびｓｔｅａｄｙ－ＧＬＯ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加後に発光を測定した。

【０４３６】
このアッセイでは、Ｓ３０９　ｒＩｇＧ１は、０．３７μｇ／ｍｌの感染中和ＩＣ５０を示し、Ｓ３０４　ｒＩｇＧ１は、おおよそ１７μｇ／ｍｌのＩＣ５０を示した。これら

２つの抗体の組合せは、０．０７７μｇ／ｍｌのＩＣ５０を示した。図７および表５を参照されたい。

【０４３７】

表５．　抗体のＩＣ５０　（μｇ／ｍｌ）

【表５】

	S309	S304	S304 + S309
IC50	0.3707	~16.95	0.07704

【０４３８】

個々におよび組み合わせて、組換えモノクローナル抗体Ｓ３０９およびＳ３１５について同じ手順を使用して、さらなる中和アッセイを行った。このアッセイでは、Ｓ３０９は、１．０９１μｇ／ｍｌのＩＣ５０を示し、Ｓ３１５は、２５．１μｇ／ｍｌのＩＣ５０を示した。これらの両方の抗体の組合せは、０．３０４７μｇ／ｍｌのＩＣ５０を示した。図２３および表６を参照されたい。

【０４３９】

表６．　抗体および抗体の組合せのＩＣ５０　（μｇ／ｍｌ）

【表６】

	S309 + S315	S309	S315
IC50	0.3047	1.091	25.10

【０４４０】

（実施例６）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶおよびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対するヒトモノクローナル抗体の反応性

【０４４１】

スパイクＳ１サブユニットタンパク質、ならびにＳＡＲＳ－ＣｏＶおよびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質のＲＢＤに対する、追加のヒトｍＡｂ「Ｓ３１１」および「Ｓ３１２」の反応性を、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）により評価した。

【０４４２】

組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクＳ１サブユニットタンパク質（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ、または内部で生成；ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクの残基３３１～５５０）、組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶスパイクＳ１サブユニットタンパク質（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ　ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）で、９６ウェルプレートを被覆した。

【０４４３】

ウェルを洗浄し、ＰＢＳ＋１％ＢＳＡで１時間、室温でブロックし、次いで、連続希釈したｍＡｂとともに１時間、室温でインキュベートした。結合したｍＡｂを、アルカリホスファターゼコンジュゲートヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：２０４０－０４）を１時間、室温でインキュベートすることにより検出し、０．１Ｍグリシン緩衝液（ｐＨ１０．４）中の１ｍｇ／ｍｌのｐ－ニトロフェニルリン酸基質により３０分間、室温で発色させた。光学密度（ＯＤ）値をＥＬＩＳＡリーダー（Ｐｏｗｅｒｗａｖｅ　３４０／９６分光光度計、ＢｉｏＴｅｋ）において４０５ｎｍの波長で測定した。

【０４４４】

結果を図５Ａ（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３１１）および図５Ｂ（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ３１２）に示す。

【０４４５】

本実施例において上で説明したのと同じ手順を使用して、さらなるアッセイを行って、

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤに対する、Ｓ３００、Ｓ３０５またはＳ３０７からの操作された抗体バリアントの反応性を調査した。結果を図３８Ａ～３８Ｄに示す。図３８Ｃに示すような抗体「Ｓ３００　Ｖ４－ｒＩｇＧ１」は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＶＬ（Ｖκ）を含む。図３８Ｄに示すような抗体「Ｓ３０７　Ｖ３－ｒＩｇＧ１」は、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＶＬ（Ｖκ）を含む。

【０４４６】

（実施例７）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

Ｓ３０９およびＳ３１５によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐ）に対する組換え抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）ｒＩｇＧ１－ＭＬＮＳおよびＳ３１５　ｒＩｇＧ１－ＭＬＮＳの中和活性を決定した。これらの組換え抗体は、ＦｃドメインにＭ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ変異を含んでいた（例えば、Ｚａｌｅｖｓｋｙ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　２８（２）：１５７－１５９（２０１０）を参照されたい；Ｆｃ変異のこの組合せを、図面を含めて本開示では「ＭＬＮＳ」または「ＬＳ」とも呼ぶ）。

【０４４７】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたマウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐ）を使用した。ＡＣＥ２を安定にトランスフェクトしたＤＢＴ細胞（ＤＢＴ－ＡＣＥ２）を標的細胞として使用した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐを１０μｇ／ｍｌのトリプシンＴＰＣＫで活性化した。活性化されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐを、試験する抗体の希釈系列に添加した。ＤＢＴ－ＡＣＥ２細胞を抗体－ウイルス混合物に添加し、４８時間インキュベートした。細胞培養上清の吸引およびｓｔｅａｄｙ－ＧＬＯ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加後に発光を測定した。感染細胞のルシフェラーゼシグナルを使用して、無抗体対照に対する中和のパーセンテージを算出した。

【０４４８】

Ｓ３０９　ｒＩｇＧ１　ＭＬＮＳ（図９では「Ｓ３０９－ｒＩｇＧ１－ＬＳ」）は、おおよそ３．９ｎＭの感染中和ＩＣ５０を示し、Ｓ３１５　ｒＩｇＧ１　ＭＬＮＳ（図９では「Ｓ３１５－ｒＩｇＧ１－ＬＳｖ１」）は、おおよそ１１１．７ｍＭのＩＣ５０を示した。図９を参照されたい。

【０４４９】

Ｓ３０９－ｒＦａｂの中和活性を全長Ｓ３０９　ｒＩｇＧ１　ＭＬＮＳ（図１０では「Ｓ３０９－ｒＩｇＧ１－ＬＳ」）の中和活性と比較した。全長Ｓ３０９　ｒＩｇＧ－ＬＳは、３．８２１ｎＭのＩＣ５０を示し、Ｓ３０９－ｒＦａｂは、３．５３２ｎＭのＩＣ５０を示した。図１０を参照されたい。

【０４５０】

（実施例８）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤ、および様々なコロナウイルスの細胞外ドメインに対する抗体の反応性

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤ、ならびにＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＯＣ４３コロナウイルスおよびＭＥＲＳコロナウイルスのスパイクタンパク質に対するモノクローナル抗体の反応性を、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）により研究した。１μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＯＣ４３もしくはＭＥＲＳの安定化した融合前スパイクタンパク質三量体で、または１０μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（内部で生成；ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクの残基３３１～５５０）、もしくは１μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）で、３８４ウェル浅底ＥＬＩＳＡプレートを被覆した。

【０４５１】

ウェルを洗浄し、ＰＢＳ＋１％ＢＳＡで１時間、室温でブロックし、次いで、連続希釈した抗体とともに１～２時間、室温でインキュベートした。抗体を５～０．０００２８μｇ／ｍｌの濃度範囲で試験した。プレートを洗浄し、結合した抗体を、アルカリホスファターゼコンジュゲートヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：２０４０－０４）を１時間、室温でインキュベートし、続いて０．１Ｍグリシン緩衝液（ｐＨ１０．４）中の１ｍｇ／ｍｌのｐ－ニトロフェニルリン酸基質（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ ７１７６８）を使用して３０分間、室温で発色させることによって、検出した。光学密度（ＯＤ）値をＥＬＩＳＡリーダー（Ｐｏｗｅｒｗａｖｅ ３４０／９６分光光度計、ＢｉｏＴｅｋ）において４０５ｎｍの波長で測定した。

【０４５２】

ＥＬＩＳＡアッセイ結果を図８Ａ～８Ｋおよび１８Ａ～１８Ｊに示す。一部はＭＬＮＳＦｃ変異を有する、組換え抗体を、ｒＩｇＧ１とともに示す。

【０４５３】

（実施例９）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質への抗体の結合

Ｅｘｐｉｆｅｃｔａｍｉｎｅ ＣＨＯエンハンサーを使用して、ｐｈＣＭＶ１－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｓ、ＳＡＲＳ－スパイク＿ｐｃＤＮＡ．３（ＳＡＲＳ株）、または空のｐｈＣＭＶ１を、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションの２日後、細胞を抗体での免疫染色のために収集した。Ａｌｅｘａ６４７標識二次抗体抗ヒトＩｇＧ Ｆｃを検出に使用した。トランスフェクト細胞へのモノクローナル抗体の結合を、ＺＥ５セルアナライザー（Ｂｉｏｒａｄ）およびＦｌｏｗＪｏソフトウェア（ＴｒｅｅＳｔａｒ）を使用してフローサイトメトリーにより分析した。陽性結合を、ＣｏＶ－Ｓトランスフェクタントのモックトランスフェクタントに対する分染により定義した。抗体Ｓ３０９（配列番号１０５のＶＨ、配列番号１６８のＶＬ）を、１０μｇ／ｍｌで、フローサイトメトリーにより、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質を発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞を染色する能力について試験した。フローサイトメトリーグラフの積み上げヒストグラムは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質へのＳ３０９による抗体用量依存性の結合を示す。結果を図１１に示す。

【０４５４】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＳタンパク質およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質へのモノクローナル抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９、Ｓ３１０、Ｓ３１５、Ｓ１１０、Ｓ１２４、Ｓ２３０およびＳ１０９（全てｒＩｇＧ１として発現される）の結合を、フローサイトメトリーにより測定した。結果を図１２Ａ、１２Ｂ、４０Ａおよび４０Ｂに示す。試験した抗体のうちの８つは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質結合について１．４ｎｇ／ｍｌ～６，１００ｎｇ／ｍｌの間の範囲のおよびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＳタンパク質結合について０．８ｎｇ／ｍｌ～２５４ｎｇ／ｍｌの間の範囲のＥＣ５０値を示した。

【０４５５】

同じ手順を使用するさらなる結合アッセイを、Ｓ３０９について、およびＶＨに異なる変異（Ｎ５５Ｑ、Ｗ５０Ｆ、Ｗ１０５Ｆ、またはＷ５０Ｆ＋Ｇ５６Ａ＋Ｗ１０５Ｆ）を有するＳ３０９の４つの操作されたバリアントについて行った。結果を図２７に示す。これらのアッセイで試験した各抗体についてのＥＣ５０値を表７に示す。表７の「抗体」縦列の括弧で囲まれている数は、図２７の図凡例に対応する。

【０４５６】

表７．

【表７】

抗体	VH 配列番号	VL 配列番号	EC50 (ng/ml) – Exp. 1	EC50 (ng/ml) – Exp. 2
S309 WT ("11")	105	168	23.1	11.5
S309 N55Q ("12")	113	168	22.3	9.6
S309 W50F ("13")	129	168	21.8	8.9
S309 W105F ("14")	119	168	21.4	8.4
S309 W50F-G56A-W105F ("15")	172	168	18.8	7.8

【０４５７】
同じ手順を使用する追加の結合アッセイを、抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９、Ｓ３１０、Ｓ３１５、ならびに比較対照抗体Ｓ１０９、Ｓ１１０、Ｓ１２４およびＳ２３０を使用して行った。結果を図３３Ａおよび４２Ａ（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質への結合）、ならびに３３Ｂおよび４２Ｂ（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＳタンパク質への結合）に示す。ＭＦＩ：フローサイトメトリーにより測定したときの平均蛍光強度。
【０４５８】
同じアッセイを、組換え抗体Ｓ３００およびＳ３０７を使用して行った。配列番号１のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＶＬ（Ｖκ）を含む、抗体Ｓ３００－ｒＩｇＧ１についての結果を、図３９Ａに示す。配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＬ（Ｖκ）を含む、抗体Ｓ３０７－ｒＩｇＧ１についての結果を、図３９Ｂに示す。
【０４５９】
（実施例１０）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤへの抗体Ｓ３０９、Ｓ３０３、Ｓ３０４およびＳ３１５の結合
ＣｏＶ－１およびＣｏＶ－２のＲＢＤに対する組換え抗体Ｓ３０９、Ｓ３０３、Ｓ３０４およびＳ３１５の親和性を、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ；Ｏｃｔｅｔ）を使用して試験した。手短に述べると、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＨｉｓタグ付きＲＢＤを、キネティクス緩衝液（ＫＢ）中、３μｇ／ｍｌで１５分間、抗ＨＩＳ（ＨＩＳ２）バイオセンサー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ、ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に負荷した。全長抗体の会合を、ＫＢ中、１５μｇ／ｍｌで５分間、行った。Ｆａｂ断片の会合を、ＫＢ中、５μｇ／ｍＬで５分間、行った。ＫＢ中での解離を１０分間、測定した。ＫＤ値により表される親和性を、グローバルフィットモデル（Ｏｃｔｅｔ）を使用して算出した。Ｏｃｔｅｔ Ｒｅｄ９６（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）装置を使用した。
【０４６０】
図１４Ａ～１４Ｄは、Ｓ３０９、Ｓ３０３、Ｓ３０４およびＳ３１５についての会合および解離曲線をそれぞれ示す。これらの抗体の各々は、ナノモル濃度からピコモル濃度未満の親和性でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１ ＲＢＤに結合した。図２０Ａおよび２０Ｂは、Ｓ３０９ ＩｇＧおよびＳ３０９ Ｆａｂについての会合および解離曲線をそれぞれ示す。これらの図に、抗体（またはＦａｂ）溶液から緩衝液への切り替えを縦の破線で示す。
【０４６１】
（実施例１１）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質細胞外ドメイン三量体およびＲＢＤへのＳ３０９ ＩｇＧおよびＳ３０９ Ｆａｂの結合

ＩｇＧ１およびＦａｂ断片の親和性およびアビディティーの決定：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のビオチン化ＲＢＤ（内部で生成；ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒからのＥＺ－Ｌｉｎｋ　ＮＨＳ－ＰＥＧ４－Ｂｉｏｔｉｎでビオチン化した、ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクタンパク質のアミノ酸残基３３１～５５０）、およびａｖｉタグ付きビオチン化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　２Ｐ　Ｓを、キネティクス緩衝液（ＫＢ；ＰＢＳ中、０．０１％のエンドトキシン不含のＢＳＡ、０．００２％Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０、０．００５％NaN_3）中、７．５μｇ／ｍｌで８分間、ストレプトアビジンバイオセンサー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に負荷した。ＩｇＧ１およびＦａｂと標的の会合を、ＫＢ中、１００、３３、１１、３．６、１．２ｎＭで５分間、行った。ＫＢ中での解離を１０分間、測定した。１：１グローバルフィットモデル（Ｏｃｔｅｔ）を使用してＫＤ値を算出した。

【０４６２】

結果を図４１Ａおよび４１Ｂに示す。このアッセイでは、Ｓ３０９　ＩｇＧは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤに、およびＳ細胞外ドメイン三量体に、それぞれ、ピコモル濃度未満のアビディティーおよびピコモル濃度のアビディティーで結合した。Ｓ３０９　Ｆａｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤとＳ細胞外ドメイン三量体の両方にナノモル濃度からナノモル濃度未満の親和性で結合した。

【０４６３】

（実施例１２）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤへの抗体の競合的結合

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤまたはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへの対のモノクローナル抗体の競合的結合を測定して、抗体のそれぞれの結合部位を同定した。

【０４６４】

キネティクス緩衝液（ＫＢ；ＰＢＳ中、０．０１％のエンドトキシン不含のＢＳＡ、０．００２％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０、０．００５％NaN_3）を用いる１０分間の湿潤化ステップ後、ストレプトアビジンバイオセンサー（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して３ｕｇ／ｍｌの抗Ｓｔｒｅｐ　Ｔａｇ　ＩＩ抗体（クローン５Ａ９Ｆ９、ビオチン、ＬａｂＦｏｒｃｅ　ＡＧ、Ｍｕｔｔｅｎｚ　ＣＨ）を固定した。次いで、Ｓｔｒｅｐ　Ｔａｇ　ＩＩを有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（内部で生成）のどちらかを、ＫＢ中４μｇ／ｍｌの濃度で６分間、負荷した。第１の抗体をある期間、会合させ、次いで、第２の抗体を７分（４２０秒）間、会合させた。図１５Ａは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１のＲＢＤへの結合についての抗体対の競合を示す。図１５Ｂは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＢＤへの結合についての抗体対の競合を示す。図１５Ａおよび１５Ｂ中の破線の縦線は、マトリックスの左側に示されている第１の抗体から、マトリックスの上部に示されている第２の抗体への切り替えを示す。これらのおよび他のデータを使用して、４つの抗原領域または部位（図１５Ａおよび１５Ｂ中のＩ～ＩＶ）を同定した。

【０４６５】

（実施例１３）

ＲＢＤ：ヒトＡＣＥ２結合への干渉

ヒトＡＣＥ２へのＲＢＤ結合に干渉する抗体の能力を測定した。ＡＣＥ２－Ｈｉｓ（Ｂｉｏ－Ｔｅｃｈｎｅ　ＡＧ）を、キネティクス緩衝液（ＫＢ）中の５μｇ／ｍｌで３０分間、抗ＨＩＳ（ＨＩＳ２）バイオセンサー（ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ－ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に負荷し、１μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ－ウサギＦｃまたはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ－マウスＦｃ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｅｕｒｏｐｅ　ＧｍｂＨ）を、３０μｇ／ｍｌの抗体を含むまたは含まない３０分間のプレインキュベーション後に１５分間会合させた。解離を５分間モニターした。図１６は、抗体Ｓ３０９またはＳ２３０を使用して得たデータを示す。図１９Ａおよび１９Ｂは、抗体Ｓ３０４、Ｓ３０３もしくはＳ２３０（図１９Ａ）、またはＲＢＤおよび抗体Ｓ３１５（図１９Ｂ）を使用して得たデータを示す。図１６、１９Ａおよび１９Ｂの各々における縦の破線は、抗体を伴うまたは伴わないＲＢＤの負荷の開始を示す。

【０４６６】
（実施例１４）
抗体のエフェクター機能
ナチュラルキラー（ＮＫ）媒介性抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）は、その表面上にウイルスタンパク質を提示する感染細胞を殺傷することによってウイルス制御に寄与し得る。この機能を利用する抗体の能力を調査するために、ヒトＮＫ細胞（ＭＡＣＳｘｐｒｅｓｓ ＮＫ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ、カタログ番号：１３０－０９８－１８５）を使用して健康なドナーの新鮮な血液から単離した）をエフェクター細胞として使用し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＳトランスフェクトＥｘｐｉＣＨＯ細胞を標的細胞として使用して、ｉｎ ｖｉｔｒｏでＡＤＣＣを調べた。標的細胞を異なる量の抗体とともにインキュベートし、１０分後、エフェクター細胞としての初代ヒトＮＫ細胞とともに９：１の標的：エフェクター比でインキュベートした。３７℃での４時間のインキュベーション後にＬＤＨ放出アッセイ（細胞傷害検出キット（ＬＤＨ）（Ｒｏｃｈｅ；カタログ番号：１１６４４７９３００１））を使用して、抗体依存性細胞殺傷を測定した。
【０４６７】
マクロファージ媒介性または樹状細胞媒介性抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）もまた、感染細胞を排除することにより、およびウイルス抗原提示によってＴ細胞応答を潜在的に刺激することにより、ウイルス制御に寄与し得る。末梢血単核細胞をファゴサイトとして使用し、ＰＫＨ６７蛍光細胞リンカーキット（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号：ＭＩＮＩ６７）で蛍光標識したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓをトランスフェクトした ＥｘｐｉＣＨＯを標的細胞として使用して、ＡＤＣＰを試験した。標的細胞を異なる量の抗体とともに１０分間インキュベートし、続いて、セルトレースバイオレット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号：Ｃ３４５５７）で蛍光標識した健康なドナーから単離したヒトＰＢＭＣとともに２０：１のエフェクター：標的比でインキュベートした。３７℃での一晩のインキュベーション後、食細胞を染色するための抗ヒトＣＤ１４－ＡＰＣ抗体（ＢＤ Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、カタログ番号：５６１７０８、クローンＭ５Ｅ２）で細胞を染色した。フローサイトメトリーによりＰＫＨ６７蛍光について陽性である単球の％を測定して、抗体媒介性食作用を決定した。
【０４６８】
抗体Ｓ３０９（ＶＨ配列番号１０５、ＶＬ配列番号１６８）、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３１５、Ｓ２３０、およびＳ３０９とＳ３０４の組合せを試験した。
【０４６９】
図１７Ａは、抗体のＡＤＣＣ機能を、初代ＮＫエフェクター細胞を使用し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓを発現するＥｘｐｉＣＨＯを標的細胞として使用して示す。記号は、二連測定の平均±ＳＤを示す。図１７Ｂは、抗体のＡＤＣＰ機能を、ＰＢＭＣを食細胞として使用し、ＰＫＦ６７標識したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓを発現するＥｘｐｉＣＨＯを標的細胞として使用して示す。記号は、二連測定の平均±ＳＤを示す。
【０４７０】
Ｓ３０９のＦｃバリアントをＡＤＣＣについて試験した。Ｓ３０９－ＬＳは、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ Ｆｃ変異を含む。Ｓ３０９－ＧＲＬＲは、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ Ｆｃ変異を含み、ＦｃγＲへの結合をほとんど示さない。Ｓ３０９－ＬＳ－ＧＡＡＬＩＥは、ＭＬＮＳおよびＧＡＡＬＩＥ（Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ）Ｆｃ変異を含む。結果を図４５に示す。
【０４７１】
抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９、Ｓ３１５、およびＳ３０９とＳ３１５の組合せを、ＡＤＣＣおよびＡＤＣＰ機能についてアッセイした。図２４Ａは、抗体のＡＤＣＣを、初代ＮＫエフェクター細胞を使用し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓを発現するＥｘｐｉＣＨＯを標的細胞として使用して示す。図２４Ａにおけるグラフは、高親和性ＦｃγＲＩＩＩａについてホモ接合の１名の代表的なドナーについ

て決定した殺傷％を示す（記号は平均±ＳＤを示す）。図２４Ｂは、１５８Ｖについてヘテロ接合のドナー（ＦＶ）または低親和性バリアント１５８ＦについてホモＦ接合のドナー（ＦＦ）からの細胞（平均±ＳＤ）と比較して、高親和性ＦｃγＲＩＩＩａバリアント１５８Ｖについてホモ接合のドナー（ＶＶ）からの細胞の応答についての曲線下面積（ＡＵＣ）を示す。図２５Ａは、１名の代表的なドナーについて、ＰＢＭＣを食細胞として使用し、ＰＫＨ６７標識したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓを発現するＥｘｐｉＣＨＯを標的細胞として使用して、ＡＤＣＰを示す。ＡＤＣＰ％は、ＰＫＨ６７について陽性の単球のパーセンテージを示す。図２５Ｂは、複数のドナーからの応答についての曲線下面積（ＡＵＣ）を示す。

【０４７２】

（実施例１５）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染細胞の細胞溶解物に対する抗体の反応性

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染ＶｅｒｏＥ６細胞の細胞溶解物に対する抗体Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９およびＳ３１０の反応性を測定した。図２１Ａは、間接的ＥＬＩＳＡ　Ｓにより測定したときの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染ＶｅｒｏＥ６細胞のＴＸ１００抽出溶解物に対する抗体の反応性を示す。図２１Ｂは、間接的ＥＬＩＳＡ　Ｓにより測定したときの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染ＶｅｒｏＥ６細胞のＳＤＳ抽出（変性）溶解物に対する抗体の反応性を示す。図２１Ｃは、間接的ＥＬＩＳＡ　Ｓにより測定したときの、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染ＶｅｒｏＥ６細胞のＴＸ１００抽出またはＳＤＳ抽出溶解物に対するヒトＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１回復期血清の反応性を示す。

【０４７３】

（実施例１６）

単独での、または組合せでの、抗体Ｓ３０４およびＳ３０９によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

モノクローナル抗体Ｓ３０４およびＳ３０９によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和を、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２生ウイルスアッセイを使用して評価した。生ウイルス中和アッセイは、ウイルス核タンパク質（ＮＰ）についてのＮＰ特異的ポリクローナルウサギ血清による染色によって感染細胞の数を定量する。感染後２４および４５時間の時点でＮＰ発現を測定することにより阻害を評価した。酵素イムノアッセイ（ＥＩＡ）を使用して、試験した各抗体希釈物についての感染レベルを定量した。

【０４７４】

データを図２２Ａ～２２Ｄに示す。９６ウェルプレートにおいて単層のＶｅｒｏ　Ｅ６細胞を使用して１時間、室温で、示されている抗体濃度で、中和を行った。ウェルを１００　ＴＣＩＤ５０のウイルスに感染させた。２４または４５時間後、単層を固定し、ＮＰ発現の阻害について染色した。組み合わせた場合、Ｓ３０４およびＳ３０９は、中和の相乗的増強を示す。

【０４７５】

（実施例１７）

Ｓ３０９　ｒＩｇＧバリアント抗体の生成

組換えＩｇＧ１抗体を、抗体Ｓ３０９のＶＨおよびＶＬ配列を使用して生成した。本実施例では、抗体を「Ｓ３０９－１１」、「Ｓ３０９－１２」、「Ｓ３０９－１３」、「Ｓ３０９－１４」、および「Ｓ３０９－１５」とそれぞれ呼ぶ。

【０４７６】

「Ｓ３０９－１１」は、Ｓ３０９の野生型ＶＨ配列（配列番号１０５）および野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）を含む。「Ｓ３０９－１２」は、Ｓ３０９の、ＶＨバリアント配列（配列番号１１３）をもたらすＣＤＲＨ２のＮ５５Ｑ変異と、野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）とを含む。「Ｓ３０９－１３」は、Ｓ３０９のＶＨのＷ５０Ｆ変異（配列番号１２９）および野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）を含む。「Ｓ３０９－１４」は、Ｓ３０９のＷ１０５Ｆ　ＶＨバリアント配列（配列番号１１９）および野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）を含む。「Ｓ３０９－１５」は、Ｓ３０９の、Ｗ５０Ｆ／Ｇ５６Ａ／Ｗ１

０５Ｆ　ＶＨバリアント（配列番号１７２）、および野生型ＶＬ配列（配列番号１６８）を含む。Ｓ３０９組換え抗体（Ｓ３０９－１１）、および４つのバリアントＳ３０９－１２～Ｓ３０９－１５の各々を、組換え抗体をコードするプラスミドベクターのＨＤ　２９３Ｆ細胞（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ）への一過性トランスフェクションおよびそれらの細胞での発現によって生成した。Ｓ３０９抗体をコードするプラスミドベクターは、配列番号２５２に記載されるシグナルペプチドもコードした。このシグナルペプチドは、試験した他のシグナルペプチドと比較して優れた抗体生成をもたらした。データを示さない。細胞を４日目に回収し、ウェスタンブロットおよびプロテインＡ力価分析によってＩｇＧ発現を検証した。

【０４７７】

（実施例１８）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへのＳ３０９　ｒＩｇＧおよびバリアントの結合

実施例１７で説明した組換えモノクローナル抗体Ｓ３０９および４つのＳ３０９バリアント（Ｓ３０９－１２～Ｓ３０９－１５）のＲＢＤへの結合を、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して測定した。ＳＰＲ実験は、シングルサイクルキネティクス手法を使用してＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００装置を用いて行った。ＩｇＧとして発現された抗体を表面上で捕捉し、グリコシル化形態または脱グリコシル化形態どちらかの、漸増濃度の精製されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤを注入した。抗ヒトＦｃが共有結合で固定されたセンサーチップ（ＧＥ）を使用してＳＰＲを行った。使用した緩衝液は、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、３ｍＭ　ＥＤＴＡ、および０．０５％Ｐ２０界面活性物質であった。アッセイを２５℃で行った。組換え抗体を上清からおおよそ２μｇ／ｍｌに希釈した。ＲＢＤ濃度は、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、および２００ｎＭであった。グリコシル化ＲＢＤをＨＥＫ２９３細胞における発現によって得て、ワンステップＮｉ親和性精製を使用して精製した。脱グリコシル化ＲＢＤは、キフネンシンの存在下で成長したＥｘｐｉ２９３細胞における内部での発現、ワンステップＮｉ親和性精製を使用する精製、およびエンドグリコシダーゼＨでの処置によって得た。シングルサイクルキネティクスアッセイを３分の注入および２０分の解離期間で行った。会合および解離キネティクスをモニターし、結合モデルにあてはめて親和性を決定した。結果を図３０Ａ～３０Ｆおよび表８に示す。

【０４７８】

表８．

【表８】

mAb 上清	グリコシル化 RBD			脱グリコシル化 RBD		
S309 WT またはバリアント	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)
S309-11 (WT)	0.50 nM	10.0e4	5.0e-5	0.91 nM	3.0e5	2.8e-4
S309-11 (WT) 反復実験	0.68 nM	9.5e4	6.5e-5	0.98 nM	2.9e5	2.9e-4
S309-12 (N55Q)	0.46 nM	9.2e4	4.2e-5	1.3 nM	2.7e5	3.6e-4
S309-13 (W50F)	0.51 nM	9.9e4	5.0e-5	1.8 nM	3.0e5	5.3e-4
S309-14 (W105F)	0.38 nM	1.0e5	3.9e-5	7.9 nM	9.8e5	7.7e-3
S309-15 (W50F/G56A/W105F)	1.7 nM	9.9e4	1.6e-4	>10 nM	定常状態適合での推定 Kd	

【０４７９】

脱グリコシル化ＲＢＤへの結合を、異なるパラメーターを使用して２つの異なるＳＰＲアッセイで測定した。実験１は、１０分の注入、および１００ｎＭから４倍希釈のＲＢＤ濃度系列を使用した。実験２は、上記のような、３分の注入、および２００ｎＭから４倍希釈の濃度系列を使用した。結果を表９に示す。Ｓ３０９－１５についての実験１の結果を図３０Ｆにおける上部の２つのパネルにも示す。

【０４８０】

表９．

【表９－１】

mAb 上清	実験 1			実験 2		
S309 WT またはバリアント	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)
S309-11 (WT)	0.83 nM	3.0e5	2.5e-4	0.91 nM	3.0e5	2.8e-4
S309-11 (WT) 反復実験	0.91 nM	3.0e5	2.7e-4	0.98 nM	2.9e5	2.9e-4
S309-12 (N55Q)	1.2 nM	2.7e5	3.2e-4	1.3 nM	2.7e5	3.6e-4
S309-13 (W50F)	1.7 nM	2.8e5	4.6e-4	1.8 nM	3.0e5	5.3e-4

【表９－２】

mAb上清	実験 1		実験2		
S309-14 (W105F)	14 nM	定常状態に適合	7.9 nM	9.8e5	7.7e-3
S309-15 (W50F/G56A/W105F)	37 nM	定常状態に適合	定常状態適合不能		

【０４８１】
組換え抗体Ｓ３０９および４つの操作されたバリアントのＲＢＤへの結合を、細胞培養上清ではなく精製組換え抗体を使用したことを除いて上で説明したのと同じ手順を使用して表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）により測定した。結果を表１０に示す。

【０４８２】
表１０．

【表１０】

	グリコシル化RBD			脱グリコシル化RBD		
S309 WT またはバリアントVH	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)
S309-11 (WT)	0.26 nM	9.3e4	2.4e-5	0.67 nM	3.4e5	2.3e-4
S309-12 (N55Q)	0.39 nM	8.5e4	3.3e-5	1.1 nM	3.1e5	3.2e-4
S309-13 (W50F)	0.39 nM	9.2e4	3.6e-5	1.4 nM	3.5e5	4.9e-4
S309-14 (W105F)	0.35 nM	9.6e5	3.4e-5	5.1 nM	1.5e6	7.9e-3
S309-15 (W50F/G56A/W105F)	1.6 nM	9.4e4	1.5e-4	>10 nM	定常状態適合による推定 Kd	
S309 G56A	0.54 nM	9.3e4	5.1e-5	0.70 nM	3.4e5	2.4e-4

【０４８３】
（実施例１９）
Ｓ３０９抗体によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和
Ｓ３０９ならびに実施例１７および１８で説明した４つの操作されたＳ３０９バリアント（「Ｓ３０９－１２」～「Ｓ３０９－１５」）の中和活性を、ＶＳＶに基づくルシフェラーゼレポーターシュードタイピングシステム（Ｋｅｒａｆａｓｔ）を使用して決定した。ＶＳＶシュード粒子および抗体をＤＭＥＭ中で混合し、３０分間、３７℃でインキュベートした。次いで、感染混合物をＶｅｒｏ　Ｅ６細胞とともに１時間、３７℃でインキュベートし、続いて、Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐと１０％ＦＢＳとを含有するＤＭＥＭを添加した（感染混合物を除去しない）。細胞を３７℃で１８～２４時間インキュベートした。Ｂｉｏ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加後、Ｅｎｓｉｇｈｔプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用してルシフェラーゼを測定した。結果を図２８に示す。図２８中のバリアント－１１～１５は、それぞれ、Ｓ３０９－１１～Ｓ３０９－１５に対応す

る。この実験に基づく算出ＥＣ５０値を表１１に示す。

【０４８４】

表１１．

【表１１】

抗体	EC50 (ng/ml)
S309-11 (WT VH)	109
S309-12 (N55Q VH)	103
S309-13 (W50F VH)	97
S309-14 (W105F VH)	65
S309-15 (W50F/G56A/W105F VH)	53

【０４８５】

（実施例２０）

ヒトＦｃγＲＩＩＩａまたは Ｆｃγ ＲＩＩａの抗体依存性活性化

【０４８６】

ヒトＦｃγＲＩＩＩａまたはＦｃγＲＩＩａの抗体依存性活性化を調べた。ＥｘｐｉＣＨＯ細胞にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ（ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９）を一過性にトランスフェクトし、滴定濃度の抗体とともに１０分間インキュベートした。次いで、その表面上にＦｃγＲＩＩＩａまたはＦｃγＲＩＩａを発現するジャーカット細胞であって、ＮＦＡＴ駆動ルシフェラーゼ遺伝子（Ｐｒｏｍｅｇａ、カタログ番号：Ｇ９７９８およびＧ７０１８）をＦｃγＲＩＩＩａについては６：１およびＦｃγＲＩＩａについては５：１のエフェクター対標的比で安定にトランスフェクトしたジャーカット細胞とともに、ＥｘｐｉＣＨＯ細胞をインキュベートした。このバイオアッセイでのヒトＦｃγＲの活性化は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子のＮＦＡＴ媒介性発現をもたらす。３７℃で、５％CO_2での２１時間のインキュベーション後、Ｂｉｏ－Ｇｌｏ（商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬を製造業者の使用説明書に従って使用して発光を測定した。抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９、Ｓ３１５、およびＳ３０９とＳ３１５の組合せを、比較対照抗体Ｓ２３０とともに、アッセイした。結果を図３１および３２に示す。

