(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-513720
(P2023-513720A)
(43)公表日　令和5年4月3日(2023.4.3)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/50　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/50		４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	４Ｃ０７６
Ｃ１２Ｎ　1/15　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	1/15		４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ　1/19　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	1/19		４Ｃ０８５
Ｃ１２Ｎ　1/21　(2006.01)		Ｃ１２Ｎ	1/21		４Ｃ０８６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全131頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-548783(P2022-548783)
(86)(22)出願日　令和3年2月12日(2021.2.12)
(85)翻訳文提出日　令和4年10月11日(2022.10.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/017799
(87)国際公開番号　WO2021/163438
(87)国際公開日　令和3年8月19日(2021.8.19)
(31)優先権主張番号　63/064,235
(32)優先日　令和2年8月11日(2020.8.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/046,159
(32)優先日　令和2年6月30日(2020.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/977,036
最終頁に続く

(71)出願人　517075883
ユニバーシティ オブ ワシントン
Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ
アメリカ合衆国 ９８１０５ ワシントン，シアトル，スイート ４００，ルーズベルト ウェイ エヌイー ４５４５
４５４５ Ｒｏｏｓｅｖｅｌｔ Ｗａｙ ＮＥ，Ｓｕｉｔｅ ４００，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ ９８１０５ ＵＳ
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　感染症の治療又は発症を制限するためのポリペプチド、組成物、及びそれらの使用

(57)【要約】
配列番号１～８４、１３８～１４６、及び１６７～１８４からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、そのナノ粒子、関連するナノ粒子組成物、及び感染症を治療又は発症を制限するためのそれらの使用が本明細書に開示される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号１～８４、１３８～１４６、及び１６７～１８４からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、式中、Ｘ１は存在しないか、又はアミノ酸リンカーであり、括弧内の残基は任意選択であり、存在し得るか、又は任意選択の残基の一部若しくは全てが存在しなくてもよい、ポリペプチド。
【請求項２】
配列番号１～１２及び１４２～１５１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項３】
配列番号１～８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項４】
配列番号１～４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプ
チド
【請求項５】
配列番号５～８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項６】
配列番号１及び５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項７】
配列番号１のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項８】
配列番号５のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載の複数のポリペプチドを含むナノ粒子。
【請求項１０】
（ａ） 複数の第１の集合体であって、各第１の集合体は複数の同一の第１のタンパク質を含む、複数の第１の集合体と、
（ｂ） 複数の第２の集合体であって、各第２の集合体は複数の第２のタンパク質を含む、複数の第２の集合体と、を含むナノ粒子であって、
前記第１のタンパク質の前記アミノ酸配列は、前記第２のタンパク質の前記配列とは異なり、
前記複数の第１の集合体は、前記複数の第２の集合体と非共有結合的に相互作用して、前記ナノ粒子を形成し、
前記ナノ粒子は、その表面上に、前記少なくとも１つの第２のタンパク質に存在するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分を提示する、ナノ粒子。
【請求項１１】
前記第２のタンパク質が、配列番号８５～１２４又は１８５～１９３からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含み、少なくとも１つの第２のタンパク質のＸ１は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分を含み、Ｘ２は存在しないか、又はアミノ酸リンカーであり、括弧内の残基は任意選択である、請求項１０に記載のナノ粒子。
【請求項１２】

前記第２のタンパク質が、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１１に記載のナノ粒子。
【請求項１３】
前記第２のタンパク質が、配列番号８５～８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１１に記載のナノ粒子。
【請求項１４】
前記第２のタンパク質が、配列番号８５のアミノ酸配列を含む、請求項１１に記載のナノ粒子。
【請求項１５】
前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２由来の、スパイク（Ｓ）タンパク質細胞外ドメイン（ＥＣＤ）アミノ酸配列、Ｓ１サブユニットアミノ酸配列、Ｓ２サブユニットアミノ酸配列、Ｓ１受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）アミノ酸配列、及び／又はＮ末端ドメイン（ＮＴＤ）アミノ酸配列に対して、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列、又はそのバリアント若しくはホモログを含む、請求項１１～１４のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項１６】
前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、配列番号１２５～１３７からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１１～１５のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項１７】
前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、配列番号１２５のアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１１～１６のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項１８】
（ａ） 前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、Ｋ９０Ｎ、Ｋ９０Ｔ、Ｇ１１９Ｓ、Ｙ１２６Ｆ、Ｔ１５１Ｉ、Ｅ１５７Ｋ、Ｅ１５７Ａ、Ｓ１６７Ｐ、Ｎ１７４Ｙ、及びＬ１２５Ｒからなる群から選択される配列番号１２５に対して、１、２、３、４、５、６、７、又は８つの位置全てにおいて変異を含み、以下の自然に発生する変異又は変異の組合わせ、
Ｎ１７４Ｙ（ＵＫバリアント）；
Ｋ９０Ｎ／Ｅ１５７Ｋ／Ｎ１７４Ｙ（南アフリカバリアント）；
Ｋ９０Ｎ又はＴ／Ｅ１５７Ｋ／Ｎ１７４Ｙ（ブラジルバリアント）；又は
Ｌ１２５Ｒ（ＬＡバリアント）、のうちの１つを含む変異を含むが、これらに限定されず、
（ｂ） 前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％におけるＸ１が、Ｌ１８Ｆ、Ｔ２０Ｎ、Ｐ２６Ｓ、残基６９～７０の欠失、Ｄ８０Ａ、Ｄ１３８Ｙ、Ｒ１９０Ｓ、Ｄ２１５Ｇ、Ｋ４１７Ｎ、Ｋ４１７Ｔ、Ｇ４４６Ｓ、Ｌ４５２Ｒ、Ｙ４５３Ｆ、Ｔ４７８Ｉ、Ｅ４８４Ｋ、Ｓ４９４Ｐ、Ｎ５０１Ｙ、Ａ５７０Ｄ、Ｄ６１４Ｇ、Ｈ６５５Ｙ、Ｐ６８１Ｈ、Ａ７０１Ｖ、Ｔ７１６Ｌからなる群から選択される配列番号１３０に対して、１、２、３、４、５、６、７、又は８つの位置全てにおいて変異を含み、以下の天然に存在する変異又は変異の組合わせ、
場合により、１、２、３、４、又は５個の、残基６９～７０の１つ又は両方の欠失、Ａ

５７０Ｄ、Ｄ６１４Ｇ、Ｐ６８１Ｈ、及び／又はＴ７１６Ｌを更に含むＮ５０１Ｙ（ＵＫバリアント）；
Ｌ１８Ｆ、Ｄ８０Ａ、Ｄ２１５Ｇ、Ｄ６１４Ｇ、及び／又はＡ７０１Ｖの１、２、３、４、又は５個を任意に更に含むＫ４１７Ｎ／Ｅ４８４Ｋ／Ｎ５０１Ｙ（南アフリカバリアント）；
Ｌ１８Ｆ、Ｔ２０Ｎ、Ｐ２６Ｓ、Ｄ１３８Ｙ、Ｒ１９０Ｓ、Ｄ６１４Ｇ、及び／又はＨ６５５Ｙの１、２、３、４、又は５個を任意に更に含む、Ｋ４１７Ｎ又はＴ／Ｅ４８４Ｋ／Ｎ５０１Ｙ（ブラジル変異体）；又は
Ｌ４５２Ｒ（ＬＡバリアント）のうちの１つを含む変異を含むが、これらに限定されない、請求項１７に記載のナノ粒子。

【請求項１９】
前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、Ｋ９０Ｎ、Ｋ９０Ｔ、Ｅ１５７Ｋ、及びＮ１７４Ｙからなる群から選択される、配列番号１２５に対する、１、２、３、又は４つ全ての変異を含む、請求項１７に記載のナノ粒子。

【請求項２０】
前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、配列番号１２５のアミノ酸配列を含む、請求項１１～１９のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２１】
前記第２のタンパク質の１００％におけるＸ１が配列番号１２５のアミノ酸配列を含み、全ての第２のタンパク質が同一である、請求項１１～２０のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２２】
前記複数の第２の集合体が合計で２、３、４、５、６、７、８、又はそれを超える異なるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原を含む、請求項１０～２１のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２３】
前記複数の第２の集合体が、請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドのアミノ酸配列を含む合計で２、３、４、５、６、７、８、又はそれを超えるポリペプチドを含む、請求項１０～２２のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２４】
全ての第２の集合体が、請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドのアミノ酸配列を含む少なくとも１つの第２のタンパク質を含む、請求項１０～２３のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２５】
全ての第２のタンパク質が、請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドのアミノ酸配列を含む、請求項１０～２４のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２６】
前記第１のタンパク質が、配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一のアミノ酸配列を含み、括弧内の残基は任意であり、存在してもよく、又は前記任意の残基の一部又は全部が存在しなくてもよい、請求項１０～２５のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２７】
前記第１のタンパク質が、配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１０～２６のいずれか一項に記載のナノ粒子。

【請求項２８】

前記第１のタンパク質が配列番号１５５のアミノ酸配列を含む、請求項１０～２７のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項２９】
前記少なくとも１つの第２の集合体が、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも１つの第２のタンパク質を含む、請求項２８に記載のナノ粒子。
【請求項３０】
全ての第２の集合体が、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも１つの第２のタンパク質を含む、請求項２８に記載のナノ粒子。
【請求項３１】
全ての第２のタンパク質が、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項２８に記載のナノ粒子。
【請求項３２】
各第１の集合体が五量体であり、各第２の集合体が三量体である、請求項１０～３１のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項３３】
（ａ） 前記第１のタンパク質が、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ） 全ての第２のタンパク質が、配列番号８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、配列番号１２５のアミノ酸配列に対して、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％アミノ酸配列同一性のアミノ酸配列を含む、請求項１０～３２のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項３４】
（ａ） 前記第１のタンパク質が、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ） 全ての第２のタンパク質が、配列番号８５のアミノ酸配列を含み、前記第２のタンパク質の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、配列番号１２５のアミノ酸配列に対して、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％アミノ酸配列同一性のアミノ酸配列を含む、請求項１０～３３のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項３５】
（ａ） 前記第１のタンパク質が、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ） 全ての第２のタンパク質が、配列番号１～８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１０～３４のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項３６】
（ａ） 前記第１のタンパク質が、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ） 全ての第２のタンパク質が、配列番号１又は５のアミノ酸配列を含む、請求項１０～３５のいずれか一項に記載のナノ粒子。
【請求項３７】
請求項１０～３６のいずれか一項に記載の複数のナノ粒子を含む組成物であって、好ましくは請求項３３～３６のいずれか一項に記載の複数のナノ粒子を含む、組成物。
【請求項３８】
請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードする核酸分子であって、好ましくは配列番号１～１２のアミノ酸配列をコードする、核酸分子。
【請求項３９】
前記ポリヌクレオチドがｍＲＮＡを含む、請求項４２に記載の核酸分子。
【請求項４０】
適切な制御配列に作動可能に連結された請求項３８又は３９に記載の核酸分子を含む、発現ベクター。

【請求項４１】
請求項１～４０のいずれかに記載の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、及び／又は発現ベクターを含む、細胞。
【請求項４２】
医薬組成物であって、
（ａ） 請求項１～４１のいずれかに記載の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、発現ベクター、及び／又は細胞と、
（ｂ） 薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。
【請求項４３】
請求項３３～３６のいずれか一項に記載の複数のナノ粒子を含む、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項４４】
アジュバントを更に含む、請求項１～４３のいずれかに記載の組成物又は医薬組成物。
【請求項４５】
請求項１～４４のいずれかに記載の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、及び／又は組成物を含む、ワクチン。
【請求項４６】
請求項３３～３６のいずれか一項に記載の複数のナノ粒子を含む、請求項４５に記載のワクチン。
【請求項４７】
請求項１～４６のいずれかに記載の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、医薬組成物、又はワクチンを、感染症の治療又は発症を制限するのに有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療又は発症を制限する方法。
【請求項４８】
請求項３３～３６のいずれか一項に記載の複数のナノ粒子、請求項４３に記載の医薬組成物、又は請求項４６に記載のワクチンを前記対象に投与することを含む、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記対象がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染しておらず、前記投与が、前記対象におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の発症を制限する、前記対象におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する免疫応答を誘発する、請求項４７又は４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記投与が、第１の用量及び第２の用量を投与することを含み、前記第２の用量が、前記第１の用量が投与される約２週間～約１２週間、又は約４週間～約１２週間投与される、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記投与が、
（ａ） ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンのプライム用量を前記対象に投与することであって、前記ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンは、配列番号１２５～１３７のアミノ酸配列と、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％アミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする、前記対象に投与することと、
（ｂ） 請求項１～５０のいずれかに記載の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、医薬組成物、又はワクチンのブースト用量を前記対象に投与することと、を含む請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記投与が、
（ａ） 請求項１～５１のいずれかに記載の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸

、医薬組成物、又はワクチンのプライム用量を前記対象に投与することと、
（ｂ）　ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンのブースト用量を前記対象に投与することであって、前記ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンは、配列番号１２５～１３７のアミノ酸配列と、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％アミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする、前記対象に投与することと、を含む、請求項５０に記載の方法。
【請求項５３】
前記免疫応答が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する中和抗体の生成を含む、請求項４７～５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記免疫応答が、少なくとも1×10^5の平均幾何力価を有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質抗体特異的応答の生成を含む、請求項４７～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記対象が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を含むがこれに限定されない重症急性呼吸器（ＳＡＲＳ）ウイルスに感染しており、前記投与が、前記対象のＳＡＲＳウイルス感染を治療する、前記対象のＳＡＲＳウイルスに対する免疫応答を誘発する、請求項４７～４８又は５３～５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
キットであって、
（ａ）　好ましくは配列番号１又は５のアミノ酸配列を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドと、
（ｂ）　配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のタンパク質であって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよく、好ましくは、前記第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む、第１のタンパク質と、を含むキット。
【請求項５７】
キットであって、
（ａ）　好ましくは配列番号１又は５のアミノ酸配列を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードする核酸と、
（ｂ）　配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のタンパク質をコードする核酸であって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよく、好ましくは、前記第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む、第１のタンパク質をコードする核酸と、を含むキット。
【請求項５８】
キットであって、
（ａ）　適切な制御配列に作動可能に連結された請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードする核酸を含む発現ベクターであって、好ましくは前記ポリペプチドが配列番号１又は５のアミノ酸配列を含む、発現ベクターと、
（ｂ）　配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一であるアミノ酸配列を含む第１のタンパク質をコードする核酸を含む発現ベクターであって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよく、前記核酸は、適切な制御配列の作動可能に連結されており、好ましくは、前記第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む、発現ベクターと、を含むキット。

【請求項５９】
キットであって、
（ａ） 適切な制御配列に作動可能に連結された請求項１～８のいずれか一項に記載のポリペプチドをコードする核酸を含む発現ベクターを含む細胞であって、好ましくは前記ポリペプチドが配列番号１又は５のアミノ酸配列を含む、発現ベクターを含む細胞と、
（ｂ） 配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一であるアミノ酸配列を含む第１のタンパク質をコードする核酸を含む発現ベクターを含む細胞であって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよく、前記核酸は、適切な制御配列に作動可能に連結されており、好ましくは、前記第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む、発現ベクターを含む細胞と、を含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０２０年２月１４日に出願された米国仮出願第６２／９７７，０３６号、２０２０年６月３０日に出願された第６３／０４６，１５９号、及び２０２０年８月１１日に出願された第６３／０６４，２３５号に対する優先権を主張し、それぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
連邦政府による資金提供に関する記載
本発明は、国立衛生研究所（ＮＩＨ）によって授与された助成金番号ＨＨＳＮ２７２２０１７０００５９Ｃ及びＲ０１ＧＭ１２０５５３の下で政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明に一定の権利を有する。
【０００３】
配列表に関する記載
コンピュータ可読形態の配列表が、電子的提出によって本出願とともに提出され、参照によりその全体が本出願に組み込まれる。配列表は、２０２１年２月１１日に作成されたファイル名「２０－１００８－ＰＣＴ＿ＳｅｑＬｉｓｔ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」に含まれており、サイズは１０７７ｋｂである。
【背景技術】
【０００４】
中国の武漢でこれまで知られていなかったウイルスが最近出現したことで、進行中のＣＯＶＩＤ－１９の世界的流行が発生し、２０２０年８月６日時点で１８，７００，０００名を超える感染及び７００，０００名の死亡者を引き起こしている（ＷＨＯ）。２０２０年１月までに急速なウイルス単離及び配列決定により、新たに出現した人獣共通病原体がＳＡＲＳ－ＣｏＶと密接に関連するコロナウイルスであることが明らかになり、そのためＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２と名付けられた。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、ナカキクガシラコウモリ（Ｒｈｉｎｏｌｏｐｈｕｓ ａｆｆｉｎｉｓ）から近縁のＲａＴＧ１３ウイルスが分離されたこと、及びレーキクガシラコウモリ（Ｒｈｉｎｏｌｏｐｈｕｓ ｍａｌａｙａｎｕｓ）のメタゲノミクス解析でＲｍＹＮ０２ゲノム配列が同定されたことに基づいて、コウモリに由来すると考えられており、どちらも中国の雲南省からのものである。
【発明の概要】
【０００５】
一態様では、本開示は、配列番号１～８４、１３８～１４６、及び１６７～１８４からなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、式中、Ｘ１は存在しないか、又はアミノ酸リンカーであり、括弧内の残基は任意選択であり、存在してもよいか、又は任意選択の残基の一

部若しくは全てが存在しなくてもよい、ポリペプチドを提供する。様々な特定の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号１～１２及び１４２～１５１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むか、配列番号１～８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むか、又は配列番号１又は５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、本開示は、複数のそのようなポリペプチドを含むナノ粒子を提供する。

【０００６】

別の態様では、本開示は、

（ａ）複数の第１の集合体であって、各第１の集合体は複数の同一の第１のタンパク質を含む複数の第１の集合体と、

（ｂ）複数の第２の集合体であって、各第２の集合体は複数の第２のタンパク質を含む複数の第２の集合体と、を含むナノ粒子であって、

第１のタンパク質のアミノ酸配列は、第２のタンパク質の配列とは異なり、ここで、複数の第１の集合体は、複数の第２の集合体と非共有結合的に相互作用して、ナノ粒子を形成し、ナノ粒子は、少なくとも１つの第２のタンパク質に存在する、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分をその表面に提示する。一実施形態では、第２のタンパク質は、配列番号８５～１２４又は１８５～１９３からなるか、又は配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含み、少なくとも１つの第２のタンパク質のＸ１は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分を含み、Ｘ２は存在しないか、又はアミノ酸リンカーであり、括弧内の残基は任意選択である。別の実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２由来の、スパイク（Ｓ）タンパク質細胞外ドメイン（ＥＣＤ）アミノ酸配列、Ｓ１サブユニットアミノ酸配列、Ｓ２サブユニットアミノ酸配列、Ｓ１受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）アミノ酸配列、及び／又はＮ末端に対するドメイン（ＮＴＤ）アミノ酸配列に対して、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列、又はそのバリアント若しくはホモログを含む。更なる実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、配列番号１２５～１３７からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一のアミノ酸配列を含む。更なる実施形態では、第１のタンパク質は、配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一のアミノ酸配列を含み、括弧内の残基は任意であり、存在してもよく、又は任意の残基の一部又は全部が存在しなくてもよい。

【０００７】

様々な他の態様において、本開示は、本明細書に開示される複数のナノ粒子を含む組成物、本明細書に開示されるポリペプチドをコードするｍＲＮＡ等の核酸分子、適切な制御配列に作動可能に連結された本明細書に開示される核酸分子を含む発現ベクター、本明細書に開示される、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、及び／又は発現ベクターを含む細胞、並びに本明細書に開示される、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、発現ベクター、及び／又は細胞を含む医薬組成物、キット、及びワクチンを提供する。

【０００８】

別の態様では、本開示は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療又は発症を制限する方法を提供し、本明細書に開示される、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、医薬組成物、又はワクチンを、感染症の治療又は発症を制限するのに有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む。