【０４８７】

（実施例２１）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳ糖タンパク質配列の分析

２，２２９のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２分離株のＳ糖タンパク質配列の分析は、幾つかの変異がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ細胞外ドメイン上に可変頻度で存在することを示した。図３５Ａは、球体としての、ｎ＞１の頻度で存在するスパイクタンパク質バリアントが、閉じたおよび開いた形態の完全な三量体スパイク細胞外ドメイン上にマッピングしたことを示す。ＲＢＤおよび他のスパイクタンパク質ドメインが、指示したとおりに示されている。４０の変異（合計２２２９のうちの）を示す。ＰＤＢ構造の詳細がないため、残基３６７（ｎ＝８）のみがＲＢＤ中で強調表示されており、残基４７６（ｎ＝７）および４８３（ｎ＝１７）は強調表示されていない。図３５Ｂは、スパイク糖タンパク質におけるバリアントの存在率をアミノ酸ごとに示す。各ドットは、別個のバリアントである。ドメインＡおよびＲＢＤの位置が示されている。０．１％の頻度閾値を超えるバリアントは、示されているとおりである。

【０４８８】

Ｓ糖タンパク質配列のさらなる分析を、１１，８３９のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２分離株を

使用して行った。図４３は、示されている球体としてレンダーリングされた、少なくとも２つの配列により支持されたバリアント（０．０１％より大きい存在率）が、閉じた（左側）および開いた（右側）形態の完全な三量体スパイク細胞外ドメイン上にマッピングしたことを示す。各ドットは、別個のバリアントである。図４３は、示されている球体としての、少なくとも２つの配列により支持されたスパイクタンパク質バリアントが、閉じた（左側）および開いた（右側）形態の完全な三量体スパイク細胞外ドメイン上にマッピングしたことを示す。ＲＢＤおよび他のスパイクタンパク質ドメインが、指示した色で示されている。１７１のバリアント（分析したスパイクタンパク質配列合計１１，８３９のうちの）が示されている。バリアントは、それらの存在率が１％より大きい場合（Ｄ６１４Ｇのみ）またはそれらがＲＢＤ内に位置する場合、標識される。保存されたＮ３４３の位置も示されている。

【０４８９】

（実施例２２）

抗体Ｓ３０９とＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２患者から単離した抗体との競合

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染から回復した患者から単離したヒトモノクローナル抗体を、ＲＢＤ結合部位と、抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１１３）の重複について試験した。競合アッセイを、Ｏｃｔｅｔ（装置：Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ９６、ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して行った。抗Ｈｉｓセンサー（ＢＩＯＳＥＮＳＯＲ　ＡＮＴＩ－ＰＥＮＴＡ－ＨＩＳ（ＨＩＳ１Ｋ）１＊１ＳＴ）を使用して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクタンパク質の残基３３１～５５０）の内部で生成したＨｉｓタグ付きＲＢＤを３μｇ／ｍｌの濃度で固定した。抗体を１５μｇ／ｍｌで６分間、会合させた。全てのタンパク質をキネティクス緩衝液（ＫＢ）で希釈した。次いで、競合抗体を同じ濃度でさらに６分間、会合させた。２つの抗体は、ＲＢＤへの結合についてＳ３０９と競合することを示したが、Ｓ３０９とは異なり、それらはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して中和性でなかった。データを示さない。

【０４９０】

（実施例２３）

モノクローナル抗体Ｓ３０９－１２－ＭＬＮＳに対するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の耐性選択

耐性選択を調べるために、ＳＡＲＳ　ＣｏＶ－２を、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞および固定濃度の抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（ＦｃにＧ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ変異を有する、配列番号１１３のＶＨおよび配列番号１６８のＶＬ）の存在下で、１カ月にわたって継代させた。実験スキームを図４４Ａに示す。感染および連続ウイルス培養の詳細を図４４Ｂに要約する。細胞変性効果（ＣＰＥ）をプレートの目視検査によって評価した。ＣＰＥが観察されなかった場合でも、メチルセルロース重層を用いるフォーカス形成アッセイによってウイルス力価を評価した。結果を図４４Ｃに示す。試験した最小抗体濃度でも、抗体処置ウェルにおいてウイルスのブレークスルーの証拠は観察されなかった。データは、三連のウェルの代表である。

【０４９１】

（実施例２４）

抗体Ｓ３０９によるＣａｌｕ－３ヒト肺細胞のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ（ＦｃにＭ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ変異を有する、配列番号１１３のＶＨおよび配列番号１６８のＶＬ）を、ナノルシフェラーゼアッセイを使用して、Ｃａｌｕ－３ヒト肺細胞（これは、膜貫通型プロテアーゼＴＭＰＲＳＳ２について陽性である）およびＶｅｒｏＥ６細胞の生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和するその能力について試験した。結果を、算出ＩＣ５０値を含めて、図４６に示す。

【０４９２】

（実施例２５）

抗体Ｓ３０９によるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

抗体Ｓ３０９を、ナノルシフェラーゼアッセイおよびＩＦＡアッセイを使用して、生Ｓ

ＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス感染を中和するその能力について試験した。手短に述べると、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞を、６時間、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ルシフェラーゼウイルスに感染させた。３つの異なる抗体濃度：１、０．１および０．０１　ＭＯＩを使用して、データを収集した。ナノルシフェラーゼアッセイからの結果を図４７に示す。ＩＦＡアッセイからの結果を、図４８Ａ（ＩＦＡで計数した代表的なウェル）および４８Ｂ（Ｃｙｔａｔｉｏｎ　５を使用して定量したデータ）に示す。各ＭＯＩについての算出ＩＣ５０値を、図４７および４８Ｂにおけるグラフの下のボックスの中に示す。注目すべきことに、感染のクラスター（またはフォーカス）は、この感染形式では観察されなかった。

【０４９３】

（実施例２６）

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥによる生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の中和

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ（本明細書では、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳとも呼ばれ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれ、Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、Ｉ３３２Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、およびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を含む）を、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス感染を中和する能力についてアッセイした。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。結果を図４９に示す。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳについての算出ＥＣ５０は、１００．１ｎｇ／ｍｌであった。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥについての算出ＥＣ５０は、７８．３ｎｇ／ｍｌであった。

【０４９４】

（実施例２７）

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥによる、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスの中和

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ（本明細書では、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳとも呼ばれる）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれる）による、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シュードタイプ化ウイルスの中和を試験した。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。シュードタイプ化ウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたＶＳＶであった。結果を、図５０Ａ（Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ）および図５０Ｂ（Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ）に示す。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳについての算出ＥＣ５０値は、２４．０６ｎｇ／ｍｌであった。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥについての算出ＥＣ５０値は、２２．０９ｎｇ／ｍｌであった。

【０４９５】

（実施例２８）

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへの結合

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤへの結合を、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）により測定した。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。結果を、図５１Ａ（Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ）および図５１Ｂ（Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ）に示す。

【０４９６】

（実施例２９）

抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への結合
抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ（本明細書では、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳとも呼ばれる）およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ばれる）の、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質への結合を、フローサイトメトリーにより測定した。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。結果を、図５２Ａ（Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ）および図５２Ｂ（Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ）に示す。データを、抗体結合について陽性と同定された細胞のパーセンテージとして表す。

【０４９７】
（実施例３０）
抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥのヒトＦｃγ受容体への結合
抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥのヒトＦｃγ受容体への結合を、ＳＰＲを使用してアッセイした。ＦｃγＲＩＩａ（低親和性Ｒ１３１対立遺伝子と高親和性Ｈ１３１対立遺伝子の両方）、ＦｃγＲＩＩＩａ（低親和性Ｆ１５８対立遺伝子と高親和性Ｖ１５８対立遺伝子の両方）、およびＦＣγＲＩＩｂへの結合を、測定した。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。

【０４９８】
Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｒｅａｇｅｎｔ（改変ストレプトアビジン）を、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００（Ｃｙｔｉｖａ）にドッキングしたＣＡＰセンサーチップの全てのフローセルにわたり注入した。１つのフローセルを参照表面として取っておいて、１μｇ／ｍＬのビオチン化Ｆｃ受容体を、単一フローセルにわたり６０秒間、１０μＬ／分で注入した（１フローセル当たり１つの受容体）。１００μｇ／ｍＬの抗体（ＨＢＳ－ＥＰ＋で希釈した）を、３０μＬ／分の流量を使用して２００秒間、全てのフローセルにわたり注入し、会合をモニターした。注入後さらに２００秒間、解離をモニターした。データを１０Ｈｚで収集した。各々の結合測定後、ＣＡＰ　Ｒｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ試薬を注入して、新しいサイクルのための表面を用意した。試料を注入の前に装置内で１５℃で保持して、実験を２５℃で行った。結果を図５３に示す（この図では、ＭＬＮＳ変異を図凡例に「ＬＳ」と示す）。

【０４９９】
（実施例３１）
抗体Ｓ３０９　ＭＬＮＳ、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ、およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの補体成分Ｃ１ｑへの結合
抗体Ｓ３０９　ＭＬＮＳ（本明細書ではＳ３０９　ＬＳとも呼ぶ）、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳとも呼ぶ）、およびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＬＳ　ＧＡＡＬＩＥとも呼ぶ）の補体成分Ｃ１ｑへの結合を、Ｏｃｔｅｔ装置でのバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）により測定した。Ｓ３０９　ＭＬＮＳは、配列番号１０５に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。

【０５００】
抗ヒトＦａｂ（ＣＨ１特異的）センサーを使用して、１０μｇ／ｍｌの抗体を１０分間、捕捉した。次いで、ＩｇＧを負荷したセンサーを、３μｇ／ｍｌの精製ヒトＣ１ｑを含有するキネティクス緩衝液に４分間、曝露し、続いて、さらに４分間、同じ緩衝液中で解離ステップを行った。会合および解離プロファイルを、干渉パターンの変化としてリアル

タイムで測定した。結果を図５４に示す。
【０５０１】
（実施例３２）
抗体Ｓ３０９ ＭＬＮＳ、Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ、およびＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥによるヒトＦｃガンマ受容体のｉｎ ｖｉｔｒｏ活性化
ヒトＦｃγ受容体の抗体依存性活性化を惹起する抗体Ｓ３０９ ＭＬＮＳ、Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ、およびＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥの能力をｉｎ ｖｉｔｒｏでアッセイした。Ｓ３０９ ＭＬＮＳは、配列番号１０５に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳおよびＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。
【０５０２】
Ｓ３０９ ＭＬＮＳ（本明細書ではＳ３０９ ＬＳとも呼ぶ）、Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ（本明細書ではＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＬＳとも呼ぶ）、Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＬＳ ＧＡＡＬＩＥとも呼ぶ）、および対照抗体Ｓ３０９－ＧＲＬＲの各々を、アッセイ緩衝液で１０，０００ｎｇ／ｍｌから０．００６ｎｇ／ｍｌへと６倍連続希釈した。抗体の９点連続希釈物を、白色の平底プレートにおいて９６プレートウェル当たり１２，５００（ＦｃγＲＩＩＩａおよびＦｃγＲＩＩｂについて）または１０，０００（ＦｃγＲＩＩａについて）のＣＨＯ－ＣｏＶ－２－スパイク細胞とともに１５分間、室温でインキュベートした。示したＦｃγＲを発現するジャーカットエフェクター細胞であって、ＮＦＡＴ駆動ルシフェラーゼ遺伝子を安定にトランスフェクトしたジャーカットエフェクター細胞を解凍し、アッセイ緩衝液で希釈し、ＦｃＲγＩＩＩａおよびＦｃγＲＩＩｂについては６：１またはＦｃγＲＩＩａについては５：１のエフェクター対標的細胞比でプレートに添加した。抗体非依存性活性化（標的細胞およびエフェクター細胞を含有するが抗体を含有しない）、およびプレートのバックグラウンド発光（アッセイ緩衝液のみを含有するウェル）を測定するために、対照ウェルを含めた。プレートを１８時間、３７℃で、５％CO_2でインキュベートした。このバイオアッセイでのヒトＦｃγＲの活性化は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子のＮＦＡＴ媒介性発現をもたらす。Ｂｉｏ－Ｇｌｏ（商標）ルシフェラーゼアッセイ試薬の添加後に製造業者の使用説明書に従ってルミノメーターで発光を測定した。結果を図５５に示す。
【０５０３】
（実施例３３）
抗体Ｓ３０９ ＭＬＮＳ、Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ、およびＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥのエフェクター機能
抗体Ｓ３０９ ＭＬＮＳ（本明細書ではＳ３０９ ＬＳとも呼ぶ）、Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ（本明細書ではＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＬＳとも呼ぶ）、およびＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥ（本明細書ではＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＬＳ ＧＡＡＬＩＥとも呼ぶ）を、ＣｏＶ－２－スパイクタンパク質を発現する細胞に対するＮＫ細胞媒介性抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）および単球媒介性抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）を促進するそれらの能力についてアッセイした。
【０５０４】
Ｓ３０９ ＭＬＮＳは、配列番号１０５に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。Ｓ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳおよびＳ３０９ Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。
【０５０５】
ホモ接合性低親和性（Ｆ／Ｆ１５８）または高親和性（Ｖ／Ｖ１５８）ＦｃγＲＩＩＩａを発現する、２名の遺伝子型同定ドナーから新鮮に単離したヒトＮＫ細胞を、ＣＨＯ－ＣｏＶ－２－スパイク細胞とともにプレインキュベートした抗体に曝露すること、および

３７℃で４時間のインキュベーション後にＬＤＨ放出を製造業者の使用説明書（Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（ＬＤＨ）、Ｒｏｃｈｅ）に従って読み出しとして測定することによって、ＡＤＣＣをｉｎ　ｖｉｔｒｏで測定した。手短に言うと、プレートを４分間４００×ｇで遠心分離し、３５μｌの上清を平坦な３８４ウェルプレートに移した。ＬＤＨ試薬を調製し、３５μｌを各ウェルに添加した。キネティックプロトコールを使用して、４９０ｎｍおよび６５０ｎｍでの吸光度を２分に１回、８分間測定し、キネティクス曲線の傾きを結果として使用した。次の式を当てはめることにより特異的溶解パーセントを決定した：（特異的放出－自然放出）／（最大放出－自然放出）×１００。結果を図５６に示す。

【０５０６】

初代ＣＤ１４$^{+}$単球によるＡＤＣＰを促進する抗体Ｓ３０９　ＭＬＮＳ、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥ、および対照抗体Ｓ３０９－ＧＲＬＲの能力を、新鮮に単離したヒトＰＢＭＣ（セルトレースバイオレットで標識したもの）を、抗体とともにプレインキュベートしたＣＨＯ－ＣｏＶ－２－スパイク発現細胞（ＰＫＨ６７蛍光細胞リンカーキット（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）で標識したもの）に曝露することによって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで測定した。ｍＡｂの連続希釈物（１０％Ｈｙｃｌｏｎｅ　ＦＢＳ＋２×抗・抗（抗生物質・抗真菌薬）を補充した、ＲＰＭＩ－１６４０＋Ｌ－グルタミンで、５，０００ｎｇ／ｍｌから０．３２ｎｇ／ｍｌに５倍連続希釈したもの）を、９６ウェルポリプロピレンプレートの１ウェル当たり１０，０００のＣＨＯ－ＣｏＶ－２－スパイク細胞とともに１０分間インキュベートした。セルトレースバイオレットを製造業者の使用説明書に従って用いて初代ＰＢＭＣを蛍光標識した。次いで、標的細胞と抗体の混合物を、標識したＰＢＭＣとともに１６：１のエフェクター対標的比でインキュベートした。一晩のインキュベーション後、単球集団をＣＤ１４について標識すること、およびＣＤ１４$^{+}$単球の中のセルトレースバイオレット$^{+}$ＰＫＨ６７$^{+}$細胞のパーセンテージをフローサイトメトリーによって測定することによって、ＡＤＣＰ活性を測定した。結果を図５７に示す。

【０５０７】

（実施例３４）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質媒介性細胞融合に対する抗体Ｓ３０９の効果

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質媒介性融合に対する抗体Ｓ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）の効果を、細胞表面上にスパイクタンパク質を過剰発現するように操作した細胞を使用して試験した。これらの細胞培養物へのＳ３０９の添加は、細胞－細胞融合を阻害した。結果を図５８Ａ（顕微鏡写真）および５８Ｂ（定量データ）に示す。

【０５０８】

（実施例３５）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製に対する抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの効果

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製に対する抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの効果を、ＶｅｒｏＥ６細胞、ＰＢＭＣ、および樹状細胞において試験した。Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳおよびＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥの各々は、配列番号１１３に記載される配列を有するＶＨ、および配列番号１６８に記載される配列を有するＶＬを含む。

【０５０９】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスをＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳまたはＳ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥとともに１時間インキュベートした。次いで、ウイルス／抗体混合物を、平板培養したＶｅｒｏＥ６、ＰＢＭＣ、または単球由来樹状（ＭｏＤＣ）細胞に添加した。細胞をウイルス／抗体混合物とともに１時間、３７℃でインキュベートした後、細胞を洗浄し、さらに７２時間、新鮮培地中でインキュベートした。次いで、培養細胞からの上清をフォーカス形成単位（ＦＦＵ）についてアッセイした。上清を１：５希釈

し、ＶｅｒｏＥ６細胞に添加した。３７℃で１時間後、ＶｅｒｏＥ６細胞にメチルセルロースを重層した。２４時間のさらなるインキュベーション後、ＶｅｒｏＥ６細胞培養物をＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２核タンパク質について染色した。結果を図５９に示す。抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳについてのデータを上部パネルに示す。抗体Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ　ＧＡＡＬＩＥについてのデータを下部パネルに示す。これらの７２時間複製データは、２４および４８時間の時点における知見の代表である。

【０５１０】

（実施例３６）

材料および方法

哺乳動物細胞上に発現されたＣｏＶ　Ｓタンパク質への結合についてのフローサイトメトリーに基づくスクリーニング

ＥｘｐｉＣＨＯ細胞に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＳＡＲＳ－ＣｏＶおよびＭＥＲＳ－ＣｏＶのＳタンパク質を、または陰性対照として空のプラスミドを、トランスフェクトした。次いで、モノクローナル抗体を、１０μｇ／ｍｌで、フローサイトメトリーにより、２０１９－ｎＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ、ＭＥＲＳ－ＣｏＶのＳタンパク質を発現するＥｘｐｉＣＨＯ細胞またはモック細胞トランスフェクタントを染色するそれらの能力について試験した。

【０５１１】

組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２タンパク質の一過性発現

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株（２０１９－ｎＣｏＶ－Ｓ）ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９分離株（受託番号ＭＮ９０８９４７）の全長Ｓ遺伝子を、ヒト細胞発現のためにコドン最適化し、ｐｈＣＭＶ１発現ベクター（Ｇｅｎｌａｎｔｉｓ）にクローニングした。Ｅｘｐｉｆｅｃｔａｍｉｎｅ　ＣＨＯエンハンサーを使用して、ｐｈＣＭＶ１－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｓ、ｐｈＣＭＶ１－ＭＥＲＳ－ＣｏＶ－Ｓ（Ｌｏｎｄｏｎ１／２０１２）、ＳＡＲＳ－スパイク＿ｐｃＤＮＡ．３（ＳＡＲＳ株）または空のｐｈＣＭＶ１（モック）をＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの２日後、細胞を収集し、固定したか、または固定し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）に反応するモノクローナル抗体のパネルでの免疫染色のためにサポニンで透過処理した。Ａｌｅｘａ６４７標識二次抗体抗ヒトＩｇＧ　Ｆｃを検出に使用した。トランスフェクト細胞への抗体の結合を、ＺＥ５セルアナライザー（Ｂｉｏｒａｒｄ）およびＦｌｏｗＪｏソフトウェア（ＴｒｅｅＳｔａｒ）を使用してフローサイトメトリーにより分析した。陽性結合を、ＣｏＶ－Ｓトランスフェクタントのモックトランスフェクタントに対する分染により定義した。

【０５１２】

Ｏｃｔｅｔ（ＢＬＩ、バイオレイヤー干渉法）を使用する競合実験

本明細書で別段の指示がない限り、抗Ｈｉｓセンサー（ＢＩＯＳＥＮＳＯＲ　ＡＮＴＩ－ＰＥＮＴＡ－ＨＩＳ（ＨＩＳ１Ｋ））を使用して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶのＳ１サブユニットタンパク質（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｅｕｒｏｐｅ　ＧｍｂＨ）を固定した。センサーを、１０分間、キネティクス緩衝液（ＫＢ；ＰＢＳ中、０．０１％のエンドトキシン不含のＢＳＡ、０．００２％　Ｔｗｅｅｎ（登録商標）－２０、０．００５％NaN_3）で水和した。次いで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ　Ｓ１サブユニットタンパク質を、８分間、ＫＢ中１０μｇ／ｍｌの濃度で負荷した。抗体を、全長ｍＡｂ　ｎＣｏＶ－１０およびｎＣｏｖ－６　ｍＡｂについては１５μｇ／ｍｌで、Ｆａｂ　ｎＣｏＶ－４については５μｇ／ｍｌで、ならびにｎＣｏＶ－１を含む後続の実験では全て１０μｇ／ｍｌで、６分間、会合させた。次いで、競合抗体を同じ濃度でさらに６分間、会合させた。

【０５１３】

Ｏｃｔｅｔ（ＢＬＩ、バイオレイヤー干渉法）を使用する競合実験

ＡＣＥ２競合実験のために、ＡＣＥ２－Ｈｉｓ（Ｂｉｏ－Ｔｅｃｈｎｅ　ＡＧ）を、３０分間、ＫＢ中５μｇ／ｍｌで抗ＨＩＳ（ＨＩＳ２）バイオセンサー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ－ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に負荷した。抗体を含むまたは含まないプレ

インキュベーション（３０μｇ／ｍｌ、３０分）後に１５分間、１μｇ／ｍｌのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ－ウサギＦｃまたはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ－マウスＦｃ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｅｕｒｏｐｅ　ＧｍｂＨ）を会合させた。解離を５分間モニターした。

【０５１４】

Ｏｃｔｅｔ（ＢＬＩ、バイオレイヤー干渉法）を使用する親和性の決定

全長抗体のK_D決定のために、キネティクス緩衝液での１０分間の湿潤化ステップ後、プロテインＡバイオセンサー（Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を使用して、２．７μｇ／ｍｌの組換え抗体を１分間、固定した。抗体で被覆されたセンサーを異なる濃度のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１　ＲＢＤ（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ（内部で生成；ＢｅｔａＣｏＶ／Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１／２０１９、受託番号ＭＮ９０８９４７、からのスパイクの残基３３１～５５０）とともにインキュベートすることにより、５分間、会合曲線を記録した。試験した最高ＲＢＤ濃度は１０ｕｇ／ｍｌであり、その後これを１：２．５で連続希釈した。ＫＢを含有するウェルにセンサーを移動させることによって、解離を９分間記録した。K_D値を、グローバルフィットモデル（Ｏｃｔｅｔ）を使用して算出した。Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ９６（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）装置を使用した。

【０５１５】

Ｆａｂ断片と比較して全長抗体のK_Dを決定するために、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＨｉｓタグ付きＲＢＤを、ＫＢ中３μｇ／ｍｌで１５分間、抗ＨＩＳ（ＨＩＳ２）バイオセンサー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、ＦｏｒｔｅＢｉｏ）上に負荷した。全長抗体およびＦａｂの会合を、ＫＢ中それぞれ１５ｕｇ／ｍｌおよび５ｕｇ／ｍｌで５分間、行った。ＫＢ中での解離を１０分間測定した。

【０５１６】

ＥＬＩＳＡ結合

ｍＡｂとＳＡＲＳ－ＣｏＶスパイクＳ１サブユニットタンパク質（ＷＨ２０株）タンパク質の反応性を、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）により決定した。手短に述べると、９６ウェルプレートを３μｇ／ｍｌの組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶスパイクＳ１サブユニットタンパク質（Ｓｉｎｏ．Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）で被覆した。ウェルを洗浄し、ＰＢＳ＋１％ＢＳＡで１時間、室温でブロックし、次いで、連続希釈したｍＡｂとともに１時間、室温でインキュベートした。結合したｍＡｂを、アルカリホスファターゼコンジュゲートヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：２０４０－０４）を１時間、室温でインキュベートすることにより検出し、０．１Ｍグリシン緩衝液（ｐＨ１０．４）中の１ｍｇ／ｍｌのｐ－ニトロフェニルリン酸基質により３０分間、室温で発色させた。光学密度（ＯＤ）値をＥＬＩＳＡリーダー（Ｐｏｗｅｒｗａｖｅ　３４０／９６分光光度計、ＢｉｏＴｅｋ）において４０５ｎｍの波長で測定した。

【０５１７】

中和アッセイ

別段の指示がない限り、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたマウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐ）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたマウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１ｐｐ）を使用した。ＡＣＥ２を安定にトランスフェクトしたＤＢＴ細胞（ＤＢＴ－ＡＣＥ２）を標的細胞として使用した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐまたはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１ｐｐを１０ｕｇ／ｍｌのトリプシンＴＰＣＫで活性化した。活性化されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ｐｐまたはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１ｐｐを、抗体の希釈系列（抗体ごとに５０ｕｇ／ｍｌの最終濃度で出発して、３倍希釈）に添加した。ＤＢＴ－ＡＣＥ２細胞を抗体－ウイルス混合物に添加し、４８時間インキュベートした。細胞培養上清の吸引およびｓｔｅａｄｙ－ＧＬＯ基質（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加後に発光を測定した。

【０５１８】

別段の指示がない限り、シュード粒子中和アッセイは、ＶＳＶに基づくルシフェラーゼレポーターシュードタイピングシステム（Ｋｅｒａｆａｓｔ）を使用する。ＶＳＶシュード粒子および抗体をＤＭＥＭ中で混合し、３０分間、３７℃でインキュベートする。次いで、感染混合物をＶｅｒｏ　Ｅ６細胞とともに１時間、３７℃でインキュベートし、続いて、Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐと１０％ＦＢＳとを含有するＤＭＥＭを添加する（感染混合物を除去しない）。細胞を３７℃で１８～２４時間インキュベートする。Ｂｉｏ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ）の添加後、Ｅｎｓｉｇｈｔプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用してルシフェラーゼを測定する。

【０５１９】

ＳＰＲシングルサイクルキネティクス

ＳＰＲ実験は、シングルサイクルキネティクス手法を使用してＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００装置を用いて行った。Ｓ３０９　ＩｇＧを表面上で捕捉し、グリコシル化されたまたは脱グリコシル化された、漸増濃度の精製されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤを注入した。会合および解離キネティクスをモニターし、結合モデルにあてはめて親和性を決定した。

【０５２０】

組換え抗体の発現

組換え抗体を、以前に記載されたように重鎖を発現するプラスミドと軽鎖を発現するプラスミドとを一過性に共トランスフェクトしたＥｘｐｉＣＨＯ細胞に発現させた。（Ｓｔｅｔｔｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２０１６）Ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ，ｃｒｏｓｓ－ｒｅａｃｔｉｖｉｔｙ，ａｎｄ　ｆｕｎｃｔｉｏｎ　ｏｆ　ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ｅｌｉｃｉｔｅｄ　ｂｙ　Ｚｉｋａ　ｖｉｒｕｓ　ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．Ｓｃｉｅｎｃｅ，３５３（６３０１），８２３－８２６）。モノクローナル抗体Ｓ３０３、Ｓ３０４、Ｓ３０６、Ｓ３０９、Ｓ３１０およびＳ３１５を、ｒＩｇＧ－ＭＬＮＳ抗体として発現させた。ＭＬＮＳ変異は、ｉｎ　ｖｉｖｏでのより長い半減期をもたらす。（Ｚａｌｅｖｓｋｙ　ｅｔ　ａｌ．（２０１０）Ｅｎｈａｎｃｅｄ　ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｈａｌｆ－ｌｉｆｅ　ｉｍｐｒｏｖｅｓ　ｉｎ　ｖｉｖｏ　ａｃｔｉｖｉｔｙ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２８（２），１５７－１５９）。

【０５２１】

配列アラインメント

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ゲノム配列を、２０２０年３月２９日にＧＩＳＡＩＤから「ｃｏｍｐｌｅｔｅ（＞２９，０００ｂｐ）」および「ｌｏｗ　ｃｏｖｅｒａｇｅ　ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ」フィルターを使用してダウンロードした。コウモリおよびセンザンコウ配列を除去して、ヒトのみの配列を得た。ＧｅｎｅＷｉｓｅ２で参照タンパク質（ＹＰ＿００９７２４３９０．１）－ゲノムアラインメントを行うことにより、スパイクＯＲＦの位置を特定した。不完全マッチおよびインデル含有ＯＲＦをレスキューし、下流の分析に含めた。ｓｅｑｋｉｔを使用して、ヌクレオチド配列をｉｎ　ｓｉｌｉｃｏで翻訳した。１０％より多くの未確定アミノ酸を（Ｎベースコールに起因して）有する配列を除去した。ＭＡＦＦＴを使用して多重配列アラインメントを行った。アラインメントされた配列（ｎ＝２，２２９）と参照配列とを、Ｒ／ＢｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒパッケージＢｉｏｓｔｒｉｎｇｓを使用して比較することにより、バリアントを決定した。同様の戦略を使用して、ＶｉＰＲが出典のＳＡＲＳ－ＣｏＶゲノムからスパイクタンパク質配列を抽出し、翻訳した（検索基準：ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を除外するために２０１９年１２月より前に寄託された、ＳＡＲＳ関連コロナウイルス、全長ゲノム、ヒト宿主、ｎ＝５３）。提供されているＳＡＲＳ－ＣｏＶゲノム配列は、数ある中でもＵｒｂａｎｉ、Ｔｏｒ２、ＴＷ１、Ｐ２、Ｆｒａｎｋｆｕｒｔ１などの、主要な公開株の全てを含んでいた。Ｔｓａｎ－Ｙｕｋ　Ｌａｍらにより示されたようなセンザンコウ配列は、ＧＩＳＡＩＤが出典であった。Ｌｕ　ｅｔ　ａｌ　（Ｌａｎｃｅｔ　２０２０）により示されたようなサルベコウイルスの３つの分岐群からのコウモリ配列は、Ｇｅｎｂａｎｋが出典であった。ジャコウネコおよびタヌキ配列は、同様にＧｅｎｂａｎｋが出典であった。

【０５２２】

（実施例３７）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ２中和のＡＣＥ２非依存性機序
以下の実験では、Ｓ３０９抗体（配列番号１０５のＶＨ、配列番号１６８のＶＬ）を、Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を有する組換えＩｇＧ１として発現させた。Ｓ３０９抗体の感染中和に対するＡＣＥ２過剰発現の効果を調査した。Ｖｅｒｏ　Ｅ６またはＶｅｒｏ　Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２細胞を、Ｓ３０９（１０μｇ／ｍｌ）の存在下でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＵＳＡ－ＷＡ１／２０２０分離株）にＭＯＩ　０．０１で感染させた。感染の２４時間後に細胞を固定し、ウイルスヌクレオカプシドタンパク質を免疫染色し、定量した。ヌクレオカプシド染色は、抗体処置細胞には実質的に存在しなかった。Ｓ３０９は、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞では６５のおよびＶｅｒｏ　Ｅ６－ＴＭＰＲＳＳ２では９１のＩＣ５０（ｎｇ／ｍＬ）を有した（データを示さない）。

【０５２３】
７つの細胞系（ＨｅＬａ、２９３Ｔ（ｗｔ）、Ｖｅｒｏ　Ｅ６、Ｈｕｈ７、２９３Ｔ　ＡＣＥ２、ＭＲＣ　５－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２、Ａ５４９－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２クローン５、Ａ５４９－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２クローン１０）のパネルを、Ｓ３０９の存在下で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｎｌｕｃに、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質でシュードタイプ化されたＶＳＶに、感染させた。ルシフェラーゼシグナルを感染の２４時間後に定量した。Ｓ３０９最大中和値は、表１２に示す通りであった。

【０５２４】
表１２．　Ｓ３０９の最大中和値
【表１２－１】

細胞型	ウイルス/シュードタイプ	
	SARS-CoV-2-Nluc	VSVシュードタイプ
Vero E6	>99%	>99%

【表１２－２】

Vero E6-TMPRSS2	>99%	96%
Huh7	98%	78%
293T ACE2	26%	34%
MRC5-ACE2-TMPRSS2	87%	45%
A549-ACE2-TMPRSS2クローン5	89%	65%
A549-ACE2-TMPRSS2クローン10	81%	42%

【０５２５】
これらの細胞系に結合する精製された蛍光標識ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質の結合をフローサイトメトリーにより定量した。ＨｅＬａおよび２３９Ｔ　ＷＴ細胞は、最低ＭＦＩを有し、これにＨｕｈ７およびＶｅｒｏＥ６細胞が続いた。２９３Ｔ　ＡＣＥ２細胞（最高）、ＭＲＣ　５－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２（３番目に高い）、Ａ５４９－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２クローン５（４番目に高い）、およびＡ５４９－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２クローン１０（２番目に高い）は、より高いＭＦＩを有した。Ｓ３０９のスパイク結合最大中和能力間の相関分析を決定し、Ｓ３０９スピアマン相関値は、両方のウイルスモデルについてｒ＝－０．９４であった。ｐ＝０．０１７。

【０５２６】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感受性細胞系をさらに特徴付けるために、上記の７つの細胞系を、精製された蛍光標識ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質またはＲＢＤタンパク質

とともにインキュベートし、タンパク質結合をフローサイトメトリーにより定量した。ＭＦＩの降順で、細胞系は、Ａ５４９－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２クローン１０、２９３ＴＡＣＥ２、ＭＲＣ　５－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２、Ａ５４９－ＡＣＥ２－ＴＭＰＲＳＳ２クローン５、Ｖｅｒｏ　Ｅ６、Ｈｕｈ７、２９３Ｔ（ｗｔ）、そしてＨｅＬａであった。

【０５２７】

選択されたレクチンおよび公開されている受容体候補を、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＶＳＶシュードウイルスに感染したＨＥＫ２９３Ｔ細胞を使用してスクリーニングした。ＡＣＥ２、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１は、最高のシグナルを生じさせた。ＡＣＥ２は、おおよそ10^5の相対的な発光単位（ＲＬＵ）のシグナルをもたらし、ＤＣ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１、およびＬ－ＳＩＧＮは、おおよそ10^4ＲＬＵのシグナルを有した。試験した全ての他のレクチン／候補は、おおよそ10^2～10^3ＲＬＵのシグナルを生じさせた。

【０５２８】

ＨＥＫ　２９３Ｔ、ＨｅＬａおよびＭＲＣ５細胞に、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ１またはＡＣＥ２を過剰発現するように一過性に形質導入し、それらの細胞をＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＶＳＶシュードウイルスに感染させた。未感染細胞および非形質導入細胞を対照として含めた。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞では、ＡＣＥ２、ＤＣ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１、およびＬ－ＳＩＧＮ全てが、感染の大幅な増加をもたらした。ＨｅＬａおよびＭＲＣ５細胞では、ＡＣＥ２のみが感染を増加させた。

【０５２９】

ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１またはＡＣＥ２を過剰発現する安定したＨＥＫ２９３Ｔ細胞系を真正のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染させ（ＭＯＩ　０．１）、２４時間の時点で、固定し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２核タンパク質について免疫染色した。野生型細胞（感染および未感染）を対照として使用した。ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、またはＳＩＧＬＥＣ－１を過剰発現する細胞では染色の増加が観察され、ＡＣＥ２を過剰発現する細胞では染色が有意に増加された。

【０５３０】

安定した細胞系をＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｎｌｕｃに感染させ、ルシフェラーゼレベルを２４時間の時点で定量した。ＲＬＵの昇順で、未感染（おおよそ10^2～10^3ＲＬＵ）、親２９３Ｔ（おおよそ10^4ＲＬＵ）、ＤＣ－ＳＩＧＮ（おおよそ10^5ＲＬＵ）、Ｌ－ＳＩＧＮ（おおよそ10^5ＲＬＵ）、ＳＩＧＬＥＣ－１（おおよそ10^5～10^6ＲＬＵ）、ＡＣＥ２（＞10^7ＲＬＵ）。

【０５３１】

安定した細胞系を異なる濃度の抗ＳＩＧＬＥＣ１　ｍＡｂ（クローン７－２３９）とともにインキュベートし、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｎｌｕｃに感染させた。未処置細胞のパーセンテージとしての感染は、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＡＣＥ２を発現する２９３Ｔ細胞ではほぼ１００％を維持した～１００％を超えたが、ＳＩＧＬＥＣ－１を発現する２９３Ｔ細胞では５０％未満へ（０．２μｇ／ｍＬの抗ＳＩＧＬＥＣ）または0近くへ（１μｇ／ｍＬまたは５μｇ／ｍＬの抗ＳＩＧＬＥＣ）と降下した。

【０５３２】

選択された、可能性のあるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（共）受容体候補の単一細胞発現レベルを、Ｈｕｍａｎ　Ｌｕｎｇ　Ｃｅｌｌ　Ａｔｌａｓ（ｎａｔｕｒｅ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅｓ／ｓ４１５８６－０２０－２９２２－４）から得た異なる肺細胞型で決定した。ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮおよびＳＩＧＬＥＣ－１は、ＡＣＥ２と同様のレベルでまたはさらにはそれより高いレベルで肺における様々な細胞型に発現される。

【０５３３】

それぞれの付着受容体を安定的に過剰発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞上のＤＣ－／Ｌ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ１またはＡＣＥ２を標的とする抗体の結合を、フローサイトメトリーおよび免疫蛍光分析により分析した。それぞれの付着受容体を過剰発現するＨＥＫ　２９３Ｔ細胞を、ＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２野生型スパイクでまたはＢ１．１

．７系統の変異を有するスパイクでシュードタイプ化されたＶＳＶに感染させた。感染の１日後に発光を分析した。付着受容体を発現する細胞では感染が増加された。どちらかのスパイクでシュードタイプ化されたＶＳＶによる感染は、各試験群について同様であった。ＡＣＥ２を発現する細胞は、最も高い発光シグナルを生じさせた。

【０５３４】

Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで分化させたｍｏＤＣまたはＰＢＭＣを、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２にＭＯＩ　０．０１で感染させた。感染後２４時間の時点で、細胞を固定し、ウイルスヌクレオカプシドタンパク質について免疫染色し、感染細胞を定量した。ＶｅｒｏＥ６細胞のみが感染を示した（細胞のおおよそ７％）。感染細胞の上清を２４、４８および７２時間の時点で採取し、感染性ウイルス力価をＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に関してＦＦＵアッセイにより定量した。

【０５３５】

重症ＣＯＶＩＤ－１９患者の気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬＦ）および痰において検出可能なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ゲノムを有する主要細胞型を評価した。ｔ－ＳＮＥプロットを作成し、各ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２$^{+}$細胞型の計数を決定した（Ｒｅｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｃｅｌｌ　２０２１では、８名の被験体から合計ｎ＝３，０８５細胞）。細胞型は、Ｔ細胞型、ＮＫ細胞型、形質細胞型、好中球型、マクロファージ型、線毛細胞型、扁平上皮細胞型、および分泌細胞型であった。ＡＣＥ２、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１、およびこれらの組合せの発現を、各細胞型について評価した。

【０５３６】

ＡＣＥ２、ＤＣ－ＳＩＧＮ（ＣＤ２０９）、Ｌ－ＳＩＧＮ（ＣＬＥＣ４Ｍ）、ＳＩＧＬＥＣ１転写物の計数は、マクロファージにおいておよび分泌細胞においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＮＡの計数と相関していた。相関は、Ｒｅｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｃｅｌｌ　２０２１からの（ｌｏｇ変換前の）計数に基づくものであった。

【０５３７】

安定したＨＥＫ２９３Ｔ細胞系における受容体の発現を示す代表的なデータを図６０に示す。細胞系を作製して、導入遺伝子をコードするレンチウイルスでＨＥＫ２９３Ｔ細胞に形質導入することによりＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＡＣＥ２を過剰発現させ、免疫蛍光アッセイを行って導入遺伝子発現を評価した。

【０５３８】

ルシフェラーゼレポーターを有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質を発現するＶＳＶシュードウイルスの、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を感染させる能力を（発光アッセイを使用して）示す代表的なデータを、図６１に示す。ＤＣ－ＳＩＧＮまたはＬ－ＳＩＧＮの発現は、シュードウイルス感染レベルをＷＴ　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染と比較して１０倍を超えて上昇させ、ＡＣＥ２の発現は、シュードウイルス感染レベルをＷＴ　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染と比較して１００倍を超えて上昇させた。

【０５３９】

ＶＳＶシュードウイルスに対する例示的なｍＡｂ　Ｓ３０９の中和活性を、操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞において評価した。データを図６２に示す。Ｓ３０９は、ＤＣ－ＳＩＧＮおよびＬ－ＳＩＧＮを介した感染を完全に中和し、それより低い程度にだが、ＡＣＥ２を介した感染を中和した。

【０５４０】

ルシフェラーゼレポーターを有する生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を感染させる能力を、発光アッセイを使用して調べた。データを図６３に示す。ＤＣ－ＳＩＧＮまたはＬ－ＳＩＧＮの発現は、生ウイルス感染レベルをＷＴ　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染と比較して３倍を超えて上昇させ、ＡＣＥ２の発現は、生ウイルス感染レベルをＷＴ　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染と比較して１００倍を超えて上昇させた。

【０５４１】

ＶＳＶシュードウイルスに対するｍＡｂ　Ｓ３０９の中和活性を、操作されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞において評価した。データを図６４に示す。Ｓ３０９は、ＤＣ－ＳＩＧＮおよ

びＬ－ＳＩＧＮを介した感染を完全に中和し、それより低い程度にだが、ＡＣＥ２を介した感染を中和した。

【０５４２】

Ｓ３０９抗体が、ＳＩＧＬＥＣ－１を介したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の侵入を中和することができるかどうかを調査するために、実験を行った。手短に述べると、安定した細胞ＨＥＫ２９３Ｔ系を上で説明したように作製して、ＤＣ－ＳＩＧＮ／Ｌ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１、またはＡＣＥ２を過剰発現させた。発現データを図６５に示す。図６６に示されているように、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、またはＳＩＧＬＥＣの発現は、生ウイルス感染レベルをＷＴ　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染と比較して１０倍を超えて上昇させ、ＡＣＥ２の発現は、シュードウイルス感染レベルをＷＴ　ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の感染と比較して１００倍を超えて上昇させた。図６７に示されているように、Ｓ３０９は、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１を介した感染を完全に中和した。

【０５４３】

ＤＣ－ＳＩＧＮ（ＣＤ２０９）、ならびにＳＩＧＬＥＣ－１および他のＳＩＧＬＥＣをはじめとする他の細胞表面受容体タンパク質の発現を、様々な細胞型上で決定した。データを図６８Ａおよび６８Ｂに要約する。

【０５４４】

さらなる実験を行って、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染におけるＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１の機能を調査した。１セットの実験では、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１またはＡＣＥ２を安定的に発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、３つの異なる感染多重度（ＭＯＩ）：０．０１、０．１および１で、生ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｎｌｕｃに感染させた。相対的な発光単位を使用して感染を決定し、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞（親）における感染と比較した。データを図６９に示す。試験した最低ＭＯＩで、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＳＩＧＬＥＣを発現する細胞において感染の増加が観察された。試験した最高ＭＯＩでは、感染は、親のものと対比して、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮまたはＳＩＧＬＥＣの発現によってさらに増加されなかった。これらのデータは、親２９３Ｔ細胞がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を受けやすいこと、ならびにＬ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１が、感染レベルを高めるが、感染の主受容体として機能しないことを示す。

【０５４５】

別のセットの実験では、２９３Ｔ細胞、ＨｅＬａ細胞、およびＭＲＣ５細胞に、ＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＳＩＧＬＥＣ－１またはＡＣＥ２をコードするレンチウイルスで一過性に形質導入し、形質導入の３日後にこれらの細胞をＶＳＶシュードウイルスに感染させた。データを図７０に示す。２９３Ｔ細胞は、低い感受性レベル（形質導入されていないものと未感染のものを比較して）を示した一方で、ＨｅＬａおよびＭＲＣ５細胞は、ウイルスに対して完全に不応性であった。２９３Ｔ細胞におけるこの低い感染レベルを、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮまたはＳＩＧＬＥＣ－１の発現によって上昇させることができ、これは、これらのタンパク質の付着因子としての役割と合致する。ＨｅＬａおよびＭＲＣ５細胞は、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮまたはＳＩＧＬＥＣ－１の発現後であっても感染に対して不応性のままであり、ＡＣＥ２の発現後にのみ感受性になる。これらのデータは、Ｌ－ＳＩＧＮ、ＤＣ－ＳＩＧＮおよびＳＩＧＬＥＣ－１が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の主受容体でないことを示す。

【０５４６】

（実施例３８）

Ｓ３０９抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ有効性

Ｓ３０９の有効性をゴールデンハムスターで調査した。この動物モデルは、今のところ、生産的感染および疾患を支持するためにＡＣＥ２のｉｎ　ｖｉｖｏ過剰発現を必要としなかったＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の最も関連性のあるモデルの代表である。Ｓ３０９の予防的投与は、ウイルスＲＮＡレベル、ウイルス負荷量、ならびに肺における病理組織学

的スコアによって実証されるように、ハムスターにおいてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染および組織損傷に対する用量依存的防御を誘導した（図７３Ａ～７Ｃ）。これらのデータは、ｉｎ ｖｉｔｒｏでＡＣＥ２を過剰発現する細胞を使用した際のＳ３０９による侵入の不良かつ不完全な中和が、非ＲＢＭ ｍＡｂのｉｎ ｖｉｖｏ有効性を損なわせなかったことを示す。

【０５４７】

Ｎ２９７Ａ変異を有するＳ３０９は、Ｆｃγ受容体への係合減少の結果として、エフェクター機能を誘発する能力が低い。このことを、ハムスターの脾臓内の単球へのＳ３０９－Ｎ２９７Ａバリアントの結合の低減によってさらに確認した。Ｎ２９７Ａ ｍＡｂで測定されるｉｎ ｖｉｖｏ有効性は、ｗｔ Ｓ３０９と同様であるか、またはほんの少し劣り、このことは、ｍＡｂの中和能がこれらの条件ではそのエフェクター機能能力に基づいて優勢になることを示唆する。肺におけるウイルスＲＮＡを９０％低下させるために必要なＳ３０９の血清濃度は、９μｇ／ｍｌであった。図７３Ｄ。

【０５４８】

（実施例３９）

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対する抗体活性

いくつかのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントが出現してきており、バリアントによる感染数の増加が２０２０年後半に報告されている。受容体結合モチーフ（ＲＢＭ）は、変異に特に変わりやすいようである。注目に値する新たに出現したバリアントが、スコットランド、ＵＫ、南アフリカ、カリフォルニア、コロンバスにおいて、およびデンマークにおけるミンクにおいて観察されており、一部の変異は、抗体からの逃避または血清中和をもたらすと報告されている。バリアントを中和するＳ３０９抗体の能力を評価するために実験を行った。配列読み取りデータにより決定して、２０の最も頻度の高いＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤバリアント変異のパネルを有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対してＳ３０９Ｎ５５Ｑ ＭＬＮＳ（ＶＨ：配列番号１１３、ＶＬ：配列番号１６８；Ｍ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓ Ｆｃ変異を有する）を試験した。抗体ＲＥＧＮ１０９３３およびＲＥＧＮ１０９８７（Ｈａｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．， Ｓｃｉｅｎｃｅ ３６９（６５０６）：１０１０－１０１４； ｅａｂｄ０８２７－０８１０ （２０２０）およびＰＤＢ ６ＸＤＧ （ｒｃｓｂ．ｏｒｇ／ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ／６ＸＤＧ））を、比較のために含めた。結果を表１３に要約する。

Ｙ＝生ウイルスまたはシュードウイルスの中和が１／３まで低下しない；

Ｎ＝生ウイルスまたはシュードウイルスの中和が１／３未満に低下する；

Ｐ＝エピトープの外側にあるバリアントアミノ酸に起因して抗体による中和が予測される；

？＝不明。

【０５４９】

表１３． ＳＡＲＳ ＣｏＶ－２バリアントに対する抗体による中和の要約

【表１３－１】

バリアント変異	S309 N55Q MLNS	REGN10933	REGN10987
N501Y (UK, 南アフリカ, およびブラジル変異体)	Y	Y	Y

【表１３－２】

バリアント変異	S309 N55Q MLNS	REGN10933	REGN10987
S477N	Y	Y	Y
N439K (スコットランド変異体)	Y	Y	N
L452R (カリフォルニア変異体)	Y	P	P
E484K (南アフリカおよびブラジル変異体)	Y	N	Y
Y453F (ミンク変異体)	Y	N	N (1/4への低下)
A520S	Y	Y	Y
K417N (南アフリカ変異体)	Y (K417N/V)	N	Y (K417N/E/V)
S494P	Y	N	P
S477R	P	?	P
V367F	Y	Y	Y
P384L	Y	P	P
A522S	Y	P	P
A522V	Y	P	P
V382L	Y	P	P
N501T	Y	P	P
P330S	Y	P	P
T478I	Y	?	P
S477I	Y	?	P
P479S	Y	P	P

Ｙ＝生ウイルスまたはシュードウイルスの中和が１／３まで低下しない
Ｎ＝生ウイルスまたはシュードウイルスの中和が１／３未満に低下する
Ｐ＝エピトープの外側にあるバリアントアミノ酸に起因して抗体による中和が予測される
？＝不明。

【０５５０】

抗体から逃避することが公知のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の配列決定された変異体の総数（２０２１年１月２９日現在）は、Ｓ３０９　Ｎ５５Ｑ　ＭＬＮＳ＝２９、ＲＥＧＮ１０９８７＝１０，４２５、ＲＥＧＮ１０９３３＝３，６２１であった。

【０５５１】

Ｓ３０９抗体のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントＲＢＤへの結合をＢＬＩにより評価した。野生型Ｆｃを有するＳ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）、およびＭＬＮＳまたはＭＬＮＳ＋ＧＡＡＬＩＥ　Ｆｃ変異を有するＳ３０９　Ｎ５５Ｑ（ＶＨ：配列番号１１３、ＶＬ：配列番号１６８）を、評価した。ＲＥＧＮ１０９８７およびＲ

ＥＧＮ１０９３３を比較対照として含めた。手短に述べると、抗体をキネティクス緩衝液中、３ｕｇ／ｍｌで希釈し、プロテインＡセンサー上に７５秒間、負荷した。キネティクス緩衝液中での短時間の平衡ステップ後、負荷されたセンサーを、キネティクス緩衝液中５ｕｇ／ｍｌのＲＢＤバリアントを含有するウェル内に移動させ、３分の間、会合を記録した。複合体の解離をキネティクス緩衝液中で３分間、行った。データを図７１Ａ～７１Ｂに示す。「ＷＴ」＝Ｄ６１４Ｇを有するＷｕｈａｎ－Ｈｕ－１；下方横列の「三重変異体」＝Ｄ６１４Ｇを有し、かつ南アフリカバリアントＢ．１．３５１　ＲＢＤ変異Ｋ４１７Ｎ、Ｅ４８４ＫおよびＮ５０１Ｙが加えられた、Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１。南アフリカバリアントＢ．１．３５１に存在する他の変異は、試験した「ＳＡ」ＲＢＤには存在しなかった。

【０５５２】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントに対するＳ３０９抗体の中和を、ＭＬＶシュードウイルスとＴＭＰＲＳＳ２を発現するＶｅｒｏ－Ｅ６標的細胞とを使用して評価した。野生型Ｆｃを有するＳ３０９（ＶＨ：配列番号１０５、ＶＬ：配列番号１６８）、およびＭＬＮＳまたはＭＬＮＳ＋ＧＡＡＬＩＥ　Ｆｃ変異を有するＳ３０９　Ｎ５５Ｑ（ＶＨ：配列番号１１３、ＶＬ：配列番号１６８）を、評価した。ＲＥＧＮ１０９８７、ＲＥＧＮ１０９３３、およびＲＥＧＮ１０９８７＋ＲＥＧＮ１０９３３の組合せも評価した。データを図７２に示す。「ＷＴ」＝Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１；「ＵＫ」＝ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２バリアントＢ．１．１．７；および「ＳＡ」＝バリアントＢ．１．３５１。

【０５５３】

上記の様々な実施形態を組み合わせて、さらなる実施形態を得ることができる。２０２０年２月２６日に出願された米国特許出願第６２／９８１，９８４号、２０２０年２月２７日に出願された米国特許出願第６２／９８２，６６１号、２０２０年３月９日に出願された米国特許出願第６２／９８７，２９８号、２０２０年３月１３日に出願された米国特許出願第６２／９８９，５２２号、２０２０年３月１６日に出願された米国特許出願第６２／９９０，３６９号、２０２０年３月１９日に出願された米国特許出願第６２／９９２，０８２号、２０２０年３月２４日に出願された米国特許出願第６２／９９４，２３５号、２０２０年３月２７日に出願された米国特許出願第６３／００１，２０４号、２０２０年３月３１日に出願された米国特許出願第６３／００３，２１４号、２０２０年４月３日に出願された米国特許出願第６３／００５，２０６号、２０２０年４月１５日に出願された米国特許出願第６３／０１０，５８９号、２０２０年４月１７日に出願された米国特許出願第６３／０１１，９７１号、２０２０年４月２２日に出願された米国特許出願第６３／０１４，０２４号、２０２０年５月１２日に出願された米国特許出願第６３／０２３，７８８号、２０２０年５月１４日に出願された米国特許出願第６３／０２５，１３３号、２０２０年６月１６日に出願された米国特許出願第６３／０３９，８１３号、２０２０年６月２４日に出願された米国特許出願第６３／０４３，６５３号、２０２０年７月１０日に出願された米国特許出願第６３／０５０，３３１号、および２０２０年７月１６日に出願された米国特許出願第６３／０５２，８１０号を含む、本明細書で言及するおよび／または本出願データシートに列挙する米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許公表文献の全ては、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。様々な特許、出願および公表文献の概念を利用するために必要に応じて実施形態の態様を変更して、またさらなる実施形態を得ることができる。

【０５５４】

上記の詳細な説明に照らして、これらおよび他の変更を実施形態に加えることができる。一般に、下記の特許請求の範囲において使用する用語は、本特許請求の範囲を、本明細書および本特許請求の範囲で開示する特定の実施形態に限定するように解釈すべきでなく、当該特許請求の範囲に権利がある均等物の全範囲とともに全ての可能な実施形態を含むように解釈すべきである。したがって、本特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目１)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、
（ｉ）前記ＣＤＲＨ１が、配列番号１０６、２、５６、６４、８０、８８、９６、１５６、１７９、１９５、または２４０のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、前記置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｉｉ）前記ＣＤＲＨ２が、配列番号１２１、３、１６～２２、５７、６５、８１、８９、９７、１０７、１２２～１２６、１５７、１８０、１９７、１９９、または２４１のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、前記置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ３が、配列番号１０８、４、２５、２６、５８、６６、８２、９０、９８、１０４、１２７、１２８、１５８、１８１、２０１、２０３、または２４２のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、前記置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｉｖ）前記ＣＤＲＬ１が、配列番号１６９、６、５１～５４、６０、６８、７３、７４、８４、９２、１００、１１０、１６０、１８３、２３５、または２４４のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、前記置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；
（ｖ）前記ＣＤＲＬ２が、配列番号１７０、７、６１、６９、８５、９３、１０１、１１１、１６１、１８４、２３６、または２４５のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、前記置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり；かつ／あるいは
（ｖｉ）前記ＣＤＲＬ３が、配列番号１７１、８、６２、７０、７７、７８、８６、９４、１０２、１１２、１５１～１５４、１６２、１８５、２３７、または２４６のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列、または１、２、または３つのアミノ酸置換を含むその配列バリアントを含むか、またはこれからなり、前記置換の１つまたは複数が、必要に応じて保存的置換であり、かつ／または生殖系列にコードされたアミノ酸に対する置換であり、
前記抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、
抗体またはその抗原結合断片。
(項目２)
感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／または感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて、および／またはヒトにおいて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、項目１に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３)
（ｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｉｉ）それぞれ、配列番号２～４および６～８または２３５～２３７；
（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号２、１６～２２のいずれか１つ、４、および６～８または２３５～２３７；

（ｉｖ）それぞれ、配列番号２、３、２５～２６のいずれか１つ、および６～８または２３５～２３７；
（ｖ）それぞれ、配列番号２～４、５１、７または２３６、および８または２３７；
（ｖｉ）それぞれ、配列番号２～４、５２、７または２３６、および８または２３７；
（ｖｉｉ）それぞれ、配列番号２～４、５３、７または２３６、および８または２３７；
（ｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号２～５、５４、７または２３６、および８または２３７；
（ｉｘ）それぞれ、配列番号５６～５８および６０～６２；
（ｘ）それぞれ、配列番号６４～６６および６８～７０；
（ｘｉ）それぞれ、配列番号６４～６６、７３または７４、６９、および７０；
（ｘｉｉ）それぞれ、配列番号６４～６６、６８、６９、および７７または７８；
（ｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６；
（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号８８～９０および９２～９４；
（ｘｖ）それぞれ、配列番号９６～９８および１０１～１０２；
（ｘｖｉ）それぞれ、配列番号９６、９７、１０４、および１００～１０２；
（ｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１０６～１０８および１６９～１７１；
（ｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２１～１２６のいずれか１つ、１０８、および１６９～１７１；
（ｘｉｘ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２７または１２８、および１６９～１７１；
（ｘｘ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、または１２１～１２６のいずれか１つ、１０８および１６９～１７１；
（ｘｘｉ）それぞれ、配列番号１５６～１５８および１６０～１６２；
（ｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２７、および１６９～１７１；
（ｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号２、１７、２５、６または２３５、または５１～５４のいずれか１つ、７または２３６、および８または２３７；
（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号２、２０、２５、６または２３５、または５１～５４のいずれか１つ、７または２３６、および８または２３７；
（ｘｘｖ）それぞれ、配列番号１７９～１８１および１８３～１８５
（ｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１９５、１８０、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘ）それぞれ、配列番号１９５、１９７、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１９５、１９９、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、１８１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９７、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１７９、１９９、２０３および１８３～１８５；
（ｘｘｘｘ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０１および１８３～１８５；
（ｘｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１７９、１８０、２０３および１８３～１８５；あるいは
（ｘｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号２４０～２４２および２４４～２４６
に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、項目１～２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目４)
（ｉ）配列番号１０６に記載されるＣＤＲＨ１アミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１２１、配列番号１０７、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、または配列番号１２６に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列；
（ｉｉｉ）配列番号１０８、配列番号１２７、または配列番号１２８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列；
（ｉｖ）配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列；
（ｖ）配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列；および
（ｖｉ）配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含み、
必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、
（ａ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｃ）それぞれ、配列番号１０６、１２１、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｄ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｅ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｆ）それぞれ、配列番号１０６、１０７、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｇ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｈ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｉ）それぞれ、配列番号１０６、１２２、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｊ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｋ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｌ）それぞれ、配列番号１０６、１２３、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｍ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｎ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｏ）それぞれ、配列番号１０６、１２４、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｐ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｑ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１２７、１６９、１７０、および１７１；
（ｒ）それぞれ、配列番号１０６、１２５、１２８、１６９、１７０、および１７１；
（ｓ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１０８、１６９、１７０、および１７１；
（ｔ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１２７、１６９、１７０、および１７１；
または
（ｕ）それぞれ、配列番号１０６、１２６、１２８、１６９、１７０、および１７１
に記載されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む、項目１～３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５)
抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載されるＣＤＲＨ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、
宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、抗体またはその抗原結合断片。
(項目６)
感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて、および／または感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて、および／またはヒトにおいて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、項目５に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目７)
（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３、１、９～１５、２３、２４、２７、２８～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２３９、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、変化が、参照ＶＨアミノ酸配列と比較して、存在する場合、必要に応じて１つまたは複数のフレームワーク領域に限定され、かつ／または前記変化が、生殖系列にコードされたアミノ酸に対する１つまたは複数の置換を含み；かつ／あるいは
（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８、５、４７～５０、５９、６７、７１～７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、変化が、前記参照ＶＨアミノ酸配列と比較して、存在する場合、必要に応じて１つまたは複数のフレームワーク領域に限定され、かつ／または前記変化が、生殖系列にコードされたアミノ酸に対する１つまたは複数の置換を含む、
項目１～６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目８)
前記ＶＨが、表２に記載される任意のＶＨアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、前記ＶＬが、表２に記載される任意のＶＬアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、必要に応じて、前記ＶＨおよび前記ＶＬが、
（ｉ）それぞれ、配列番号１１３および１６８；
（ｉｉ）それぞれ、配列番号１および５または２３４；
（ｉｉｉ）それぞれ、配列番号９～１５のいずれか１つおよび５または２３４；
（ｉｖ）それぞれ、配列番号２３または２４および５または２３４；
（ｖ）それぞれ、配列番号２７および５または２３４；
（ｖｉ）それぞれ、配列番号２８～４６のいずれか１つおよび５または２３４；
（ｖｉｉ）それぞれ、配列番号１、および４７～５０のいずれか１つ；
（ｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号９～１５のいずれか１つおよび４７～５０のいずれか１つ；
（ｉｘ）それぞれ、配列番号２３または２４、および４７～５０のいずれか１つ；
（ｘ）それぞれ、配列番号２７、および４７～５０のいずれか１つ；
（ｘｉ）それぞれ、配列番号２８～４６のいずれか１つおよび４７～５０のいずれか１つ；
（ｘｉｉ）それぞれ、配列番号５５および５９；
（ｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号６３および６７；
（ｘｉｖ）それぞれ、配列番号６３および７１または７２；
（ｘｖ）それぞれ、配列番号６３および７５または７６；
（ｘｖｉ）それぞれ、配列番号７９および８３；
（ｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号８７および９１；
（ｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号９５および９９；
（ｘｉｘ）それぞれ、配列番号１０３および９９；
（ｘｘ）それぞれ、配列番号１０５および１６８；
（ｘｘｉ）それぞれ、配列番号１１４～１２０のいずれか１つまたは２６７および１６８；
（ｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１２９および１６８；
（ｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１３０～１４６のいずれか１つおよび１６８；
（ｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号１０５、および１４７～１５０のいずれか１つ；
（ｘｘｖ）それぞれ、配列番号１１３～１２０のいずれか１つおよび１４７～１５０のいずれか１つ；

（ｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号１３０～１４６のいずれか１つおよび１４７～１５０のいずれか１つ；
（ｘｘｖｉｉ）それぞれ、配列番号１５５および１５９；
（ｘｘｖｉｉｉ）それぞれ、配列番号１７２および１６８；
（ｘｘｉｘ）それぞれ、配列番号１７６または１７７、および５または２３４または４７～５０のいずれか１つ；
（ｘｘｘ）それぞれ、配列番号１７８および１８２または１９０；
（ｘｘｘｉ）それぞれ、配列番号１９４および１８２；
（ｘｘｘｉｉ）それぞれ、配列番号１９６および１８２；
（ｘｘｘｉｉｉ）それぞれ、配列番号１９８および１８２；
（ｘｘｘｉｖ）それぞれ、配列番号２００および１８２；
（ｘｘｘｖ）それぞれ、配列番号２０２および１８２；あるいは
（ｘｘｘｖｉ）それぞれ、配列番号２３９および２４３
に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、項目１～７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目９)
抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

(項目１０)
抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが配列番号１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１７２、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

(項目１１)
抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが配列番号７９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

(項目１２)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号８０～８２に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号８４～８６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、
前記抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、
抗体またはその抗原結合断片。

(項目１３)
抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。

(項目１４)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽

鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、
前記抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、
抗体またはその抗原結合断片。
(項目１５)
抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１８２または配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、抗体またはその抗原結合断片。
(項目１６)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、
前記抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）、またはその両方に結合できる、
抗体またはその抗原結合断片。
(項目１７)
（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡＣＥ２受容体結合モチーフ（ＲＢＭ、配列番号１６７）中のエピトープを認識するか；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（例えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＭ）およびＡＣＥ２の間の相互作用を遮断できるか；
（ｉｉ）ＳＡＲＳコロナウイルスのＳタンパク質に対するよりも高いアビディティーでＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合できるか；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡＣＥ２　ＲＢＭ中、およびＳＡＲＳコロナウイルスのＡＣＥ２　ＲＢＭ中で保存されているエピトープを認識するか；
（ｖｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳコロナウイルスに対して交差反応性であるか；
（ｖｉｉ）ＡＣＥ２　ＲＢＭ中のものではないＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質中のエピトープを認識するか；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
である、項目１～１６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１８)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１のいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、項目１～１７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１９)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、およびＤＣ－ＳＩＧＮ；Ｌ－ＳＩＧＮ；ＳＩＧＬＥＣ－１；ＣＤ２２；ＣＤ３３；ＣＬＥＣ４Ｍ、ＳＩＧＬＥＣ－１６；ＳＩＧＬＥＣ－１５；ＳＩＧＬＥＣ－１４；ＳＩＧＬＥＣ－１２；ＳＩＧＬＥＣ－１１；ＳＩＧＬＥＣ－１０；ＳＩＧＬＥＣ－９；ＳＩＧＬＥＣ－８；ＳＩＧＬＥＣ－７；ＳＩＧＬＥＣ－６；ＳＩＧＬＥＣ－５；またはこれらの任意の組み合わせのいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、項目１～１８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目２０)
ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、項目１～１９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２１)
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４から選択されるＩｇＧアイソタイプである、項目１～２０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２２)
ヒトのもの、ヒト化されたもの、またはキメラである、項目１～２１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２３)
前記抗体または前記抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含む、項目１～２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２４)
前記ｓｃＦａｂが：
（ｉ）配列番号２１８～２１９および２２６～２２７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＶＬ、および配列番号１０５または配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは
（ｉｉｉ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１０７または１２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３、配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３
を含む、項目２３に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２５)
前記ｓｃＦｖが：
（ｉ）配列番号２２０～２２１または２２８～２２９のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むＶＬ、および配列番号１０５または配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは
（ｉｉｉ）配列番号１０６に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１０７または１２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３、配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３
を含む、項目２３に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２６)
前記ｓｃＦｖが、１つより多いＶＨドメインおよび１つより多いＶＬドメインを含む、項目２５に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２７)
前記ｓｃＦｖが：
（ｉ）配列番号２２２～２２５または配列番号２３０～２３３のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列；
（ｉｉ）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列をそれぞれ含む２つのＶＬドメイン、および配列番号１０５または配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列をそれぞれ含む２つのＶＨドメイン；あるいは
（ｉｉｉ）配列番号１６９に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１、配列番号１７０に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１７１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３をそれぞれ含む２つのＶＬドメイン、および配列番号１０６に