【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１Ａ－Ｈ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤナノ粒子免疫原の設計、インビトロ集合体、及び特性決定の図である。
【図１Ａ】融合前コンフォメーション（ＰＤＢ　６ＶＹＢ）のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ－２Ｐ三量体の分子表面を表す図である。各プロトマーは明確に色付けされ、Ｎ－結合グリカンは濃い青色とした（位置Ｎ３４３のグリカンはＰＤＢ　６ＷＰＳに基づいてモデル化され、受容体結合モチーフ（ＲＢＭ）はＰＤＢ　６Ｍ０Ｊからモデル化された）。単一のオープンＲＢＤはボックス化されている。
【図１Ｂ】３３１位及び３４３位のＮ結合グリカンを含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｓ　ＲＢＤの分子表面を示す図である。ＡＣＥ２受容体結合部位又はＲＢＭは黒い輪郭で示されている。
【図１Ｃ】三量体ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ（ライトブルーのＲＢＤ及びライトグレーのＩ５３－５０Ａ）及び五量体Ｉ５３－５０Ｂ（オレンジ）構成要素の構造モデルである。インビトロで混合すると、２０の三量体及び１２の五量体構成要素が集合して、正二十面体対称のナノ粒子免疫原が形成される。各ナノ粒子は、ＲＢＤの６０のコピーを表示する。
【図１Ｄ】ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原の構造モデルである。簡単にするために表示されたＲＢＤ抗原及び１２残基のリンカーの単一方向が示されているが、これらの領域はＩ５３－５０ナノ粒子足場に対して柔軟であると予想される。
【図１Ｅ】ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の非修飾のＩ５３－５０ナノ粒子と比較した動的光散乱（ＤＬＳ）である。
【図１Ｆ】ネガティブ染色されたＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の代表的な電子顕微鏡写真である。サンプルは、１回の凍結／解凍サイクル後に画像化された。スケールバー、１００ｎｍ。
【図１Ｇ】本明細書でバタフライプロットとして表されるモノマーＲＢＤと三量体ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素との水素／重水素交換質量分析が、既知の中和Ａｂｓによって認識されるエピトープを含むＲＢＤ立体構造の保存を確認する図である。プロットでは、水平シーケンス軸に沿った各点は、重水素の取込みが３秒～２０時間監視されたペプチドを表す。バタフライプロットに表示される誤差範囲は、２つの実験の反復からの標準偏差を示す。以下の差異プロットは、モノマーＲＢＤ及びＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａが、ＲＢＤ全体の局所的な構造順序において実質的に同一であることを示している。
【図１Ｈ】５つのタンパク質サンプル、モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、及びＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ三量体構成要素のＮ－結合型グリコシル化部位Ｎ３３１及びＮ３４３に存在するグリカン集団を要約した円グラフである。両方の部位の複雑なグリカンの大部分はフコシル化されており、アフコシル化（ａｆｕｃｏｓｙｌａｔｅｄ）グリカンの少数集団は破線で示されている。オリゴ、オリゴマンノース。
【図２Ａ－Ｂ】ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原の抗原特性決定の図である。
【図２Ａ】５０％又は１００％の原子価でＲＢＤ抗原を示す、ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子に結合する固定化ｍＡＣＥ２－Ｆｃ、ＣＲ３０２２ｍＡｂ、及びＳ３０９ｍＡｂのバイオレイヤー干渉法の図である。モノマーＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤは、参照として各実験に含まれていた。
【図２Ｂ】会合相の末端付近の、８８０秒での結合信号は、パネル（Ａ）の各実験についてプロットされ、各ナノ粒子から得られた結合信号を比較できる。
【図３Ａ－Ｅ】ＲＢＤナノ粒子免疫原及びＳ－２Ｐ三量体の物理的及び抗原的安定性の図である。
【図３Ａ】塩酸グアニジンによる化学変性の図である。３５０／３２０ｎｍでの固有のトリプトファン蛍光発光の比率を使用して、タンパク質の三次構造を監視した。主な遷移は

影付きの領域で示される。３つの独立した実験の１つからの代表的なデータが表示される。

【図３Ｂ】４週間にわたるＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びｎｓＥＭ安定性データの概要である。ＳＤＳ－ＰＡＧＥでは、どのサンプルでも検出可能な分解は見られなかった。ｎｓＥＭは、３日間のインキュベーション後に２～８℃で、４週間後に２２～２７℃でＳ－２Ｐ三量体の実質的なアンフォールディングを明らかにした。Ｎ／Ａ、評価されていない。

【図３Ｃ】４週間にわたる抗原性データの要約である。抗原は、様々な温度で保存した後、バイオレイヤー干渉法によって、ｍＡＣＥ２－Ｆｃ（実線）及びＣＲ３０２２ｍＡｂ（破線）結合について分析された。プロットされた値は、各時点での対応する＜－７０℃サンプルに対して正規化された会合相の終わり近くの信号の振幅を表す。

【図３Ｄ】４週間にわたるＵＶ／ｖｉｓ安定性データの概要である。粒子散乱の尺度として、３２０／２８０ｎｍでの吸光度の比率がプロットされる。Ｓ－２Ｐ三量体及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のみが、周囲温度でのみ散乱の増加を示した。

【図３Ｅ】ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のＤＬＳは、全ての温度及び時点で検出可能な凝集体のない単分散種を示した。パネルＢ～Ｅのデータは、１回実施された４週間のリアルタイム安定性試験からのものである。

【図４Ａ－Ｄ】ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原は、ＢＡＬＢ／ｃ及びヒト免疫レパートリーマウスで強力な抗体応答を誘発する。

【図４Ａ】ＥＬＩＳＡで測定したプライム後（２週目）のＢＡＬＢ／ｃマウスの抗Ｓ結合力価である。

【図４Ｂ】ＥＬＩＳＡで測定したブースト後（５週目）のＢＡＬＢ／ｃマウスの抗Ｓ結合力価である。各記号は個々の動物を表し、各グループの幾何平均は水平線で示される。点線は、アッセイの検出下限を表す。８ＧＳ、ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０；１２ＧＳ、ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０；１６ＧＳ、ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０；ＨＣＳ、ヒト回復期血清。挿入図は、研究のタイムラインを示している。免疫化実験を２回繰り返し、代表的なデータを示す。

【図４Ｃ】プライム後（２週目）のＫｙｍａｂ　Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウスの抗Ｓ結合力価であり、これは、再構成されていないヒト抗体変数及び定常領域生殖細胞レパートリーのトランスジェニックであり、ＥＬＩＳＡによって測定され、（Ａ）のようにプロットされる。

【図４Ｄ】ブースト後（５週目）のＫｙｍａｂ　Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウスの抗Ｓ結合力価であり、これは、再構成されていないヒト抗体変数及び定常領域生殖細胞レパートリーのトランスジェニックであり、ＥＬＩＳＡによって測定され、（Ａ）のようにプロットされる。挿入図は、研究のタイムラインを示している。免疫化実験は１回行った。

【図５Ａ－Ｈ】ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原は、強力で防御的な中和抗体応答を誘発する。

【図５Ａ】モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、又はＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫したマウスからの、プライム後血清偽型ウイルス中和力価である。

【図５Ｂ】モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、又はＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫したマウスからの、ブースト後血清偽型ウイルス中和力価である。各円は、個々の動物の相互ＩＣ５０を表す。各グループの幾何平均は、水平線で示される。検出限界は、灰色の点線で示される。動物実験は２回行われ、重複測定からの代表的なデータを示す。

【図５Ｃ】（Ａ）で説明したように免疫したマウスからのプライム後血清生ウイルス中和力価である。

【図５Ｄ】（Ａ）で説明したように免疫したマウスからのブースト後血清生ウイルス中和力価である。

【図５Ｅ】（Ａ）で説明したように免疫化した、プライム後のＫｙｍａｂ　Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウスからの血清偽型ウイルス中和力価である。

【図５Ｆ】（Ａ）で説明したように免疫化した、ブースト後のＫｙｍａｂ　Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウスからの血清偽型ウイルス中和力価である。動物実験は１回行い、中和アッ

セイは少なくとも２回行った。
【図５Ｇ】ブーストの７週間後、１グループ当たり８匹のＢＡＬＢ／ｃマウスにＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＭＡをチャレンジした図である。
【図５Ｈ】ブーストの７週間後、１グループ当たり８匹のＢＡＬＢ／ｃマウスにＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＭＡをチャレンジした図である。チャレンジの２日後、肺組織（Ｇ）及び鼻甲介（Ｈ）のウイルス力価を評価した。検出限界は、灰色の点線で示される。
【図６Ａ－Ｊ】ＲＢＤナノ粒子ワクチンは、マウス及び非ヒト霊長類の複数のエピトープを標的とする堅牢なＢ細胞応答及び抗体を誘発する。
【図６Ａ】ＲＢＤ＋Ｂ細胞（Ｂ２２０＋ＣＤ３－ＣＤ１３８－）の数は、各免疫群で検出された。
【図６Ｂ】ＲＢＤ＋ＧＣ前駆体及びＢ細胞の数（ＣＤ３８＋／－ＧＬ７＋）は、各免疫群で検出された。
【図６Ｃ】ＲＢＤ＋ＧＣ前駆体及びＢ細胞（ＣＤ３８＋／－ＧＬ７＋）の頻度である。
【図６Ｄ】ＩｇＤ＋、ＩｇＭ＋、又はクラススイッチ（ＩｇＭ－ＩｇＤ－；ｓｗＩｇ＋）ＲＢＤ＋ＧＣ前駆体及びＢ細胞の頻度である。（Ａ～Ｄ）各グループの２つの実験でＮ＝６。統計的有意性は一元ＡＮＯＶＡによって決定され、Ｔｕｋｅｙの多重比較検定は、ｐ値が０．０５未満の任意のグループに対して実行された。有意性は星印で示される。＊ｐ＜０．０５、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図６Ｅ】Ｋｙｍａｂ　Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウスにおけるブースト後（５週目）のＳ－２Ｐ　ＥＬＩＳＡ結合力価（図４Ｄ）と偽型ウイルス中和力価（図５Ｆ）との比である。比率は、検査した全てのＨＣＳの［５匹のマウスのＧＭＴ（ＥＣ５０）］：［５匹のマウスのＧＭＴ（ＩＣ５０）］、又はＥＣ５０：ＩＣ５０である。値が低いほど、応答の品質が高いことを示す。
【図６Ｆ】ブースト後（５週目）のＳ－２Ｐ　ＥＬＩＳＡ結合力価（図４Ｂ）と、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおける偽型ウイルス（図５Ｂ）又は生ウイルス（図５Ｄ）中和力価との比率である。比率は、検査した全てのＨＣＳの［１０匹のマウスのＧＭＴ（ＥＣ５０）］：［１０匹のマウスのＧＭＴ（ＩＣ５０）］、又はＥＣ５０：ＩＣ５０である。
【図６Ｇ】モノマーＡＣＥ２、ＣＲ３０２２Ｆａｂ、及びＳ３０９Ｆａｂが結合したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤである。
【図６Ｈ】競合ＢＬＩによるワクチン誘発Ａｂエピトープ特異性の決定である。
【図６Ｉ】競合ＢＬＩによるワクチン誘発Ａｂエピトープ特異性の決定である。
【図６Ｊ】競合ＢＬＩによるワクチン誘発Ａｂエピトープ特異性の決定である。ポリクローナルＮＨＰ　Ｆａｂの希釈系列をＢＬＩチップでＲＢＤとプレインキュベートした。ポリクローナルＦａｂ濃度は、各希釈点に競合を追加することで維持した。ポリクローナルＦａｂの１：３希釈系列は、濃い色から薄い色まで表され、暗い灰色の線は、ａｐｏ－ＲＢＤ（競合なし）にロードされた競合を表す。（Ｈ）２００ｎＭのＡＣＥ２、（Ｉ）４００ｎＭのＣＲ３０２２、又は（Ｊ）２０ｎＭのＳ３０９との競合である。
【図７Ａ－Ｅ】ＲＢＤナノ粒子免疫原の追加特性決定である。
【図７Ａ】Ｓｕｐｅｒｏｓｅ（商標）６　Ｉｎｃｒｅａｓｅ　１０／３００ＧＬでのＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子、非修飾Ｉ５３－５０ナノ粒子、及び三量体ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素のサイズ排除クロマトグラフィーである。
【図７Ｂ】１回の凍結／解凍サイクル前後の還元及び非還元条件下でのＳＥＣ精製ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のＳＤＳ－ＰＡＧＥである。
【図７Ｃ】１回の凍結／解凍サイクルの前後のＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の動的光散乱は、各サンプルで検出可能な凝集体がない単分散ナノ粒子を示す。
【図７Ｄ】本明細書ではヒートマップとして表されている水素／重水素交換質量分析は、ＲＢＤ（ＰＤＢ６Ｗ４１）の構造アクセシビリティ及びダイナミクスを明らかにする。カラーコードは、重水素の取込みレベルを示す。モノマーＲＢＤ及びＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａの取り込みパターンは区別できず、各時点で単一のヒートマップに表示される。

【図７Ｅ】上の棒グラフは、５つのタンパク質サンプル、すなわちモノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、及びＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ三量体構成要素のＮ－結合型グリコシル化部位Ｎ３３１及びＮ３４３での同様のグリカンプロファイルを示している。下、Ｓ－２Ｐ三量体に見られるＮ３３１及びＮ３４３以外の他のＮ結合グリコシル化部位に関する包括的なグリカンプロファイリングである。各棒グラフの軸は、０～８０％にスケーリングされる。Ｍ９～Ｍ５、９～５個のマンノース残基を持つオリゴマンノースは濃い灰色に着色されている。フコシル化の有無にかかわらず、ハイブリッド及びＦＨｙｂｒｉｄ、ハイブリッド型は灰色である。薄い灰色で示されている複雑なタイプのサブタイプは、アンテナ数及びフコシル化に基づいて分類される。

【図８Ａ－Ｂ】バイオレイヤー干渉法によるｈＡＣＥ２及びＣＲ３０２２Ｆａｂアフィニティの決定である。

【図８Ａ】固定化されたモノマーＲＢＤ及び三量体ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素へのモノマーｈＡＣＥ２結合の分析である。

【図８Ｂ】固定化モノマーＲＢＤ及び三量体ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素へのＣＲ３０２２Ｆａｂ結合の分析である。アフィニティ定数（表５）は、６つの分析対象物濃度からの動態データを１：１結合モデルにグローバルフィッティングすることによって決定した。

【図９Ａ－Ｄ】部分原子価ＲＢＤナノ粒子の特性決定である。

【図９Ａ】５０％の原子価でＲＢＤを表示する、ネガティブ染色されたＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の代表的な電子顕微鏡写真である。サンプルは、１回の凍結／解凍サイクル後に画像化された。スケールバー、１００ｎｍ。

【図９Ｂ】５０％の原子価でＲＢＤを表示する精製ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のＳＤＳ－ＰＡＧＥである。ＲＢＤを持つサブユニット及び未修飾のＩ５３－５０Ａサブユニットの両方がゲル上に表示される。

【図９Ｃ】５０％原子価ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の凍結／解凍前後の動的光散乱（ＤＬＳ）である。凝集物又は組み立てられていない構成要素は観察されなかった。

【図９Ｄ】原子価５０％のＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のＵＶ／ｖｉｓ吸収スペクトルである。３２０ｎｍでの吸光度が低いことからわかるように、サンプルの濁度は低い。

【図１０Ａ－Ｅ】２８日目の安定性データである。

【図１０Ａ】還元及び非還元条件における精製モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のＳＤＳ－ＰＡＧＥである。分析したどの温度でも、４週間のインキュベーション後に免疫原の分解は観察されなかった。

【図１０Ｂ】３つの温度で４週間のインキュベーション後のＢＬＩによる、モノマーＲＢＤ、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ三量体構成要素、及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子へのｍＡＣＥ２－Ｆｃ及びＣＲ３０２２ＩｇＧ結合の分析である。モノマーＲＢＤは、ナノ粒子構成要素及びナノ粒子ＢＬＩ実験の参照標準として使用した。ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子は、４週間後に高温で最小限の結合を失った。残りの抗原は、研究の過程でｍＡＣＥ２－Ｆｃ又はＣＲ３０２２ＩｇＧ結合を失うことはなかった。

【図１０Ｃ】ＵＶ／ｖｉｓ分光法は、近ＵＶで最小の吸光度を示し、これは、３つの温度で４週間のインキュベーション後に凝集／粒子が存在しないことを示唆しているが、周囲温度においておおよそ３２０ｎｍで顕著な吸光度を得たＳ－２Ｐ三量体は例外である。２２～２７℃のＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子サンプルは、以前のいくつかの時点で３２０ｎｍ付近に同様のピークを示した（補足項目２を参照）。

【図１０Ｄ】３つの温度で４週間インキュベーションした後のＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子（上）及びＳ－２Ｐ三量体（下）のｎｓＥＭである。無傷の単分散ナノ粒子が全ての温度で観察され、分解又は凝集は観察されなかった。Ｓ－２Ｐ三量体は、－７０℃未満及び２２～２７℃のサンプルでは十分に折り畳まれたままであったが、２～８℃でインキュベートしたサンプルでは折り畳まれていなかった。スケールバー：ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０、１００ｎｍ；Ｓ－２Ｐ、５０ｎｍ。
【図１０Ｅ】３つの温度で４週間のインキュベーション後のＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のＤＬＳである。どの温度でも凝集は観察されなかった。
【図１１】ワクチン誘発Ａｂ及び抗足場抗体力価のサブクラスである。ＢＡＬＢ／ｃマウスにおいて、プライム後（左）及びブースト後（右）の、（上）三量体Ｉ５３－５０Ａ構成要素、（中央）五量体Ｉ５３－５０Ｂ構成要素、及び（下）組み立てられたＩ５３－５０ナノ粒子に特異的なワクチン誘発ＩｇＧのレベルである。
【図１２Ａ－Ｄ】ワクチン誘発免疫応答のＢ細胞ゲーティング戦略及び持続性である。
【図１２Ａ】ＲＢＤ特異的Ｂ細胞、胚中心（ＧＣ）前駆体及びＢ細胞（ＣＤ３８＋／－ＧＬ７＋）、及びＢ細胞アイソタイプを評価するための代表的なゲーティング戦略である。上段、生存非ダブレットＢ細胞の数を測定するためのゲーティング戦略である。これらの細胞は、中央及び下の行に示されているように更に分析された。中段、ＡｄｄａＶａｘ（商標）を配合したモノマーＲＢＤで免疫したマウスの代表的なデータである。デコイに結合しなかったＲＢＤ＋ＣＤ３８＋／－ＧＬ７＋細胞は、抗原特異的ＧＣ前駆細胞及びＢ細胞としてカウントされた。下段、ＡｄｄａＶａｘ（商標）を配合したＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫したマウスの代表的なデータ。ＧＣ前駆体及びＢ細胞を更に分析して、Ｂ細胞受容体のアイソタイプを特性決定した。
【図１２Ｂ】２０（ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０）又は２４（モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ、ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０）週間のブースト後に回収された、血清中の（Ｂ）Ｓ特異的ＩｇＧのレベルである。
【図１２Ｃ】２０（ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０）又は２４（モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ、ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０）週間のブースト後に回収された、血清中の偽型ウイルス中和のレベルである。血清は、ＭＡ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でチャレンジされなかった各グループの２匹の動物から採取された。
【図１２Ｄ】ＥＬＩＳｐｏｔで測定した、Ｓ－２Ｐ三量体又はＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫したＢＡＬＢ／ｃマウスの骨髄中のＳ－２Ｐ特異的Ａｂ分泌細胞の数である。ブーストの１７週間後に細胞を回収した（パネルＢ挿入図を参照）。動物実験は１回行った。統計的有意性は、両側の対応のないｔ検定によって決定された。＊、ｐ＝０．０２。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
引用される全ての参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。本出願では、別途記載されない限り、用いられる技術は、いくつかの周知の文献のいずれかに見出すことができる。例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ），Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．１８５，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｄ．Ｇｏｅｄｄｅｌ，１９９１．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ），´´Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ´´ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ｍ．Ｐ．Ｄｅｕｔｓｈｃｅｒ，ｅｄ．，（１９９０）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）；ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（Ｉｎｎｉｓ，ｅｔ ａｌ．１９９０．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ），Ｃｕｌｔｕｒｅ ｏｆ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌｓ：Ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｂａｓｉｃ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ，２ｎｄ Ｅｄ．（

Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ．１９８７．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ），Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，ｐｐ．１０９－１２８，ｅｄ．Ｅ．Ｊ．Ｍｕｒｒａｙ，Ｔｈｅ Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｃｌｉｆｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．），ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｂｉｏｎ １９９８ Ｃａｔａｌｏｇ（Ａｍｂｉｏｎ，Ａｕｓｔｉｎ，ＴＸ）．

【００１１】

本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈からそうでないことが明確に示されない限り、複数の指示対象を含む。

【００１２】

本明細書で使用される場合、「約」は、記載されるパラメータの＋／－５％を意味する。

【００１３】

本明細書で使用される場合、アミノ酸残基は以下のように省略される。アラニン（Ａｌａ；Ａ）、アスパラギン（Ａｓｎ；Ｎ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ；Ｄ）、アルギニン（Ａｒｇ；Ｒ）、システイン（Ｃｙｓ；Ｃ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ；Ｅ）、グルタミン（Ｇｌｎ；Ｑ）、グリシン（Ｇｌｙ；Ｇ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ；Ｈ）、イソロイシン（Ｉｌｅ；Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ；Ｌ）、リジン（Ｌｙｓ；Ｋ）、メチオニン（Ｍｅｔ；Ｍ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ；Ｆ）、プロリン（Ｐｒｏ；Ｐ）、セリン（Ｓｅｒ；Ｓ）、スレオニン（Ｔｈｒ；Ｔ）、トリプトファン（Ｔｒｐ；Ｗ）、チロシン（Ｔｙｒ；Ｙ）、及びバリン（Ｖａｌ；Ｖ）。

【００１４】

本開示の任意の態様の全ての実施形態は、文脈からそうでないことが明確に示されない限り、組み合わせて使用することができる。

【００１５】

文脈上明らかに必要でない限り、発明を実施するための形態及び特許請求の範囲全体を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」等の語は、排他的意味の対語としての包括的意味、又は網羅的意味で、すなわち、「含むがそれらに限定されない」の意味で解釈されたい。単数又は複数を使用する語は、それぞれ、複数、単数も含む。更に、「本明細書における（ｈｅｒｅｉｎ）」、「上に（ａｂｏｖｅ）」、及び「以下に（ｂｅｌｏｗ）」という語、並びに類似の意味の語は、本出願で使用される場合、全体としての本出願を指すものであり、本出願のいかなる特定の部分を指すものではない。

【００１６】

第１の態様では、本開示は、配列番号１～８４、１３８～１４６、及び１６７～１８４からなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、式中、Ｘ１は存在しないか、又はアミノ酸リンカーであり、括弧内の残基は任意選択であり、存在してもよいか、又は任意選択の残基の一部若しくは全てが存在しなくてもよい、ポリペプチドを提供する。

【００１７】

以下の実施例に示されるように、この態様のポリペプチドを使用して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する強力で防御的な抗体応答を誘発する自己集合タンパク質ナノ粒子免疫原を生成することができる。ナノ粒子ワクチンは、５分の１低い用量にもかかわらず、融合前に安定化されたＳ外部ドメイン三量体よりも約１０倍高い中和抗体力価を誘導する。ナノ粒子免疫原によって誘発された抗体は、複数の異なるエピトープを標的とすることから、変異を容易に回避することに感受性ではなく、回復期のヒト血清よりも有意に低い結合：中和比を示すため、ワクチン関連の増強された呼吸器疾患のリスクが最小限に抑えられる可能性があることが示唆される。