記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１０７または１２１に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２、配列番号１０８に記載されるアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３をそれぞれ含む２つのＶＨドメイン
を含む、項目２６に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２８)
前記抗体または抗原結合断片が、多特異性抗体または抗原結合断片である、項目１～２７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目２９)
前記抗体または抗原結合断片が、二特異性抗体または抗原結合断片である、項目２８に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３０)
（ｉ）第１のＶＨおよび第１のＶＬ；ならびに
（ｉｉ）第２のＶＨおよび第２のＶＬ
を含み、
前記第１のＶＨおよび前記第２のＶＨが、異なり、それぞれ独立して、配列番号１１３、１、９～１５、２３、２４、２７～４６、５５、６３、７９、８７、９５、１０３、１０５、１１４～１２０、１２９～１４６、１５５、１７２、１７６～１７８、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２３９、および２６７のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、
前記第１のＶＬおよび前記第２のＶＬが、異なり、それぞれ独立して、配列番号１６８、５、４７～５０、５９、６７、７１、７２、７５、７６、８３、９１、９９、１０９、１４７～１５０、１５９、１８２、１９０、２３４、および２４３のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、
前記第１のＶＨおよび前記第１のＶＬが、第１の抗原結合部位を一緒に形成し、前記第２のＶＨおよび前記第２のＶＬが、第２の抗原結合部位を一緒に形成する、
項目２８または２９に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３１)
Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、項目１～３０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３２)
前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（ｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または
（ｉｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異
を含む、項目３１に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３３)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が：Ｍ４２８Ｌ；Ｎ４３４Ｓ；Ｎ４３４Ｈ；Ｎ４３４Ａ；Ｎ４３４Ｓ；Ｍ２５２Ｙ；Ｓ２５４Ｔ；Ｔ２５６Ｅ；Ｔ２５０Ｑ；Ｐ２５７Ｉ；Ｑ３１１Ｉ；Ｄ３７６Ｖ；Ｔ３０７Ａ；Ｅ３８０Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目３２に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３４)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または

（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、項目３２または３３に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３５)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、項目３２～３４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３６)
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が、Ｓ２３９Ｄ；Ｉ３３２Ｅ；Ａ３３０Ｌ；Ｇ２３６Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目３２～３５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３７)
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または
（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ
を含む、項目３２～３６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３８)
グリコシル化を変化させる変異を含み、グリコシル化を変化させる前記変異が、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含み、かつ／あるいは
アグリコシル化および／またはアフコシル化されている、
項目１～３７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目３９)
前記Ｆｃポリペプチドが、Ｌ２３４Ａ変異およびＬ２３５Ａ変異を含む、項目３１～３８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４０)
バイオレイヤー干渉法を使用して測定されるように、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、項目１～３９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４１)
約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、例えば、４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満のＫＤで、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、項目４０に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４２)
約１．０×１０$^{-10}$Ｍ未満、例えば、１．０×１０$^{-10}$Ｍ未満のＫＤで、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、項目４０または４１に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４３)
約１．０×１０$^{-11}$Ｍ未満、例えば、１．０×１０$^{-11}$Ｍ未満のＫＤで、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、項目４０～４２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４４)
約１×１０$^{-12}$Ｍ未満、例えば、１×１０$^{-12}$Ｍ未満のＫＤで、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合する、項目４０～４３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４５)
約１６～約２０μｇ／ｍｌのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和でき、かつ／または標的細胞の感染を中和できる、項目１～４４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４６)
約０．３～約０．４μｇ／ｍｌまたは約３～約４ｎＭのＩＣ５０で、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和でき、かつ／または標的細胞の感染を中和できる、項目１～４５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目４７)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した標的細胞に対して、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）および／または抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）を誘導できる、項目１～４６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４８)
前記抗体または抗原結合断片のＦａｂが、２．０×１０$^{-9}$もしくはそれ未満、１．９×１０$^{-9}$もしくはそれ未満、または１．８×１０$^{-9}$もしくはそれ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質に結合できる、項目４０～４７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目４９)
前記抗体または抗原結合断片が、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、かつ前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳタンパク質への結合についてヒトＡＣＥ２と競合せず、
必要に応じて、前記中和が、感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて感染を中和することを含む、
項目１～４８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５０)
３．０ｎＭ、３．１ｎＭ、３．２ｎＭ、３．３ｎＭ、３．４ｎＭ、３．５ｎＭ、３．６ｎＭ、３．７ｎＭ、３．８ｎＭ、３．９ｎＭ、または４．０ｎＭのＩＣ５０で前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和できる、項目１～４９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５１)
ＡＤＣＣの前記誘導が、Ｖ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、Ｆ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、またはその両方を活性化することを含む、項目４７～５０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５２)
前記ＡＤＣＰが、食細胞、例えば、単球、マクロファージ、または樹状細胞の表面上で発現されるＦｃγＲＩＩａおよび／またはＦｃγＲＩＩＩａに係合することを含む、項目４７～５１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５３)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、項目１～５２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と競合し、必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１のいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、抗体またはその抗原結合断片。
(項目５４)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、抗体Ｓ３０９（ＶＨ　配列番号１０５；ＶＬ　配列番号１６８）および／または抗体Ｓ３０３（ＶＨ　配列番号６３；ＶＬ　配列番号６７）と競合し、必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ならびにＤＣ－ＳＩＧＮ、Ｌ－ＳＩＧＮ、およびＳＩＧＬＥＣ－１のいずれか１つまたは複数の間の相互作用を阻害できる、抗体またはその抗原結合断片。
(項目５５)
抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、抗体Ｓ３０４（ＶＨ　配列番号７９；ＶＬ　配列番号８１）および／または抗体Ｓ３１５（ＶＨ　配列番号１７８；ＶＬ　配列番号１８２）と競合する、抗体またはその抗原結合断片。
(項目５６)
前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が融合前三量体に含まれる場合、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できる、項目１～５５のいずれか一項に記

載の抗体または抗原結合断片。
(項目５７)
受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）がグリコシル化される場合、および／または前記ＲＢＤが脱グリコシル化される場合、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質の前記ＲＢＤに結合でき、前記結合が、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して決定され、必要に応じて、
（１）前記ＳＰＲが、シングルサイクルキネティクス手法を使用するＢｉａｃｏｒｅ Ｔ２００装置を使用して、さらに必要に応じて３分の注入期間および２０分の解離期間で行われ；
（２）前記抗体または抗原結合断片が、表面上で捕捉され；
（３）前記ＲＢＤが、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、または２００ｎＭの濃度で存在し；
（４）前記抗体または抗原結合断片が、約２．０ｎＭ、約１．９ｎＭ、約１．８ｎＭ、約１．７ｎＭ、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０ｎＭ、約０．９ｎＭ、約０．８ｎＭ、約０．７ｎＭ、約０．６ｎＭ、約０．５ｎＭ、約０．４ｎＭ、もしくは約０．３ｎＭのＫＤ、または０．４ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．６ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、グリコシル化された前記ＲＢＤに結合し；かつ／または
（５）前記抗体または抗原結合断片が、約３７．０ｎＭ、約８．０ｎＭ、約２．０ｎＭ、約１．９ｎＭ、約１．８ｎＭ、約１．７ｎＭ、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０ｎＭ、もしくは約０．９ｎＭのＫＤ、または３７．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または８．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．０ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．９ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．３ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．８ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または１．７ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、脱グリコシル化された前記ＲＢＤに結合する、項目１～５６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５８)
ヒト肺細胞において前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、必要に応じて、前記ヒト肺細胞がＣａｌｕ－３細胞を含み、さらに必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、約９７ｎｇ／ｍＬの中和ＩＣ５０を有する、項目１～５７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目５９)
ヒト補体成分Ｃ１ｑに結合でき、必要に応じて、前記Ｃ１ｑへの結合が、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用して、例えば、Ｏｃｔｅｔ装置を使用して決定される、項目１～５８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目６０)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が媒介する細胞－細胞融合を阻害できる、項目１～５９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目６１)
ヒトドナー由来の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）または樹状細胞において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製の抗体媒介性増強を引き起こさない、項目１～６０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目６２)
（ｉ）配列番号１７３または１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３、および／あるいは
（ｉｉ）配列番号１７４または１９３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬ
を含む、項目１～６１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目６３)
単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載される相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、
前記抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；またはその両方に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。
(項目６４)
（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１（配列番号１６５）；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．７；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．３５１；
（ｉｖ）配列番号１６５と比べて次の置換変異：Ｎ５０１Ｙ；Ｓ４７７Ｎ；Ｎ４３９Ｋ；Ｌ４５２Ｒ；Ｅ４８４Ｋ；Ｙ４５３Ｆ；Ａ５２０Ｓ；Ｋ４１７Ｎ；Ｋ４１７Ｖ；Ｓ４９４Ｐ；Ｎ５０１Ｔ；Ｓ４７７Ｒ；Ｖ３６７Ｆ；Ｐ３８４Ｌ；Ａ５２２Ｓ；Ａ５２２Ｖ；Ｖ３８２Ｌ；Ｐ３３０Ｓ；Ｔ４７８Ｉ；Ｓ４７７Ｉ；Ｐ４７９Ｓのいずれか１つまたは複数を含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２；あるいは
（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）の任意の組み合わせ
の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合できる、項目１～６３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目６５)
（ｉ）感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルにおいて；
（ｉｉ）感染のｉｎ　ｖｉｖｏ動物モデルにおいて；
（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、項目６３または６４に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目６６)
（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
項目６３～６５のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目６７)
（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
項目６３～６６のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目６８)
（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
項目６３～６７のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目６９)
（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９

％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
項目６３～６８のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７０)
（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ
の間の相互作用を阻害できる、項目６３～６９のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７１)
ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含む、項目６３～７０のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７２)
Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、項目６３～７１のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７３)
ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、項目６３～７２のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７４)
前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（ｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または
（ｉｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異
を含む、項目７２または７３に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７５)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、項目７４に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７６)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、項目７５に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７７)
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目７４～７６のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７８)
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；

（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または
（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ
を含む、項目７７に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目７９)
配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３をさらに含む、項目６３～７８のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８０)
単離された抗体またはその抗原結合断片であって、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）および軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、単離された抗体またはその抗原結合断片。
(項目８１)
（ｉ）感染のｉｎ ｖｉｔｒｏモデルにおいて；
（ｉｉ）感染のｉｎ ｖｉｖｏ動物モデルにおいて；
（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、項目８０に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８２)
（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ
の間の相互作用を阻害できる、項目８０または８１に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８３)
Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、項目８０～８２のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８４)
ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、項目８０～８３のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８５)
前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（ｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異；および／または
（ｉｉ）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異
を含む、項目８３または８４のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８６)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；
（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；
（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；
（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；
（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または
（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせ
を含む、項目８５に記載の単離された抗体または抗原結合断片。

(項目８７)
ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、項目８６に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８８)
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含む、項目８５～８７のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目８９)
ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が：
（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；
（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または
（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ
を含む、項目８８に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目９０)
配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３をさらに含む、項目８０～８９のいずれか一項に記載の単離された抗体または抗原結合断片。
(項目９１)
単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、単離された抗体。
(項目９２)
単離された抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）に結合でき、かつＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ、ヒトＬ－ＳＩＧＮ、ヒトＳＩＧＬＥＣ－１、またはこれらの任意の組み合わせの間の相互作用を阻害できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。
(項目９３)
単離された抗体であって：
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、単離された抗体。
(項目９４)
単離された抗体またはその抗原結合断片であって、配列番号１０６に記載される相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１アミノ酸配列、配列番号１２１に記載されるＣＤＲＨ２アミノ酸配列、および配列番号１０８に記載されるＣＤＲＨ３アミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、配列番号１６９に記載されるＣＤＲＬ１アミノ酸配列、配列番号１７０に記載されるＣＤＲＬ２アミノ酸配列、および配列番号１７１に記載されるＣＤＲＬ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含み、
前記抗体または抗原結合断片が、宿主細胞の細胞表面上に発現されるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン上に発現されるＳＡＲＳ

－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質（Ｓ）；またはその両方に結合できる、単離された抗体またはその抗原結合断片。
(項目９５)
（ｉ）感染のｉｎ ｖｉｔｒｏモデルにおいて；
（ｉｉ）感染のｉｎ ｖｉｖｏ動物モデルにおいて；
（ｉｉｉ）ヒトにおいて；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせにおいて
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、項目９４に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目９６)
（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり；かつ／または
（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列に対して少なくとも８５％の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、
項目９４または９５に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目９７)
前記ＶＨが、配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＶＬが、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、項目９４～９６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目９８)
（ｉ）ＳＡＲＳコロナウイルスのＳタンパク質に対するよりも高いアビディティーでＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できるか；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびＳＡＲＳコロナウイルスに対して交差反応性であるか；
（ｉｉｉ）ＡＣＥ２ ＲＢＭ中のものではないＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質中のエピトープを認識するか；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせである、
項目９４～９７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目９９)
ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプであり、好ましくは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４から選択されるＩｇＧアイソタイプである、項目９４～９８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１００)
（ｉ）ヒトのもの、ヒト化されたもの、またはキメラであり；
（ｉｉ）前記抗体または前記抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、またはｓｃＦａｂを含み；かつ／または
（ｉｉｉ）前記抗体または抗原結合断片が、多特異性抗体または抗原結合断片であり、必要に応じて、前記抗原結合断片が、二特異性抗体または抗原結合断片である、
項目９４～９９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１０１)
Ｆｃポリペプチドまたはその断片をさらに含む、項目９４～１００のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１０２)
前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が：
（１）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃＲｎへの結合を増強する変異、必要に応じて、ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異は、Ｍ４２８Ｌ、Ｎ４３４Ｓ、Ｎ４３４Ｈ、Ｎ４３４Ａ、Ｎ４３４Ｓ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｔ２５０Ｑ、Ｐ２５７Ｉ、Ｑ３１１Ｉ、Ｄ３７６Ｖ、Ｔ３０７Ａ、Ｅ３８０Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含み、さらに必要に応じて、ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異は、（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ

／Ｔ２５６Ｅ；（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせを含む、変異；および／あるいは

（２）変異であって、前記変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比較して、ＦｃγＲへの結合を増強する変異、必要に応じて、ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異は、Ｓ２３９Ｄ、Ｉ３３２Ｅ、Ａ３３０Ｌ、Ｇ２３６Ａ、またはこれらの任意の組み合わせを含み、さらに必要に応じて、ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異は、（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含む、変異を含む、項目１０１に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０３)

ＦｃＲｎへの結合を増強する前記変異が、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含み、および／または、ＦｃγＲへの結合を増強する前記変異が、Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含む、項目１０２に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０４)

（ｉ）配列番号１７３または１７５に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するＣＨ１－ＣＨ３；および／または

（ｉｉ）配列番号１７４のアミノ酸配列に対して９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含むＣＬ

を含む、項目９４～１０３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０５)

前記抗体または抗原結合断片のグリコシル化を変化させる変異を含み、前記抗体または抗原結合断片のグリコシル化を変化させる前記変異が、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含み、かつ／または前記抗体または抗原結合断片が、アグリコシル化および／またはアフコシル化されている、項目９４～１０４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０６)

前記抗体または抗原結合断片が、バイオレイヤー干渉法により測定される約４．５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約５×１０$^{-9}$Ｍ未満、約１×１０$^{-10}$Ｍ未満、約５×１０$^{-10}$Ｍ未満、約１×１０$^{-11}$Ｍ未満、約５×１０$^{-11}$Ｍ未満、または約１×１０$^{-12}$Ｍ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合し、必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、バイオレイヤー干渉法により測定される１×１０$^{-12}$Ｍ未満のＫＤで、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合する、項目９４～１０５のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０７)

前記抗体または抗原結合断片が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した標的細胞に対して、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）および／または抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）を誘導でき、

必要に応じて、ＡＤＣＣの前記誘導が、Ｖ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、Ｆ１５８　ＦｃγＲＩＩＩａバリアントを含むナチュラルキラー細胞、またはその両方を活性化することを含み、かつ／または、ＡＤＣＰの前記誘導が、食細胞、例えば、単球、マクロファージまたは樹状細胞の表面上で発現されるＦｃγＲＩＩａに係合することを含む、

項目９４～１０６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０８)

前記抗体または抗原結合断片がＦａｂであり、前記Ｆａｂが、バイオレイヤー干渉法により測定される２．０×１０$^{-9}$Ｍもしくはそれ未満、１．９×１０$^{-9}$Ｍもしくはそれ未

満、または１．８×１０$^{-9}$Ｍもしくはそれ未満のＫＤで、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できる、項目９４～１０７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１０９)

前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、かつ前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合についてヒトＡＣＥ２と競合しない、項目９４～１０８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１１０)

抗体またはその抗原結合断片であって、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質への結合について、項目９４～１０９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と競合する、抗体またはその抗原結合断片。

(項目１１１)

前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が融合前三量体に含まれる場合、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質に結合できる、項目９４～１１０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１１２)

受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）がグリコシル化される場合、および／または前記ＲＢＤが脱グリコシル化される場合、前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質の前記ＲＢＤに結合でき、前記結合が、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用して決定され、必要に応じて、

（１）前記ＳＰＲが、シングルサイクルキネティクス手法を使用するＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００装置を使用して、さらに必要に応じて３分の注入期間および２０分の解離期間で行われ；

（２）前記抗体または抗原結合断片が、表面上で捕捉され；

（３）前記ＲＢＤが、０．８ｎＭ、３．１ｎＭ、１２．５ｎＭ、５０ｎＭ、または２００ｎＭの濃度で存在し；

（４）前記抗体または抗原結合断片が、約０．６ｎＭ、約０．５ｎＭ、約０．４ｎＭ、もしくは約０．３ｎＭのＫＤ、または０．３ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．４５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．５ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤ、または０．６ｎＭ±０．０５ｎＭのＫＤで、グリコシル化された前記ＲＢＤに結合し；かつ／または

（５）前記抗体または抗原結合断片が、約１．６ｎＭ、約１．５ｎＭ、約１．４ｎＭ、約１．３ｎＭ、約１．２ｎＭ、約１．１ｎＭ、約１．０のＫＤで、脱グリコシル化された前記ＲＢＤに結合する、

項目９４～１１１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１１３)

ヒト肺細胞において前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和でき、必要に応じて、前記ヒト肺細胞がＣａｌｕ－３細胞を含み、さらに必要に応じて、前記抗体または抗原結合断片が、約９７ｎｇ／ｍＬの中和ＩＣ５０を有する、項目９４～１１２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１１４)

ヒト補体成分Ｃ１ｑに結合でき、必要に応じて、前記Ｃ１ｑへの結合が、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用して、例えば、Ｏｃｔｅｔ装置を使用して決定される、項目９４～１１３のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１１５)

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の表面糖タンパク質が媒介する細胞－細胞融合を阻害できる、項目９４～１１４のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

(項目１１６)

ヒトドナー由来の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）または樹状細胞において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２複製の抗体媒介性増強を引き起こさない、項目９４～１１５のいずれか一項に記

載の抗体または抗原結合断片。
(項目１１７)
（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＤＣ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＬ－ＳＩＧＮ；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびヒトＳＩＧＬＥＣ－１；または
（ｉｖ）（ｉ）～（ｉｉｉ）の任意の組み合わせ
の間の相互作用を阻害できる、項目９４～１１６のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１１８)
（ｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｗｕｈａｎ－Ｈｕ－１（配列番号１６５）；
（ｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．１．７；
（ｉｉｉ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｂ．１．３５１；
（ｉｖ）配列番号１６５と比べて次の置換変異：Ｎ５０１Ｙ；Ｓ４７７Ｎ；Ｎ４３９Ｋ；Ｌ４５２Ｒ；Ｅ４８４Ｋ；Ｙ４５３Ｆ；Ａ５２０Ｓ；Ｋ４１７Ｎ；Ｋ４１７Ｖ；Ｓ４９４Ｐ；Ｎ５０１Ｔ；Ｓ４７７Ｒ；Ｖ３６７Ｆ；Ｐ３８４Ｌ；Ａ５２２Ｓ；Ａ５２２Ｖ；Ｖ３８２Ｌ；Ｐ３３０Ｓ；Ｔ４７８Ｉ；Ｓ４７７Ｉ；Ｐ４７９Ｓのいずれか１つまたは複数を含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２；あるいは
（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）の任意の組み合わせ
の表面糖タンパク質に結合できる、項目９４～１１７のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１１９)
３．０ｎＭ、３．１ｎＭ、３．２ｎＭ、３．３ｎＭ、３．４ｎＭ、３．５ｎＭ、３．６ｎＭ、３．７ｎＭ、３．８ｎＭ、３．９ｎＭ、または４．０ｎＭのＩＣ５０で前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２による感染を中和できる、項目９４～１１８のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１２０)
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、項目９４～１１９のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１２１)
（ｉ）（ｉ）（１）配列番号１１３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、（ｉ）（２）配列番号１７５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３とを含む、重鎖；および
（ｉｉ）（ｉｉ）（１）配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬと、（ｉｉ）（２）配列番号１７４に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＬとを含む、軽鎖
を含む、項目９４～１２０のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１２２)
配列番号２６５または２６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＣＨ１－ＣＨ３を含む、項目９４～１２１のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。
(項目１２３)
項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片をコードするか、あるいは前記抗体または前記抗原結合断片のＶＨ、重鎖、ＶＬ、および／または軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチド。
(項目１２４)

前記ポリヌクレオチドが、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含み、前記ＲＮＡが、必要に応じて、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む、項目１２３に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目１２５)

宿主細胞での発現のためにコドン最適化されている、項目１２３または１２４に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目１２６)

配列番号１８６～１８９、１９１～１９２、２３８、２４７、２４８～２５５、および２５７～２６２のいずれか１つまたは複数に記載のポリヌクレオチド配列に対して少なくとも５０％の同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目１２３～１２５のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目１２７)

配列番号２４９、２５０、および２５７～２６２のいずれか１つまたは複数に記載されるポリヌクレオチド配列を含む、項目１２３～１２６のいずれか一項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

(項目１２８)

項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、組換えベクター。

(項目１２９)

項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、および／または項目１２８に記載のベクターを含む宿主細胞であって、前記ポリヌクレオチドが前記宿主細胞に対して異種である、宿主細胞。

(項目１３０)

項目１２３～１２９のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含むヒトＢ細胞であって、ポリヌクレオチドが前記ヒトＢ細胞に対して異種であり、かつ／または、前記ヒトＢ細胞が不死化されている、ヒトＢ細胞。

(項目１３１)

組成物であって：

（ｉ）項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；

（ｉｉ）項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；

（ｉｉｉ）項目１２８に記載の組換えベクター；

（ｉｖ）項目１２９に記載の宿主細胞；および／または

（ｖ）項目１３０に記載のヒトＢ細胞と、

薬学的に許容される賦形剤、キャリアー、または希釈剤とを含む、組成物。

(項目１３２)

項目１～１２２のいずれか一項に記載の２つまたはそれより多くの抗体または抗原結合断片を含む、項目１３１に記載の組成物。

(項目１３３)

（ｉ）配列番号７９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号８３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第１の抗体または抗原結合断片；および

（ｉｉ）配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第２の抗体または抗原結合断片

を含む、項目１３２に記載の組成物。

(項目１３４)

（ｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第１の抗体または抗原結合断片であって、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号８０～８２に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号

８４～８６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびに
（ｉｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）とＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第２の抗体または抗原結合断片であって、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片
を含む、項目１３２に記載の組成物。

(項目１３５)
（ｉ）配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１８２または配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第１の抗体または抗原結合断片；および
（ｉｉ）配列番号１０５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１６８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第２の抗体または抗原結合断片
を含む、項目１３２に記載の組成物。

(項目１３６)
（ｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第１の抗体または抗原結合断片であって、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗体または抗原結合断片；ならびに
（ｉｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第２の抗体または抗原結合断片であって、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１０６～１０８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片
を含む、項目１３５に記載の組成物。

(項目１３７)
（ｉ）配列番号１７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号１８２または配列番号１９０に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第１の抗体または抗原結合断片；および
（ｉｉ）配列番号６３に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＨと、配列番号６７、配列番号７１～７１のいずれか１つ、または配列番号７５～７６のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなるＶＬとを含む第２の抗体または抗原結合断片
を含む、項目１３２に記載の組成物。

(項目１３８)
（ｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第１の抗体または抗原結合断片であって、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号１７９～１８１に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、それぞれ、配列番号１８３～１８５に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第１の抗

体または抗原結合断片；ならびに
（ｉｉ）ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）とを含む第２の抗体または抗原結合断片であって、前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、それぞれ、配列番号６４～６６に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、前記ＣＤＲＬ１が、配列番号６８、配列番号７３、または配列番号７４のいずれか１つに記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、前記ＣＤＲＬ２が、配列番号６９に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなり、かつ、前記ＣＤＲＬ３が、配列番号７０、配列番号７７、または配列番号７８に記載されるアミノ酸配列を含むか、またはこれからなる、第２の抗体または抗原結合断片
を含む、項目１３２に記載の組成物。
(項目１３９)
（ｉ）項目８または９に記載の抗体または抗原結合断片、および（ｉｉ）項目１０または１１に記載の抗体または抗原結合断片を含む組成物であって、前記組成物が、約０．０７～約０．０８μｇ／ｍｌのＩＣ５０でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を中和できる、組成物。
(項目１４０)
キャリアー分子に被包された項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む組成物であって、前記キャリアー分子が、必要に応じて、脂質、脂質由来の送達ビヒクル、例えば、リポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆脂質ミセル、渦巻型リポソーム、脂質マイクロチューブル、脂質マイクロシリンダー、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、またはナノスケールプラットフォームを含む、組成物。
(項目１４１)
被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法であって、有効量の：
（ｉ）項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；
（ｉｉ）項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；
（ｉｉｉ）項目１２８に記載の組換えベクター；
（ｉｖ）項目１２９に記載の宿主細胞；
（ｖ）項目１３０に記載のヒトＢ細胞；および／あるいは
（ｖｉ）項目１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物
を前記被験体に投与することを含む、方法。
(項目１４２)
被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を阻害する方法であって、有効量の：
（ｉ）項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片；
（ｉｉ）項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド；
（ｉｉｉ）項目１２８に記載の組換えベクター；
（ｉｖ）項目１２９に記載の宿主細胞；
（ｖ）項目１３０に記載のヒトＢ細胞；および／あるいは
（ｖｉ）項目１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物
を前記被験体に投与することを含む、方法。
(項目１４３)
被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を処置する方法において使用するための、項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目１２８に記載の組換えベクター、項目１２９に記載の宿主細胞、項目１３０に記載のヒトＢ細胞、および／あるいは項目１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物。
(項目１４４)
被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を阻害する方法において使用するための、項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目１２８に記載の組換えベクター、項目１２９

に記載の宿主細胞、項目１３０に記載のヒトＢ細胞、および／あるいは項目１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１４５)

被験体におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染の処置のための医薬の調製において使用するための、項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片、項目１２３～１２７のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目１２８に記載の組換えベクター、項目１２９に記載の宿主細胞、項目１３０に記載のヒトＢ細胞、および／あるいは項目１３１～１４０のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１４６)

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染のｉｎ　ｖｉｔｒｏ診断のための方法であって、

（ｉ）被験体由来の試料を項目１～１２２のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させること；ならびに

（ｉｉ）抗原および前記抗体を含むか、または抗原および前記抗原結合断片を含む複合体を検出すること

を含む、方法。

(項目１４７)

前記試料が、前記被験体から単離された血液を含む、項目１４６に記載の方法。

(項目１４８)

（ｉ）以下を含む抗体または抗原結合断片：

（ｉ）（ａ）ＣＤＲＨ１アミノ酸配列ＧＹＰＦＴＳＹＧ、ＣＤＲＨ２アミノ酸配列ＩＳＴＹＮＧＮＴまたはＩＳＴＹＱＧＮＴ、ＣＤＲＨ３アミノ酸配列ＡＲＤＹＴＲＧＡＷＦＧＥＳＬＩＧＧＦＤＮ；ＣＤＲＬ１アミノ酸配列ＱＴＶＳＳＴＳ、ＣＤＲＬ２アミノ酸配列ＧＡＳ、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列ＱＨＤＴＳＬＴ；あるいは

（ｉ）（ｂ）

【化２－１】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS
TYNGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRG
AWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS

を含むか、またはこれからなる、あるいは

【化２－２】

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWIS
TYQGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTTTGYMELRRLRSDDTAVYYCARDYTRG
AWFGESLIGGFDNWGQGTLVTVSS,

を含むか、またはこれからなる、ＶＨアミノ酸配列、および

【化２－３】

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSSTSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHDTSLTFGGGTKVEIK;

を含むか、またはこれからなるＶＬアミノ酸配列；

ならびに

（ｉｉ）以下を含む抗体または抗原結合断片：

（ｉｉ）（ａ）それぞれ、配列番号７９および８３に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；

（ｉｉ）（ｂ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列；

（ｉｉ）（ｃ）それぞれ、配列番号１７８または１９４または１９６または１９８または２００または２０２、および１８２または１９０に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｉｉ）（ｄ）それぞれ、配列番号１７９または１９５、１８０または１９７または１９９、１８１、２０１または２０３、および１８３～１８５に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む、組み合わせ物または組成物。
(項目１４９)
被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、項目１４８に記載の組み合わせ物または組成物を前記被験体に投与することを含み、必要に応じて、（ｉ）の抗体または抗原結合断片および（ｉｉ）の抗体または抗原結合断片が、並行して、同時に、または連続して投与される、方法。
(項目１５０)
被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、
（ａ）それぞれ、配列番号７９および８３に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片；
を受けた被験体に、
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。
(項目１５１)
被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片；
を受けた被験体に
（ａ）それぞれ、配列番号７９および８３に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号８０～８２および８４～８６に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。
(項目１５２)
被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、
（ａ）それぞれ、配列番号１７８または１９４または１９６または１９８または２００または２０２、および１８２または１９０に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１７９または１９５、１８０または１９７または１９９、１８１、２０１または２０３、および１８３～１８５に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片；

を受けた被験体に
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。
(項目１５３)
被験体におけるコロナウイルス感染を予防または処置または中和する方法であって、
（ａ）配列番号１０５または１１３に記載のＶＨアミノ酸配列、および配列番号１６８に記載のＶＬアミノ酸配列；または
（ｂ）それぞれ、配列番号１０６～１０８、またはそれぞれ、配列番号１０６、１２１、および１０８に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３アミノ酸配列、ならびに、それぞれ、配列番号１６９～１７１に記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第１の抗体または抗原結合断片；
を受けた被験体に
（ａ）それぞれ、配列番号１７８または１９４または１９６または１９８または２００または２０２、および１８２または１９０に記載のＶＨおよびＶＬアミノ酸配列；あるいは
（ｂ）それぞれ、配列番号１７９または１９５、１８０または１９７または１９９、１８１、２０１または２０３、および１８３～１８５に記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３アミノ酸配列
を含む第２の抗体または抗原結合断片
を投与することを含む、方法。

【図面】

【図１】

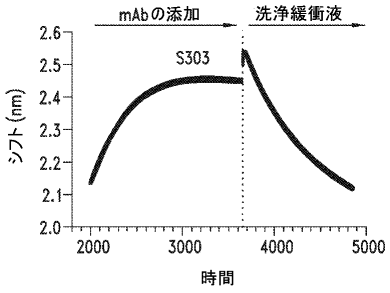


FIG. 1A

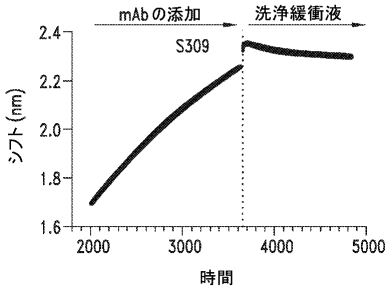


FIG. 1B

【図２－１】

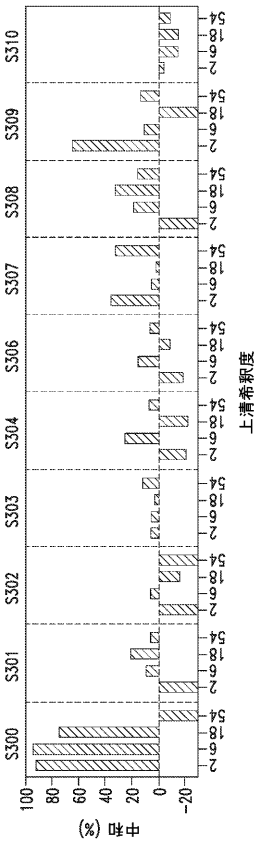


FIG. 2A

【図２－２】

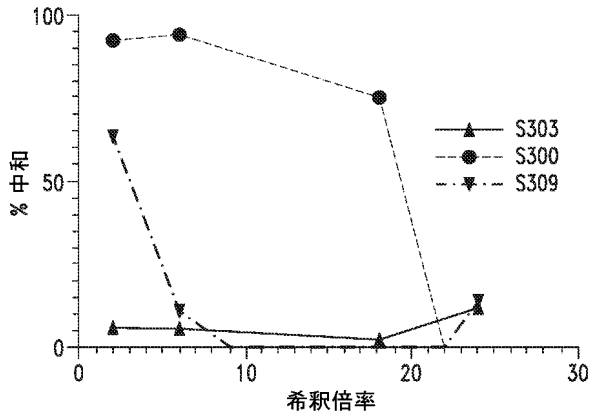


FIG. 2B

【図３－１】

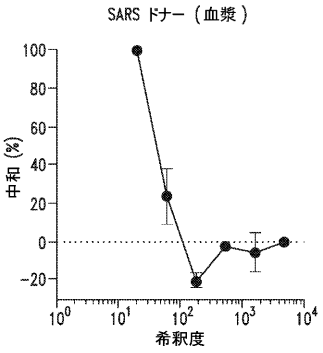


FIG. 3A

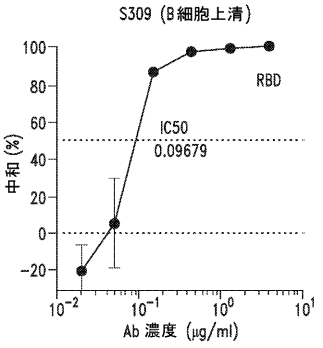


FIG. 3B

【図３－２】

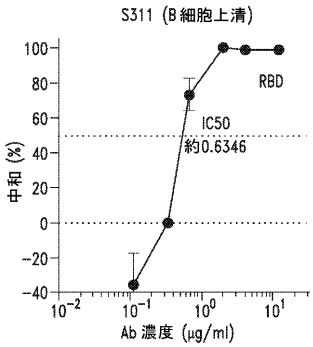


FIG. 3C

【図３－３】

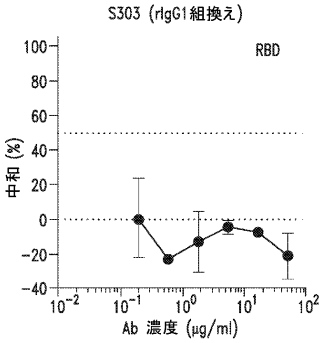


FIG. 3E

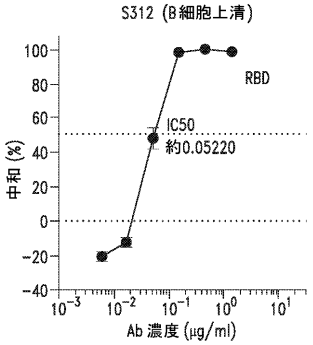


FIG. 3D

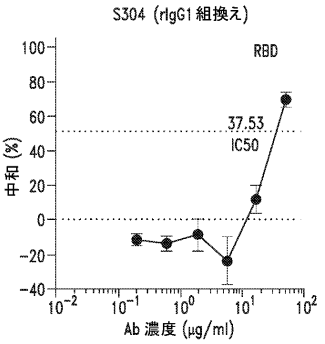


FIG. 3F

【図３－４】

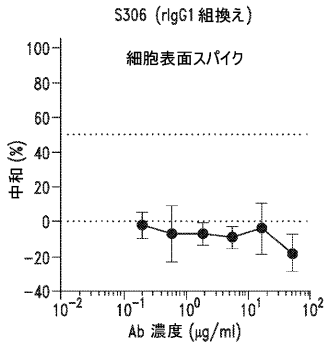


FIG. 3G

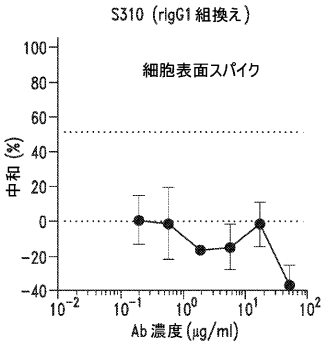


FIG. 3H

【図３－５】

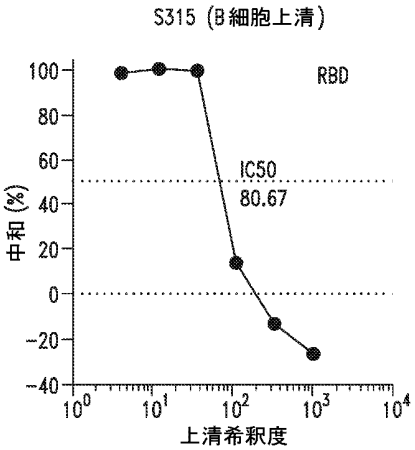


FIG. 3I

【図４－１】

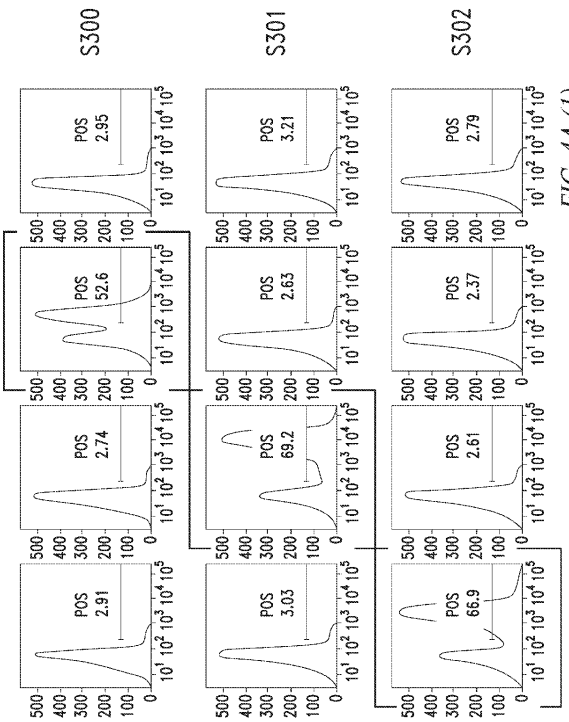


FIG. 4A (1)

【図４－２】

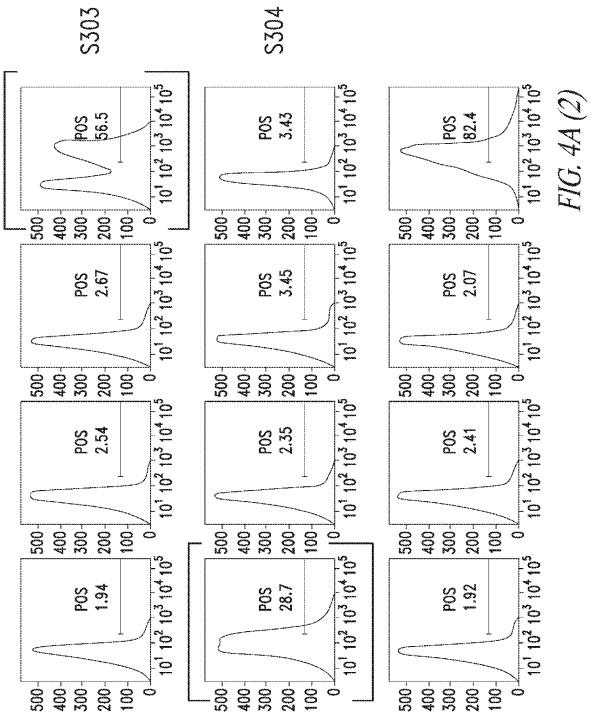


FIG. 4A (2)

【図４－３】

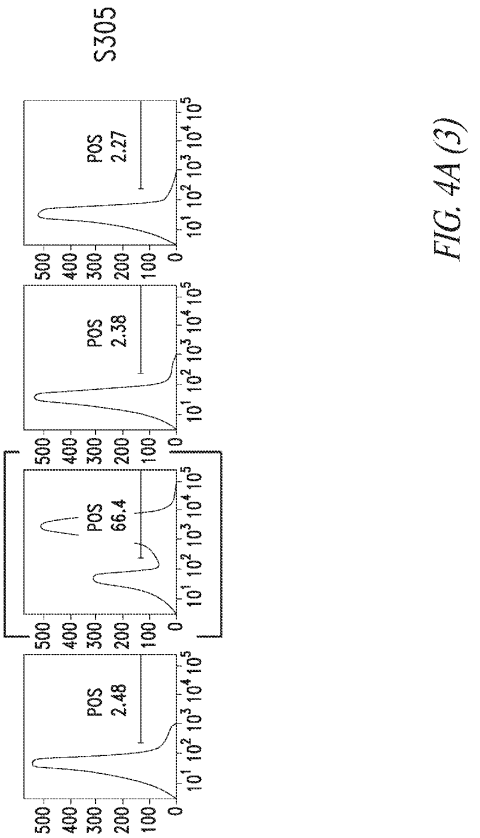


FIG. 4A (3)

【図４－４】

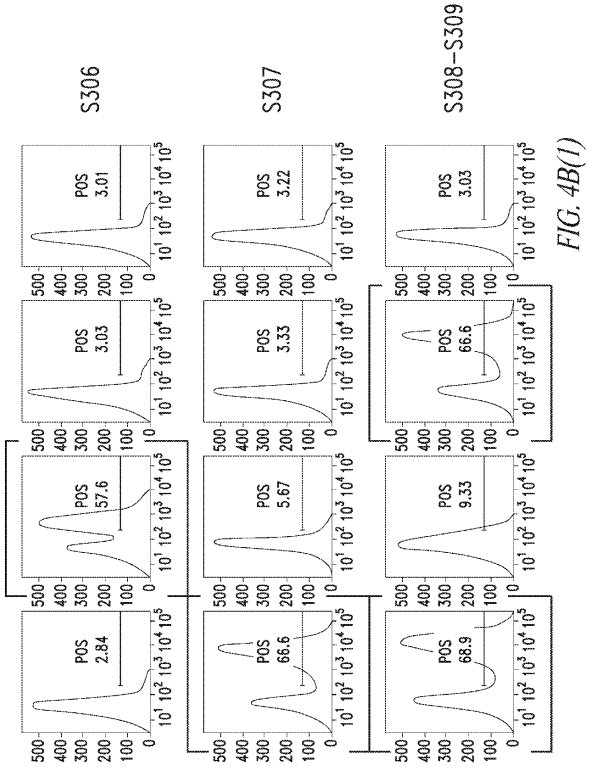


FIG. 4B(1)

【図４－５】

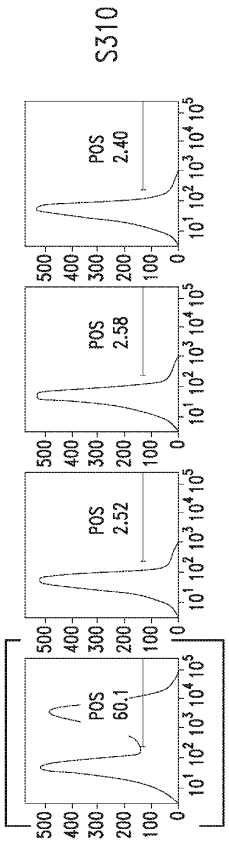


FIG. 4B(2)