【００１８】

本開示のこの態様の例示的なポリペプチドのアミノ酸配列を以下に提供する。

【表１】

表１

タンパク質の名称	タンパク質の種類	発現された配列（括弧内に任意選択の残基、Ｘ１は任意選択のリンカーである）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ＊－１６ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質	ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号１） （ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号２） ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（（Ｘ１）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号３） （ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（Ｘ１）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号４） ＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号５） （ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａｅｔｇｔ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣ

【表１－２】

		PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGSGSGGSGGSGSEKA AKAEEAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGG VHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARK AVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAM KLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNV AEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号６） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X１）KME ELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPD ADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSP HLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPG EVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVG VGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号７） mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLCP FGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCY GVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNY KLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFER DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGSGSGGSGGSGSEKAA KAEEAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGV HLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKA VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号８） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGSGSGGSGGSGSEKA AKAEEAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGG VHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARK AVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAM KLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNV AEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（G GSHHHHHHHH）（配列番号９） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVE EAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAII GAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYM PGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNV KFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAK AFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１０） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY

【表１－３】

		RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KMEELFKKHKIVAVLR ANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKE KGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEK GVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKG PFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEV REKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１１－－－） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KME ELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPD ADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSP HLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPG EVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVG VGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH） （配列番号１２－－－）

【表１－４】

SARS－CoV－2 RBD－I53－50A*－8GS－he－His	SARS－CoV－2－I53－50A融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSGSEKA AKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGV HLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKA VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE　配列番号１３） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>K MEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTV PDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIV SPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLF PGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLA VGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHH H）（配列番号１４） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSG SEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVF AGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQ ARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELV KAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNL DNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGAT E（配列番号１５） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSG SEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVF AGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQ ARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELV KAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNL DNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGAT E（GGSHHHHHHHH）（配列番号１６） RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST ()_KMEELFKKH KIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIK ALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEI SQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQ FVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALV KGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE　（配列番号１７） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY

【表１－５】

		RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KMEELFKKHKIVAVLR ANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKE KGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEK GVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKG PFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEV REKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１８） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号１９） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH） （配列番号２０）
SARS－CoV－2 RBD－I53－50A*－12GS－he－His	SARS－CoV－2－I53－50A融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTGSGSGGSGGSG SEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVF AGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQ ARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELV KAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNL DNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGAT E（配列番号２１） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTGSGSGGSGGSGSEKAAKAEE AARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEI TFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGA EFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTI LKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKA GVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHH HHHH）（配列番号２２） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTGSGSGGS GGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKA VAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVT SVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTP TELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTG GVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKI

【表１－６】

		RGATE（配列番号２３） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GSGSGGS GGSGSEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKA VAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVT SVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTP TELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTG GVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKI RGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号２４） RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X１）KMEELFK KHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTV IKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDE EISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVG PQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSA LVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号２５） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X１）KMEELFKKHKIVAVLR ANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKE KGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEK GVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKG PFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEV REKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号２６） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X１）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号２７） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X１）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH） （配列番号２８）

【表１－７】

SARS－CoV－2 2PSGA G－S－ TEV－ FO－ I53－ 50A*－ 12GS－ he－ His	SARS－CoV－2 －I53－ 50A融合 タンパク質	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgren lyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGSGSGG SGGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEK AVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTV TSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMT PTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPT GGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEK IRGATE　配列番号２９） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgrenlyfqggggs gyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGSGSGGSGGSGSEKA

【表１－８】

		AKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGV HLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKA VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GG SHHHHHHHH）（配列番号３０） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqgggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEE AIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIG AGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMP GVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVK FVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKA FVEKIRGATE（配列番号３１） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT

【表１－９】

		GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGS GSGGSGGGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEE AIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIG AGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMP GVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVK FVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKA FVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号３２） QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgren lyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg（X１）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE　配列番号３３） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL

10 20 30 40 50

【表１－１０】

		LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgrenlyfqggggs gyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg (X1) KMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKAL SVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQ FAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFV KAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKG TPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号３４） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg (X 1) KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEIT FTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAE FIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTIL KLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAG VLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号３５） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD

【表１－１１】

		IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg（X1）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEIT FTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAE FIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTIL KLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAG VLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHH HHH）（配列番号３６）

10

20

30

40

50

【表１－１２】

SARS－CoV－2 2PSGA G－S－ I53－ 50A*－ 12GS－ he－ His	SARS－CoV－2 －I53－ 50A融合 タンパク質	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK<u>GSGSGG SGGSGSEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEK AVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTV TSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMT PTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPT GGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEK IRGATE（配列番号３７） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK<u>GSGSGGGSGGSGSEKA AKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGV HLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKA

【表１－１３】

		VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GG SHHHHHHHH）（配列番号３８） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK<u>GS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKKHKIVAVLRANSVEE AIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIG AGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMP GVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVK FVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKA FVEKIRGATE（配列番号３９） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD

10 20 30 40 50

【表１－１４】

		VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKGS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEE AIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIG AGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMP GVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVK FVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKA FVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号４０） QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号４１） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS

10 20 30 40 50

【表１－１５】

		NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）KMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKAL SVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQ FAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFV KAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKG TPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号４２） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（） KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFT VPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFI VSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKL FPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVL AVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（配列番号４３） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM

【表１－１６】

		IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK () KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFT VPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFI VSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKL FPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVL AVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHHHHHH H）（配列番号４４）
SARS－ CoV－2 RBD－ I３－０１ ＊－ｓｅｃ Ｏｐｔ－ ８ＧＳ－ ｈｅ－ Ｈｉｓ	SARS－ CoV－2 －Ｉ３－ ０１融合 タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSGSEKA AKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVD LIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番 号４５） （ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａｅｔｇｔ）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>M EELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVP DADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAV GVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH） （配列番号４６） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSG SEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFL GGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQA REAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVK AMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLD NVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE （ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号４７） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSG SEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFL GGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQA REAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVK AMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLD NVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE （ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号４８） RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG

【表１－１７】

		QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEELFKE HKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVI KELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEE ISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGP QFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEAL NEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号４９） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEELFKEHKIVAVLRA NSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEM GAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEG VFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGP FPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVA EKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号５０） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEE LFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDA DTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPH LDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGE VVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGV GEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号５１） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEE LFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDA DTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPH LDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGE VVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGV GEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号５２）
SARS－CoV－2RBD－I３－０１＊－secOpt－12GS－he－His	SARS－CoV－2－I３－０１融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTGSGSGGSGGSG SEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFL GGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQA REAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVK AMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLD NVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE （配列番号５３） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTGSGSGGSGGSGGSGSEKAAKAEE AARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEIT FTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAE FIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTIL KLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAG

【表１－１８】

		VQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHHH）（配列番号５４） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GSGSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号５５） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GSGSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号５６） RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（<u>X１</u>）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号５７） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（<u>X１</u>）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号５８） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（<u>X１</u>）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号５９） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（<u>X１</u>）MEE

【表１－１９】

		LFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDA DTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPH LDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGE VVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGV GEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号６０）
SARS－CoV－2 RBD－I３－０１＊－sec Opt－16GS－he－His	SARS－CoV－2－I３－０１融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSGSGGS GGSGSEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKAL AVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTS VEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPT ELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGG VNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIE GATE（配列番号６１） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSGSGGSGGSGSEKAA KAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDL IEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVE SGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLG HTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEW FEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSH HHHHHHH）（配列番号６２） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSG SGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAK KKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAG TVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGV MTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFV PTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFV EKIEGATE（配列番号６３） ETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST<u>GGSGGSG SGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAK KKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAG TVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGV MTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFV PTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFV EKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号６４） RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（<u>X１</u>）MEELFKE HKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVI KELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEE ISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGP QFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEAL NEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号６５）

【表１－２０】

		（ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａｅｔｇｔ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（Ｘ１）ＭＥＥＬＦＫＥＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＫＫＫＡＬＡＶＦＬＧＧＶＤＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＥＬＳＦＬＫＥＭＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＥＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＥＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＥＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＥＡＧＶＱＡＶＧＶＧＥＡＬＮＥＧＴＰＶＥＶＡＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＥＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号６６） ＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（Ｘ１）ＭＥＥＬＦＫＥＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＫＫＫＡＬＡＶＦＬＧＧＶＤＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＥＬＳＦＬＫＥＭＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＥＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＥＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＥＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＥＡＧＶＱＡＶＧＶＧＥＡＬＮＥＧＴＰＶＥＶＡＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＥＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号６７） ＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（Ｘ１）ＭＥＥＬＦＫＥＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＫＫＫＡＬＡＶＦＬＧＧＶＤＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＥＬＳＦＬＫＥＭＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＥＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＥＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＥＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＥＡＧＶＱＡＶＧＶＧＥＡＬＮＥＧＴＰＶＥＶＡＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＥＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号６８）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２２ＰＳＧＡＧ－Ｓ－ＴＥＶ－ＦＯ－Ｉ３－０１＊－ｓｅｃＯｐｔ－１２ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｉ３－０１融合タンパク質	ＱＣＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮＫＳＷＭＥＳＥＦＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬＫＹＮＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫｇｓｇｒｅｎｌｙｆｑｇｇｇｇｓｇｙｉｐｅａｐｒｄｇｑａｙｖｒｋｄｇｅｗｖｌｌｓｔｆｌｇＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＭＥＥＬＦＫＥＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＫＫＫＡ

【表１－２１】

		LAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVT SVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTP TELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTG GVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKI EGATE（配列番号６９） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgrenlyfqggggs gyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGSGSGGGSGGGSGSEKA AKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVD LIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGS HHHHHHHH）（配列番号７０） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT

10 20 30 40 50

【表１－２２】

		GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEA KKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGA GTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPG VMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKF VPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAF VEKIEGATE（配列番号７１） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEA KKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGA GTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPG VMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKF VPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAF VEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号７２） QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG

10 20 30 40 50

【表１－２３】

		DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgren lyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg (X1) ME ELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPD ADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSP HLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPG EVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVG VGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号７３） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgsgrenlyfqggggs gyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg（X1）MEELFKEHKIV AVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELS FLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQF AKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVE AMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGT PVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号７４） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC

10 20 30 40 50

【表１－２４】

		GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg（X 1）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITF TVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEF IVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILK LFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGV QAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号７５） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKgs grenlyfqggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflg（X 1）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITF TVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEF IVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILK LFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGV QAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHH HH）（配列番号７６）
SARS－ CoV－2 2PSGA G－S－ I３－０１ ＊－ｓｅｃ Ｏｐｔ－	SARS－ CoV－2 －I３－ ０１融合 タンパク質	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ

【表１－２５】

１２ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ		ＴＳＮＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲ ＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦ ＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳ ＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦ ＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫ ＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴ ＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶ ＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮ ＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡ ＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧ ＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱ ＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤ ＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹ ＴＳＡＬＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬ ＹＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬ ＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱ ＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫ ＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨ ＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧ ＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡ ＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫＧＳＧＳＧＧ ＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＥＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＫＫＫ ＡＬＡＶＦＬＧＧＶＤＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＥＬＳＦＬＫＥＭＧＡＩＩＧＡＧＴＶ ＴＳＶＥＱＡＲＥＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＥＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴ ＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＥＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴ ＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＥＡＧＶＱＡＶＧＶＧＥＡＬＮＥＧＴＰＶＥＶＡＥＫＡＫＡＦＶＥＫ ＩＥＧＡＴＥ（配列番号７７） （ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａｅｔｇｔ）ＱＣＶＮＬＴＴＲＴ ＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦ ＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴ ＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮＫＳ ＷＭＥＳＥＦＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦ ＫＮＩＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲ ＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬＫＹＮ ＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮＦＲＶＱＰＴ ＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳ ＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱ ＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬ ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹ ＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣ ＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴ ＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩ ＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧ ＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮ ＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬ ＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤ ＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤ ＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬＬＡＧＴＩ ＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱＫＬＩＡＮ ＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳ ＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱ ＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱ ＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳ ＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰ ＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩ ＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫＧＳＧＳＧＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡ ＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＥＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＫＫＫＡＬＡＶＦＬＧＧＶ ＤＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＥＬＳＦＬＫＥＭＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＥＡ ＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＥＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫ ＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＥＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡ ＥＷＦＥＡＧＶＱＡＶＧＶＧＥＡＬＮＥＧＴＰＶＥＶＡＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＥＧＡＴＥ（ＧＧ ＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号７８） ＥＴＧＴＱＣＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱ ＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴ

【表１－２６】

		EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK<u>GS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKEHKIVAVLRANSVEE AKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIG AGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMP GVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVK FVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKA FVEKIEGATE（配列番号７９） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK<u>GS GSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR</u>KMEELFKEHKIVAVLRANSVEE AKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIG AGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMP GVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVK FVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKA

10 20 30 40 50

【表１－２７】

		FVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号８０） QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）ME ELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPD ADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSP HLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPG EVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVG VGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号８１） （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）MEELFKEHKIV AVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELS

【表１－２８】

		FLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQF AKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVE AMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGT PVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号８２） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITF TVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEF IVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILK LFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGV QAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号８３） ETGTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQ DLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAST EKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCND PFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALE PLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYV GYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEK GIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW NRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNG VEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVC GPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVL YQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTM SLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFA QVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKV TLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEM IAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVD FCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS

【表１－２９】

		GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITF TVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEF IVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILK LFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGV QAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHH HH）（配列番号８４）
SARS－CoV－2RBD－I53－50A*－12GS－he－His	SARS－CoV－2－I53－50A融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KMEELFK KHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTV IKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDE EISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVG PQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSA LVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE　配列番号１６７ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GSGSGGSGGSGSEKAAKAE EAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLI EITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVES GAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGH TILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWF KAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHH HHHHHH）配列番号１６８
SARS－CoV－2RBD－I53－50A*－16GS－he－His	SARS－CoV－2－I53－50A融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）KMEELFK KHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTV IKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDE EISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVG PQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSA LVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE　配列番号１６９ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGSGSGGSGGSGSEKA AKAEEAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGG VHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARK AVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAM KLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNV AEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（G GSHHHHHHHH）　配列番号１７０
SARS－CoV－22PSGAG－S－TEV－FO－I53－50A*－12GS－	SARS－CoV－2－I53－50A融合タンパク質	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF

【表１－３０】

he－ His		VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）KM EELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVP DADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVS PHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAV GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE　配列番号１７１ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（gsgrenlyfqgggg sgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGSGSGGSGGSGSEK AAKAEEAAR）KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAG GVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQAR KAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKA MKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDN VAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE （GGSHHHHHHHH）　配列番号１７２
SARS－ CoV－2 2PSGA G－S－	SARS－ CoV－2 －I53－ 50A融合	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN

【表１－３１】

Ｉ５３－５０Ａ＊－１２ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ	タンパク質	ＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤ ＬＰＩＧＩＮＩＴＲＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱ ＰＲＴＦＬＬＫＹＮＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱ ＴＳＮＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲ ＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦ ＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳ ＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦ ＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫ ＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴ ＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶ ＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮ ＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡ ＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧ ＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱ ＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤ ＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹ ＴＳＡＬＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬ ＹＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬ ＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱ ＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫ ＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨ ＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧ ＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡ ＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫ（Ｘ１）ＫＭ ＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰ ＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳ ＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰ ＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶ ＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ　配列番号１７３ （ｍｇｉｌｐｓｐｇｍｐａｌｌｓｌｖｓｌｌｓｖｌｌｍｇｃｖａｅｔｇｔ）ＱＣＶＮＬＴＴＲＴ ＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦ ＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴ ＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮＫＳ ＷＭＥＳＥＦＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦ ＫＮＩＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲ ＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬＫＹＮ ＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮＦＲＶＱＰＴ ＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳ ＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱ ＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬ ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹ ＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣ ＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴ ＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩ ＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧ ＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮ ＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬ ＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤ ＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤ ＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬＬＡＧＴＩ ＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱＫＬＩＡＮ ＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳ ＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱ ＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱ ＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳ ＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰ ＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩ ＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫ（ＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫ ＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧ ＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲ ＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡ ＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮ ＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ （ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）　配列番号１７４

【表１－３２】

SARS－CoV－2 RBD－I3－01＊－sec Opt－8GS－he－His	SARS－CoV－2－I3－01融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEELFKE HKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVI KELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEE ISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGP QFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEAL NEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE　配列番号１７５ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGSGSEKAAKAEEAA R）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITF TVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEF IVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILK LFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGV QAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHH HH）　配列番号１７６
SARS－CoV－2 RBD－I3－01＊－sec Opt－12GS－he－His	SARS－CoV－2－I3－01融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEELFKE HKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVI KELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEE ISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGP QFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEAL NEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE　配列番号１７７ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GSGSGGSGGSGSEKAAKAE EAAR）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIE ITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESG AEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHT ILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFE AGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHH HHHHH）　配列番号１７８
SARS－CoV－2 RBD－I3－01＊－sec Opt－16GS－he－His	SARS－CoV－2－I3－01融合タンパク質	RFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPG QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLF RKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQP TNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（X1）MEELFKE HKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVI KELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEE ISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGP QFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEAL NEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE　配列番号１７９ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）RFPNITNLC PFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKC YGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYN YKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPY RVVVLSFELLHAPATVCGPKKST（GGSGGSGSGGSGGSGSEKA

【表１－３３】

		AKAEEAAR）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGV DLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREA VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GG SHHHHHHHH） 配列番号１８０
ＳＡＲＳ－ ＣｏＶ－２ ２ＰＳＧＡ Ｇ－Ｓ－ ＴＥＶ－ ＦＯ－Ｉ３ －０１ ＊－ｓｅｃ Ｏｐｔ－ １２ＧＳ－ ｈｅ－ Ｈｉｓ	ＳＡＲＳ－ ＣｏＶ－２ －Ｉ３－ ０１融合 タンパク質	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）ME ELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPD ADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSP HLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPG EVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVG VGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE 配列番号１８１ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ

【表１－３４】

		SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（gsgrenlyfqgggg sgyipeaprdgqayvrkdgewvllstflgGSGSGGSGGSGGSGSEK AAKAEEAAR）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGG VDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQARE AVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAM KLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNV AEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（G GSHHHHHHHH） 配列番号１８２
SARS－CoV－2 2PSGA G－S－I 3－01＊ －secO pt－12 GS－he －His	SARS－CoV－2 －I3－ 01融合 タンパク質	QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLG VYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGN FKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQ PRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQ TSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSF VIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDS KVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKK STNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDV NCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNN SYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGA ENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICG DSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQ IYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLAD AGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQY TSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQAL NTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQ SLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIG IVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（X1）ME ELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPD ADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSP HLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPG EVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVG VGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE 配列番号１８３ （mgilpspgmpallslvsllsvllmgcvaetgt）QCVNLTTRT QLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWF HAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGT TLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKS WMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVF KNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYN ENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPT ESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQ IAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSY GFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQT LEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAI HADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIG AGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGD CLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTI

10 20 30 40 50

【表１－３５】

		TSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIAN QFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVS NGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEI DRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（GSGSGGSGGSGSEK AAKAEEAAR）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGG VDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQARE AVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAM KLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNV AEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（G GSHHHHHHHH） 配列番号１８４

【００１９】

＞ＨｅｘａＰｒｏ－１２ＧＳ－Ｈｅ－Ｉ５３５０Ａ＊－Ｈｉｓ：

（ＭＦＶＦＬＶＬＬＰＬＶＳＳＱＣ）ＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹ
ＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫ
ＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬ
ＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮＫＳＷＭＥＳＥＦ
ＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩ
ＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲ
ＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬ
ＫＹＮＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮ
ＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲ
ＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡ
ＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮ
ＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳ
ＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬ
ＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫ
ＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶ
ＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳ
ＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱ
ＴＮＳＰＧＳＡＳＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮ
ＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧ
ＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦ
ＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＰＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹ
ＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬ
ＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＰＡＬＱＩＰＦＰＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹ
ＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＰＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱ
ＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩ
ＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳ
ＫＲＶＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴ
ＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴ
ＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫ
ＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬ
ＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱ（ＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥ
ＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶ
ＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥ
ＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨ
ＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡ

EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE
（GGSHHHHHHHH）（配列番号１３８）
【００２０】
＞ＨｅｘａＰｒｏ－ＦＯ－１２ＧＳ－Ｈｅ－Ｉ５３５０Ａ＊－Ｈｉｓ：
（ＭＦＶＦＬＶＬＬＰＬＶＳＳＱＣ）ＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹ
ＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫ
ＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬ
ＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮＫＳＷＭＥＳＥＦ
ＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩ
ＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲ
ＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬ
ＫＹＮＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮ
ＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲ
ＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡ
ＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮ
ＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳ
ＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬ
ＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫ
ＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶ
ＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳ
ＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱ
ＴＮＳＰＧＳＡＳＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮＮＳＩＡＩＰＴＮ
ＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧ
ＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦ
ＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＰＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹ
ＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬ
ＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＰＡＬＱＩＰＦＰＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹ
ＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＰＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱ
ＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬＩ
ＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳ
ＫＲＶＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴ
ＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴ
ＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫ
ＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬ
ＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱ（ＧＳ）（ＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳ
ＴＦＬ）（ＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩ
ＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩ
ＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬ
ＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰ
ＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶ
ＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨ
ＨＨＨＨＨ）（配列番号１３９）
【００２１】
＞ＨｅｘａＰｒｏ－ｄｅｌＨＲ２－１２ＧＳ－Ｈｅ－Ｉ５３５０Ａ＊－Ｈｉｓ：
（ＭＦＶＦＬＶＬＬＰＬＶＳＳ）ＱＣ）ＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶ
ＹＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴ
ＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳ
ＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮＫＳＷＭＥＳＥ
ＦＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮ
ＩＤＧＹＦＫＩＹＳＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴ

RFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFL
LKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS
NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRK
RISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY
ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAW
NSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG
STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFE
LLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESN
KKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVY
STGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQT
QTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT
NFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQY
GSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD
FGGFNFSQILPDPSKPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQ
YGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSA
LLAGTITSGWTFGAGPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVL
YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNA
QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRL
ITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQ
SKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFT
TAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIIT
TDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYF
KNHT（GSGSGGSGGSGSEKAAKAEEAAR）KMEELFKKHKI
VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVI
KALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHL
DEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFP
GEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGV
LAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE（GGSHHH
HHHHH）（配列番号１４０）