【図５】

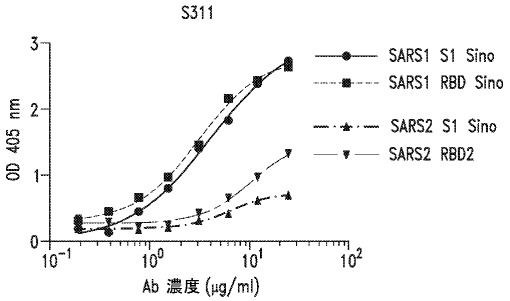


FIG. 5A

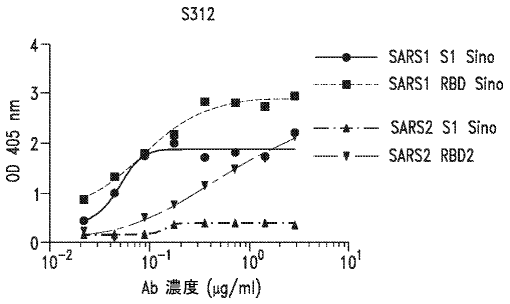


FIG. 5B

【図６－１】

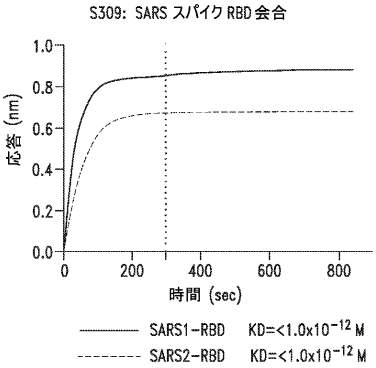


FIG. 6A

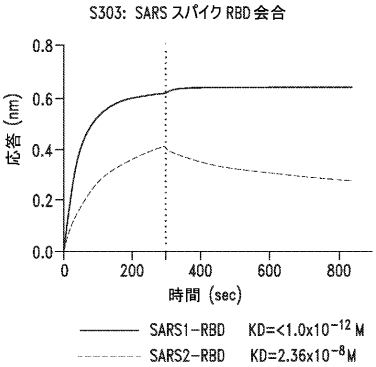


FIG. 6B

【図６－２】

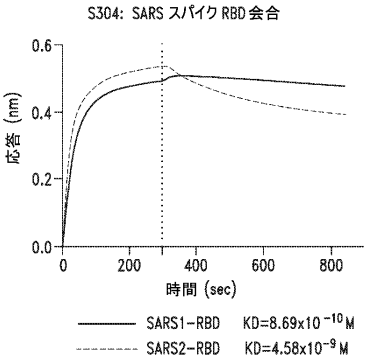


FIG. 6C

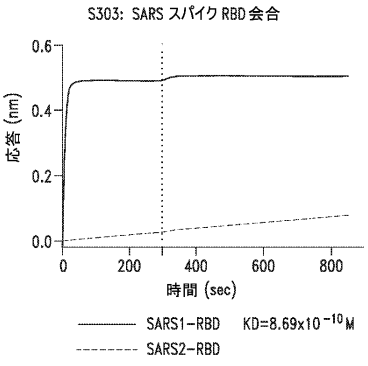


FIG. 6D

【図６－３】

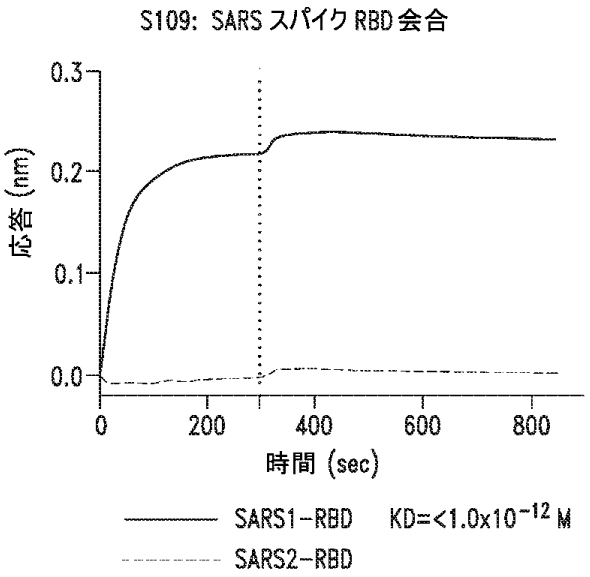


FIG. 6E

【図７】

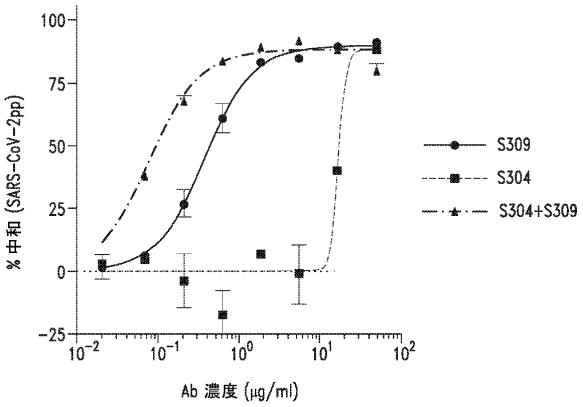


FIG. 7

【図８－１】

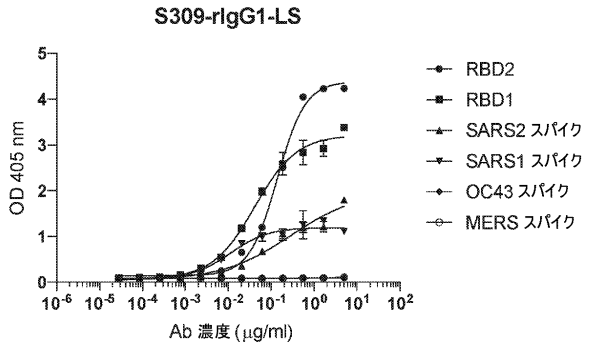


FIG. 8A

【図８－２】

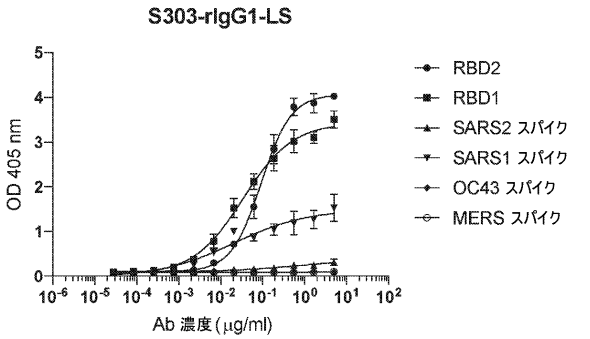


FIG. 8C

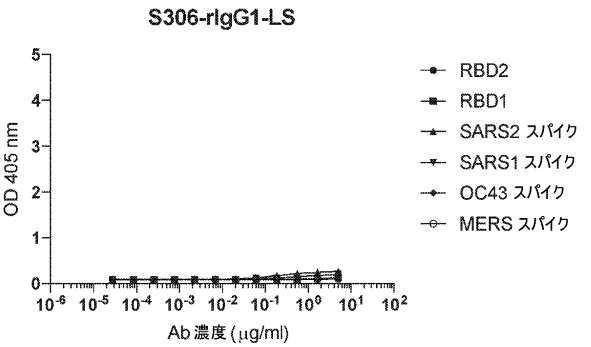


FIG. 8B

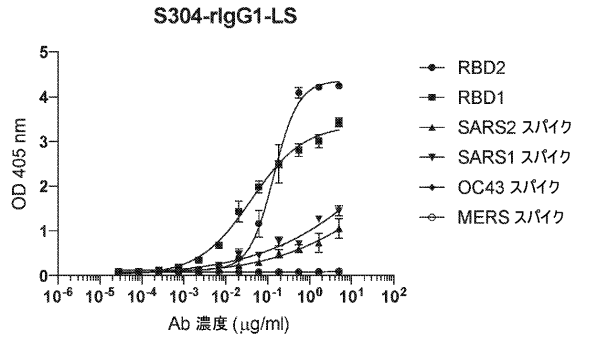


FIG. 8D

【図８－３】

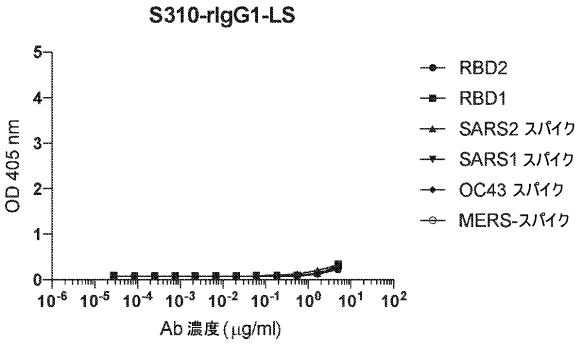


FIG. 8E

【図８－４】

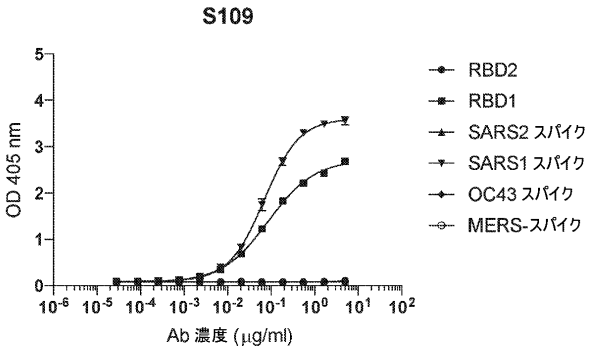


FIG. 8G

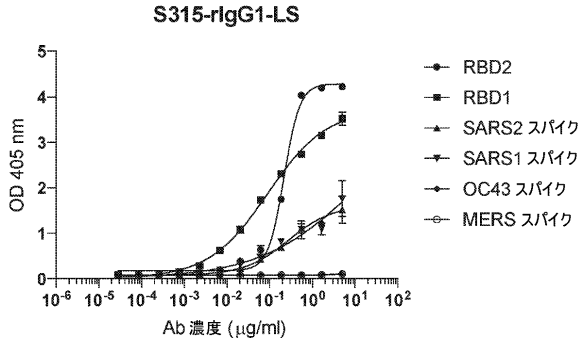


FIG. 8F

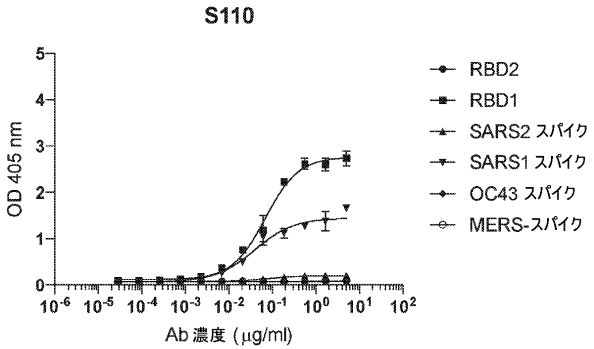


FIG. 8H

【図８－５】

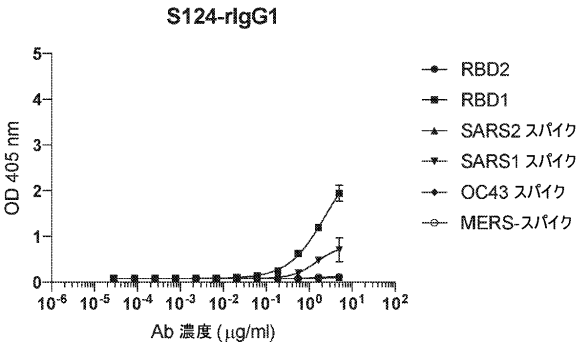


FIG. 8I

【図８－６】

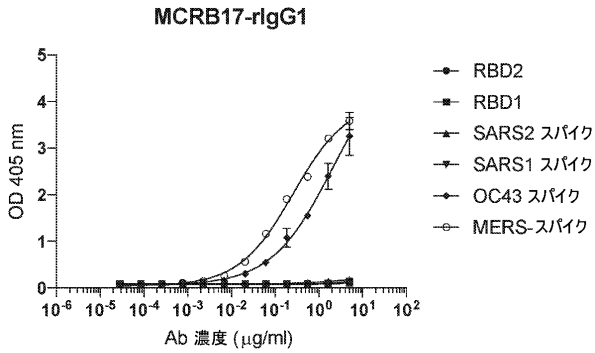


FIG. 8K

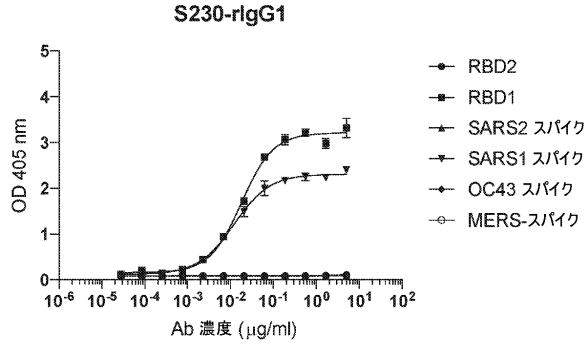


FIG. 8J

【図９】

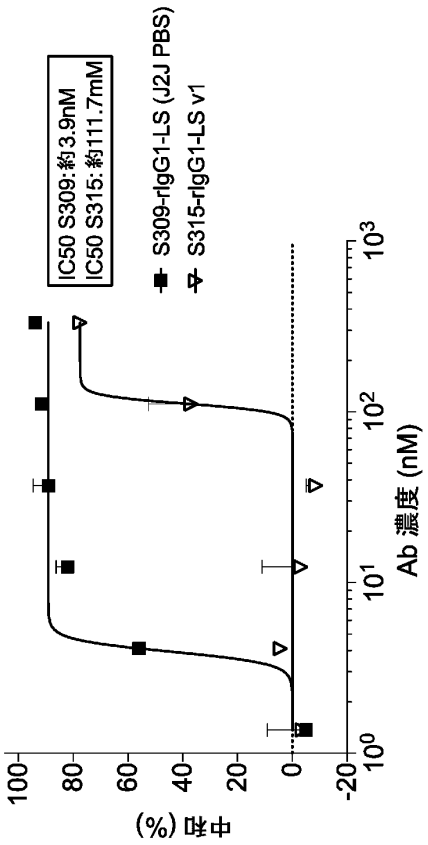


FIG. 9

【図１０】

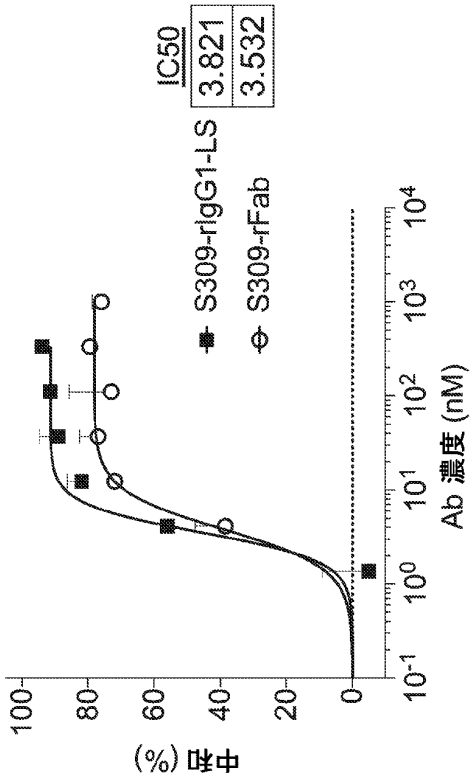


FIG. 10

【図１１】

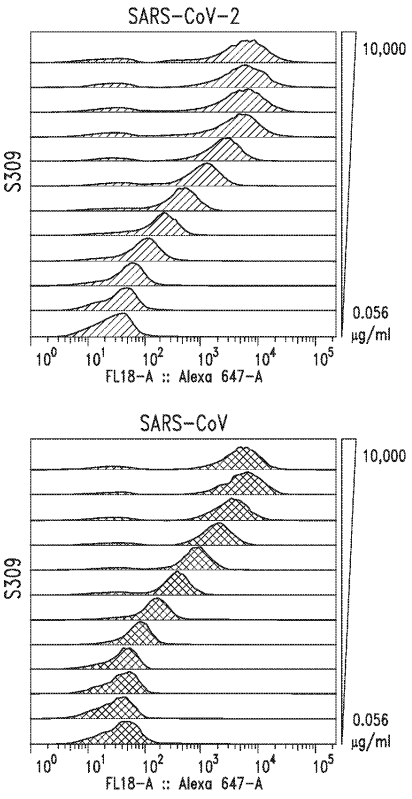


FIG. 11

【図１２－１】

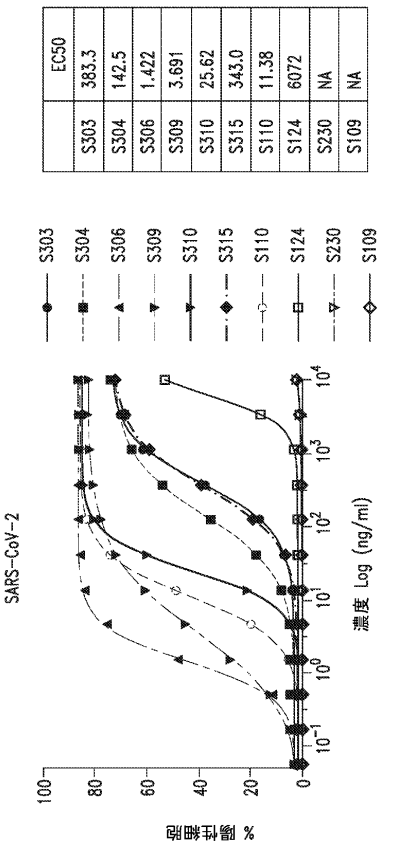


FIG. 12A

【図１２－２】

	EC50
S303	1.056
S304	11.38
S306	20.83
S309	1.439
S310	254.3
S315	7.589
S110	0.7819
S124	0.9518
S230	0.8861
S109	2.899

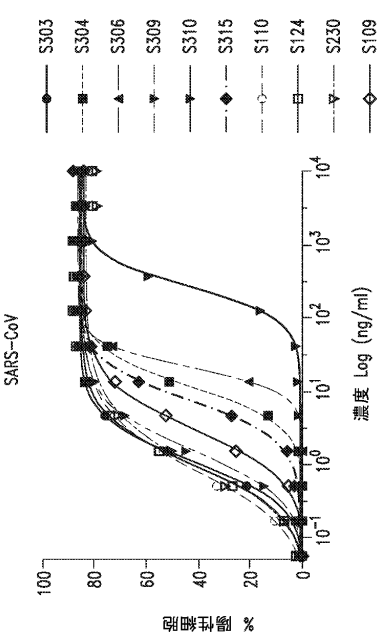


FIG. 12B

【図１３】

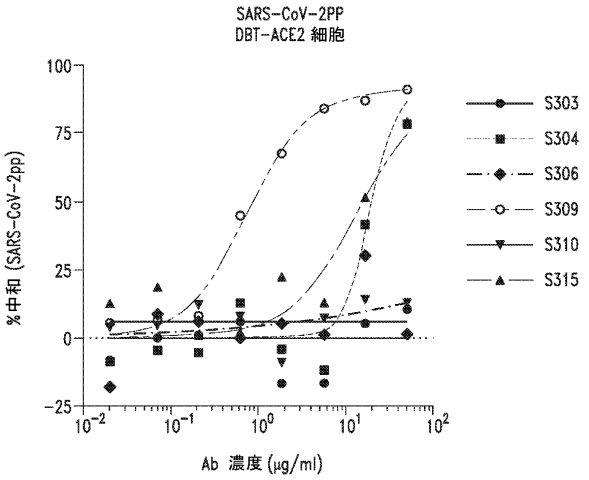


FIG. 13

【図１４－１】

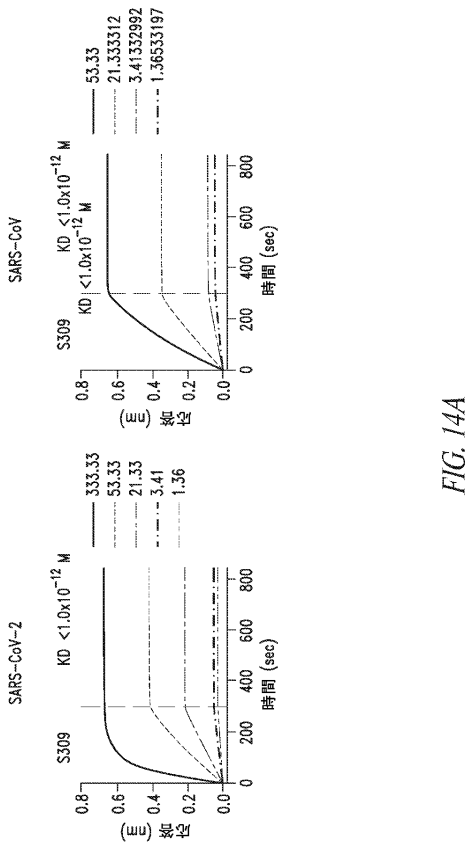


FIG. 14A

【図１４－２】

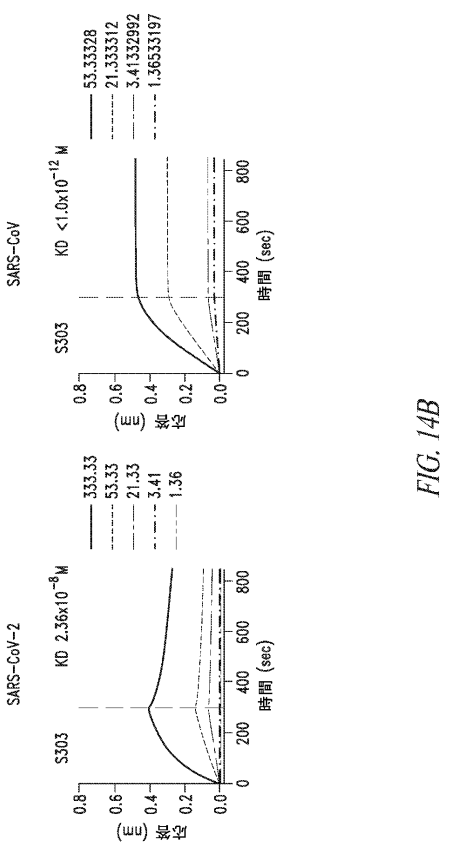


FIG. 14B

【図１４－３】

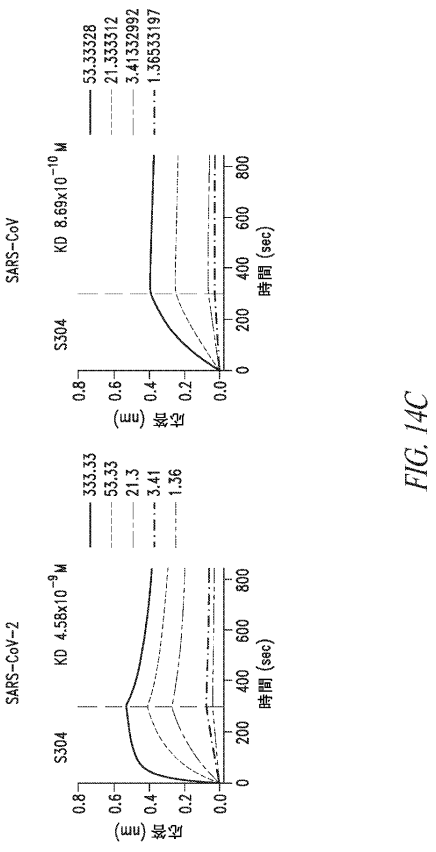


FIG. 14C

【図１４－４】

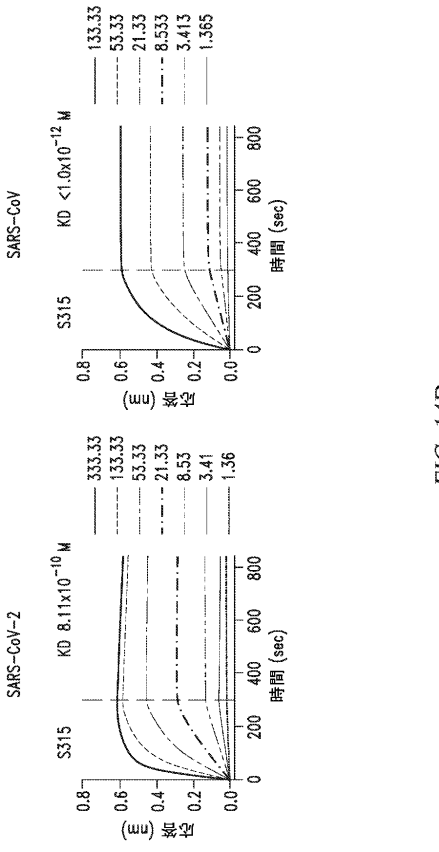


FIG. 14D

【図１５－１】

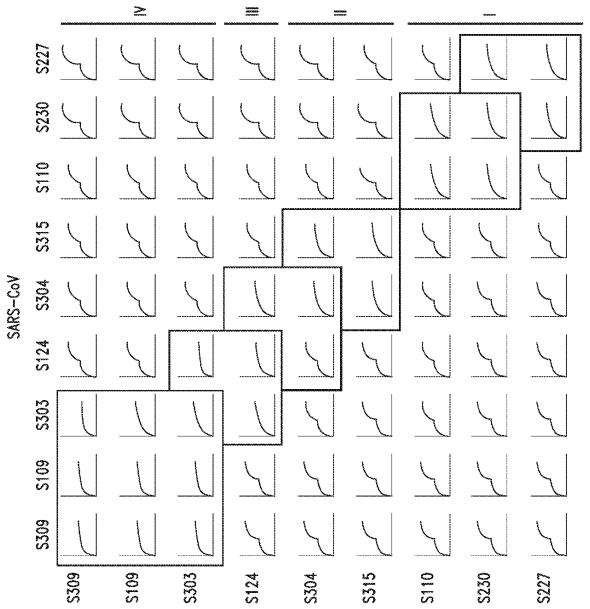


FIG. 15A

【図１５－２】

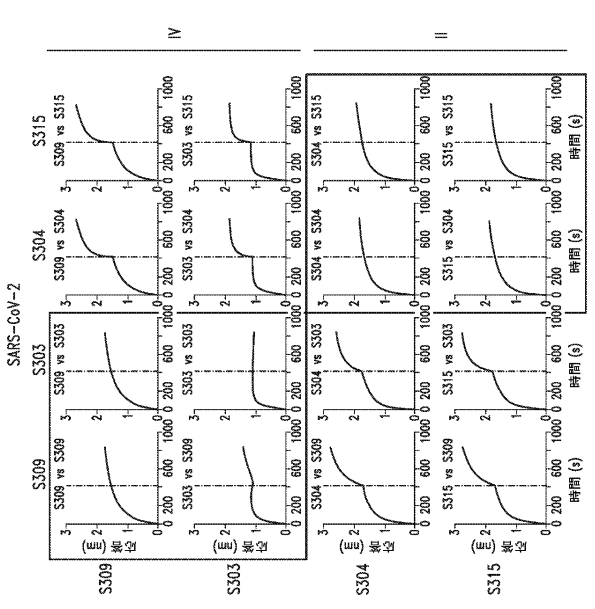


FIG. 15B

【図１６】

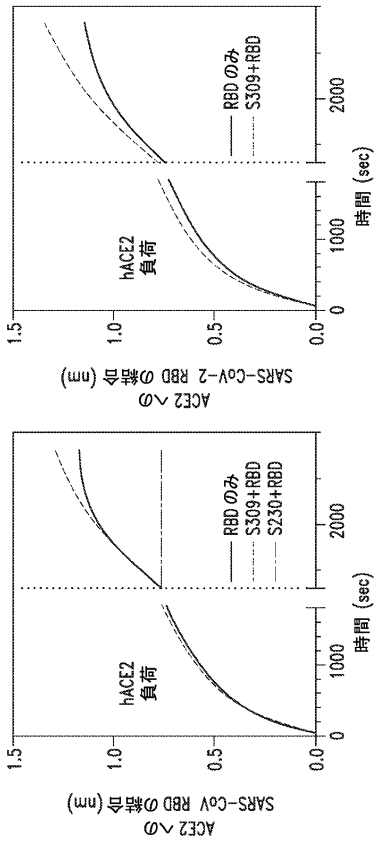


FIG. 16

【図１７－１】

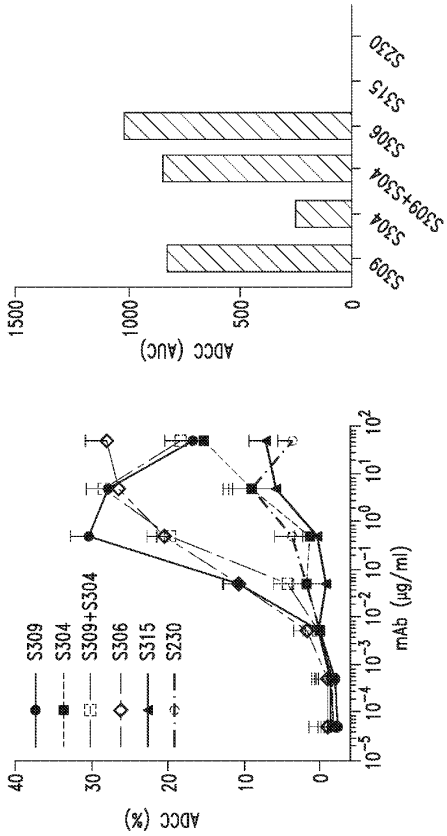


FIG. 17A

【図１７－２】

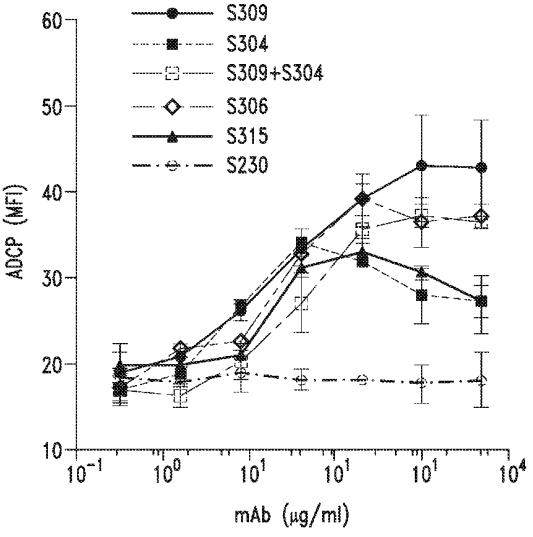


FIG. 17B

【図１８－１】

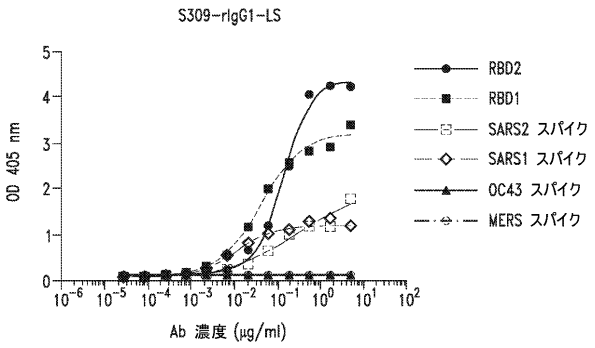


FIG. 18A

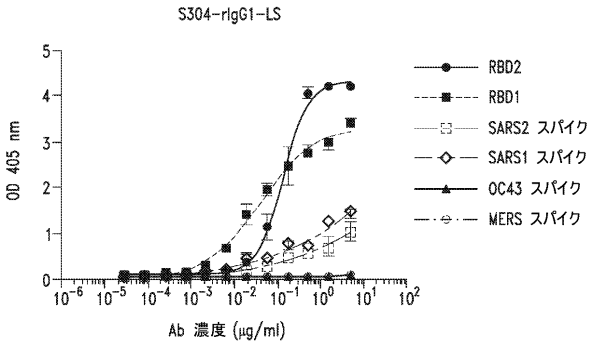


FIG. 18B

【図１８－２】

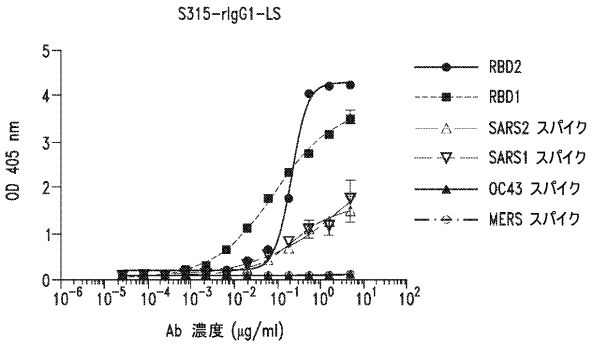


FIG. 18C

【図１８－３】

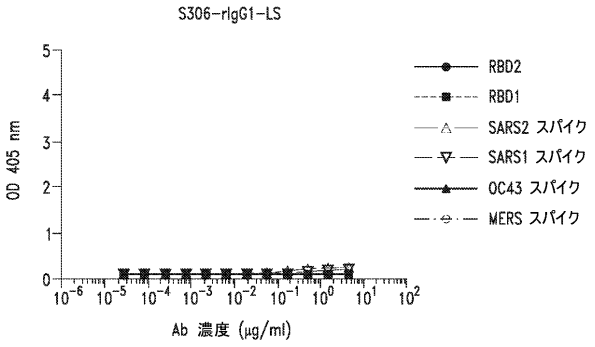


FIG. 18E

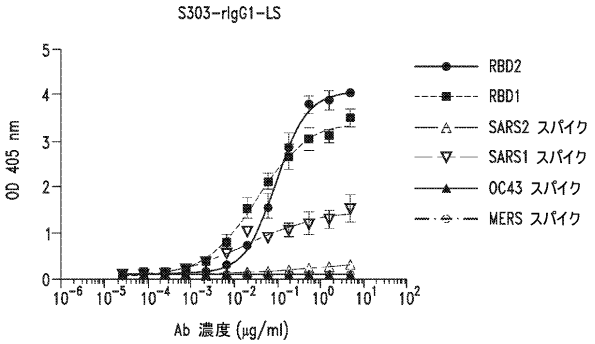


FIG. 18D

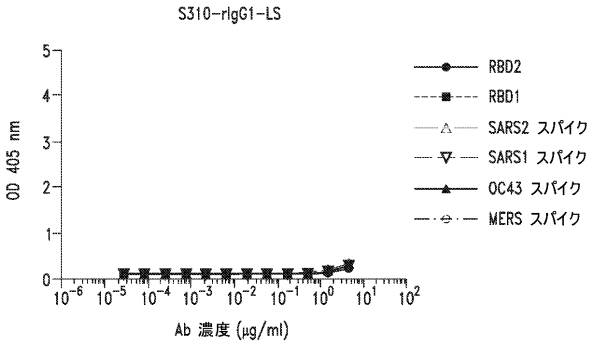


FIG. 18F

【図１８－４】

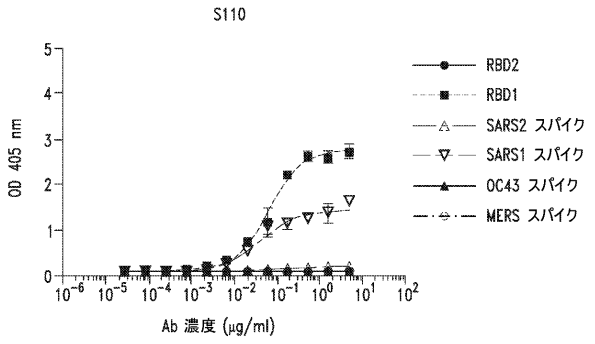


FIG. 18G

【図１８－５】

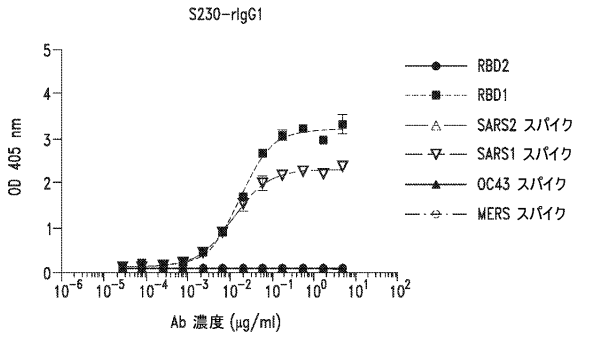


FIG. 18I

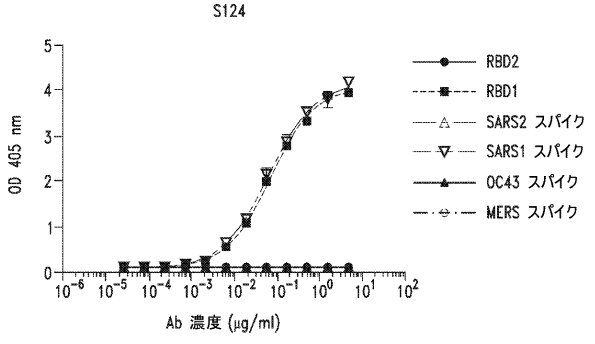


FIG. 18H

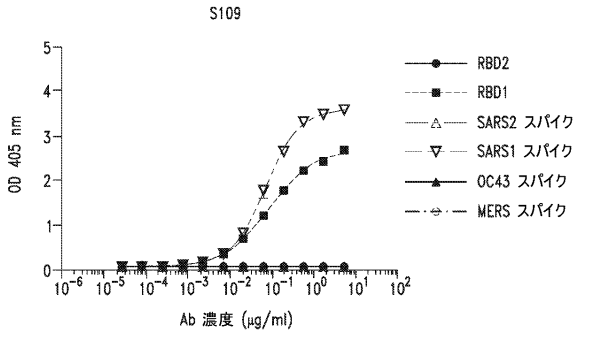


FIG. 18J

【図１９－１】

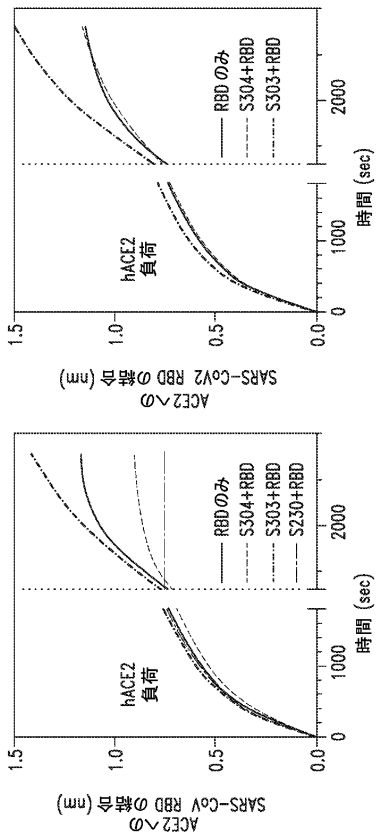


FIG. 19A

【図１９－２】

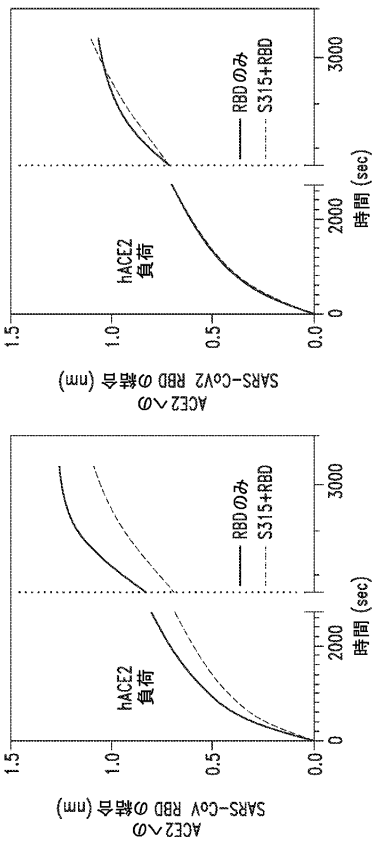


FIG. 19B

【図２０－１】

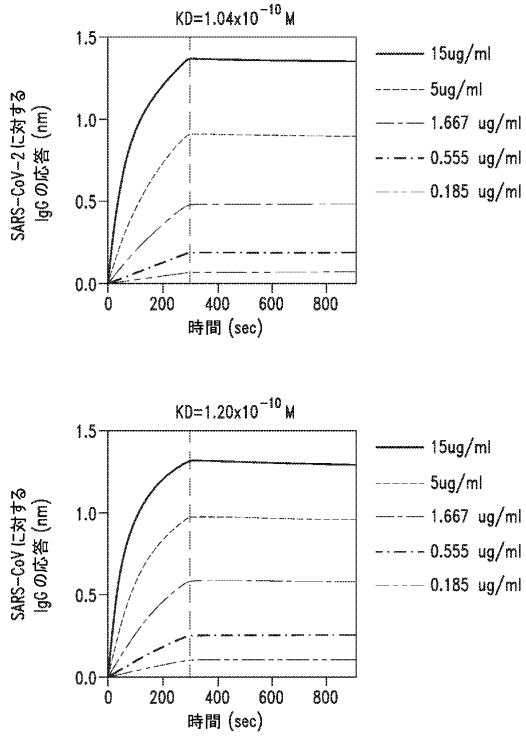


FIG. 20A

【図２０－２】

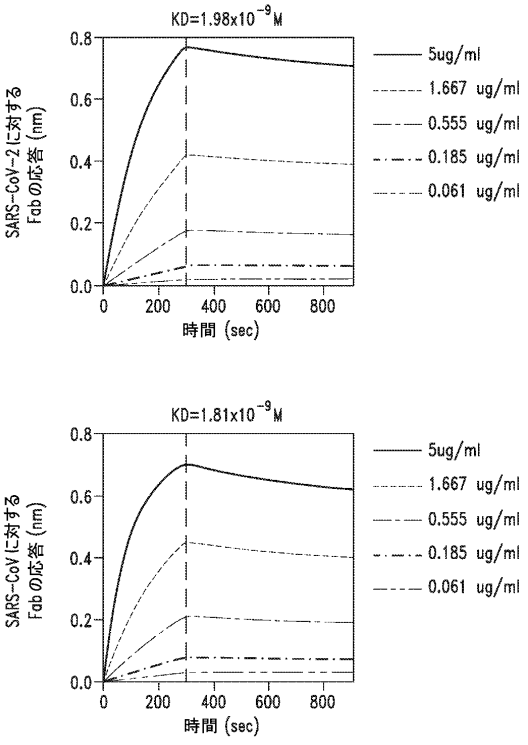


FIG. 20B

【図２１－１】

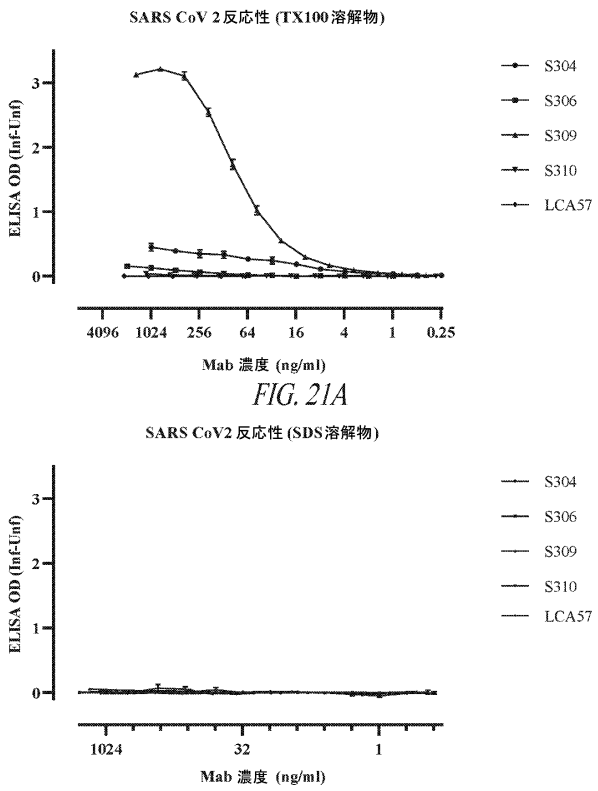


FIG. 21A

FIG. 21B

【図２１－２】

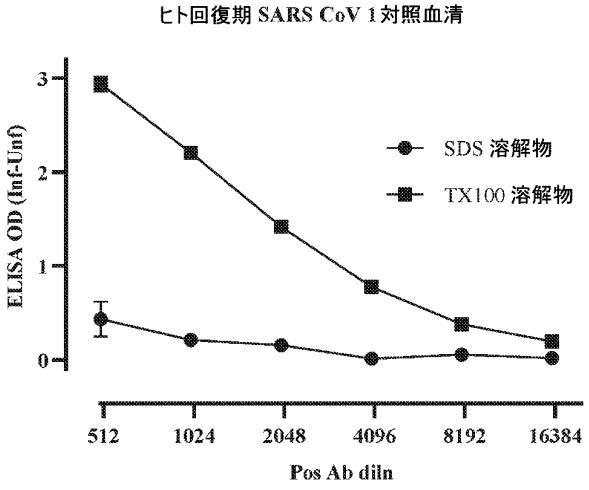


FIG. 21C

【図２２－１】

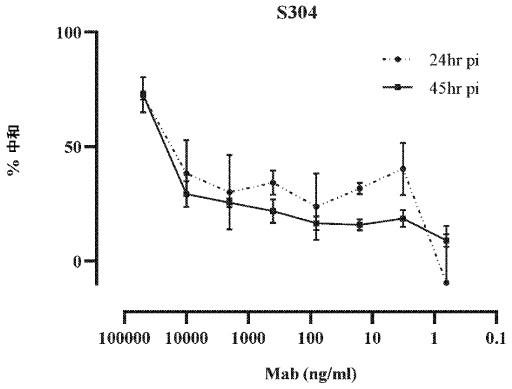


FIG. 22A

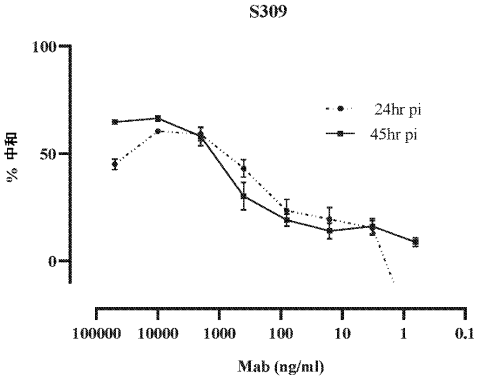


FIG. 22B

【図２２－２】