【００２２】

＞HexaPro－delHR2－FO－12GS－He－I5350A＊－His：
（MFVFLVLLPLVSS）QC）VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGV
YYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGT
KRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESE
FRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKN
IDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINIT
RFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFL
LKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS
NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRK
RISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVY
ADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAW
NSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG
STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFE
LLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESN
KKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS
VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVY
STGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQT
QTNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT

ＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹ
ＧＳＦＣＴＱＬＮＲＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤ
ＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＰＩＥＤＬＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱ
ＹＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡ
ＬＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＰＡＬＱＩＰＦＰＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬ
ＹＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫＩＱＤＳＬＳＳＴＰＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡ
ＱＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡＥＶＱＩＤＲＬ
ＩＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱ
ＳＫＲＶＤＦＣＧＫＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴ
ＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴ
ＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦ
ＫＮＨＴ（ＧＳ）（ＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳＴＦＬ）（ＧＳ
ＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮ
ＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫ
ＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦ
ＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱ
ＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳ
ＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（
配列番号１４１）

【００２３】

ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ－５０Ａバリアント

【００２４】

＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ＿Ｎ５０１Ｙ＿１６ＧＳ－ｈｅ－Ｉ５３－５０Ａ＊－
Ｈｉｓ（ＵＫ）：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴ）ＲＦＰＮＩ
ＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡ
ＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰ
ＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬ
ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬ
ＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（
ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶ
ＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫ
ＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤ
ＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧ
ＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬ
ＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨ
ＨＨＨＨ）（配列番号１４２）

【００２５】

＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ＿Ｋ４１７Ｎ＿Ｅ４８４Ｋ＿Ｎ５０１Ｙ＿１６ＧＳ－
ｈｅ－Ｉ５３－５０Ａ＊－Ｈｉｓ（南アフリカ）
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴ）ＲＦＰＮＩ
ＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡ
ＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰ
ＧＱＴＧＮＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬ
ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＫＧＦＮＣＹＦＰＬ
ＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（
ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶ
ＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫ
ＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤ
ＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧ

ＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬ
ＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨ
ＨＨＨＨ）（配列番号１４３）
【００２６】
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２＿ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ＿１６ＧＳ＿Ｉ５３－５０Ａ＊＿Ｂｒａ
ｚｉｌ－ｖｅｒ＿Ｋ４１７Ｔ＿Ｅ４８４Ｋ＿Ｎ５０１Ｙ（ブラジル）：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴ）ＲＦＰＮＩ
ＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡ
ＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰ
ＧＱＴＧＴＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬ
ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＫＧＦＮＣＹＦＰＬ
ＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（
ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶ
ＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫ
ＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤ
ＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧ
ＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬ
ＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨ
ＨＨＨＨ）（配列番号１４４）
【００２７】
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２＿ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ＿１６ＧＳ＿Ｉ５３－５０Ａ＊＿Ｅ４８
４Ｋ：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴ）ＲＦＰＮＩ
ＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡ
ＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰ
ＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬ
ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＫＧＦＮＣＹＦＰＬ
ＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（
ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶ
ＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫ
ＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤ
ＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧ
ＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬ
ＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨ
ＨＨＨＨ）（配列番号１４５）
【００２８】
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２＿ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ＿１６ＧＳ＿Ｉ５３－５０Ａ＊＿Ｌ４５
２Ｒ：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴ）ＲＦＰＮＩ
ＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡ
ＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰ
ＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＲ
ＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬ
ＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（
ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶ
ＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫ
ＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤ
ＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧ
ＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬ
ＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨ

ＨＨＨＨ）（配列番号１４６）
【００２９】
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ＿Ｎ５０１Ｙ＿１６ＧＳ－ｈｅ－Ｉ５３－５０Ａ＊－Ｈｉｓ（ＵＫ）：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１４７）
【００３０】
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ＿Ｋ４１７Ｎ＿Ｅ４８４Ｋ＿Ｎ５０１Ｙ＿１６ＧＳ－ｈｅ－Ｉ５３－５０Ａ＊－Ｈｉｓ（南アフリカ）
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＮＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＫＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１４８）
【００３１】
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２＿ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ＿１６ＧＳ＿Ｉ５３－５０Ａ＊＿Ｂｒａｚｉｌ－ｖｅｒ＿Ｋ４１７Ｔ＿Ｅ４８４Ｋ＿Ｎ５０１Ｙ（ブラジル）：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＴＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＫＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＹＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１４９）
【００３２】

＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２＿ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ＿１６ＧＳ＿Ｉ５３－５０Ａ＊＿Ｅ４８４Ｋ：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＫＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１５０）

【００３３】

＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２＿ＲＢＤ－ｎｏＲｐｋ＿１６ＧＳ＿Ｉ５３－５０Ａ＊＿Ｌ４５２Ｒ：
（ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡ）ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＲＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲ）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１５１）

【００３４】

様々な実施形態において、ポリペプチドは、配列番号１～１２及び１４２～１５１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。様々な他の実施形態において、ポリペプチドは、配列番号１～８からなる群、又は配列番号１～４、配列番号５～８からなる群、又は配列番号１及び５からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含み、例示的な実施形態として以下の例で提供される。

【００３５】

本出願全体を通して使用される場合、「ポリペプチド」という用語は、その最も広い意味で使用されて、正規アミノ酸及び非正規アミノ酸を含む、サブユニットＤ又はＬアミノ酸の配列を指す。本明細書に記載のポリペプチドは、化学合成又は組換え発現させることができる。ポリペプチドは、ペグ化、ＨＥＳ化、ＰＡＳ化、グリコシル化によって等、他の化合物に結合させてインビボでの半減期の増加を促進し得、あるいはＦｃ融合として、又は脱免疫化変異体で生成し得る。そのような結合は、共有結合又は非共有結合であることができ、当業者によって理解される。

【００３６】

第２の態様では、本開示は、本開示の第１の態様の任意の実施形態又は実施形態の組合わせによる複数のポリペプチドを含むナノ粒子を提供する。この態様では、複数（２、３、４、５、１０、２０、２５、５０、６０、１００、又はそれを超える）の本開示の第１

の態様のポリペプチドは、任意の適切なナノ粒子中に存在する。

【００３７】

本開示の任意の実施形態又は態様のナノ粒子は、直径約１０ｎｍ～約１００ｎｍを含むがこれらに限定されない、意図する用途に適した任意のサイズであり得る。

【００３８】

第３の態様では、本開示は、

（ａ） 複数の第１の集合体であって、各第１の集合体は複数の同一の第１のタンパク質を含む複数の第１の集合体と、

（ｂ） 複数の第２の集合体であって、各第２の集合体は複数の第２のタンパク質を含む複数の第２の集合体と、を含むナノ粒子を提供し、

第１のタンパク質のアミノ酸配列は、第２のタンパク質の配列とは異なり、

複数の第１の集合体は、複数の第２の集合体と非共有結合的に相互作用して、ナノ粒子を形成し、

ナノ粒子は、その表面上に、少なくとも１つの第２のタンパク質に存在するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分を提示する。

【００３９】

この態様では、ナノ粒子は、第１及び第２の集合体の非共有相互作用によって形成される三次元構造を形成する。複数（２、３、４、５、６、又はそれを超える）の第１のポリペプチドが自己集合して第１の集合体を形成し、複数（２、３、４、５、６、又はそれを超える）の第２のポリペプチドが自己集合して、第２の集合体を形成する。個々の自己集合タンパク質の非共有相互作用により、第１のタンパク質が第１の集合体に自己集合し、第２のタンパク質が第２の集合体に自己集合する。次いで、これらの第１及び第２の集合体の複数が界面を介して非共有結合的に自己集合して、ナノ粒子を生成する。第１の集合体における第１のポリペプチドの数は、第２の集合体における第２のポリペプチドの数と同じであっても異なっていてもよい。本開示のナノ粒子は、四面体、八面体、二十面体、十二面体、及びそれらの切断型を含むがこれらに限定されない、意図する用途に適した任意の形状及び／又は対称性を有することができる。例示的な一実施形態では、各第１の集合体は五量体であり、各第２の集合体は三量体である。

【００４０】

ナノ粒子への第１及び第２の集合体の集合体はランダムではないが、様々な集合体間の非共有相互作用（例えば、水素結合、静電気、ファンデルワールス、疎水性等）（すなわち、第１の集合体間、第２の集合体間、並びに第１及び第２の集合体間の相互作用の累積効果）によって決定される。その結果、本開示のナノ粒子は、高度に秩序化された構造を有するナノ粒子に第１及び第２の集合体を配向させる、対称的に繰り返される非天然の非共有結合のタンパク質－タンパク質界面を含む。ナノ粒子の形成は、第１及び第２の集合体の非共有相互作用によるものであるが、いくつかの実施形態では、一旦形成されると、ナノ粒子は、第１の集合体及び第２の集合体中のタンパク質間の共有結合によって安定化され得る。ジスルフィド結合及びイソペプチド結合を含むがこれらに限定されない任意の適切な共有結合を使用することができる。

【００４１】

本開示の集合体を生成するのに適した第１のタンパク質及び第２のタンパク質は、所与のナノ粒子に適した任意の長さであり得る。第１のタンパク質及び第２のタンパク質は、長さが３０～２５０アミノ酸であり得る。

【００４２】

一実施形態では、第２のタンパク質は、配列番号８５～１２４又は１８５～１９３（表２）からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含み、少なくとも１つの第２のタンパク質のＸ１は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分を含み、Ｘ２は存在しないか、又はアミノ酸リンカーであり、括弧内の残基は任意選択である。任意選択の残基が

存在してもよいし、任意選択の残基の一部（すなわち、１、２、３、４、５、６、又はそれを超える）又は全てが存在しなくてもよい。

【表２】

表２

タンパク質の名称	タンパク質の種類	発現された配列（括弧内に任意選択の残基）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ＊－１６ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質	Ｘ１－ ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号８５） Ｘ１－ （Ｘ２）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号８６） Ｘ１－ ＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号８７） Ｘ１－ （Ｘ２）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号８８）

【表２－２】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ*－８ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質	Ｘ１－ＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号８９） Ｘ１－（Ｘ２）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号９０） Ｘ１－ＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号９１） Ｘ１－（Ｘ２）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号９２）
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ*－１２ＧＳ－ｈｅ－Ｈｉｓ	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質	Ｘ１－ＧＳＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号９３） Ｘ１－（Ｘ２）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（配列番号９４） Ｘ１－ＧＳＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号９５） Ｘ１－（Ｘ２）ＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥ（ＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ）（配列番号９６）

【表２－３】

SARS-CoV-22PSGAG-S-TEV-FO-I53-50A*-12GS-he-His (+ foldon)	SARS-CoV-2-I53-50A融合タンパク質	X1-gsgrenlyfqgggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllst flgGSGSGGSGGSGGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRA NSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEK GAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKG VFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGP FPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVR EKAKAFVEKIRGATE (配列番号９７) X1-(X2)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVH LIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE (配列番号９８) X1-gsgrenlyfqgggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllst flgGSGSGGSGGSGGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRA NSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEK GAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKG VFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGP FPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVR EKAKAFVEKIRGATE (GGSHHHHHHHH) (配列番号９９) X1-(X2)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVH LIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE (GGS HHHHHHHH) (配列番号１００)
SARS-CoV-22PSGAG-S-I53-50A*-12GS-he-His (- foldon)	SARS-CoV-2-I53-50A融合タンパク質	X1- GSGSGGSGGSGGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLR ANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKE KGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEK GVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKG PFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEV REKAKAFVEKIRGATE (配列番号１０１) X1- (X2)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGV HLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKA VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE (配列番号１０２) X1- GSGSGGSGGSGGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLR ANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKE KGAIIGAGTVTSVEQARKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEK GVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKG PFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEV REKAKAFVEKIRGATE (GGSHHHHHHHH) (配列番号１０３) X1-(X2)RKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGV HLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKA VESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMK LGHTILKLFPGEVVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVA EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGATE (GG SHHHHHHHH) (配列番号１０４)
SARS-CoV-2RBD-I3-01*-secOpt-8GS-he-His	SARS-CoV-2-I3-01融合タンパク質	X1- GGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVE EAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAII GAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYM PGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNV KFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAK AFVEKIEGATE (配列番号１０５) X1- (X2)MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVD LIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE

【表２－４】

		WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号１０６） X１－ GGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１０７） X１－ （X２）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１０８）
SARS－CoV－2RBD－I３－０１＊－secOpt－１２GS－he－His	SARS－CoV－2－I３－０１融合タンパク質	X１－ GSGSGGSGGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号１０９） X１－ （X２）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号１１０） X１－ GSGSGGSGGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１１１） X１－ （X２）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１１２）
SARS－CoV－2RBD－I３－０１＊－secOpt－１６GS－he－His	SARS－CoV－2－I３－０１融合タンパク質	X１－ GGSGGSGSGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号１１３） X１－ （X２）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号１１４） X１－ GGSGGSGSGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１１５） X１－ （X２）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL

10 20 30 40 50

【表２－５】

		GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGS HHHHHHHH）（配列番号１１６）
SARS－ CoV－2 2PSGA G－S－T EV－FO －I３－0 1＊－se cOpt－ 12GS－ he－His （＋ fo ldon）	SARS－ CoV－2 －I３－ 01融合 タンパク質	X1－gsgrenlyfqgggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvllst flgGSGSGGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRAN SVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMG AIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGV FYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPF PNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAE KAKAFVEKIEGATE（配列番号１１７） X1－（X2）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVDL IEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAVE SGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKLG HTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEW FEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番号 １１８） X1－ gsgrenlyfqgggggsgyipeaprdgqayvrkdgewvlls tflgGSGSGGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRA NSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEM GAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEG VFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGP FPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVA EKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１１９） X1－ （X2）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVD LIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGS HHHHHHHH）（配列番号１２０）
SARS－ CoV－2 2PSGA G－S－I 3－01＊ －secO pt－12 GS－he －His （－ fo ldon）	SARS－ CoV－2 －I３－ 01融合 タンパク質	X1－ GSGSGGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRA NSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEM GAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEG VFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGP FPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVA EKAKAFVEKIEGATE（配列番号１２１） X1－ （X2）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVD LIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（配列番 号１２２） X1－ GSGSGGGSGGSGSEKAAKAEEAARMEELFKEHKIVAVLRA NSVEEAKKKALAVFLGGVDLIEITFTVPDADTVIKELSFLKEM GAIIGAGTVTSVEQAREAVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEG VFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGP FPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVA EKAKAFVEKIEGATE（GGSHHHHHHHH）（配列番号１２３） X1－ （X2）MEELFKEHKIVAVLRANSVEEAKKKALAVFLGGVD LIEITFTVPDADTVIKELSFLKEMGAIIGAGTVTSVEQAREAV ESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEEGVFYMPGVMTPTELVKAMKL GHTILKLFPGEVVGPQFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAE WFEAGVQAVGVGEALNEGTPVEVAEKAKAFVEKIEGATE（GGS HHHHHHHH）（配列番号１２４）

【表２－６】

Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ　Ｗ１６Ｅ	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥ）ＫＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＥＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＫＧＳＴＭＨＦＥＹＩＣＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＴＣＬＴＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１８５）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ　Ｌ２９Ｎ	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥ）ＫＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＷＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＮＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＫＧＳＴＭＨＦＥＹＩＣＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＴＣＬＴＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１８６）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ‘ｍｕｔ１０１’［Ｔ１１６Ｎ／Ｌ１１８Ｄ／Ｔ１１９Ｋ］	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥ）ＫＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＷＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＫＧＳＴＭＨＦＥＹＩＣＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＮＣＤＫＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１８７）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ　Ｔ１１６Ｎ	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥ）ＫＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＷＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＫＧＳＴＭＨＦＥＹＩＣＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＮＣＬＴＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１８８）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ　Ｌ１１８Ｄ	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥ）ＫＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＷＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＫＧＳＴＭＨＦＥＹＩＣＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＴＣＤＴＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１８９）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ　Ｔ１１９Ｋ	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥ）ＫＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＷＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＫＧＳＴＭＨＦＥＹＩＣＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＴＣＬＫＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１９０）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ．１	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥＭＧ）ＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＧＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＲＧＳＴＰＨＦＤＹＩＡＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＩＴＡＤＴＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１９１）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ．１Ｗ１６Ｅ	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥＭＧ）ＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＥＮＡＥＩＩＬＡＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＲＧＳＴＰＨＦＤＹＩＡＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＩＴＡＤＴＤＥＱＡＥＡＲＡＧＬＩＥＧＫＭＨＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１９２）
Ｉ５３＿ｄｎ５Ａ．２	脱脂ナノ粒子タンパク質	（ＭＥＴＤＴＬＬＬＷＶＬＬＬＷＶＰＧＳＴＧＤＹＫＤＥＭＧ）ＫＹＤＧＳＫＬＲＩＧＩＬＨＡＲＧＮＡＥＩＩＬＥＬＶＬＧＡＬＫＲＬＱＥＦＧＶＫＲＥＮＩＩＩＥＴＶＰＧＳＦＥＬＰＹＧＳＫＬＦＶＥＫＱＫＲＬＧＫＰＬＤＡＩＩＰＩＧＶＬＩＲＧＳＴＡＨＦＤＹＩＡＤＳＴＴＨＱＬＭＫＬＮＦＥＬＧＩＰＶＩＦＧＶＬＴＴＥＳＤＥＱＡＥＥＲＡＧＴＫＡＧＮＨＧＥＤＷＧＡＡＡＶＥＭＡＴＫＦＮ（ＬＥＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＨＨＨＨＨＨ）（配列番号１９３）

【００４３】

この第３の態様の様々な実施形態では、第２のタンパク質は、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は少なくとも１００％同一であるアミノ酸配列を含む。様々な他の実施形態において、ポリペプチドは、配列番号８５～８８からなる群、又は配列番号８５～８６からなる群、又は配列番号８５から選択されるアミノ酸配列を含み、例示的な実施形態として以下の例で提供される。

【００４４】

この第３の態様のナノ粒子は、少なくとも１つの第２のタンパク質に存在するＳＡＲＳ

－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分をその表面に示す。一実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログの免疫原性部分は、少なくとも１つの第２のタンパク質との融合タンパク質として存在し、それは、ナノ粒子中の単一の第２のタンパク質上に存在し得る（ナノ粒子上に単一のコピーとして存在する）か、又はナノ粒子中に存在する複数の第２のタンパク質中に存在し得る。様々な実施形態において、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログは、ナノ粒子の第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％に存在する。

【００４５】

これらの融合タンパク質では、第２のタンパク質をＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログに直接結合させるか、又は第２のタンパク質及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログをリンカーを使用して結合させることができる。本開示を通して使用されるように、リンカーは、２つのポリペプチドを共有結合するために使用される短い（例えば、２～３０）アミノ酸配列である。本明細書に開示されるものを含むがこれらに限定されない、任意の適切なリンカー配列を使用することができる。

【００４６】

任意の適切なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原又はそのバリアント若しくはホモログを使用することができる。この第３の態様の一実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２由来の、スパイク（Ｓ）タンパク質細胞外ドメイン（ＥＣＤ）アミノ酸配列、Ｓ１サブユニットアミノ酸配列、Ｓ２サブユニットアミノ酸配列、Ｓ１受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）アミノ酸配列、及び／又はＮ末端に対する同一性ドメイン（ＮＴＤ）アミノ酸配列に対して、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列、又はそのバリアント若しくはホモログを含む。

【００４７】

様々な更なる実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、配列番号１２５～１３７からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００４８】

ＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ　（ＲＢＤ）（配列番号１２５）

【００４９】

ＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴ（ＲＢＤ）（配列番号１２６）

【００５０】

ＱＣＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥ

FQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVS
QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINL
VRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPG
DSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCA
LDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNI
TNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSA
SFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAP
GQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYL
YRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPL
QSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTN
LVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADT
TDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLY
QDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIG
AEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSI
IAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMT
KTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAV
EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKP
SKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICA
QKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGA
ALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIG
KIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGA
ISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQL
IRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSF
PQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPRE
GVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGI
VNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGI
NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（
スパイク（Ｓ）タンパク質細胞外ドメイン（ＥＣＤ）（配列番号１２７）
【００５１】
（ETGT）QCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSS
VLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPF
NDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNV
VIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNC
TFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSK
HTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHR
SYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTIT
DAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESI
VRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS
VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDE
VRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
GNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGF
NCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCG
PKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFG
RDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN
QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTR
AGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGS
VASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEI
LPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRA
LTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQIL
PDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAA

RDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGW
TFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQ
FNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQL
SSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQT
YVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKG
YHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGK
AHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNC
DVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDL
GDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKY
EQYIK（スパイク（Ｓ）タンパク質細胞外ドメイン（ＥＣＤ）（存在していても、していなくてもよい、括弧内のシグナルペプチドに関連するＮ末端リンカーを含む））（配列番号１２８）

【００５２】

MGILPSPGMPALLSLVSLLSVLLMGCVAETGTQCVNLTT
RTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFS
NVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNI
IRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPF
LGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLE
GKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGF
SALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTA
GAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETK
CTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGE
VFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCY
GVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIAD
YNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSN
LKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPT
NGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVN
FNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQ
TLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEV
PVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSY
ECDIPIGAGICASYQTQTNSPSGAGSVASQSIIAYTMSLG
AENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTM
YICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE
VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIED
LLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTV
LPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAM
QMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSS
TASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDI
LSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRA
SANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGV
VFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNGT
HWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDP
LQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQ
KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIK（配列番号１２９）

muホスファターゼシグナルペプチドであり、ETGTはシグナルペプチドの切断後にレムナントとして残る

【００５３】

（MFVFLVLLPLVSSQC）VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVY
YPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTK
RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSL

LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEF
RVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNI
DGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR
FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLL
KYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSN
FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR
ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYA
DSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN
SNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGS
TPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFEL
LHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNK
KFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSV
ITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQ
TNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTN
FTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYG
SFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDF
GGFNFSQILPDPSKPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQY
GDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSAL
LAGTITSGWTFGAGPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLY
ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQ
ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLI
TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQS
KRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT
APAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITT
DNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFK
NHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL
IDLQELGKYEQ（配列番号１３０）