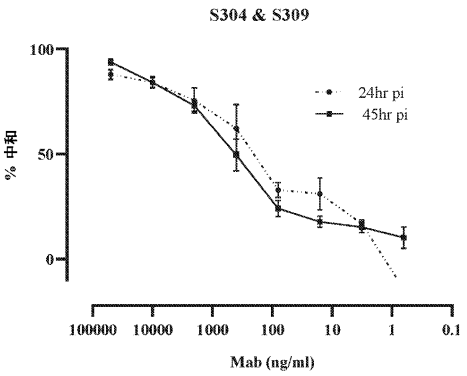


FIG. 22C

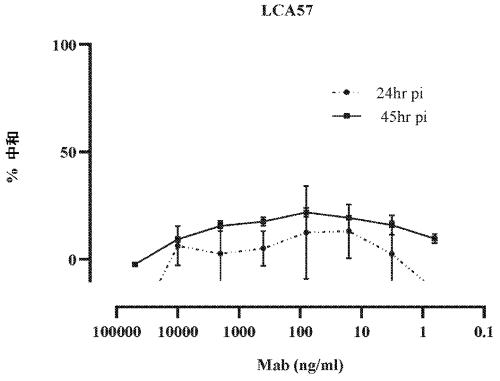


FIG. 22D

【図２３】

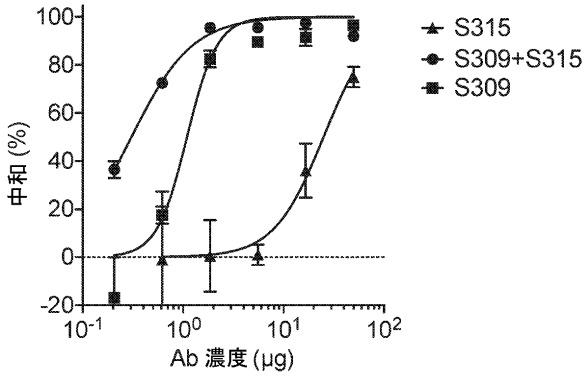


FIG. 23

【図２４－１】

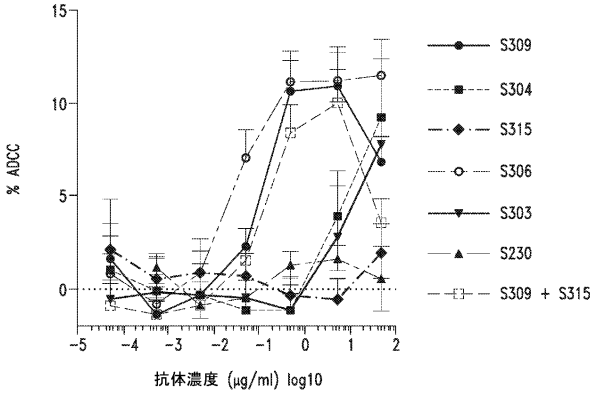


FIG. 24A

【図２４－２】

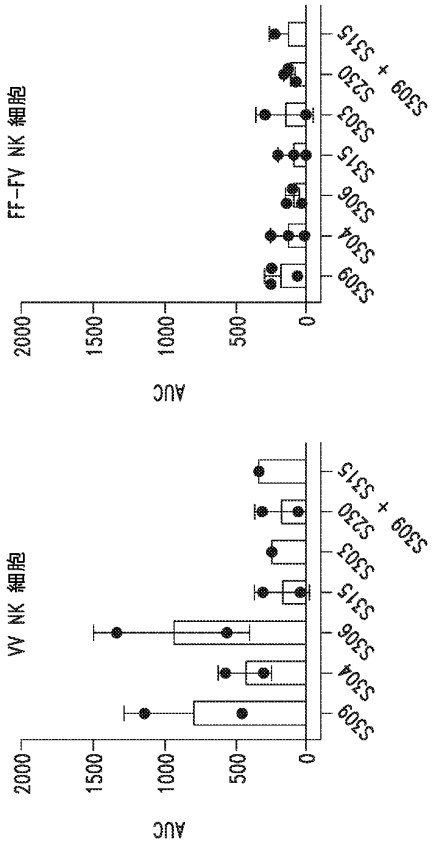


FIG. 24B

【図２５】

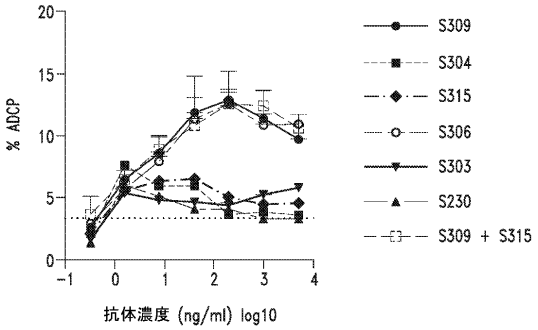


FIG. 25A

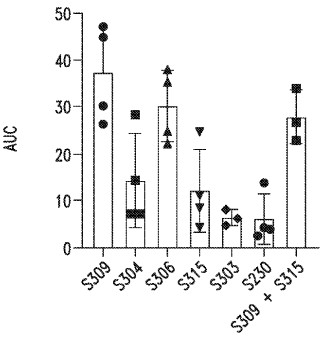


FIG. 25B

【図２６】

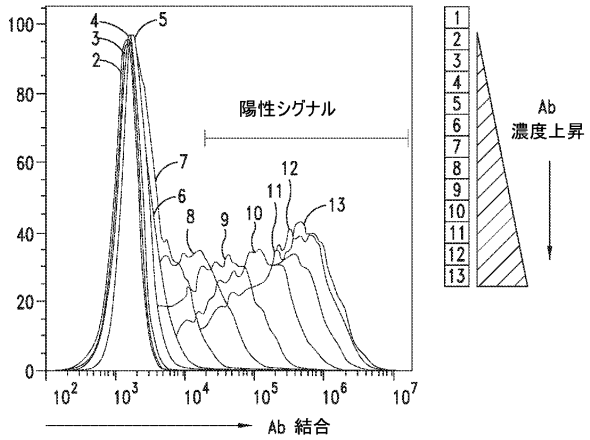


FIG. 26

【図２７】

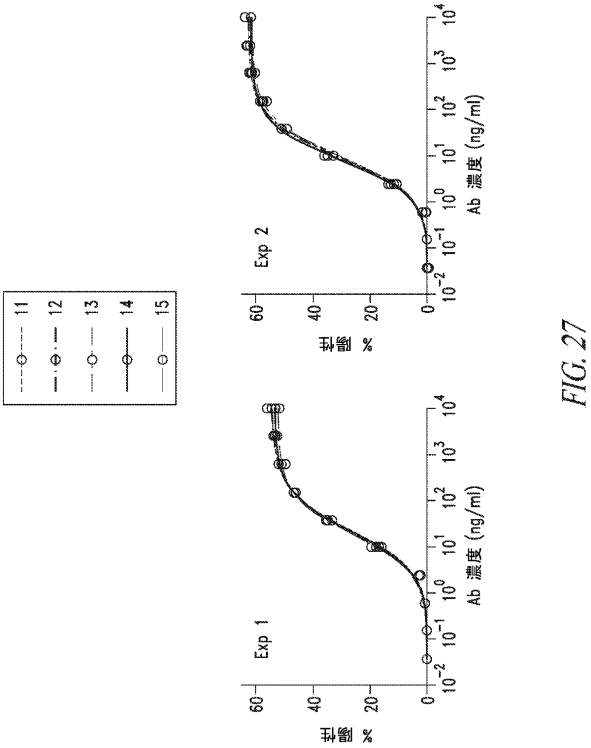


FIG. 27

【図２８】

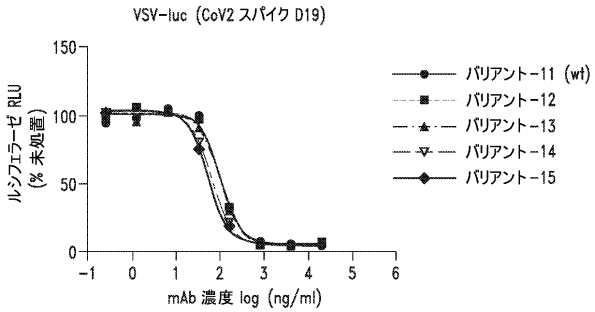


FIG. 28

【図２９】

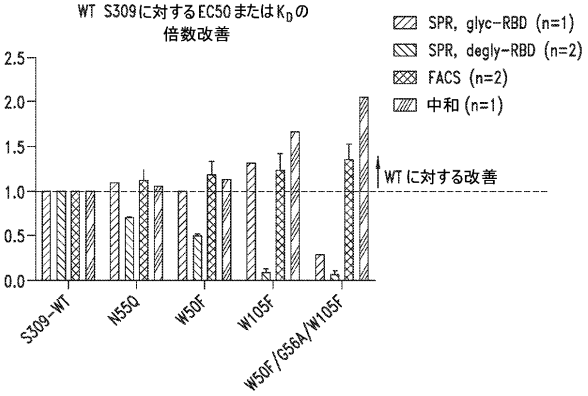


FIG. 29

【図３０－１】

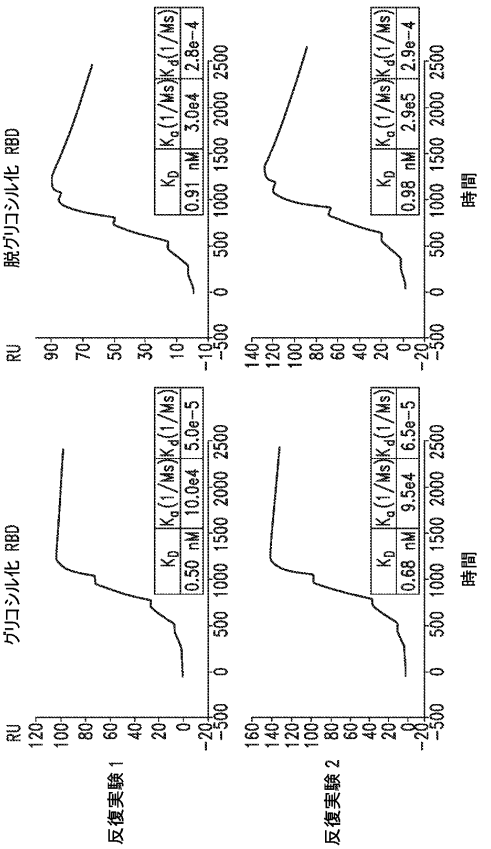


FIG. 30A

【図３０－２】

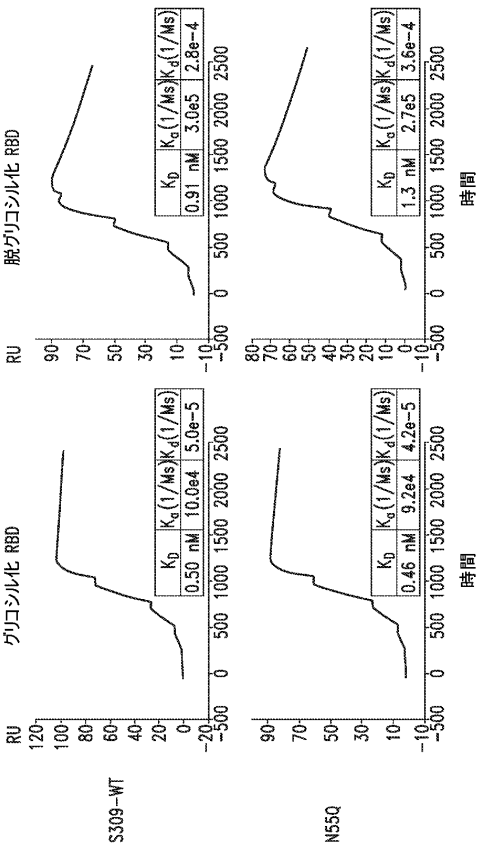


FIG. 30B

【図３０－３】

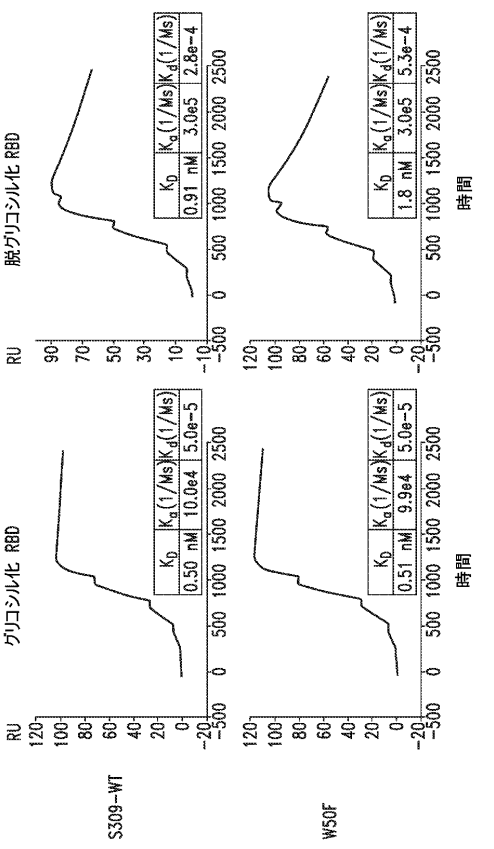


FIG. 30C

【図３０－４】

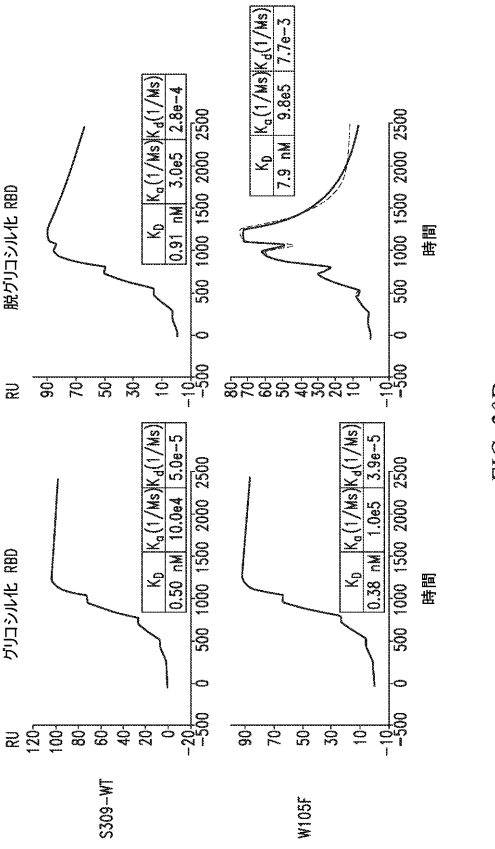


FIG. 30D

【図３０－５】

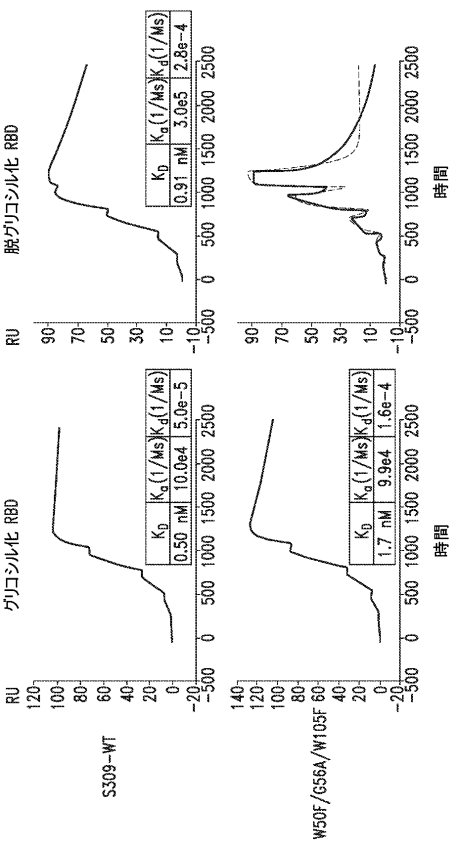


FIG. 30E

【図３０－６】

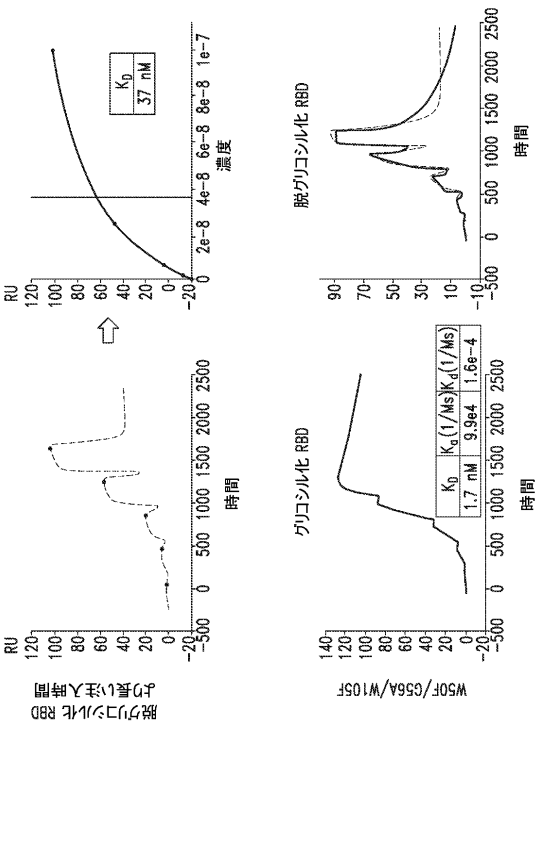


FIG. 30F

【図３１】

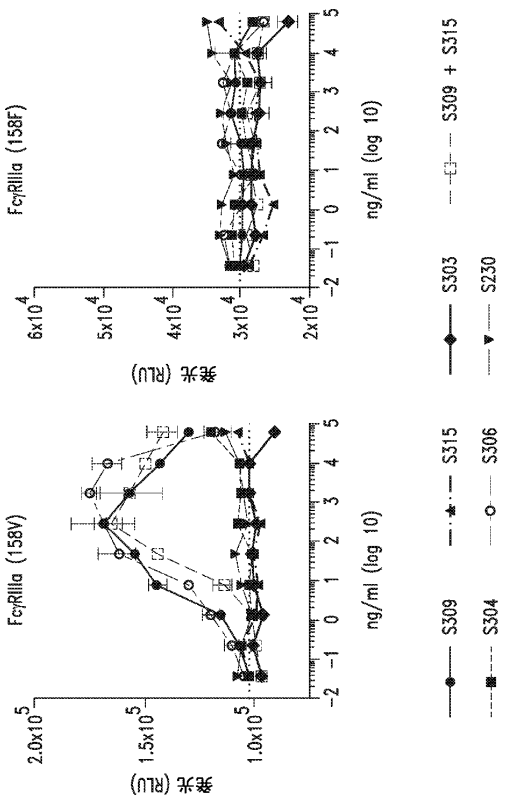


FIG. 31

【図３２】

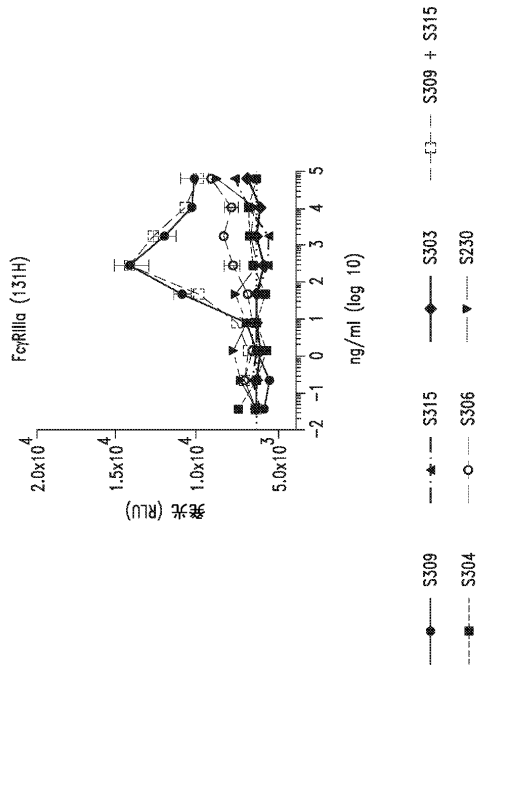


FIG. 32

【図３３－１】

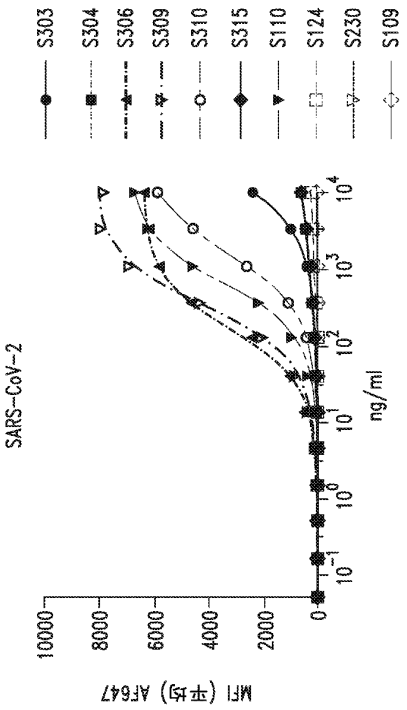


FIG. 33A

【図３３－２】

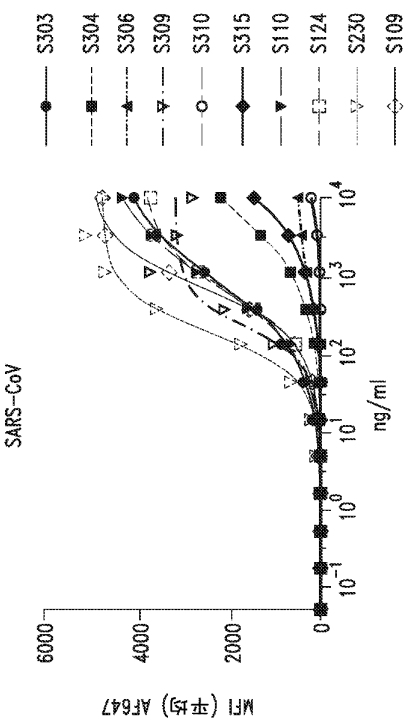


FIG. 33B

【図３４】

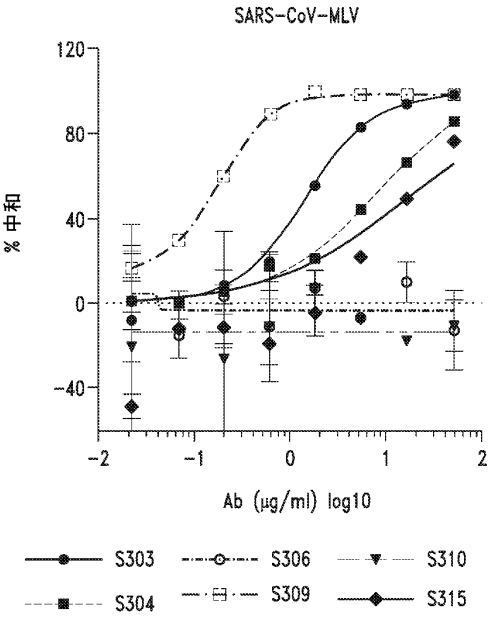


FIG. 34

【図３５－１】

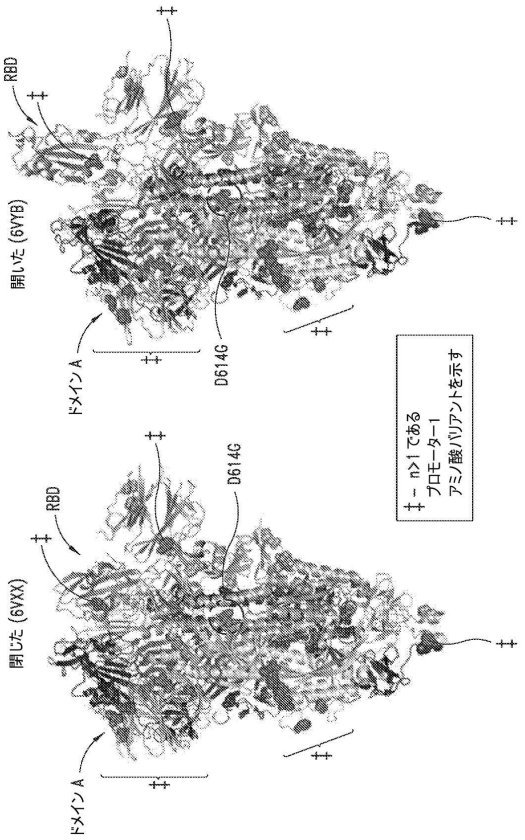


FIG. 35A

【図３５－２】

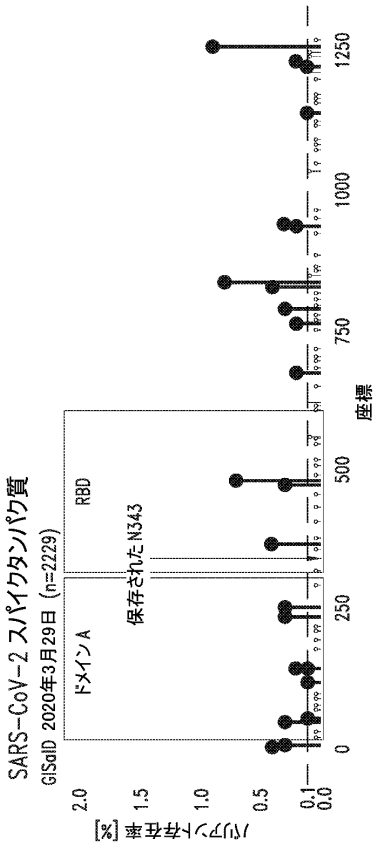


FIG. 35B

【図３６】

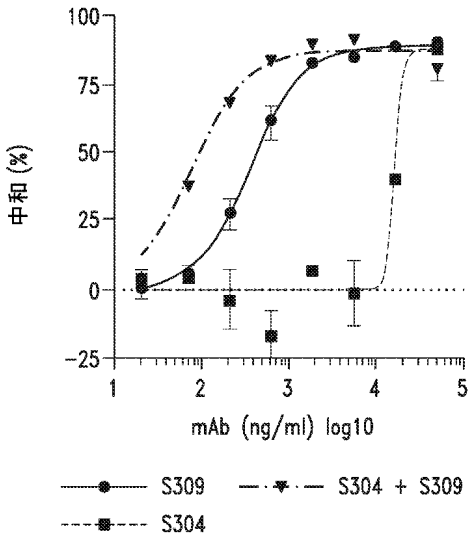


FIG. 36

【図３７】

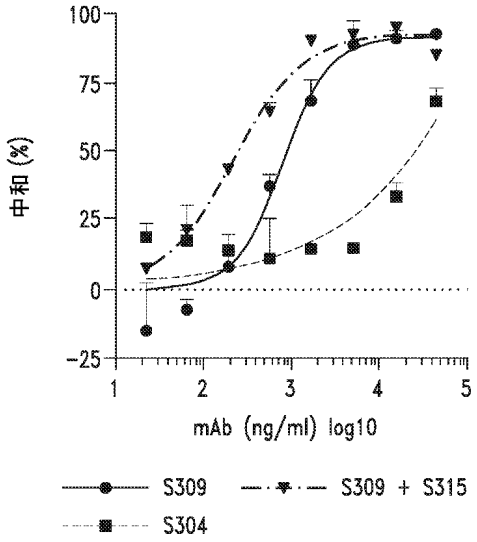


FIG. 37

【図３８－１】

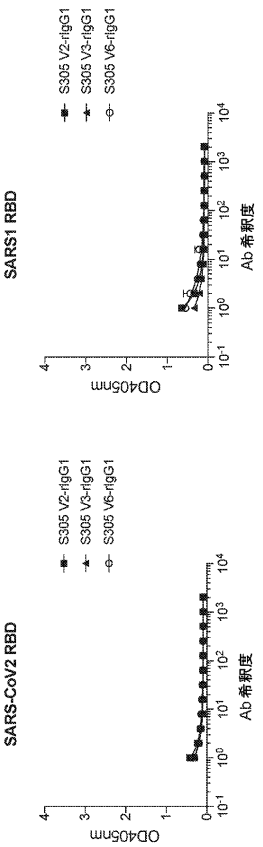


FIG. 38A

【図３８－２】

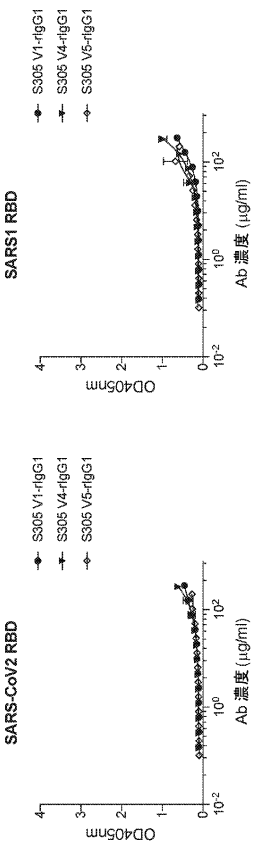


FIG. 38B

【図３８－３】

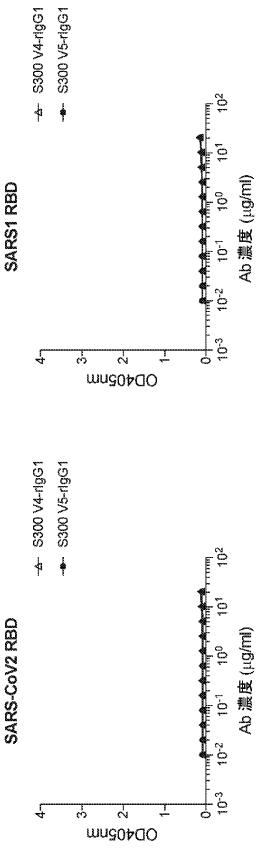


FIG. 38C

【図３８－４】

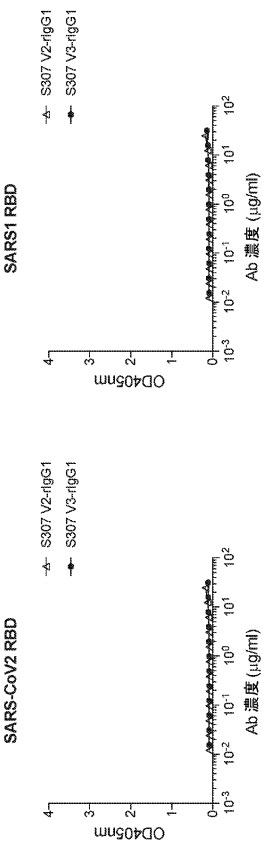


FIG. 38D

【図３９－１】

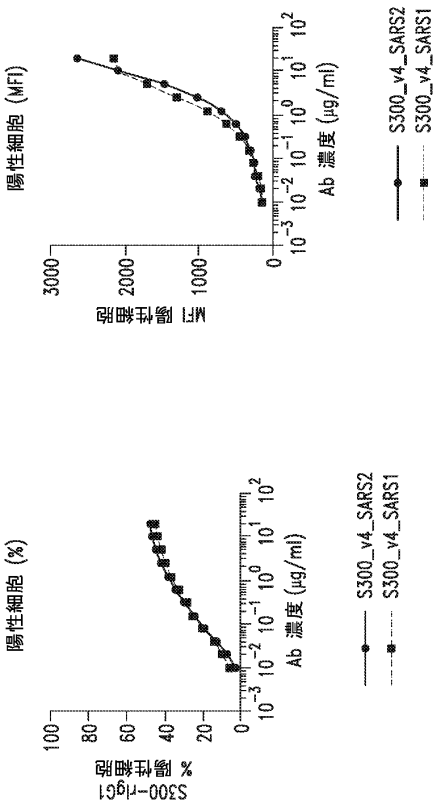


FIG. 39A

【図３９－２】

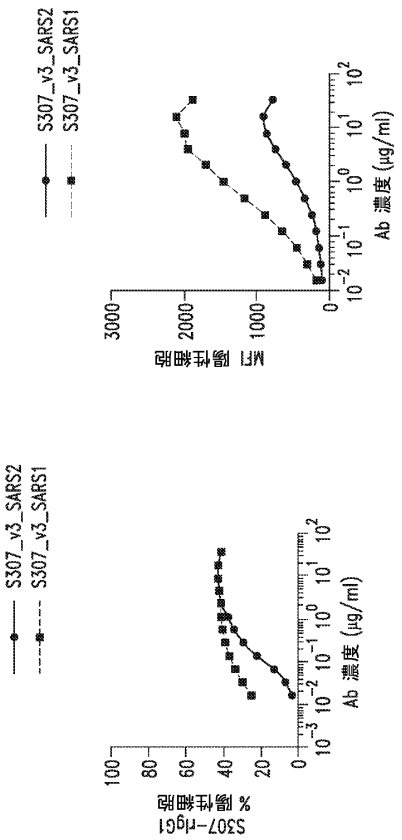


FIG. 39B

【図４０－１】

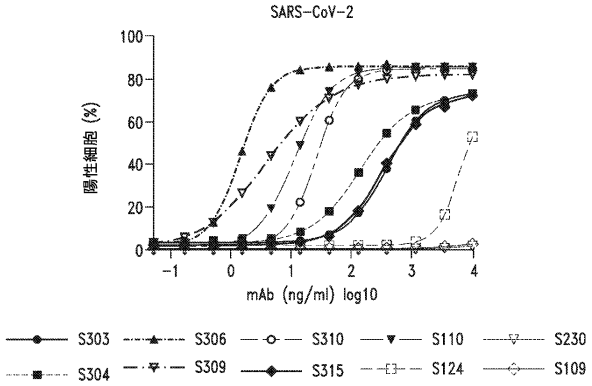


FIG. 40A

【図４０－２】

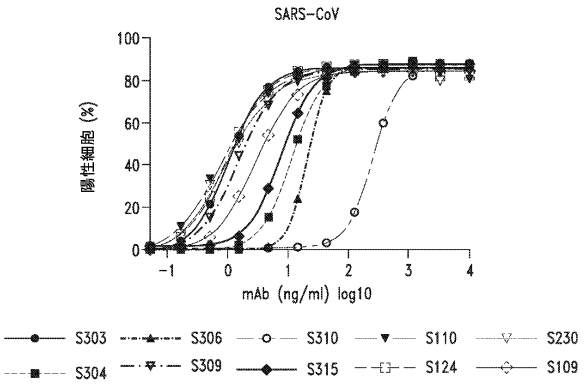


FIG. 40B

【図４１－１】

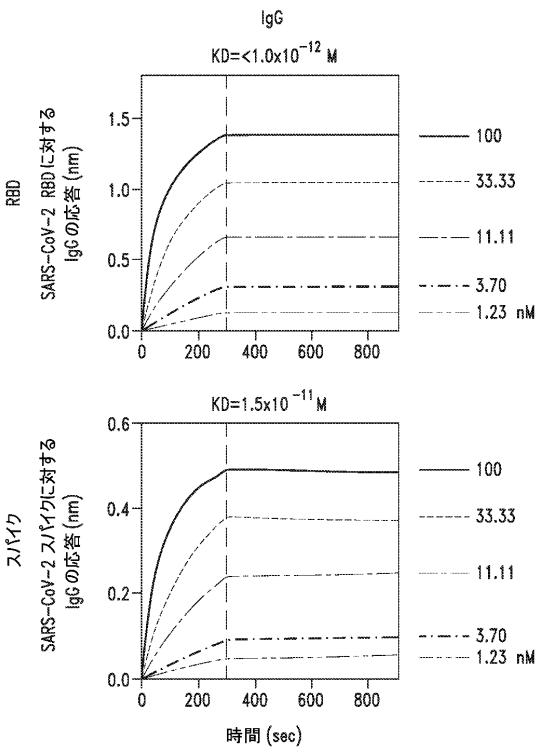


FIG. 41A

【図４１－２】

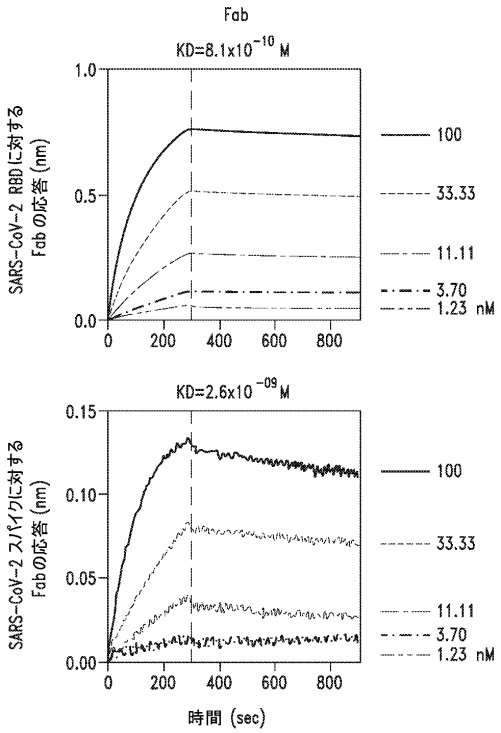


FIG. 41B

【図４２－１】

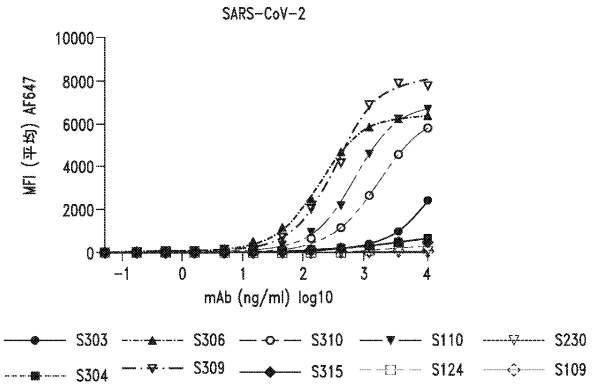


FIG. 42A

【図４２－２】

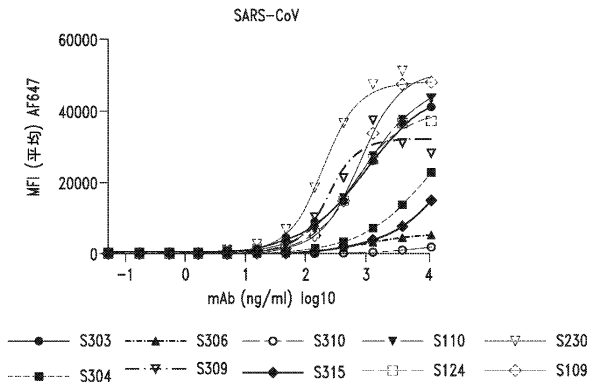


FIG. 42B

【図４３】

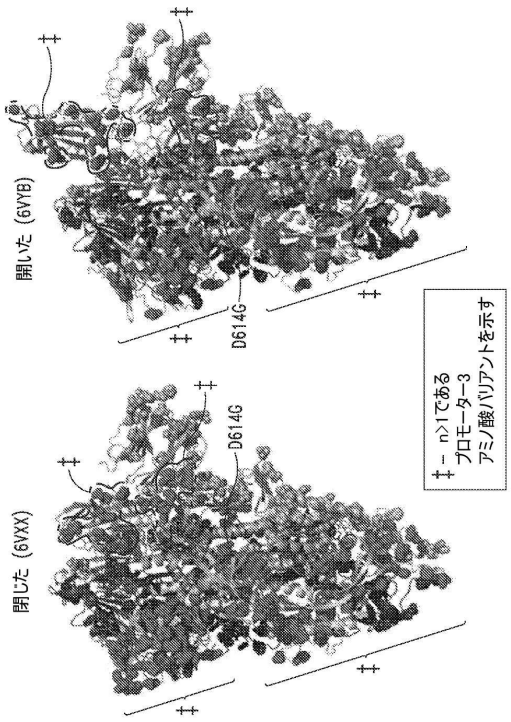


FIG. 43

【図４４－１】

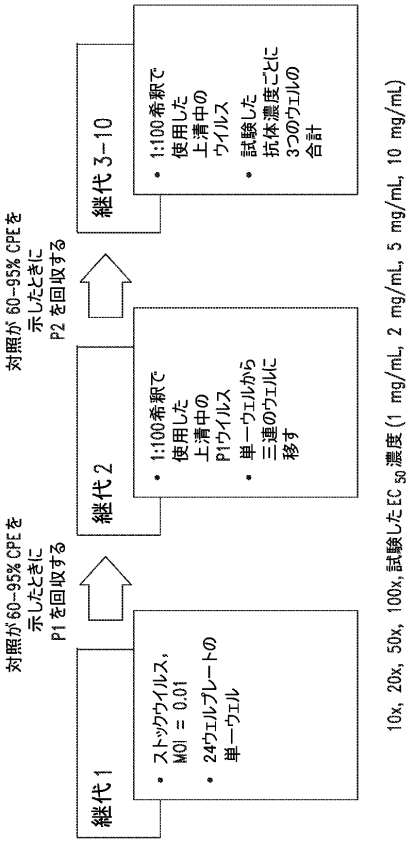


FIG. 44A

【図４４－２】

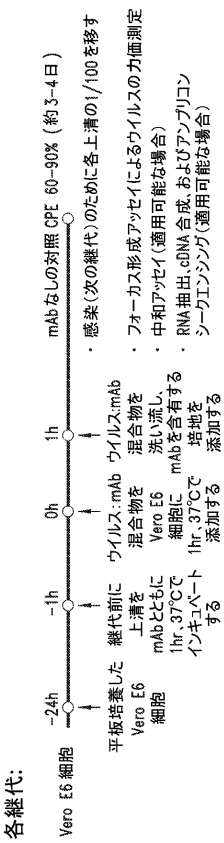


FIG. 44B

【図４４－３】

固定用量 (EC50の)	継代	FFU/mL	%72時間 p.i. でのCPE
Abなし	1	6.44E+05	85–90
10x	1	–	0
20x	1	–	0
50x	1	–	0
100x	1	–	0
Abなし	2	4.70E+05	80
10x	2	–	0
20x	2	–	0
50x	2	–	0
100x	2	–	0
Abなし	3	9.60E+05	80
10x	3	–	0
20x	3	–	0
50x	3	–	0
100x	3	–	0
Abなし	4	1.00E+05	80
10x	4	–	0
20x	4	–	0
50x	4	–	0
100x	4	–	0
Abなし	10	1.53E+06	70–90
10x	10	–	0
20x	10	–	0
50x	10	–	0
100x	10	–	0

FIG. 44C

【図４５】

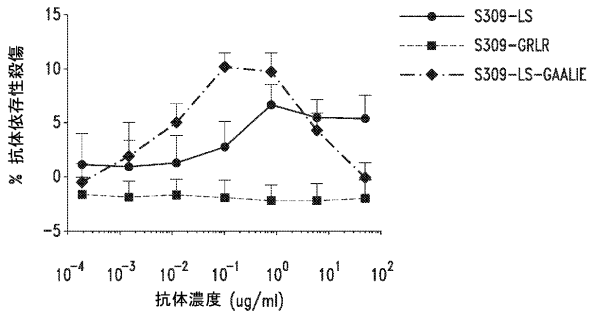
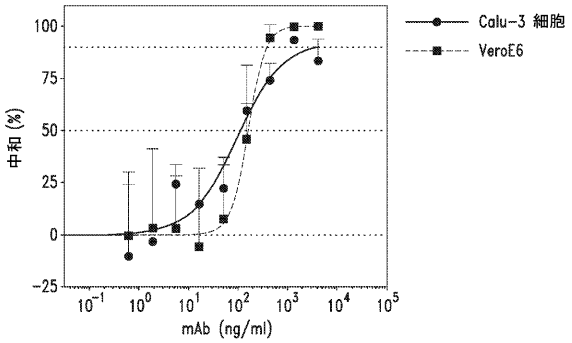


FIG. 45

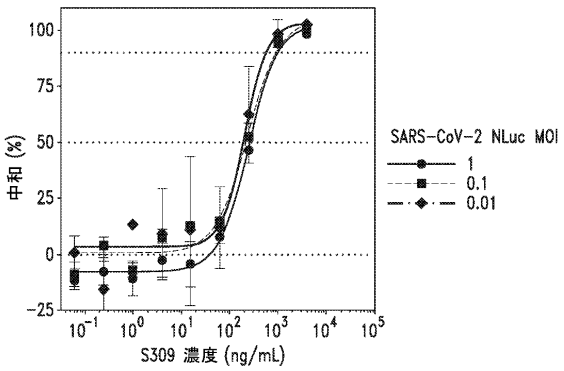
【図４６】



	Calu-3 細胞	VeroE6
IC50	97.70	158.5

FIG. 46

【図４７】



	1	0.1	0.01
IC50	240.6	235.3	206.6

FIG. 47

【図４８－１】

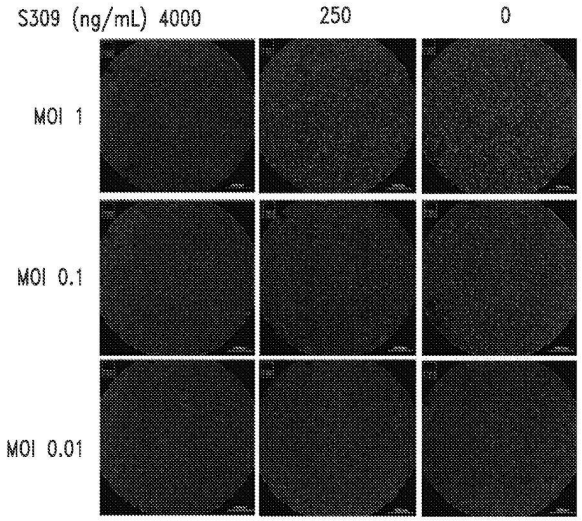
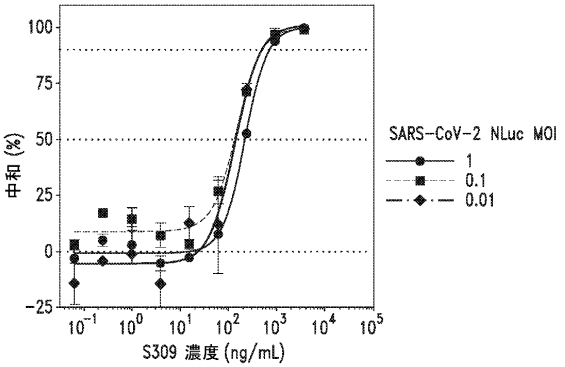