【００５４】

（MFVFLVLLPLVSSQC）VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVY
YPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTK
RFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSL
LIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEF
RVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNI
DGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITR
FQTLLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLL
KYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSN
FRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKR
ISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYA
DSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN
SNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGS
TPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFEL
LHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNK
KFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSV
ITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQ
TNSPGSASSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTN
FTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYG
SFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDF
GGFNFSQILPDPSKPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQY

GDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSAL
LAGTITSGWTFGAGPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLY
ENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQ
ALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLI
TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQS
KRVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT
APAICHDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITT
DNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFK
NHT（配列番号１３１）

【００５５】

（ＱＣ）VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHS
TQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGV
YFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKV
CEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
VSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI
NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLT
PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFP
NITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN
SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQI
APGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYN
YLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYF
PLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKS
TNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIA
DTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAV
LYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL
IGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQ
SIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVS
MTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGI
AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPS
KPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLI
CAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGA
GPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSA
IGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNF
GAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQ
QLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM
SFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFP
REGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVI
GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIS
GINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ（配列番号１３２）

【００５６】

（ＱＣ）VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHS
TQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGV
YFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKV
CEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEY
VSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPI
NLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLT
PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFP

NITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYN
SASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQI
APGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYN
YLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYF
PLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKS
TNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIA
DTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAV
LYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL
IGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQ
SIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVS
MTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGI
AVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPS
KPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLI
CAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGA
GPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSA
IGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNF
GAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQ
QLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM
SFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFP
REGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVI
GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT（配列番号１３３）

【００５７】

VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDL
FLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS
TEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQ
FCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVR
DLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDS
SSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALD
PLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITN
LCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASF
STFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQ
TGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYR
LFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQS
YGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLV
KNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTD
AVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQD
VNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE
HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIA
YTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT
SVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQ
DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
RSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQK
FNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGPAL
QIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKI
QDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIS
SVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR
AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ
SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV
FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN

NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINA
SVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ（配列番号１３４）

【００５８】

VNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDL
FLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFAS
TEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVIKVCEFQ
FCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQP
FLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVR
DLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLTPGDS
SSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALD
PLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITN
LCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASF
STFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQ
TGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYR
LFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQS
YGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLV
KNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTD
AVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQD
VNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAE
HVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVASQSIIA
YTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKT
SVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQ
DKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
RSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQK
FNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGPAL
QIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKI
QDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAIS
SVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIR
AAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSFPQ
SAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGV
FVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVN
NTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT（配列番号１３５）

【００５９】

ETCTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVL
HSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFND
GVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVI
KVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTF
EYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHT
PINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSY
LTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDA
VDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVR
FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVL
YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGN
YNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNC
YFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPK
KSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD
IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV
AVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG

CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVA
SQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILP
VSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALT
GIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPD
PSKPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARD
LICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTF
GAGPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFN
SAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS
NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYV
TQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYH
LMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH
FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV
VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGD
ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ
（配列番号１３６）

【００６０】

ETCTQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVL
HSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFND
GVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIVNNATNVVI
KVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTF
EYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHT
PINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSY
LTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDA
VDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVR
FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVL
YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVR
QIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGN
YNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNC
YFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPK
KSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRD
IADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV
AVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG
CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSASSVA
SQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILP
VSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALT
GIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPD
PSKPSKRSPIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARD
LICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTF
GAGPALQIPFPMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFN
SAIGKIQDSLSSTPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSS
NFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYV
TQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYH
LMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAH
FPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV
VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHT（配列番号１３７
）

【００６１】

特定の一実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、配列番号１２５のアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％

、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一のアミノ酸配列を含み、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤは、以下の例で、例示的な実施形態として提供される。様々な実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、Ｋ９０Ｎ、Ｋ９０Ｔ、Ｇ１１９Ｓ、Ｙ１２６Ｆ、Ｔ１５１Ｉ、Ｅ１５７Ｋ、Ｅ１５７Ａ、Ｓ１６７Ｐ、Ｎ１７４Ｙ、及びＬ１２５Ｒからなる群から選択される配列番号１２５に対して、１、２、３、４、５、６、７、又は８つの位置全てにおいて、変異を含み、以下の自然に発生する変異又は変異の組合わせ、

Ｎ１７４Ｙ（ＵＫバリアント）；

Ｋ９０Ｎ／Ｅ１５７Ｋ／Ｎ１７４Ｙ（南アフリカバリアント）；

Ｋ９０Ｎ又はＴ／Ｅ１５７Ｋ／Ｎ１７４Ｙ（ブラジルバリアント）；又は

Ｌ１２５Ｒ（ＬＡバリアント）のうちの１つを含む変異を含むが、これらに限定されない。

【００６２】

これらの天然に存在するバリアントのアミノ酸残基の番号付けは、配列番号１２５内の位置に基づいているが、一般に、スパイクタンパク質の残基番号に基づいて記述されている（すなわち、スパイクのＫ４１７＝ＲＢＤのＫ９０；スパイクのＧ４４６＝ＲＢＤのＧ１１９；スパイクのＬ４５２＝ＲＢＤのＬ１２５；スパイクのＹ４５３＝ＲＢＤのＹ１２６；スパイクのＴ４７８＝ＲＢＤのＴ１５１；スパイクのＥ４８４＝ＲＢＤのＥ１５７；スパイクのＳ４９４＝ＲＢＤのＳ１６７；スパイクのＮ５０１＝ＲＢＤのＮ１７４である）。

【００６３】

様々な更なる実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％におけるＸ１が、Ｌ１８Ｆ、Ｔ２０Ｎ、Ｐ２６Ｓ、残基６９－７０の欠失、Ｄ８０Ａ、Ｄ１３８Ｙ、Ｒ１９０Ｓ、Ｄ２１５Ｇ、Ｋ４１７Ｎ、Ｋ４１７Ｔ、Ｇ４４６Ｓ、Ｌ４５２Ｒ、Ｙ４５３Ｆ、Ｔ４７８Ｉ、Ｅ４８４Ｋ、Ｓ４９４Ｐ、Ｎ５０１Ｙ、Ａ５７０Ｄ、Ｄ６１４Ｇ、Ｈ６５５Ｙ、Ｐ６８１Ｈ、Ａ７０１Ｖ、Ｔ７１６Ｌからなる群から選択される配列番号１３０に対して、１、２、３、４、５、６、７、又は８つの位置全てにおいて、変異を含み、以下の天然に存在する変異又は変異の組合わせ、

場合により、残基６９～７０、Ａ５７０Ｄ、Ｄ６１４Ｇ、Ｐ６８１Ｈ、及び／又はＴ７１６Ｌの１つ又は両方の１、２、３、４、又は５個の欠失を更に含むＮ５０１Ｙ（ＵＫバリアント）；

Ｌ１８Ｆ、Ｄ８０Ａ、Ｄ２１５Ｇ、Ｄ６１４Ｇ、及び／又はＡ７０１Ｖの１、２、３、４、又は５個を任意に更に含むＫ４１７Ｎ／Ｅ４８４Ｋ／Ｎ５０１Ｙ（南アフリカバリアント）；

Ｌ１８Ｆ、Ｔ２０Ｎ、Ｐ２６Ｓ、Ｄ１３８Ｙ、Ｒ１９０Ｓ、Ｄ６１４Ｇ、及び／又はＨ６５５Ｙ（ブラジル変異体）のうちの１、２、３、４、又は５つを任意に更に含む、Ｋ４１７Ｎ又はＴ／Ｅ４８４Ｋ／Ｎ５０１Ｙ；又は

Ｌ４５２Ｒ（ＬＡバリアント）のうちの１つを含む変異を含むが、これらに限定されない。

【００６４】

当業者によって理解されるように、Ｘ１は、配列番号１２５のアミノ酸配列（又は任意の他の開示された抗原）と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列がと同一であり、それは、アミノ又はカルボキシ末端に追加のアミノ酸を含み得る。したがって、例えば、Ｘ１が、配列番号１２５のアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列がと同一である場合、Ｘ１は、配列番号１２６のアミノ酸配列を含み得、配列番号１２６のアミノ酸配列は、配列番号１２５と比較して

、そのＮ末端に追加のアミノ酸を含む。
【００６５】
更なる実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１が、Ｋ９０Ｎ、Ｋ９０Ｔ、Ｅ１５７Ｋ、及びＮ１７４Ｙからなる群から選択される、配列番号１２５に対する、１、２、３、又は４つの変異全てを含む。
【００６６】
複数の第２の集合体は、合計で単一のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原を含んでもよく、又は２つ以上の異なるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原を含んでもよい。一実施形態では、合計で複数の第２の集合体は、２、３、４、５、６、７、８、又はそれを超える異なるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原を含む。１つの例示的なそのような実施形態では、複数の第２の集合体は、配列番号１～８４のいずれか１つのアミノ酸配列を含む、合計で２、３、４、５、６、７、８、又はそれを超えるポリペプチドを含む。
【００６７】
一実施形態では、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、配列番号１２５のアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、第２のタンパク質の１００％におけるＸ１は、配列番号１２５のアミノ酸配列を含み、全ての第２のタンパク質は同一である。
【００６８】
更なる実施形態では、全ての第２の集合体は、配列番号１～８４のいずれか１つのアミノ酸配列を含む少なくとも１つの第２のタンパク質を含む。別の実施形態では、全ての第２のタンパク質は、配列番号１～８４のいずれか１つのアミノ酸配列を含む。
【００６９】
ナノ粒子は、複数の同一の第１のタンパク質を含む。一実施形態では、第１のタンパク質は、配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一のアミノ酸配列を含み、括弧内の残基は任意であり、存在してもよく、又は任意の残基一部（すなわち、１、２、３、４、５、６、又はそれを超える）又は全部が存在しなくてもよい。特定の実施形態では、第１のタンパク質は、配列番号１５５のアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一なアミノ酸配列を含む。

【表３】

名称	アミノ酸配列	同定された インターフェース残基	インターフェースに 近接していない表面残基
Ｉ５３－５０Ｂ 配列番号１５２	（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＹＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＥＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＡＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＳＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＲＹＲＤＳＤＡＨＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ	Ｉ５３－５０Ｂ： ２４，２８，３６，１２４，１２５，１２７，１２８，１２９，　１３１，１３２，１３３，１３５，１３９	Ｉ５３－５０Ｂ： ６，７，８，９，１０，１１，１３，１８，２０，２１，３４，３８，３９，４０，４３，４４，４８，５１，６３，６７，７０，８７，１０１，１０５，１１８，１４３，１４７，１５２，１５３，１５４
Ｉ５３－５０Ｂ．１ 配列番号１５３	（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＨＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＥＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＤＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＲＹＲＤＳＤＡＨＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ	Ｉ５３－５０Ｂ： ２４，２８，３６，１２４，１２５，１２７，１２８，１２９，１３１，１３２，１３３，１３５，１３９	Ｉ５３－５０Ｂ： ６，７，８，９，１０，１１，１３，１８，２０，２１，３４，３８，３９，４０，４３，４４，４８，５１，６３，６７，７０，８７，１０１，１０５，１１８，１４３，１４７，１５２，１５３，１５４
Ｉ５３－５０Ｂ．１ ＮｅｇＴ２ 配列番号１５４	（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＨＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＥＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＤＧＧＩＹＤＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＤＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＥＹＥＤＳＤＡＤＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ	Ｉ５３－５０Ｂ： ２４，２８，３６，１２４，１２５，１２７，１２８，１２９，１３１，１３２，１３３，１３５，１３９	Ｉ５３－５０Ｂ： ６，７，８，９，１０，１１，１３，１８，２０，２１，３４，３８，３９，４０，４３，４４，４８，５１，６３，６７，７０，８７，１０１，１０５，１１８，１４３，１４７，１５２，１５３，１５４
Ｉ５３－５０Ｂ．４ ＰｏｓＴ１ 配列番号１５５	（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＨＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＥＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＮＧＭＭＮＶＱＬＮＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＮＹＤＫＳＫＡＨＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ	Ｉ５３－５０Ｂ： ２４，２８，３６，１２４，１２５，１２７，１２８，１２９，１３１，１３２，１３３，１３５，１３９	Ｉ５３－５０Ｂ： ６，７，８，９，１０，１１，１３，１８，２０，２１，３４，３８，３９，４０，４３，４４，４８，５１，６３，６７，７０，８７，１０１，１０５，１１８，１４３，１４７，１５２，１５３，１５４

【００７０】

Ｉ５３－５０－ｖ４五量体構成要素

（ＭＧＳＳＨＨＨＨＨＨＳＳＧＬＶＰＲＧＳＥＱＫＬＩＳＥＥＤＬＧＳ）ＮＱＨＳＱＫＤＱＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＦＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＫＩＧＧＥＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＫＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＤＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＮＹＤＫＳＮＡＫＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ（ＧＳＬＥＧＳ）（配列番号１５６）

【００７１】

Ｉ５３－５０－ｖ１五量体構成要素Ｂ

（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＨＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＥＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＤＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＮＹＤＫＳＫＡＨＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ（ＧＳ）（配列番号１５７）

【００７２】

Ｉ５３－５０－ｖ２五量体構成要素Ｂ
（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＨＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＦＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＤＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＮＹＤＫＳＮＡＫＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ（ＧＳ）（配列番号１５８）

【００７３】

Ｉ５３－５０－ｖ３五量体構成要素Ｂ
（Ｍ）ＮＱＨＳＨＫＤＨＥＴＶＲＩＡＶＶＲＡＲＷＨＡＦＩＶＤＡＣＶＳＡＦＥＡＡＭＲＤＩＧＧＤＲＦＡＶＤＶＦＤＶＰＧＡＹＥＩＰＬＨＡＲＴＬＡＥＴＧＲＹＧＡＶＬＧＴＡＦＶＶＮＧＧＩＹＲＨＥＦＶＡＳＡＶＩＤＧＭＭＮＶＱＬＤＴＧＶＰＶＬＳＡＶＬＴＰＨＮＹＤＫＳＮＡＫＴＬＬＦＬＡＬＦＡＶＫＧＭＥＡＡＲＡＣＶＥＩＬＡＡＲＥＫＩＡＡ（ＧＳ）（配列番号１５９）

【００７４】

例示的な実施形態では、第１のタンパク質は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含む。様々な更なるそのような実施形態では、第２の集合体の少なくとも１つ又は複数（２０％、３３％、４０％、５０％、７５％等）は、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも１つの第２のタンパク質を含むか、又は全ての第２の集合体は、配列番号８５～８８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む少なくとも１つの第２のタンパク質を含む。

【００７５】

特定の一実施形態において、
（ａ）　第１のタンパク質は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ）　全ての第２のタンパク質は、配列番号８５のアミノ酸配列を含み、第２のタンパク質の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、配列番号１２５のアミノ酸配列に対して、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％アミノ酸配列同一性を含む。

【００７６】

特定の他の実施形態において、
（ａ）　第１のタンパク質は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ）　全ての第２のタンパク質は、配列番号８５のアミノ酸配列を含み、第２のタンパク質の少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は１００％のＸ１は、配列番号１２５のアミノ酸配列に対して、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％アミノ酸配列同一性のアミノ酸配列を含む。

【００７７】

更なる特定の実施形態において、
（ａ）　第１のタンパク質は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ）　全ての第２のタンパク質は、配列番号１～８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００７８】

特定の一実施形態において、
（ａ）　第１のタンパク質は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含み、
（ｂ）　全ての第２のタンパク質は、配列番号１又は５のアミノ酸配列を含む。

【００７９】

本開示は更に、本開示の任意の実施形態又は実施形態の組合わせの複数のナノ粒子を含む組成物を提供する。一実施形態では、組成物は、上に開示した特定の実施形態の複数のナノ粒子を含む。

【００８０】

第４の態様では、本開示は、本開示のポリペプチド又は融合タンパク質をコードする核酸を提供する。核酸配列は、ＲＮＡ（ｍＲＮＡ等）又はＤＮＡを含み得る。そのような核酸配列は、ポリＡ配列、修飾コザック配列、及びエピトープタグをコードする配列、輸送シグナル、及び分泌シグナル、核局在化シグナル、及び細胞膜局在化シグナルを含むがこれらに限定されない、コードされたタンパク質の発現及び／又は精製を促進するために有用な追加の配列を含み得る。本明細書の教示に基づいて、どの核酸配列が本発明のタンパク質をコードするかは、当業者には明らかであろう。

【００８１】

第５の態様では、本開示は、好適な制御配列に機能的に連結された本開示の任意の実施形態又は実施形態の組合わせの単離された核酸を含む発現ベクターを提供する。「発現ベクター」は、核酸コード領域又は遺伝子を、遺伝子産物の発現をもたらすことができる任意の制御配列と機能可能に連結するベクターを含む。本開示の核酸配列に作動可能に連結された「制御配列」は、核酸分子の発現をもたらすことができる核酸配列である。制御配列はそれらがその発現を指示するように機能する限り、核酸配列と隣接する必要はない。したがって、例えば、介在性で翻訳されないが転写される配列がプロモーター配列と核酸配列との間に存在し、プロモーター配列は依然コード配列に「作動可能に連結された」とみなされ得る。他のそのような制御配列には、ポリアデニル化シグナル、終結シグナル、及びリボソーム結合部位が含まれるが、これらに限定されない。そのような発現ベクターは、プラスミド及びウイルスベースの発現ベクターを含むがこれらに限定されない、当技術分野で公知の任意のタイプのものであり得る。哺乳動物系において開示される核酸の発現を促進するために使用される制御配列は、構成的（限定されないが、ＣＭＶ、ＳＶ４０、ＲＳＶ、アクチン、ＥＦを含む様々なプロモーターのいずれかによって促進される）又は誘導性（限定されないが、テトラサイクリン、エクジソン、ステロイド応答性を含む多数の誘導性プロモーターのいずれかによって促進される）であり得る。

【００８２】

第６の態様では、本開示は、本開示の任意の実施形態又は実施形態の組合わせのポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、及び／又は発現ベクターを含む細胞を提供し、細胞は、哺乳動物細胞等、原核細胞又は真核細胞のいずれかであり得る。一実施形態では、細胞は、本開示の核酸又は発現ベクターで一過性又は安定的にトランスフェクトされ得る。原核細胞及び真核細胞への発現ベクターのそのようなトランスフェクションは、当技術分野で知られている任意の技術によって達成することができる。本発明によるポリペプチドを産生する方法は、本発明の追加的な部分である。この方法は、（ａ）本発明のこの態様に従って、ポリペプチドの発現を促進する条件下で、宿主を培養するステップと、（ｂ）任意に、発現されたポリペプチドを回収するステップと、を含む。

【００８３】

第７の態様において、本開示は

（ａ）　本明細書の実施形態又は実施形態の組合わせのポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、発現ベクター、及び／又は細胞と、

（ｂ）薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物／ワクチンを提供する。

【００８４】

以下の例に示すように、ナノ粒子免疫原は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する強力で防御的な抗体応答を誘発する。本開示のナノ粒子ワクチンは、５分の１よりも低い用量にもかかわらず、融合前安定化Ｓ外部ドメイン三量体よりもおよそ１０倍高い中和抗体力価を誘導する。ナノ粒子免疫原によって誘発された抗体は、複数の異なるエピトープを標的とすることから、変異を容易に回避することに感受性ではなく、回復期のヒト血清よりも有意に低い結合：中和比を示すため、ワクチン関連の増強された呼吸器疾患のリスクが最小限に抑えられる可能性があることが示唆される。

【００８５】

医薬組成物／ワクチンは、（ａ）凍結乾燥保護剤、（ｂ）界面活性剤、（ｃ）増量剤、（ｄ）張度調整剤、（ｅ）安定剤、（ｆ）防腐剤、及び／又は（ｇ）緩衝剤を更に含み得

る。一部の実施形態において、医薬組成物中の緩衝剤は、トリス緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、ホスフェート緩衝剤、シトレート緩衝剤、又はアセテート緩衝剤である。組成物は、凍結乾燥保護剤、例えば、スクロース、ソルビトール、又はトレハロースも含み得る。ある特定の実施形態において、組成物は、保存剤、例えば、塩化ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、クロロヘキシジン、フェノール、ｍ－クレゾール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ｏ－クレゾール、ｐ－クレゾール、クロロクレゾール、硝酸フェニル水銀、チメロサール、安息香酸、及びこれらの様々な混合物を含む。他の実施形態において、組成物は、グリシンのような増量剤を含む。更に他の実施形態において、組成物は、界面活性剤、例えば、ポリソルベート－２０、ポリソルベート－４０、ポリソルベート－６０、ポリソルベート－６５、ポリソルベート－８０、ポリソルベート－８５、ポロキサマー－１８８、モノラウリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、トリラウリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ソルビタントリオレアスト（ｓｏｒｂｉｔａｎ　ｔｒｉｏｌｅａｓｔｅ）、又はこれらの組合わせを含む。組成物はまた、張度調整剤、例えば、製剤をヒトの血液と実質的に等張又は等浸透圧にする化合物を含み得る。例示的な張度調整剤には、スクロース、ソルビトール、グリシン、メチオニン、マンニトール、デキストロース、イノシトール、塩化ナトリウム、アルギニン、及び塩酸アルギニンが含まれる。他の実施形態では、組成物は、安定剤、例えば、凍結乾燥又は液体形態のナノ構造の化学的及び／又は物理的不安定性を実質的に防止又は低減する分子を更に含む。例示的な安定剤には、スクロース、ソルビトール、グリシン、イノシトール、塩化ナトリウム、メチオニン、アルギニン、及び塩酸アルギニンが挙げられる。