FIG. 48A

【図４８－２】



	1	0.1	0.01
IC50	233.0	156.5	142.8

FIG. 48B

【図４９】

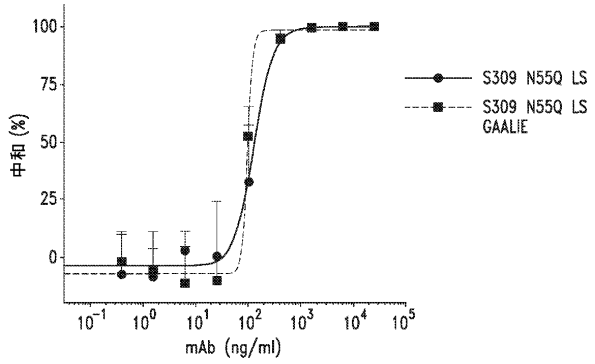


FIG. 49

【図５０】

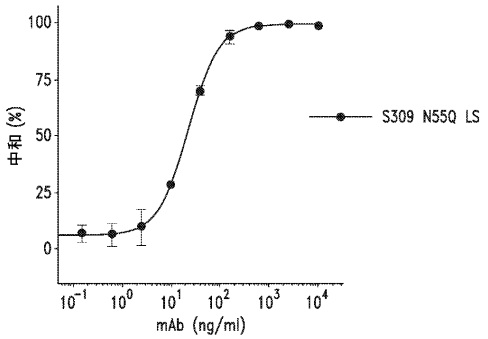


FIG. 50A

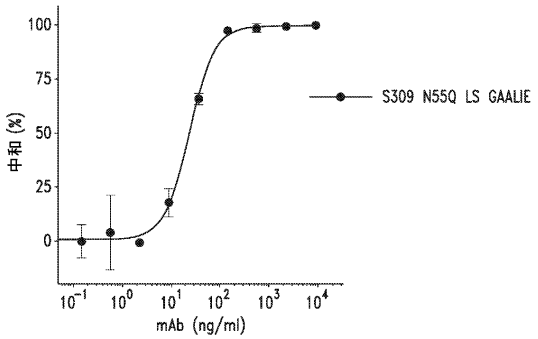


FIG. 50B

【図５１】

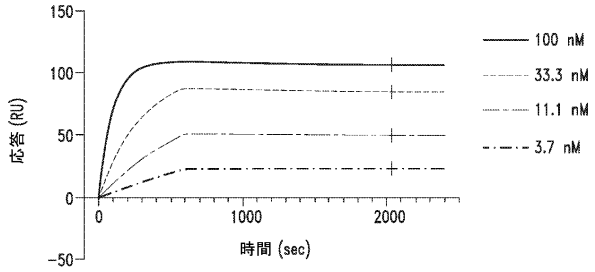


FIG. 51A

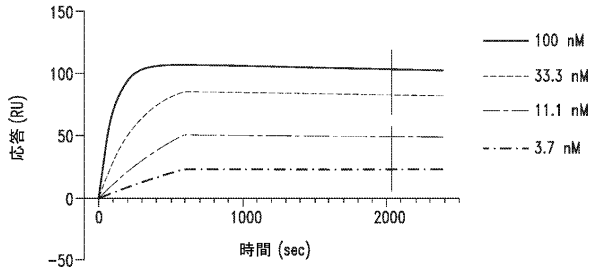


FIG. 51B

【図５２】

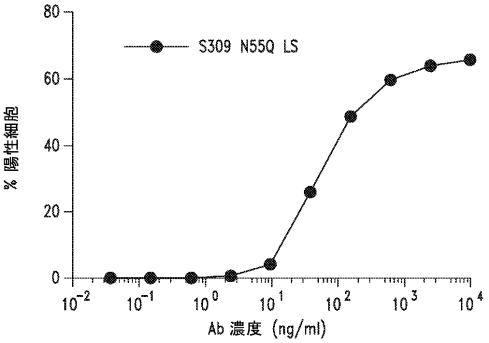


FIG. 52A

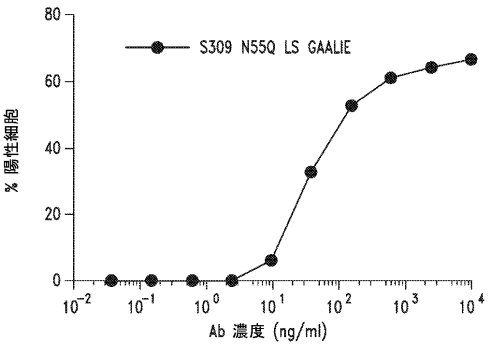


FIG. 52B

【図５３】

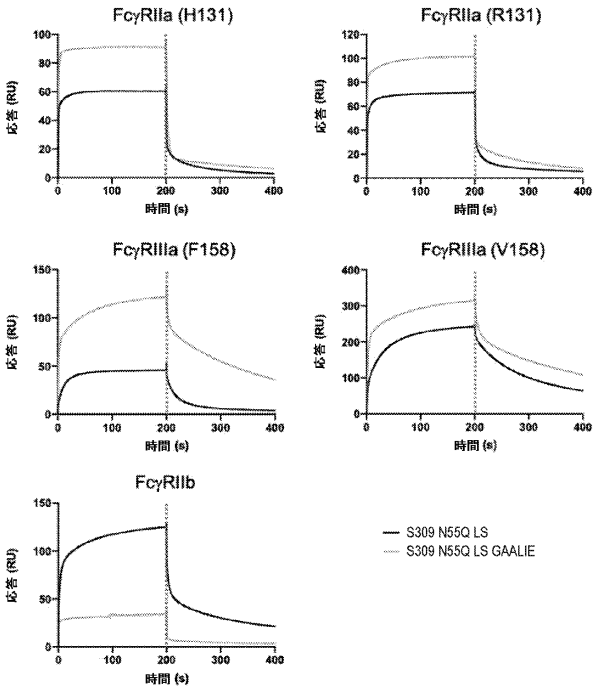


FIG. 53

【図５４】

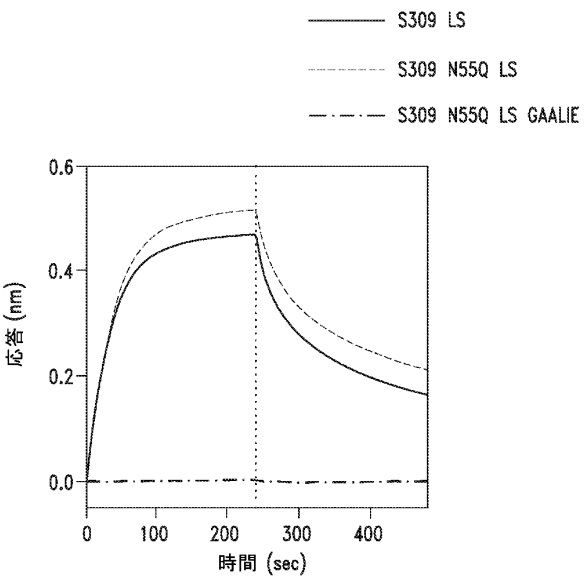


FIG. 54

【図５５】

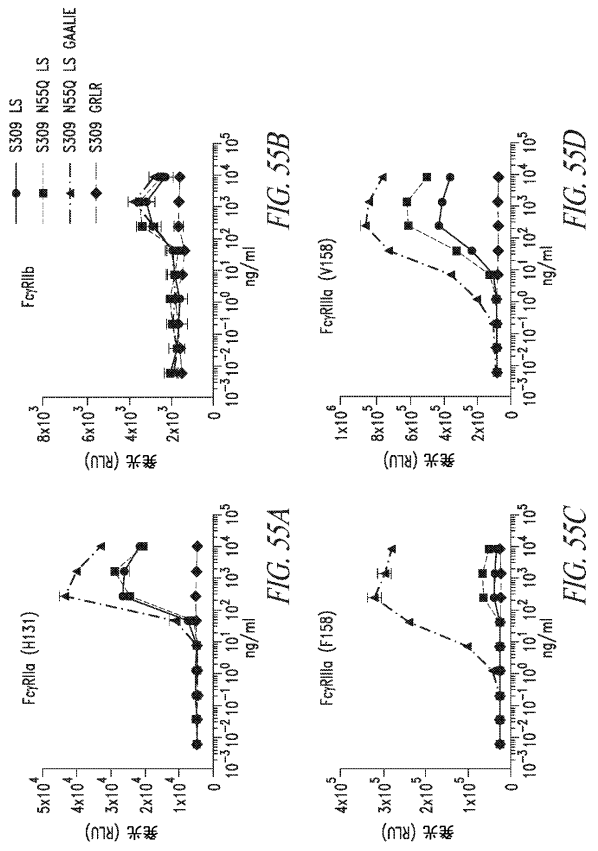


FIG. 55B
FIG. 55D
FIG. 55A
FIG. 55C

【図５６】

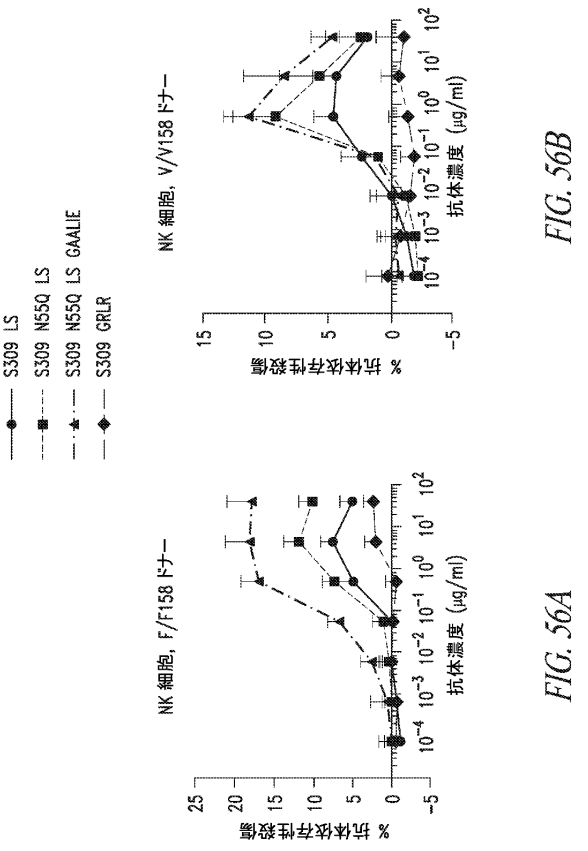


FIG. 56B
FIG. 56A

【図５７】

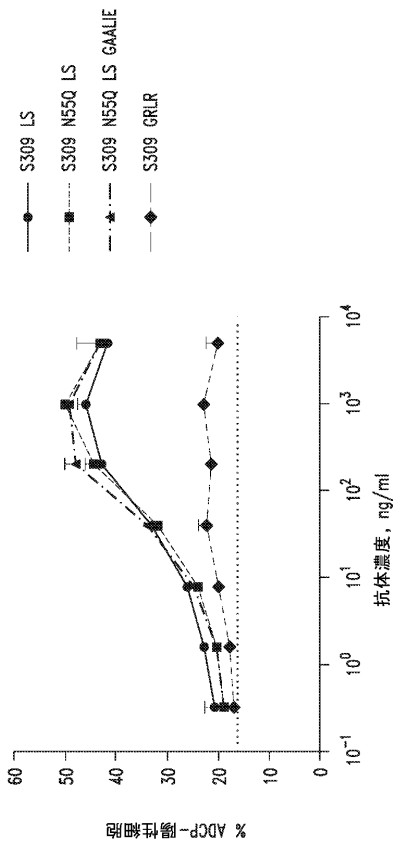


FIG. 57

【図５８－１】

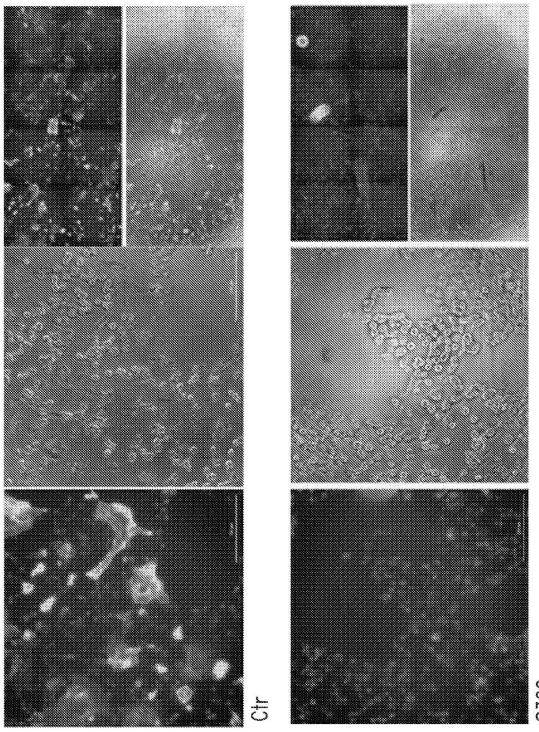


FIG. 58A

【図５８－２】

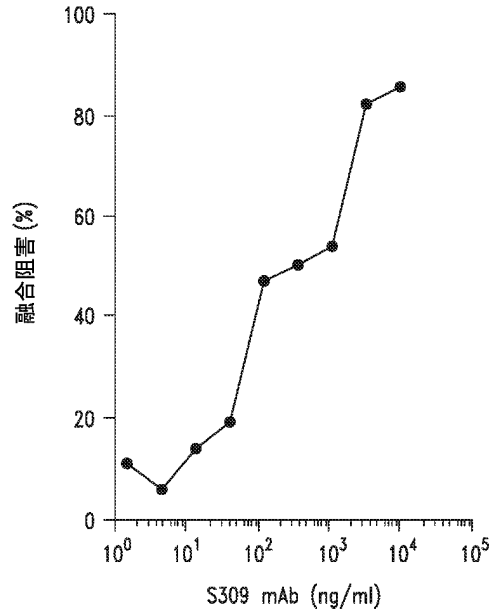


FIG. 58B

【図５９】

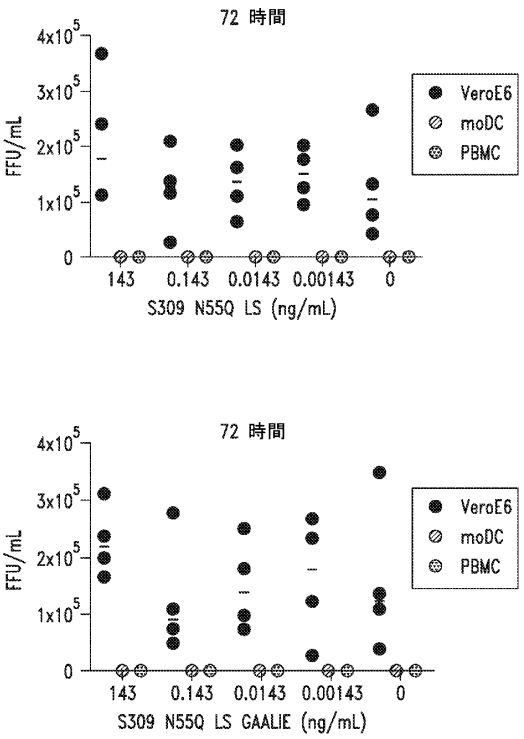


FIG. 59

【図６０】

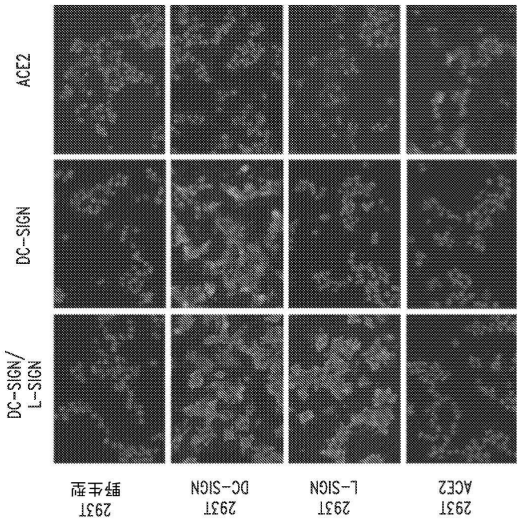


FIG. 60

【図６１】

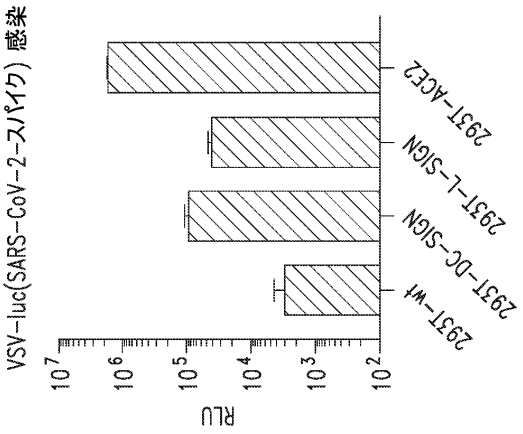


FIG. 61

【図６２】

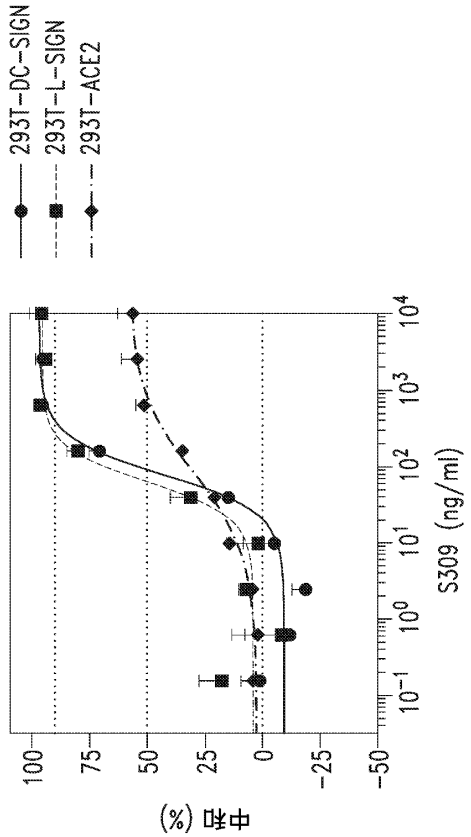


FIG. 62

【図６３】

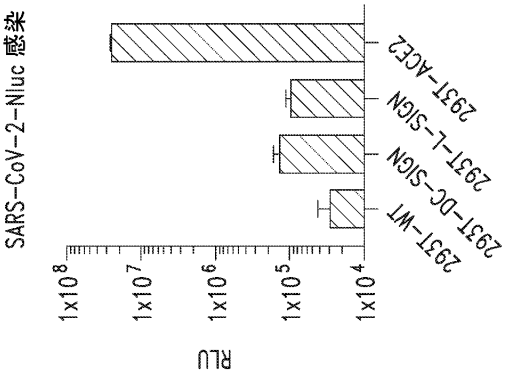


FIG. 63

【図６４】

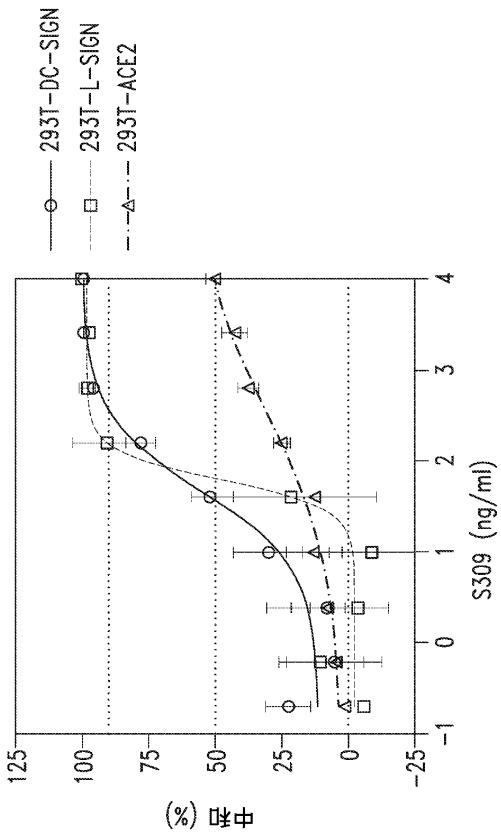


FIG. 64

【図６５】

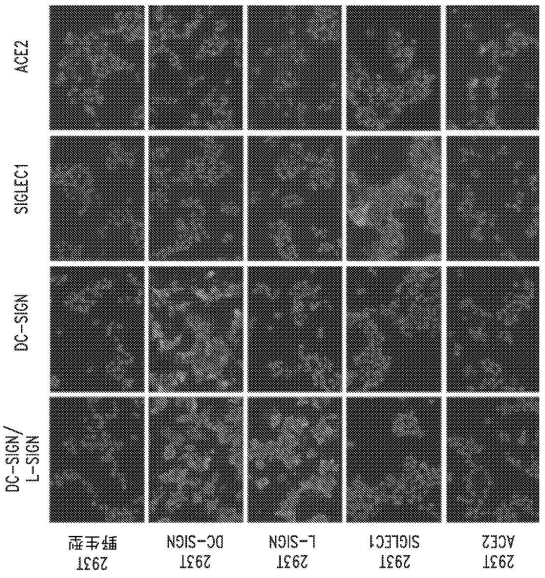


FIG. 65

【図６６】

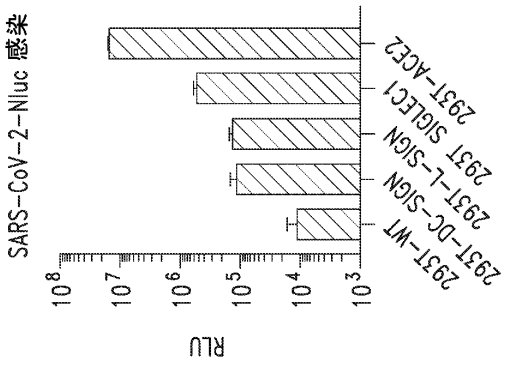


FIG. 66

【図６７】

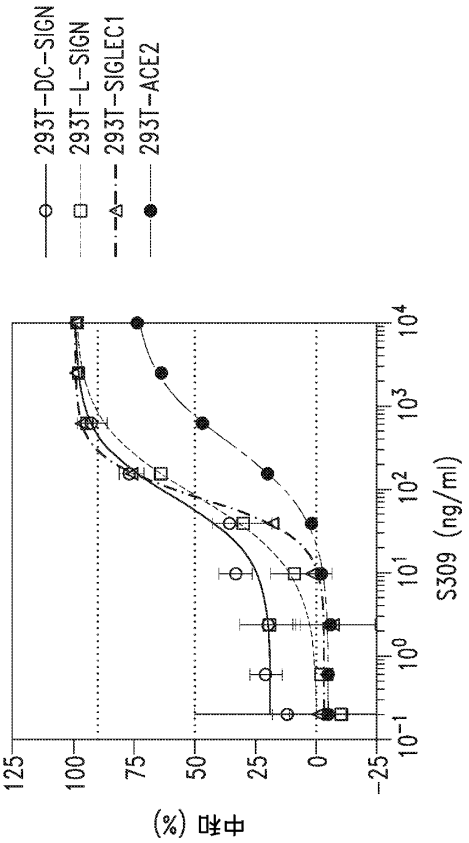


FIG. 67

【図６８－１】



FIG. 68A

【図６８－２】

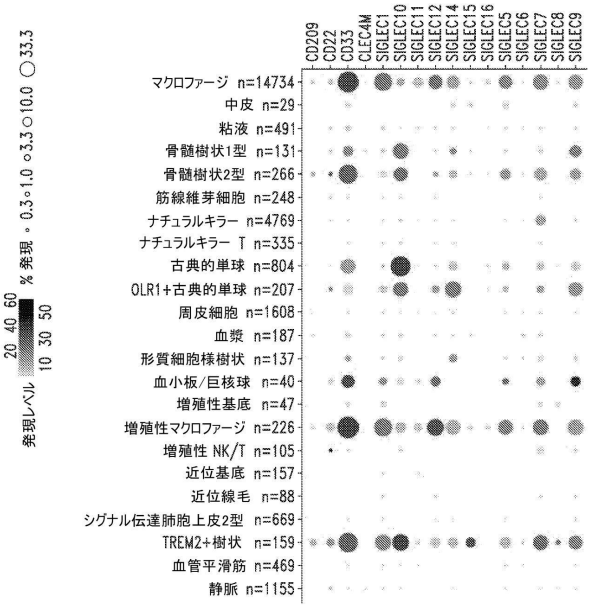


FIG. 68B

【図６９】

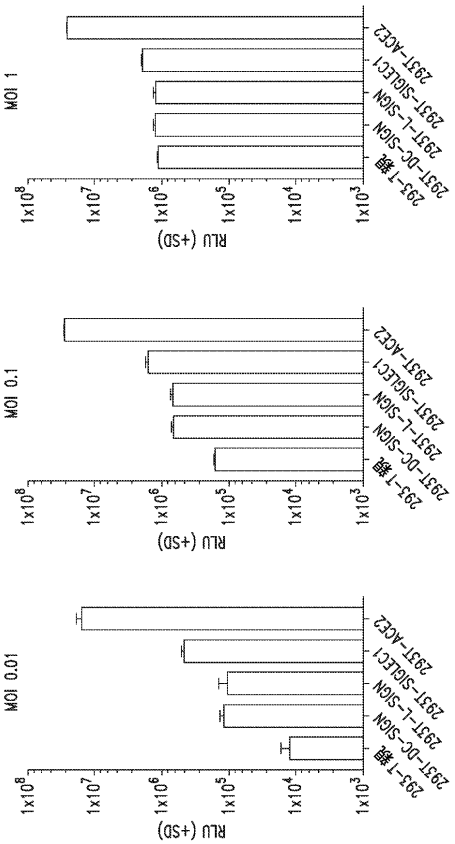


FIG. 69

【図７０】

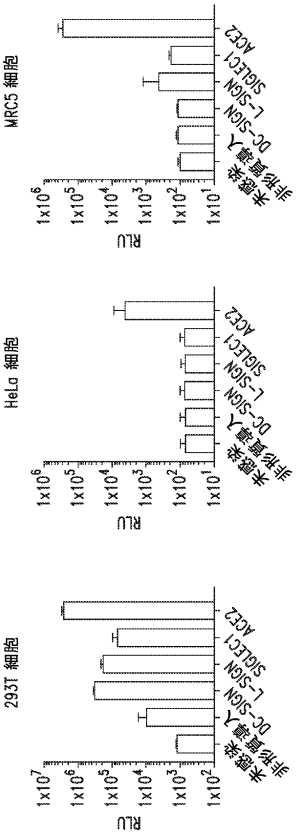


FIG. 70

【図７１－１】

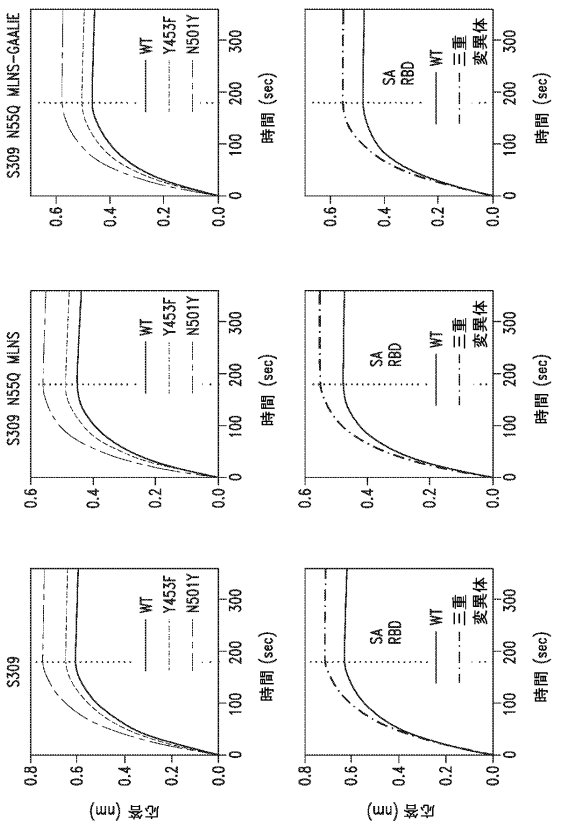


FIG. 71A

【図７１－２】

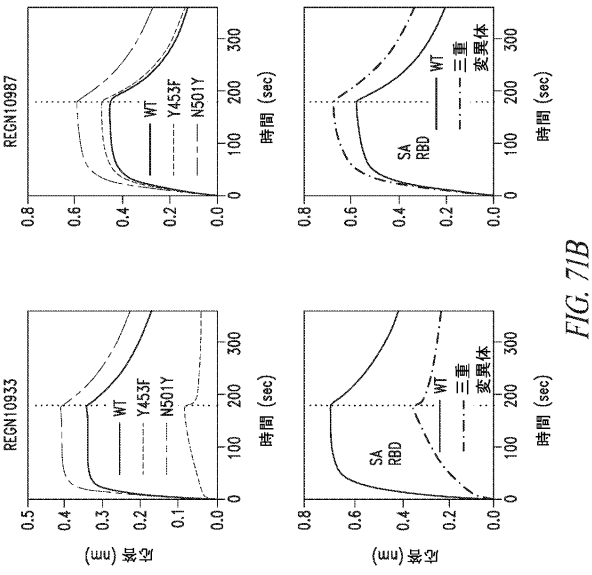


FIG. 71B

【図７２】

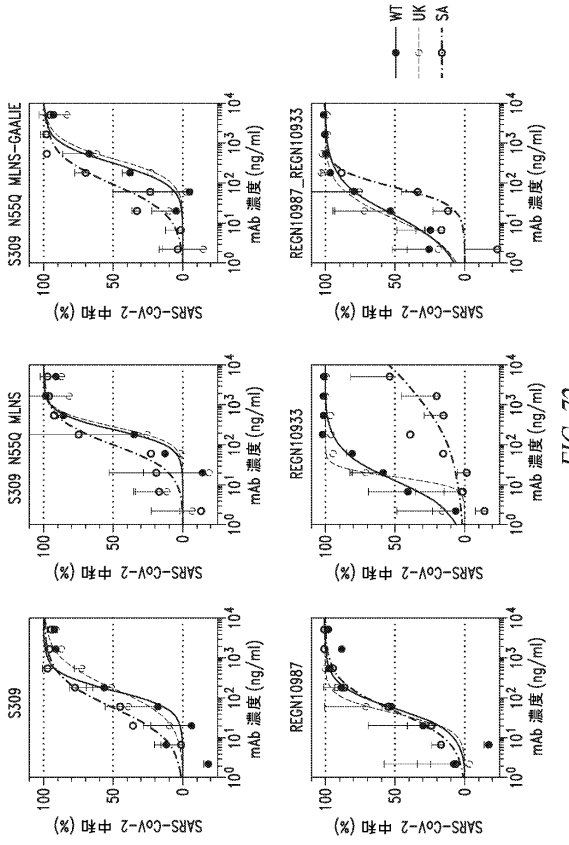


FIG. 72

【図７３】

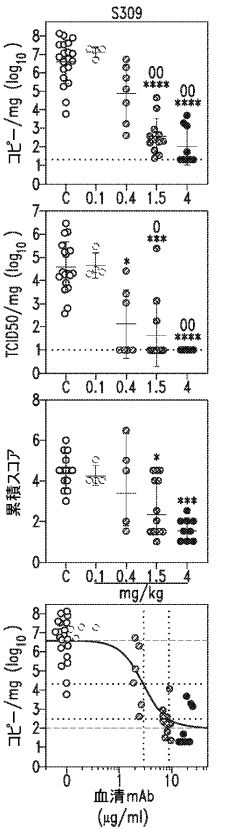


FIG. 73A

FIG. 73B

FIG. 73C

FIG. 73D

【配列表】
0007275405000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	48/00	
A61P 31/14 (2006.01)		A61P	31/14	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/987,298
(32)優先日 令和2年3月9日(2020.3.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/989,522
(32)優先日 令和2年3月13日(2020.3.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/990,369
(32)優先日 令和2年3月16日(2020.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/992,082
(32)優先日 令和2年3月19日(2020.3.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/994,235
(32)優先日 令和2年3月24日(2020.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/001,204
(32)優先日 令和2年3月27日(2020.3.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/003,214
(32)優先日 令和2年3月31日(2020.3.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/005,206
(32)優先日 令和2年4月3日(2020.4.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/010,589
(32)優先日 令和2年4月15日(2020.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/011,971
(32)優先日 令和2年4月17日(2020.4.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/014,024

(32)優先日　令和2年4月22日(2020.4.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/023,788
(32)優先日　令和2年5月12日(2020.5.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/025,133
(32)優先日　令和2年5月14日(2020.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/039,813
(32)優先日　令和2年6月16日(2020.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/043,653
(32)優先日　令和2年6月24日(2020.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/050,331
(32)優先日　令和2年7月10日(2020.7.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/052,810
(32)優先日　令和2年7月16日(2020.7.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
早期審査対象出願
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
(72)発明者　コルティ， ダビデ
スイス国 ベリンツォナ ６５００， ヴィア デイ ガッジニ ３
(72)発明者　フィンク， カーチャ
スイス国 ベリンツォナ ６５００， ヴィア デイ ガッジニ ３
(72)発明者　ベルトラメッロ， マルティナ
スイス国 ベリンツォナ ６５００， ヴィア デイ ガッジニ ３
(72)発明者　カメロニ， エリザベッタ
スイス国 ベリンツォナ ６５００， ヴィア デイ ガッジニ ３
(72)発明者　ピント， ドーラ
スイス国 ベリンツォナ ６５００， ヴィア デイ ガッジニ ３
(72)発明者　スネル， ジョルジュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１５８， サンフランシスコ， イリノイ ストリート ４９９， スイート ５００
(72)発明者　レンプ， フローリアン エー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１５８， サンフランシスコ， イリノイ ストリート ４９９， スイート ５００
(72)発明者　テレンティ， アマリオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１５８， サンフランシスコ， イリノイ ストリート ４９

９，スイート ５００

審査官　大久保 智之

(56)参考文献　PINTO, Dora et al.，Structural and functional analysis of a potent sarbecovirus neutralizing antibody，bioRxiv，2020年04月10日，https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.023903v3参照

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ１２Ｎ　１５／００－９０

Ｃ０７Ｋ　１６／００－４６

ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）

ＵｎｉＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ，ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