【００８６】

ナノ粒子は、組成物中の唯一の活性剤であってもよく、又は組成物は、免疫系を一般的に刺激し、免疫応答全体を改善するためのアジュバントを含むがこれに限定されない、意図された用途に適した１つ又は複数の他の薬剤を更に含んでもよい。任意の適切なアジュバントを使用することができる。「アジュバント」という用語は、抗原に対する免疫応答を増強する化合物又は混合物を指す。例示的なアジュバントには、Ａｄｊｕ－Ｐｈｏｓ（商標）、Ａｄｊｕｍｅｒ（商標）、アルブミン－ヘパリン微粒子、Ａｌｇａｌ　Ｇｌｕｃａｎ、Ａｌｇａｍｍｕｌｉｎ、ミョウバン、抗原製剤、ＡＳ－２アジュバント、自己樹状細胞、自己ＰＢＭＣ、Ａｖｒｉｄｉｎｅ（商標）、Ｂ７－２、ＢＡＫ、ＢＡＹ　Ｒ１００５、ブピバカイン、ブピバカイン－ＨＣｌ、ＢＷＺＬ、カルシトリオール、リン酸カルシウムゲル、ＣＣＲ５ペプチド、ＣＦＡ、コレラホロトキシン（ＣＴ）及びコレラ毒素Ｂサブユニット（ＣＴＢ）、コレラ毒素Ａ１サブユニット－タンパク質Ａ　Ｄ－フラグメント融合タンパク質、ＣｐＧ、ＣＲＬ１００５、サイトカイン含有リポソーム、Ｄ－ムラパルミチン、ＤＤＡ、ＤＨＥＡ、ジフテリアトキソイド、ＤＬ－ＰＧＬ、ＤＭＰＣ、ＤＭＰＧ、ＤＯＣ／ミョウバン複合体、鶏痘、フロイント完全アジュバント、ガンマイヌリン、ゲルブアジュバント、ＧＭ－ＣＳＦ、ＧＭＤＰ、ｈＧＭ－ＣＳＦ、ｈＩＬ－１２（Ｎ２２２Ｌ）、ｈＴＮＦ－α、ＩＦＡ、ｐｃＤＮＡ３のＩＦＮ－γ、ＩＬ－１２ＤＮＡ、ＩＬ－１２プラスミド、ＩＬ－１２／ＧＭＣＳＦプラスミド（Ｓｙｋｅｓ）、ｐｃＤＮＡ３のＩＬ－２、ＩＬ－２／Ｉｇプラスミド、ＩＬ－２／Ｉｇタンパク質，ＩＬ－４、ｐｃＤＮＡ３のＩＬ－４、Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ（商標）、ＩｍｍＴｈｅｒ（商標）、共刺激分子に対する抗体を含む免疫リポソーム、インターフェロン－γ、インターロイキン－１β、インターロイキン－１２、インターロイキン－２、インターロイキン－７、ＩＳＣＯＭ（ｓ）（商標）、Ｉｓｃｏｐｒｅｐ７．０．３（商標）、Ｋｅｙｈｏｌｅ　Ｌｉｍｐｅｔ　Ｈｅｍｏｃｙａｎｉｎ、脂質ベースのアジュバント、リポソーム、Ｌｏｘｏｒｉｂｉｎｅ、ＬＴ（Ｒ１９２Ｇ）、ＬＴ－ＯＡ又はＬＴ　Ｏｒａｌアジュバント、ＬＴ－Ｒ１９２Ｇ、ＬＴＫ６３、ＬＴＫ７２、ＭＦ５９、ＭＯＮＴＡＮＩＤＥ　ＩＳＡ５１、ＭＯＮＴＡＮＩＤＥ　ＩＳＡ７２０、ＭＰＬ．ＴＭ、ＭＰＬ－ＳＥ、ＭＴＰ－ＰＥ、ＭＴＰ－ＰＥリポソーム、ムラメチド、ムラパルミチン、ＮＡＧＯ、ｎＣＴ天然コレラ毒素、非－イオン性界面活性剤小胞、コレラ毒素ｍＣＴ－Ｅ１１２Ｋの非毒性変異体Ｅ１１２Ｋ、ｐ－ヒドロキシ安息

香酸メチルエステル、ｐＣＩＬ－１０、ｐＣＩＬ１２、ｐＣＭＶｍＣＡＴ１、ｐＣＭＶＮ、ペプトマー－ＮＰ、プレウラン、ＰＬＧ、ＰＬＧＡ、ＰＧＡ、及びＰＬＡ、プルロニックＬ１２１、ＰＭＭＡ、ＰＯＤＤＳ（商標）、ポリｒＡ：ポリｒＵ、ポリソルベート８０、タンパク質コクリエート、ＱＳ－２１、ＱｕａｄｒｉＡサポニン、Ｑｕｉｌ－Ａ、リヒドラジェルＨＰＡ、リヒドラジェルＬＶ、ＲＩＢＩ、リビライクアジュバントシステム（ＭＰＬ、ＴＭＤ、ＣＷＳ）、Ｓ－２８４６３、ＳＡＦ－１、Ｓｃｌａｖｏペプチド、センダイプロテオリポソーム、センダイ含有脂質マトリックス、スパン８５、スペコール、スクワラン１、スクワレン２、ステアリルチロシン、破傷風トキソイド（ＴＴ）、Ｔｈｅｒａｍｉｄｅ（商標）、スレオニルムラミルジペプチド（ＴＭＤＰ）、Ｔｙ粒子、及びＷａｌｔｅｒ　Ｒｅｅｄリポソームが含まれるが、これらに限定されない。アジュバントの選択は、治療される対象に依存する。好ましくは、薬学的に許容されるアジュバントが使用される。

【００８７】

第８の態様では、本開示は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療又は発症を制限する方法を提供し、本明細書の任意の実施形態の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、医薬組成物、又はワクチン（「免疫原性組成物」と呼ばれる）を、感染症の治療又は発症を制限するのに有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む。対象は、ヒト対象を含むが、これに限定されない任意の好適な哺乳動物対象であり得る。

【００８８】

方法がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染を制限することを含む場合、免疫原性組成物は、感染していることは知られていないが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２への曝露のリスクがある可能性がある対象に予防的に投与される。本明細書で使用される場合、「発症を制限すること」には、以下の１つ又は複数を達成することが含まれるが、これらに限定されない。（ａ）対象においてＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２への免疫応答（抗体及び／又は細胞ベース）を生成する、（ｂ）対象におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する中和抗体を生成する、（ｂ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２への曝露後の対象におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２力価の蓄積を制限する、及び／又は（ｃ）感染後のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２症状の発症を制限又は防止する。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の例示的な症状には、発熱、疲労、咳、息切れ、胸の圧迫感及び／又は痛み、嗅覚の喪失又は減少、味覚の喪失又は減少、肺炎、並びに限定されないが気管支炎、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、及び上気道及び下気道感染症を含む呼吸器の問題が含まれるが、これらに限定されない。

【００８９】

一実施形態では、本方法は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染していることが知られていない対象において免疫応答を生成し、免疫応答は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の感染及び症状の発症を制限するのに役立つ。一実施形態では、免疫応答は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する中和抗体の生成を含む。例示的なそのような実施形態では、免疫応答は、少なくとも1×10^5の平均幾何力価を有するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質抗体特異的応答の生成を含む。更なる実施形態では、免疫応答は、複数の抗原性エピトープに対する抗体の生成を含む。

【００９０】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症を治療及び／又は制限するために有効である免疫原組成物の量を指す。本明細書の任意の実施形態の、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、医薬組成物、又はワクチンは、典型的には、上に開示したもの等の医薬組成物として製剤化され、経口、非経口、吸入スプレーによる、直腸、又は局所的に、従来の薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルを含む投与単位製剤を含む、任意の適切な経路を介して投与することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、胸骨内、腱内、脊髄内、頭蓋内、胸腔内、注入技法、又は腹腔内を含む。ポリペプチド組成物はまた、ミクロスフェア、リポソーム、免疫刺激複合体（ＩＳＣＯＭ）、又は他の微粒子送達システム、又は適切な組織（血液等）に導入される持続放出製剤を介して投与され得る。投与レジメ

ンは、最適な所望の応答（例えば、療法的又は予防的応答）を提供するように調整され得る。適切な用量範囲は、例えば、体重１ｋｇ当たり０．１μｇ～１００ｍｇのポリペプチド又はそのナノ粒子であり得る。組成物は、単回ボーラスで送達され得るか、又は担当医療従事者により決定されるように、２回以上（例えば、２、３、４、５回以上）投与され得る。

【００９１】

一実施形態では、投与は、免疫原性組成物の第１の用量及び第２の用量を投与することを含み、第２の用量は、第１の用量が投与された、約２週間～約１２週間、又は約４週間～約１２週間後に投与される。様々な更なる実施形態において、第２の用量は、第１用量の約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２週間後に投与される。別の実施形態では、３回の用量を投与することができ、第２の用量は、第１の用量の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２週間後に投与され、第３の用量は、第２の投与の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２週間後に投与される。

【００９２】

プライム－ブースト投与の様々な他の実施形態において、投与は、

（ａ）　ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンのプライム用量を対象に投与することであって、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンは、配列番号１２５～１３７のアミノ酸配列と、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする、プライム用量を対象に投与することと、

（ｂ）　本明細書に開示される任意の実施形態又は組合わせの、ポリペプチド、ナノ粒子、組成物、核酸、医薬組成物、又はワクチンのブースト用量を対象に投与することと、を含む。

【００９３】

別の実施形態では、投与は、

（ａ）　本明細書に開示される任意の実施形態又は組合わせのプライム用量を対象に投与することと、

（ｂ）　ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンのブースト用量を対象に投与することであって、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンは、配列番号１２５～１３７のアミノ酸配列と、少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列をコードする、ブースト用量を対象に投与することと、を含む。

【００９４】

これらの実施形態のいずれかにおいて、任意の適切なＤＮＡ、ｍＲＮＡ、又はアデノウイルスベクターワクチンを、本開示の免疫原性組成物と組み合わせて使用することができ、これには、開発されるワクチン、並びにＭｏｄｅｒｎａ、Ｐｆｉｚｅｒ／ＢｉｏＮＴｅｃｈ、Ｊｏｈｎｓｏｎ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ等から入手可能なワクチンが含まれるが、これらに限定されない。

【００９５】

方法の別の実施形態では、対象は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を含むがこれに限定されない重症急性呼吸器（ＳＡＲＳ）ウイルスに感染しており、投与は、対象においてＳＡＲＳウイルスに対する免疫応答を誘発し、ＳＡＲＳ対象のウイルス感染症を治療することを含む。方法がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療を含む場合、免疫原性組成物は、すでにＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染している対象、及び／又は対象がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した可能性が高いことを示唆する（上記のような）症状に罹患している対象に投与される。

【００９６】

本明細書で使用される場合、「治療する」又は「治療すること」には、以下のうちの１

つ又は複数を達成することが含まれるが、これらに限定されない。（ａ）対照におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２力価を低下させること、（ｂ）被験者のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２力価の上昇を制限すること、（ｃ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２症状の重症度を軽減すること、（ｄ）感染後のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２症状の発症を制限又は防止すること、（ｅ）ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２症状の悪化を抑制すること、（ｆ）以前にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の症状があった被験者のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２症状の再発を制限又は予防すること、及び／又は（ｅ）生存。

【００９７】

本開示は、本開示のナノ粒子及び組成物を調製するために使用され得るキットを更に提供する。一実施形態において、キットは、

（ａ）　本明細書に開示される任意の実施形態又は実施形態の組合わせのポリペプチドと、

（ｂ）　配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のタンパク質であって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよい、第１のタンパク質と、を含む。

【００９８】

一実施形態では、ポリペプチドは配列番号１又は５のアミノ酸配列を含み、第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む。

【００９９】

別の実施形態において、キットは、

（ａ）　第１の態様等の、本明細書に開示される任意の実施形態又は実施形態の組合わせのポリペプチドをコードする核酸と、

（ｂ）　配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のタンパク質をコードする核酸であって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよい、第１のタンパク質をコードする核酸と、を含む。

【０１００】

一実施形態では、ポリペプチドは配列番号１又は５のアミノ酸配列を含み、第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む。

【０１０１】

更なる実施形態では、キットは、

（ａ）　適切な制御配列に作動可能に連結された、第１の態様等の、本明細書に開示される任意の実施形態又は実施形態の組合わせのポリペプチドをコードする核酸と含む発現ベクターと、

（ｂ）　配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一であるアミノ酸配列を含む第１のタンパク質をコードする核酸を含む発現ベクターであって、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよく、核酸は、適切な制御配列の作動可能に連結されている、発現ベクターと、を含む。

【０１０２】

一実施形態では、ポリペプチドは配列番号１又は５のアミノ酸配列を含み、第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む。

【０１０３】

別の実施形態において、キットは、

（ａ）　発現ベクターを含む細胞であって、発現ベクターは、適切な制御配列に作動可能に連結された、第１の態様等の、本明細書に開示される任意の実施形態又は実施形態の

組合わせのポリペプチドをコードする核酸を含む、細胞と、
（ｂ） 発現ベクターを含む細胞であって、発現ベクターは、配列番号１５２～１５９からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％同一であるアミノ酸配列を含む第１のタンパク質をコードする核酸を含み、括弧内の残基は任意であり、存在してもしなくてもよく、核酸は、適切な制御配列の作動可能に連結されている、発現ベクターを含む細胞と、を含むキット。
【０１０４】
一実施形態では、ポリペプチドは配列番号１又は５のアミノ酸配列を含み、第１のタンパク質は配列番号１５５のアミノ酸配列を含む。
【０１０５】
実施例
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２用に設計されたタンパク質ナノ粒子ワクチンによる強力な中和抗体応答の誘発
概要
進行中のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２世界的流行を止めるには、安全で効果的で拡張可能なワクチンが緊急に必要である。ここでは、マウスのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する強力で防御的な抗体応答を誘発する自己集合タンパク質ナノ粒子免疫原の構造に基づく設計について説明する。ナノ粒子ワクチンは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイク（Ｓ）糖タンパク質受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）の６０コピーを免疫原性の高い配列で表示し、５分の１低い用量で、融合前に安定化されたＳエクトドメイン三量体よりも約１０倍高い中和抗体力価を誘導する。ナノ粒子免疫原によって誘発された抗体は、ＲＢＤ上の複数の異なるエピトープを標的とすることから、変異を容易に回避することに感受性ではなく、回復期のヒト血清よりも有意に低い結合：中和比を示すため、ワクチン関連の増強された呼吸器疾患のリスクが最小限に抑えられる可能性があることが示唆される。特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２融合前安定化Ｓ三量体と比較して、タンパク質構成要素及び組み立てられたナノ粒子の高い収量及び安定性は、ナノ粒子ワクチンの製造が高度に拡張可能であることを示している。
【０１０６】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤナノ粒子免疫原の設計、インビトロ集合体、及び特性決定
強力な中和Ａｂ応答を誘導するワクチン候補を設計するために、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｓ糖タンパク質のＲＢＤに注目した（図１Ａ－Ｂ）。この小さなモノマー抗原の限られた免疫原性を克服するために、２成分タンパク質ナノ粒子Ｉ５３－５０の外面にＲＢＤを多価表示した。Ｉ５３－５０は、３量体（Ｉ５３－５０Ａ）及び５量体（Ｉ５３－５０Ｂ）構成要素（全てのアミノ酸配列は表３に記載）から構築された正二十面体対称性を持つ、コンピューターで設計された２８ｎｍ、１２０サブユニット複合体である。ナノ粒子は、独立して発現及び精製されたＩ５３－５０Ａ及びＩ５３－５０Ｂを単に混合することにより、インビトロで組み立てることができる。ＲＢＤ（残基３２８－５３１）は、８、１２、又は１６個のグリシン及びセリン残基を含むリンカーを使用して、Ｉ５３－５０Ａに遺伝的に融合されて（以下、ＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、又はＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａと呼ぶ）、ナノ粒子表面から伸びる抗原の柔軟な提示を可能にする（図１Ｃ）。全てのＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構築物は、ウイルス抗原の適切なフォールディング及びグリコシル化を確実にするために、哺乳動物（Ｅｘｐｉ２９３Ｆ）細胞を使用して組換え発現した。精製ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａタンパク質の初期収率（Ｅｘｐｉ２９３Ｆ細胞１リットル当たり約３０ｍｇの精製タンパク質）は、融合前に安定化されたＳ－２Ｐ三量体よりも約２０倍高く（Ｋｉｒｃｈｄｏｅｒｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０１８；Ｐａｌｌｅｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１７；Ｗａｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，２０２０；Ｗｒａｐｐ ｅｔ ａｌ．，２０２０）（～１．５ｍｇ／Ｌ）、プロモーターの最適化後、約６０ｍｇ／Ｌに増加した。ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａタンパク質を、大腸菌から精製した五量体Ｉ５３－５０Ｂと１：１のモル比（サブユニット：サブユニット）で混合して、

ナノ粒子の集合体を開始した（図１Ｄ）。

【表４】

表３．本研究で使用されたタンパク質のアミノ酸配列（図１～６を参照）

＞ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹ ＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶ ＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰ ＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨ ＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥＥＡＩＥ ＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫＡＶＥＳ ＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥＶＶＧＰ ＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲＥＫＡＫ ＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ（配列番号１４）
＞ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹ ＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶ ＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰ ＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨ ＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡＮＳＶＥ ＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥＱＡＲＫ ＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬＦＰＧＥ ＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰＤＥＶＲ ＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ（配列番号２２）
＞ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹ ＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶ ＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰ ＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨ ＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡ ＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥ ＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬ ＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰ ＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ （ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ； ２）
＞モノマー ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹ ＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶ ＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰ ＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨ ＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＨＨＨＨＨＨＨＨＨ（配列番号１６０）
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ－２Ｐ三量体
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＱＣＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹ ＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡ ＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮ ＫＳＷＭＥＳＥＦＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩＤＧＹＦＫＩＹＳ ＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧ ＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬＫＹＮＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮ ＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳ ＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦ ＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧ ＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦ ＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶ ＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡ ＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮ ＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲ ＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬ ＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬ ＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫ ＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡ ＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫ ＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨ

【表４－２】

WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFK NHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKGS GRENLYFQGGGGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGHHHHHHHHH（配列番号１６１）
＞ｈＡＣＥ２（Ｒ５１８Ｇ）－Ｆｃ
MARAWIFFLLCLAGRALASTIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWNYNTNITE ENVQNMNNAGDKWSAFLKEQSTLAQMYPLQEIQNLTVKLQLQALQQNGSSVLSEDK SKRLNTILNTMSTIYSTGKVCNPDNPQECLLLEPGLNEIMANSLDYNERLWAWESW RSEVGKQLRPLYEEYVVLKNEMARANHYEDYGDYWRGDYEVNGVDGYDYSRGQLIE DVEHTFEEIKPLYEHLHAYVRAKLMNAYPSYISPIGCLPAHLLGDMWGRFWTNLYS LTVPFGQKPNIDVTDAMVDQAWDAQRIFKEAEKFFVSVGLPNMTQGFWENSMLTDP GNVQKAVCHPTAWDLGKGDFRILMCTKVTMDDFLTAHHEMGHIQYDMAYAAQPFLL RNGANEGFHEAVGEIMSLSAATPKHLKSIGLLSPDFQEDNETEINFLLKQALTIVG TLPFTYMLEKWRWMVFKGEIPKDQWMKKWWEMKREIVGVVEPVPHDETYCDPASLF HVSNDYSFIRYYTGTLYQFQFQEALCQAAKHEGPLHKCDISNSTEAGQKLFNMLRL GKSEPWTLALENVVGAKNMNVRPLLNYFEPLFTWLKDQNKNSFVGWSTDWSPYADP LVPRGSGGGGDPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１６２）
＞ｍＡＣＥ２－Ｆｃ
MPMGSLQPLATLYLLGMLVASVLAQSTIEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWN YNTNITEENVQNMNNAGEKWSAFLKEQSTLAQMYPLQEIQNLTVKLQLQALQQNGS SVLSEDKSKRLNTILNTMSTIYSTGKVCNPNNPQECLLLDPGLNEIMEKSLDYNER LWAWEGWRSEVGKQLRPLYEEYVVLKNEMARANHYKDYGDYWRGNYEVNGVDGYDY NRDQLIEDVERTFEEIKPLYEHLHAYVRAKLMNAYPSYISPTGCLPAHLLGDMWGR FWTNLYSLTVPFGQKPNIDVTDAMVNQAWNAQRIFKEAEKFFVSVGLPNMTQGFWE NSMLTDPGNVQKVVCHPTAWDLGKGDFRIIMCTKVTMDDFLTAHHEMGHIQYDMAY AAQPFLLRNGANEGFHEAVGEIMSLSAATPKHLKSIGLLSPDFQEDNETEINFLLK QALTIVGTLPFTYMLEKWRWMVFKGEIPKDQWMKKWWEMKREIVGVVEPVPHDETY CDPASLFHVSNDYSFIRYYTRTLYQFQFQEALCQAAKHEGPLHKCDISNSTEAGQK LLNMLKLGKSEPWTLALENVVGAKNMNVRPLLNYFEPLFTWLKDQNKNSFVGWSTD WSPYADQSIKVRISLKSALGDKAYEWNDNEMYLFRSSVAYAMRTYFLEIKHQTILF GEEDVRVADLKPRISFNFYVTAPKNVSDIIPRTEVEEAIRISRSRINDAFRLNDNS LEFLGIQTTLAPPYQSPVTDPLVPRGSGGGGDPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号１６３）
＞ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ
MGILPSPGMPALLSLVSLLSVLLMGCVAETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP FERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLH APATVCGPKKSTGGSGGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIE KAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARKAVES GAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGEVVGP QFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAK AFVEKIRGATEGGSHHHHHHHH
＞ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ
MGILPSPGMPALLSLVSLLSVLLMGCVAETGTRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP FERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLH APATVCGPKKSTGSGSGGSGSEKAAKAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVE EAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQARK AVESGAEFIVSPHLDEEISQFAKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHTILKLFPGE VVGPQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVAEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVR EKAKAFVEKIRGATEGGSHHHHHHHH

【表４－３】

＞ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹ ＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶ ＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰ ＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨ ＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＧＧＳＧＧＳＧＳＧＧＳＧＧＳＧＳＥＫＡＡＫＡＥＥＡＡＲＫＭＥＥＬＦＫＫＨＫＩＶＡＶＬＲＡ ＮＳＶＥＥＡＩＥＫＡＶＡＶＦＡＧＧＶＨＬＩＥＩＴＦＴＶＰＤＡＤＴＶＩＫＡＬＳＶＬＫＥＫＧＡＩＩＧＡＧＴＶＴＳＶＥ ＱＡＲＫＡＶＥＳＧＡＥＦＩＶＳＰＨＬＤＥＥＩＳＱＦＡＫＥＫＧＶＦＹＭＰＧＶＭＴＰＴＥＬＶＫＡＭＫＬＧＨＴＩＬＫＬ ＦＰＧＥＶＶＧＰＱＦＶＫＡＭＫＧＰＦＰＮＶＫＦＶＰＴＧＧＶＮＬＤＮＶＡＥＷＦＫＡＧＶＬＡＶＧＶＧＳＡＬＶＫＧＴＰ ＤＥＶＲＥＫＡＫＡＦＶＥＫＩＲＧＡＴＥＧＧＳＨＨＨＨＨＨＨＨＨ
＞モノマー　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹ ＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶ ＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰ ＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨ ＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＨＨＨＨＨＨＨＨＨ
＞ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ－２Ｐ三量体
ＭＧＩＬＰＳＰＧＭＰＡＬＬＳＬＶＳＬＬＳＶＬＬＭＧＣＶＡＥＴＧＴＱＣＶＮＬＴＴＲＴＱＬＰＰＡＹＴＮＳＦＴＲＧＶＹ ＹＰＤＫＶＦＲＳＳＶＬＨＳＴＱＤＬＦＬＰＦＦＳＮＶＴＷＦＨＡＩＨＶＳＧＴＮＧＴＫＲＦＤＮＰＶＬＰＦＮＤＧＶＹＦＡ ＳＴＥＫＳＮＩＩＲＧＷＩＦＧＴＴＬＤＳＫＴＱＳＬＬＩＶＮＮＡＴＮＶＶＩＫＶＣＥＦＱＦＣＮＤＰＦＬＧＶＹＹＨＫＮＮ ＫＳＷＭＥＳＥＦＲＶＹＳＳＡＮＮＣＴＦＥＹＶＳＱＰＦＬＭＤＬＥＧＫＱＧＮＦＫＮＬＲＥＦＶＦＫＮＩＤＧＹＦＫＩＹＳ ＫＨＴＰＩＮＬＶＲＤＬＰＱＧＦＳＡＬＥＰＬＶＤＬＰＩＧＩＮＩＴＲＦＱＴＬＬＡＬＨＲＳＹＬＴＰＧＤＳＳＳＧＷＴＡＧ ＡＡＡＹＹＶＧＹＬＱＰＲＴＦＬＬＫＹＮＥＮＧＴＩＴＤＡＶＤＣＡＬＤＰＬＳＥＴＫＣＴＬＫＳＦＴＶＥＫＧＩＹＱＴＳＮ ＦＲＶＱＰＴＥＳＩＶＲＦＰＮＩＴＮＬＣＰＦＧＥＶＦＮＡＴＲＦＡＳＶＹＡＷＮＲＫＲＩＳＮＣＶＡＤＹＳＶＬＹＮＳＡＳ ＦＳＴＦＫＣＹＧＶＳＰＴＫＬＮＤＬＣＦＴＮＶＹＡＤＳＦＶＩＲＧＤＥＶＲＱＩＡＰＧＱＴＧＫＩＡＤＹＮＹＫＬＰＤＤＦ ＴＧＣＶＩＡＷＮＳＮＮＬＤＳＫＶＧＧＮＹＮＹＬＹＲＬＦＲＫＳＮＬＫＰＦＥＲＤＩＳＴＥＩＹＱＡＧＳＴＰＣＮＧＶＥＧ ＦＮＣＹＦＰＬＱＳＹＧＦＱＰＴＮＧＶＧＹＱＰＹＲＶＶＶＬＳＦＥＬＬＨＡＰＡＴＶＣＧＰＫＫＳＴＮＬＶＫＮＫＣＶＮＦ ＮＦＮＧＬＴＧＴＧＶＬＴＥＳＮＫＫＦＬＰＦＱＱＦＧＲＤＩＡＤＴＴＤＡＶＲＤＰＱＴＬＥＩＬＤＩＴＰＣＳＦＧＧＶＳＶ ＩＴＰＧＴＮＴＳＮＱＶＡＶＬＹＱＤＶＮＣＴＥＶＰＶＡＩＨＡＤＱＬＴＰＴＷＲＶＹＳＴＧＳＮＶＦＱＴＲＡＧＣＬＩＧＡ ＥＨＶＮＮＳＹＥＣＤＩＰＩＧＡＧＩＣＡＳＹＱＴＱＴＮＳＰＳＧＡＧＳＶＡＳＱＳＩＩＡＹＴＭＳＬＧＡＥＮＳＶＡＹＳＮ ＮＳＩＡＩＰＴＮＦＴＩＳＶＴＴＥＩＬＰＶＳＭＴＫＴＳＶＤＣＴＭＹＩＣＧＤＳＴＥＣＳＮＬＬＬＱＹＧＳＦＣＴＱＬＮＲ ＡＬＴＧＩＡＶＥＱＤＫＮＴＱＥＶＦＡＱＶＫＱＩＹＫＴＰＰＩＫＤＦＧＧＦＮＦＳＱＩＬＰＤＰＳＫＰＳＫＲＳＦＩＥＤＬ ＬＦＮＫＶＴＬＡＤＡＧＦＩＫＱＹＧＤＣＬＧＤＩＡＡＲＤＬＩＣＡＱＫＦＮＧＬＴＶＬＰＰＬＬＴＤＥＭＩＡＱＹＴＳＡＬ ＬＡＧＴＩＴＳＧＷＴＦＧＡＧＡＡＬＱＩＰＦＡＭＱＭＡＹＲＦＮＧＩＧＶＴＱＮＶＬＹＥＮＱＫＬＩＡＮＱＦＮＳＡＩＧＫ ＩＱＤＳＬＳＳＴＡＳＡＬＧＫＬＱＤＶＶＮＱＮＡＱＡＬＮＴＬＶＫＱＬＳＳＮＦＧＡＩＳＳＶＬＮＤＩＬＳＲＬＤＰＰＥＡ ＥＶＱＩＤＲＬＩＴＧＲＬＱＳＬＱＴＹＶＴＱＱＬＩＲＡＡＥＩＲＡＳＡＮＬＡＡＴＫＭＳＥＣＶＬＧＱＳＫＲＶＤＦＣＧＫ ＧＹＨＬＭＳＦＰＱＳＡＰＨＧＶＶＦＬＨＶＴＹＶＰＡＱＥＫＮＦＴＴＡＰＡＩＣＨＤＧＫＡＨＦＰＲＥＧＶＦＶＳＮＧＴＨ ＷＦＶＴＱＲＮＦＹＥＰＱＩＩＴＴＤＮＴＦＶＳＧＮＣＤＶＶＩＧＩＶＮＮＴＶＹＤＰＬＱＰＥＬＤＳＦＫＥＥＬＤＫＹＦＫ ＮＨＴＳＰＤＶＤＬＧＤＩＳＧＩＮＡＳＶＶＮＩＱＫＥＩＤＲＬＮＥＶＡＫＮＬＮＥＳＬＩＤＬＱＥＬＧＫＹＥＱＹＩＫＧＳ ＧＲＥＮＬＹＦＱＧＧＧＧＳＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳＴＦＬＧＨＨＨＨＨＨＨＨ
＞ｈＡＣＥ２（Ｒ５１８Ｇ）－Ｆｃ
ＭＡＲＡＷＩＦＦＬＬＣＬＡＧＲＡＬＡＳＴＩＥＥＱＡＫＴＦＬＤＫＦＮＨＥＡＥＤＬＦＹＱＳＳＬＡＳＷＮＹＮＴＮＩＴＥ ＥＮＶＱＮＭＮＮＡＧＤＫＷＳＡＦＬＫＥＱＳＴＬＡＱＭＹＰＬＱＥＩＱＮＬＴＶＫＬＱＬＱＡＬＱＱＮＧＳＳＶＬＳＥＤＫ ＳＫＲＬＮＴＩＬＮＴＭＳＴＩＹＳＴＧＫＶＣＮＰＤＮＰＱＥＣＬＬＬＥＰＧＬＮＥＩＭＡＮＳＬＤＹＮＥＲＬＷＡＷＥＳＷ ＲＳＥＶＧＫＱＬＲＰＬＹＥＥＹＶＶＬＫＮＥＭＡＲＡＮＨＹＥＤＹＧＤＹＷＲＧＤＹＥＶＮＧＶＤＧＹＤＹＳＲＧＱＬＩＥ ＤＶＥＨＴＦＥＥＩＫＰＬＹＥＨＬＨＡＹＶＲＡＫＬＭＮＡＹＰＳＹＩＳＰＩＧＣＬＰＡＨＬＬＧＤＭＷＧＲＦＷＴＮＬＹＳ ＬＴＶＰＦＧＱＫＰＮＩＤＶＴＤＡＭＶＤＱＡＷＤＡＱＲＩＦＫＥＡＥＫＦＦＶＳＶＧＬＰＮＭＴＱＧＦＷＥＮＳＭＬＴＤＰ ＧＮＶＱＫＡＶＣＨＰＴＡＷＤＬＧＫＧＤＦＲＩＬＭＣＴＫＶＴＭＤＤＦＬＴＡＨＨＥＭＧＨＩＱＹＤＭＡＹＡＡＱＰＦＬＬ ＲＮＧＡＮＥＧＦＨＥＡＶＧＥＩＭＳＬＳＡＡＴＰＫＨＬＫＳＩＧＬＬＳＰＤＦＱＥＤＮＥＴＥＩＮＦＬＬＫＱＡＬＴＩＶＧ ＴＬＰＦＴＹＭＬＥＫＷＲＷＭＶＦＫＧＥＩＰＫＤＱＷＭＫＫＷＷＥＭＫＲＥＩＶＧＶＶＥＰＶＰＨＤＥＴＹＣＤＰＡＳＬＦ ＨＶＳＮＤＹＳＦＩＲＹＹＴＧＴＬＹＱＦＱＦＱＥＡＬＣＱＡＡＫＨＥＧＰＬＨＫＣＤＩＳＮＳＴＥＡＧＱＫＬＦＮＭＬＲＬ ＧＫＳＥＰＷＴＬＡＬＥＮＶＶＧＡＫＮＭＮＶＲＰＬＬＮＹＦＥＰＬＦＴＷＬＫＤＱＮＫＮＳＦＶＧＷＳＴＤＷＳＰＹＡＤＰ ＬＶＰＲＧＳＧＧＧＧＤＰＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶ ＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶ ＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【表４－４】

＞ｍＡＣＥ２－Ｆｃ
ＭＰＭＧＳＬＱＰＬＡＴＬＹＬＬＧＭＬＶＡＳＶＬＡＱＳＴＩＥＥＱＡＫＴＦＬＤＫＦＮＨＥＡＥＤＬＦＹＱＳＳＬＡＳＷＮ ＹＮＴＮＩＴＥＥＮＶＱＮＭＮＮＡＧＥＫＷＳＡＦＬＫＥＱＳＴＬＡＱＭＹＰＬＱＥＩＱＮＬＴＶＫＬＱＬＱＡＬＱＱＮＧＳ ＳＶＬＳＥＤＫＳＫＲＬＮＴＩＬＮＴＭＳＴＩＹＳＴＧＫＶＣＮＰＮＮＰＱＥＣＬＬＬＤＰＧＬＮＥＩＭＥＫＳＬＤＹＮＥＲ ＬＷＡＷＥＧＷＲＳＥＶＧＫＱＬＲＰＬＹＥＥＹＶＶＬＫＮＥＭＡＲＡＮＨＹＫＤＹＧＤＹＷＲＧＮＹＥＶＮＧＶＤＧＹＤＹ ＮＲＤＱＬＩＥＤＶＥＲＴＦＥＥＩＫＰＬＹＥＨＬＨＡＹＶＲＡＫＬＭＮＡＹＰＳＹＩＳＰＴＧＣＬＰＡＨＬＬＧＤＭＷＧＲ ＦＷＴＮＬＹＳＬＴＶＰＦＧＱＫＰＮＩＤＶＴＤＡＭＶＮＱＡＷＮＡＱＲＩＦＫＥＡＥＫＦＦＶＳＶＧＬＰＮＭＴＱＧＦＷＥ ＮＳＭＬＴＤＰＧＮＶＱＫＶＶＣＨＰＴＡＷＤＬＧＫＧＤＦＲＩＩＭＣＴＫＶＴＭＤＤＦＬＴＡＨＨＥＭＧＨＩＱＹＤＭＡＹ ＡＡＱＰＦＬＬＲＮＧＡＮＥＧＦＨＥＡＶＧＥＩＭＳＬＳＡＡＴＰＫＨＬＫＳＩＧＬＬＳＰＤＦＱＥＤＮＥＴＥＩＮＦＬＬＫ ＱＡＬＴＩＶＧＴＬＰＦＴＹＭＬＥＫＷＲＷＭＶＦＫＧＥＩＰＫＤＱＷＭＫＫＷＷＥＭＫＲＥＩＶＧＶＶＥＰＶＰＨＤＥＴＹ ＣＤＰＡＳＬＦＨＶＳＮＤＹＳＦＩＲＹＹＴＲＴＬＹＱＦＱＦＱＥＡＬＣＱＡＡＫＨＥＧＰＬＨＫＣＤＩＳＮＳＴＥＡＧＱＫ ＬＬＮＭＬＫＬＧＫＳＥＰＷＴＬＡＬＥＮＶＶＧＡＫＮＭＮＶＲＰＬＬＮＹＦＥＰＬＦＴＷＬＫＤＱＮＫＮＳＦＶＧＷＳＴＤ ＷＳＰＹＡＤＱＳＩＫＶＲＩＳＬＫＳＡＬＧＤＫＡＹＥＷＮＤＮＥＭＹＬＦＲＳＳＶＡＹＡＭＲＴＹＦＬＥＩＫＨＱＴＩＬＦ ＧＥＥＤＶＲＶＡＤＬＫＰＲＩＳＦＮＦＹＶＴＡＰＫＮＶＳＤＩＩＰＲＴＥＶＥＥＡＩＲＩＳＲＳＲＩＮＤＡＦＲＬＮＤＮＳ ＬＥＦＬＧＩＱＴＴＬＡＰＰＹＱＳＰＶＴＤＰＬＶＰＲＧＳＧＧＧＧＤＰＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰ ＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥ ＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴ ＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬ ＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０１０７】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）により、ターゲットの２０面体集合体に対応する主なピーク、及び集合体になっていない残りのＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素を含むより小さいピークが明らかになった（図７Ａ及び７Ｂ）。動的光散乱（ＤＬＳ）及びネガティブ染色電子顕微鏡（ｎｓＥＭ）により、凍結／解凍の前後の様々なＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の均一性と単分散性が確認された（図１Ｅ、１Ｆ、及び図７Ｃ）。凍結／解凍前のＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０のＤＬＳによって測定された平均流体力学的直径及びパーセント多分散性は、非修飾Ｉ５３－５０ナノ粒子の３０（２２％）ｎｍと比較してそれぞれ３８．５（２７％）、３７（２１％）、及び４１（２７％）ｎｍであった。水素／重水素交換質量分析により、三量体ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素上のＲＢＤの表示が、抗原のコンフォメーション及びいくつかの異なる抗体エピトープの構造順序を保持することが確認された（図１Ｇ及び図７Ｄ）。最後に、糖プロテオミクスを使用して、３つのＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素全てが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｓ－２Ｐ外部ドメイン三量体と同様にＮ３３１及びＮ３４３の位置でＮ－グリコシル化されていることを示し（Ｗａｔａｎａｂｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）、表示された抗原がそのネイティブの抗原特性を保持していることを再度示唆している（図１Ｈ及び図７Ｅ）。

【表５】

表４．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素の抗原性特性決定

抗原	バインダ	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (nM)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ	ｈＡＣＥ２	$7\times10^{4}\pm5\times10^{2}$	$5\times10^{-3}\pm1\times10^{-5}$	６９±０．５
	ＣＲ３０２２Ｆａｂ	$2\times10^{5}\pm2\times10^{3}$	$9\times10^{-3}\pm3\times10^{-5}$	４５±０．５
ＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ	ｈＡＣＥ２	$6\times10^{4}\pm4\times10^{2}$	$4\times10^{-3}\pm1\times10^{-5}$	７０±０．５
	ＣＲ３０２２Ｆａｂ	$2\times10^{5}\pm1\times10^{3}$	$1\times10^{-2}\pm3\times10^{-5}$	５７±０．４
ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ	ｈＡＣＥ２	$6\times10^{4}\pm4\times10^{2}$	$5\times10^{-3}\pm1\times10^{-5}$	７８±０．５
	ＣＲ３０２２Ｆａｂ	$2\times10^{5}\pm2\times10^{3}$	$9\times10^{-3}\pm2\times10^{-5}$	４２±０．４
ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ	ｈＡＣＥ２	$6\times10^{4}\pm4\times10^{2}$	$4\times10^{-2}\pm1\times10^{-5}$	６６±０．４
	ＣＲ３０２２Ｆａｂ	$2\times10^{5}\pm1\times10^{3}$	$1\times10^{-2}\pm2\times10^{-5}$	５６±０．４

【０１０８】
各実験は少なくとも２回実行され、提示された値及びフィッティングエラーは代表的な実験から得られたものである。対応する結合曲線及び適合を図８に示す。
【０１０９】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子構成要素及び免疫原の抗原特性決定
組換えヒトＡＣＥ２エクトドメイン及び２つのＳ特異的ｍＡｂ（ＣＲ３０２２及びＳ３０９）を使用して、Ｉ５３－５０Ａに融合したときのＲＢＤの抗原性、並びに組み立てられたナノ粒子免疫原のコンテキストでの複数のＲＢＤエピトープのアクセシビリティを特性決定した。ＣＲ３０２２及びＳ３０９はどちらもＳＡＲＳ－ＣｏＶに感染した個人から単離され、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤと交差反応する。ＣＲ３０２２は弱く中和するＡｂであり、ＲＢＤが開くとアクセス可能になるが、ＡＣＥ２と相互作用するＲＢＤの表面である受容体結合モチーフ（ＲＢＭ）とは異なるＲＢＤの保存された、潜在的なエピトープに結合する（Ｈｕｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０；　ｔｅｒ　Ｍｅｕｌｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００６；　Ｙｕａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。Ｓ３０９は、サルベコウイルス間で保存され、オープン及びクローズプレフュージョンＳ配座状態の両方でアクセス可能なグリカン含有エピトープに結合することにより、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の両方を中和する（Ｐｉｎｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。
【０１１０】
バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用して、モノマーのヒトＡＣＥ２（ｈＡＣＥ２）外部ドメインとモノマーのＲＢＤに対するＣＲ３０２２Ｆａｂの結合親和性を確認した。固定化ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質に対するこれらの試薬の平衡解離定数（K_D）は、モノマーＲＢＤで得られた値とほぼ一致した（表４及び図８）。これらのデータは、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質がＲＢＤをその本来の立体構造で表示することを更に裏付けている。
【０１１１】
高密度の多価抗原アレイのコンテキストで、ナノ粒子免疫原誘発Ａｂ応答の大きさ及び品質が特定のエピトープのアクセシビリティによって調節できる可能性を評価するために、固定化された二量体マカックＡＣＥ２（ｍＡＣＥ２－Ｆｃ）及びＣＲ３０２２及びＳ３０９ｍＡｂへのナノ粒子免疫原の結合を測定し、後者はＢ細胞活性化の中心であるＢ細胞受容体（ＢＣＲ）－抗原相互作用を大まかに模倣している。このアプローチは、相互作用の多価の性質のためにK_D値の計算を可能にしないが、異なるナノ粒子構築物でのエピトープのアクセシビリティの定量的な比較を可能にする。５０％の原子価（ナノ粒子当たり約３０ＲＢＤ）でＲＢＤ抗原を表示するナノ粒子免疫原を調製するインビトロ集合体の汎用性を活用して、６０個のＲＢＤを表示する全原子価ナノ粒子を密度の低い抗原アレイと比較した（図９）。これは、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ及び融合抗原を欠く非修飾Ｉ５３－５０Ａの等モル混合物に五量体Ｉ５３－５０Ｂを加えることによって達成した。全てのＲＢＤナノ粒子が、固定化されたｍＡＣＥ２－Ｆｃ、ＣＲ３０２２、及びＳ３０９（図２Ａ）によく結合することを見出した（図２Ａ）。５０％及び１００％の原子価ＲＢＤ－８ＧＳ－及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の間で一貫した傾向はなかったが、１００％の原子価ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子は、３つ全てのバインダーに対して最高の結合シグナルをもたらした（図２Ｂ）。ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子のリンカーが長いほど、ＡＣＥ２、ＣＲ３０２２、及びＳ３０９の標的となるエピトープへのアクセスが改善される可能性があるが、我々のデータでは他の考えられる説明を排除することはできない。中和抗体によって標的とされる複数の異なるエピトープが露出され、ナノ粒子の外側に提示されたＲＢＤ抗原アレイのコンテキストで結合にアクセスできると結論付ける。
【０１１２】
ＲＢＤナノ粒子免疫原及びＳ－２Ｐ三量体の物理的及び抗原的安定性
最初に塩酸グアニジン（ＧｄｎＨＣｌ）で化学変性を使用して、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０

Ａ融合タンパク質及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原の安定性を、組換えモノマーＲＢＤ及びＳ－２Ｐ外部ドメイン三量体と比較した（図３Ａ）。０～６．５ＭのＧｄｎＨＣｌでインキュベートしたサンプルからの蛍光発光スペクトルは、３つ全てのＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子が４～５ＭのＧｄｎＨＣｌ間で遷移することを明らかにし、これは、少なくとも部分的なアンフォールディングを示し、一方でＳ－２Ｐ三量体は、２～４Ｍの間のより低い［ＧｄｎＨＣｌ］で遷移を示した。モノマーＲＢＤは、０～５ＭのＧｄｎＨＣｌに対して、協同性の低いアンフォールディング遷移を示した。次に一連の分析アッセイを使用して、精製後４週間にわたって物理的安定性及び抗原安定性を３つの温度でモニタリングした。＜－７０℃、２－８℃、及び２２－２７℃（図３Ｂ～Ｅ）。以前の報告と一致して、モノマーＲＢＤは非常に安定しており、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ（図１０Ａ）、ｍＡＣＥ２－Ｆｃ及びＣＲ３０２２結合（図１０Ｂ）、又は３２０／２８０ｎｍでのＵＶ／ｖｉｓ吸収の比率、粒子散乱の尺度（図１０Ｃ）による外観の変化はほとんどなかった。Ｓ－２Ｐ三量体は２～８℃で不安定であり、初期の時点でもｎｓＥＭによってアンフォールディングの明確な兆候が見られた（図９Ｄ）。ｎｓＥＭによってアンフォールディングが明らかになり、ＵＶ／ｖｉｓによってある程度の凝集が示された時（図１０Ｃ）、２２～２７℃では、最新の時点（２８日）までその構造がかなり良好に維持された。３つのＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素は全て非常に安定しており、どの時点でも読取り値に実質的な変化は見られなかった（データは示していない）。最後に、ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子も４週間の研究で非常に安定しており、ＵＶ／ｖｉｓ吸光度の変化のみを示し、２２～２７℃で７日後に３２０ｎｍ付近のピークが現れた（データは示していない）。ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子サンプルの電子顕微鏡写真及びＤＬＳは、４週間にわたって全ての温度で単分散の整形式のナノ粒子を一貫して示した（図１０Ｄ、１０Ｅ）。まとめると、これらのデータは、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子が、Ｓ－２Ｐ外部ドメイン三量体よりも優れた高い物理的及び抗原的安定性を持っていることを示している。

【０１１３】

ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原は、ＢＡＬＢ／ｃ及びヒト免疫レパートリーマウスで強力な中和抗体応答を誘発する

それぞれが５０％又は１００％の原子価でＲＢＤを表示する、３つのＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の免疫原性を、ＢＡＬＢ／ｃマウスのＳ－２Ｐ外部ドメイン三量体及びモノマーＲＢＤと比較した。１０匹のマウスのグループは、可溶性又は粒子状のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原の０．９又は５μｇを含むＡｄｄａＶａｘ（商標）アジュバント製剤で、０週目及び３週目に筋肉内に免疫された。プライムの３週間後、全てのＲＢＤナノ粒子は、8×10^{2}～1×10^{4}の範囲の幾何平均逆数半最大有効濃度で、強力なＳ特異的Ａｂ応答を誘発した（図４Ａ）。対照的に、モノマーＲＢＤ及び低用量のＳ－２Ｐ三量体は検出可能なレベルのＳ特異的Ａｂを誘発しなかったが、高用量のＳ－２Ｐ三量体は弱い応答を誘発した。２回目の免疫化の後、全てのＲＢＤナノ粒子グループのＳ特異的Ａｂ力価の増強が観察され、幾何平均力価（ＧＭＴ）は1×10^{5}～2×10^{6}の範囲であった（図４Ｂ）。これらのＳ特異的Ａｂのレベルは、ワシントン州の２９ＣＯＶＩＤ－１９ヒト回復期血清（ＨＣＳ）のパネル及びＮＩＢＳＣのベンチマーク２０／１３０ＣＯＶＩＤ－１９血漿のほとんどのサンプルと一致するか、それを上回った（図４Ａ～Ｂ、表５）。５μｇのＳ－２Ｐ三量体を２回免疫すると、ＲＢＤナノ粒子よりも１～２桁弱いＳ特異的　Ａｂ応答が誘導され、モノマーＲＢＤは２回の免疫後に検出可能な抗原特異的Ａｂを誘発しなかった。予想通り、Ｉ５３－５０足場に対するＡｂ応答も検出され、これは、全てのＲＢＤナノ粒子グループで大きさが一定であった（図１１）。これらのデータは、自己集合ナノ粒子足場でのＲＢＤの多価表示が、その免疫原性を劇的に改善することを示している。

【表６】

表５．患者の回復期血清の供給源

	入院（Ｎ＝４）	非入院（Ｎ＝２２）	全体（Ｎ＝２６）
年齢			
平均（ＳＤ）	５８．０（１５．１）	４５．１（１７．２）	４７．１（１７．２）
中央値［最小、最大］	６４．８［３５．５，６７．０］	４３．６［１８．１，７６．０］	４５．４［１８．１，７６．０］
性別			
男性	１（２５．０％）	１１（５０．０％）	１２（４６．２％）
女性	３（７５．０％）	１１（５０．０％）	１４（５３．８％）
人種			
アジア系	１（２５．０％）	２（９．１％）	３（１１．５％）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）
白人	２（５０．０％）	２０（９０．９％）	２２（８４．６％）
ヒスパニック系	０（０％）	１（４．５％）	１（３．８％）
保険			
民間	３（７５．０％）	１７（７７．３％）	２０（７６．９％）
国営	１（２５．０％）	５（２２．７％）	６（２３．１％）
住居タイプ			
一軒家／マンション／タウンハウス	１（２５．０％）	５（２２．７％）	６（２３．１％）
アパート	３（７５．０％）	１７（７７．３％）	２０（７６．９％）
家族員数			
２名	１（２５．０％）	１０（４５．５％）	１１（４２．３％）
３名	１（２５．０％）	１（４．５％）	２（７．７％）
４名	０（０％）	２（９．１％）	２（７．７％）
５名	０（０％）	２（９．１％）	２（７．７％）
６名以上	１（２５．０％）	２（９．１％）	３（１１．５％）
独居	１（２５．０％）	５（２２．７％）	６（２３．１％）
喫煙			
非喫煙者	４（１００％）	１９（８６．４％）	２３（８８．５％）
タバコ使用	０（０％）	３（１３．６％）	３（１１．５％）
電子タバコ／ｖａｐｏｒ　ｐｅｎの使用	０（０％）	１（４．５％）	１（３．８％）
２０１９－２０２０インフルエンザワクチンを受けた（Ｎ＝２３）	２（５０．０％）	１６（７２．７％）	１８（６９．２％）
雇用されているか			
退職	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）
自営	１（２５．０％）	４（１８．２％）	５（１９．２％）
無職	０（０％）	２（９．１％）	２（７．７％）
はい、休んだ時間は給与を受け取ります	２（５０．０％）	１２（５４．５％）	１４（５３．８％）
はい、休んだ時間は無給です	０（０％）	４（１８．２％）	４（１５．４％）
受けた最高レベルの治療			
外来患者－検査のみ	０（０％）	１５（６８．２％）	１５（５７．７％）
外来患者－診察を受けた**	０（０％）	７（３１．８％）	７（２６．９％）
入院患者（一般フロア）	２（５０．０％）	０（０％）	２（７．７％）
入院患者（ＩＣＵ）	２（５０．０％）	０（０％）	２（７．７％）
合併症*			
合併症なし	１（２５．０％）	２０（９０．９％）	２１（８０．８％）
高血圧	２（５０．０％）	２（９．１％）	４（１５．４％）
糖尿病	２（５０．０％）	０（０％）	２（７．７％）
心血管疾患	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）
慢性腎疾患	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）
心血管疾患	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）
ＨＩＶ	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）

【表６－２】

最高レベルの呼吸器支援			
なし	１（２５．０％）	２２（１００％）	２３（８８．５％）
非侵襲的換気（ＢｉＰＡＰ）	１（２５．０％）	０（０％）	１（３．８％）
人工呼吸／挿管	２（５０．０％）	０（０％）	２（７．７％）
直近３０日以内に州外を訪問（Ｎ＝２３）	０（０％）	４（１８．２％）	４（１５．４％）
症状*			
熱っぽさ	３（７５．０％）	１５（６８．２％）	１８（６９．２％）
咳	４（１００％）	１７（７７．３％）	２１（８０．８％）
寒気又は震え	３（７５．０％）	１５（６８．２％）	１８（６９．２％）
発汗	２（５０．０％）	１４（６３．６％）	１６（６１．５％）
咽頭炎又は喉がチクチク／ヒリヒリする	０（０％）	１０（４５．５％）	１０（３８．５％）
吐き気又は嘔吐	１（２５．０％）	３（１３．６％）	４（１５．４％）
鼻水又は鼻詰まり	１（２５．０％）	１３（５９．１％）	１４（５３．８％）
筋肉又は身体の痛み	２（５０．０％）	１５（６８．２％）	１７（６５．４％）
息苦しさ	３（７５．０％）	５（２２．７％）	８（３０．８％）
疲労	２（５０．０％）	１７（７７．３％）	１９（７３．１％）
下痢	２（５０．０％）	６（２７．３％）	８（３０．８％）
発疹	０（０％）	１（４．５％）	１（３．８％）
耳痛又は耳漏	０（０％）	１（４．５％）	１（３．８％）
味覚又は臭覚の喪失	０（０％）	７（３１．８％）	７（２６．９％）

*分類は相互に排他的ではない
**プライマリーケアの医師、緊急医療、救急科を含む

【０１１４】

再構成されていないヒト抗体可変領域及び定常領域生殖細胞系レパートリーのトランスジェニックであるＫｙｍａｂ独自のＩｎｔｅｌｌｉＳｅｌｅｃｔ（商標）トランスジェニックマウスプラットフォーム（「Ｄａｒｗｉｎ」として知られる）を使用して、ＲＢＤナノ粒子免疫原に対する潜在的なヒト抗体応答のプロトタイプを作成した。記載されているキメラ抗体遺伝子座を持つ以前のマウスとは対照的に（Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４）、本研究のマウスは、それらが完全にヒトカッパ軽鎖Ａｂを発現するように操作されたという点で異なっていた。５匹のＤａｒｗｉｎマウスのグループに、Ｓ－２Ｐ三量体、１００％ＲＢＤ－１２ＧＳ－、又は１００％ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子を０．９μｇ（ナノ粒子のみ）又は５μｇ（図４Ｃ）の抗原用量で筋肉内免疫した。ＲＢＤナノ粒子で免疫された全てのグルーは、プライム後のＳ指向性Ａｂ応答を誘発し（EC_{50} ２ｘ１０^{3}－１ｘ１０^{4}）、これは３週目の２回目の免疫化によって大幅にブーストされた（EC_{50}は４ｘ１０^{5}～８ｘ１０^{5}の範囲）（図４Ｃ及び４Ｄ）。この動物モデルでは、Ｓ－２Ｐ三量体は、各免疫後にＲＢＤナノ粒子に匹敵するレベルのＳ特異的Ａｂｓを誘発した。

【０１１５】

次に、偽型ウイルス及び生ウイルス両方の中和アッセイを使用して、各免疫原によって誘発される中和活性を評価した。ＢＡＬＢ／ｃマウスでは、全てのＲＢＤナノ粒子免疫原が、１回の免疫後に血清中和Ａｂｓを誘発し、逆数半最大阻害希釈率（IC_{50}）は、偽型ウイルスでは１ｘ１０^{2}～５ｘ１０^{2}（ＧＭＴ）であり、生ウイルス中和アッセイで３ｘ１０^{3}～７ｘ１０^{3}であった（図５Ａ及び５Ｃ）。Ｓ特異的Ａｂデータと一致して、低用量又は高用量のＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、又はＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子の間で、５０％（偽型ウイルス中和のみ）又は１００％価で偽型ウイルス又は生ウイルスの中和に有意差は観察されなかった。３つ全ての１００％原子価ＲＢＤナノ粒子グループのＧＭＴは、偽型ウイルス中和アッセイで試験された２９のＨＣＳのパネルのＧＭＴと一致するか、又はそれを超えた（図５Ａ）。モノマーＲＢＤ又はＳ－２Ｐ三量体による免疫は、１回の免疫後に中和Ａｂｓを誘発しなかった（図５Ａ及び５Ｃ）。ＢＡＬＢ／ｃマウスの場合と同様に、ＤａｒｗｉｎマウスにおけるＲＢＤ－Ｉ５３－５０

ナノ粒子の高用量及び低用量の両方が、１回の免疫後のＨＣＳ（IC_{50}　$1x10^{2}$）と同等の偽型ウイルス中和Ａｂ力価（IC_{50}　$8x10^{1}$～$2.5x10^{2}$）誘発し、一方、５μｇのＳ－２Ｐ三量体は、同様のレベルの総Ｓ特異的Ａｂｓを誘発したにもかかわらず、検出可能なレベルの中和Ａｂｓを誘発しなかった（図５Ｅ）。

【０１１６】

両方のマウスモデルで、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子による２回目の免疫により、中和Ａｂ力価が大幅に増加した。ＢＡＬＢ／ｃマウスでは、偽型ウイルス中和ＧＭＴは$2x10^{3}$～$3x10^{4}$に達し、ＨＣＳのものを１～２桁超え、生ウイルス中和力価は$2x10^{4}$～$3x10^{4}$に達した（図５Ｂ及び５Ｄ）。５μｇのＳ－２Ｐ三量体による２回目の免疫も、中和活性を強力に高めたが、偽型ウイルス及び生ウイルスの中和（それぞれ$3x10^{2}$及び$6x10^{3}$のＧＭＴ）は、ＲＢＤナノ粒子で免疫した動物の血清よりも依然として低かった。Ｓ－２Ｐ三量体及びＲＢＤナノ粒子の間の増加は、偽型ウイルス及び生ウイルス中和アッセイでそれぞれ７～９０倍及び４～９倍の範囲であった。０．９μｇ用量のＳ－２Ｐ三量体及び両方の用量のモノマーＲＢＤは、２回の免疫化後に検出可能な中和を引き出すことができなかった。Ｄａｒｗｉｎマウスでの２回目の免疫後に同様の偽型ウイルス中和の増加が観察されたが、力価はＢＡＬＢ／ｃマウスよりも全体的に低かった（図５Ｆ）。

【０１１７】

これらのデータからいくつかの結論を導き出すことができる。第１に、ＲＢＤナノ粒子は、融合前安定化Ｓ－２Ｐ三量体によって、また２回の投与後にヒトへの感染によって誘発されるものを超える、２つのマウスモデルで強力な中和Ａｂ応答を誘発する。第２に、リンカーの長さ及び抗原の価数は、ＲＢＤナノ粒子の全体的な免疫原性に実質的に影響を及ぼさないが、ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０はリンカーが短いナノ粒子よりも免疫原性が高い可能性があることを示唆する傾向がある。これらの観察結果は、表４及び図２に示す抗原性及びアクセシビリティデータと一致しており、全てのＲＢＤナノ粒子免疫原で複数のエピトープがインタクトでアクセス可能であることを示している。最後に、各ナノ粒子免疫原の０．９μｇ及び５μｇ両方の用量による同等の中和Ａｂ力価の誘発は、Ｉ５３－５０ナノ粒子でのＲＢＤ提示により、ワクチンの製造及び配布の重要な考慮事項である用量節約が可能になることを示唆している。

【０１１８】

ＡｄｄａＶａｘ（商標）のみ、モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、又はＲＢＤ－８ＧＳ－又はＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫した８匹のマウスに、マウス適応ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＭＡ）で、ブースト７週間後にチャレンジして、これらの免疫原がウイルス複製からの保護を与えるかどうかを決定する。ＲＢＤ－８ＧＳ及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子は、マウスの肺及び鼻甲介における検出可能なＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＭＡ複製から完全に保護した（図５Ｇ～Ｈ）。モノマーＲＢＤ、０．９μｇのＳ－２Ｐ三量体、及びアジュバントコントロールによる免疫は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＭＡ複製から保護しなかった。これらの結果は、ＲＢＤナノ粒子が用量又は原子価のいずれかで強力な抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ａｂ応答を誘導することを示す、偽型ウイルス及び生ウイルスの中和データを反映している。

【０１１９】

ＲＢＤナノ粒子ワクチンは、マウス及び非ヒト霊長類の複数のエピトープを標的とする堅牢なＢ細胞応答及び抗体を誘発する

胚中心（ＧＣ）応答は、耐久性のあるＢ細胞記憶の形成における重要なプロセスであり、その結果、親和性が成熟したクラススイッチ記憶Ｂ細胞及び長寿命の形質細胞が形成される。したがって、モノマーＲＢＤ、Ｓ－２Ｐ三量体、及びＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、又はＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫したマウスにおける抗原特異的ＧＣ　Ｂ細胞応答を評価した。ＲＢＤ特異的Ｂ細胞の量及び表現型を免疫の１１日後に評価し、ＧＣ前駆体及びＢ細胞（$B220^{+}CD3^{-}CD138^{-}CD38^{-}GL7^{+}$）のレベルを決定した（図１２）。ＲＢＤナノ粒子による免疫は、ＲＢＤ特異的Ｂ細

胞及びＧＣ前駆体及びＢ細胞の拡大をもたらした（図６Ａ～Ｃ）。Ｓ－２Ｐ三量体は、ＲＢＤナノ粒子と比較して、ＲＢＤ特異的Ｂ細胞及びＧＣ前駆体及びＢ細胞の検出可能ではあるが低い数及び頻度をもたらし、一方モノマーＲＢＤ構築物は、感知できるＢ細胞応答を誘発しなかった。これらの知見と一致して、３つのＲＢＤナノ粒子及び三量体Ｓ－２Ｐによる免疫により、ＣＤ３８$^{+}$／$^{-}$ＧＬ７$^{+}$ＩｇＭ$^{+}$及びクラススイッチ（ｓｗＩｇ$^{+}$）ＲＢＤ特異的Ｂ細胞が出現し、機能的なＧＣ前駆体及びＧＣ　Ｂ細胞を示す（図６Ｄ）。ＲＢＤ－ナノ粒子及び程度は低いがＳ－２Ｐ構築物で免疫したマウスにおける堅牢なＧＣＢ細胞応答並びにＩｇＭ$^{+}$及びｓｗＩｇ$^{+}$ＲＢＤ特異的Ｂ細胞の割合の増加は、進行中のＧＣ反応と一致しており、この時に、記憶Ｂ細胞及び長寿命の形質細胞が形成されるはずである。ＲＢＤナノ粒子ワクチンによって誘発される体液性応答の持続性を評価するために、ブーストの２０～２４週間後の血清Ａｂ応答を分析した。結合力価及び中和力価の両方の大きさは、全てのナノ粒子グループのブーストの２週間後のレベルと同様であり（図１２Ｂ、Ｃ）、設計された免疫原が強力なだけでなく、耐久性のある中和Ａｂｓも誘発することを示している。これは、骨髄中のＳ－２Ｐ特異的Ａｂ分泌細胞の数が、Ｓ－２Ｐ三量体と比較して、ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子で免疫化されたマウスで約３倍高かったため、ナノ粒子ワクチンによる長寿命の形質細胞の誘導が改善されたことが一因である可能性がある（図１２Ｄ）。

【０１２０】

Ｓ－２Ｐ及びＲＢＤ－８ＧＳ－、ＲＢＤ－１２ＧＳ－、及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子及びＨＣＳによって誘発される中和抗体への結合の比率を、ナノ粒子免疫原によって誘発されるＡｂ応答の品質の尺度として比較した。Ｋｙｍａｂ　Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウスでは、ナノ粒子ワクチンは、Ｓ－２Ｐ免疫マウスよりも低い（より良い）比率であったが、ＨＣＳよりは高かった（図６Ｅ）。ＢＡＬＢ／ｃマウスでは、ＲＢＤ－１２ＧＳ－及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０によって誘発された偽型ウイルス中和力価への結合の比率は、Ｓ－２Ｐ及びＨＣＳと比較して明らかに減少した（図６Ｆ）。このパターンは、生ウイルス中和力価を使用して比率を計算した場合に一貫していたが、生ウイルス中和アッセイで得られた値が高いため、グループ間の差の大きさは、より小さかった。これらの結果は、ＲＢＤ－１２ＧＳ及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原によって誘発されるＡｂ応答が、Ｓ－２Ｐ三量体による免疫から得られたもの、又は自然感染中に獲得されたものよりも高品質であることを示唆しており、これはおそらくほとんどの中和Ａｂｓの標的であるＲＢＤのエピトープに焦点を当てているからである。

【０１２１】

我々は、ワクチン接種に対する免疫応答がヒトにより類似している非ヒト霊長類モデルにおいて、ナノ粒子免疫原による免疫化で誘発されるＡｂｓによって認識されるエピトープを特定することに着手した。マカックを２５０μｇのＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０（８８μｇのＲＢＤ抗原）で０週目及び４週目に免疫し、８週目に採取した血清が高レベルのＳ特異的抗体（EC_{50}約1×10^{6}）を有していることを見出した。ポリクローナルＦａｂは、ｈＡＣＥ２、ＣＲ３０２２、及びＳ３０９との競合ＢＬＩで使用するために生成及び精製され、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤ上のＡｂｓを中和することによって標的とされる３つの異なる部位を認識する（図６Ｇ）。ポリクローナル血清は、それぞれの解離定数を超える濃度で、ｈＡＣＥ２、ＣＲ３０２２Ｆａｂ、及びＳ３０９Ｆａｂの結合を用量依存的に阻害した（図６Ｈ～Ｊ）。これらのデータは、１２ＧＳ－ＲＢＤ－Ｉ５３－５０による免疫化が、いくつかの重複しないエピトープを標的とするＡｂを誘発したことを示しており、特にコロナウイルスは、インフルエンザ又はヒト免疫不全ウイルス等のウイルスと比較した場合、素早く変異しないため、我々は、エスケープ変異の出現及び選択の可能性は限定されていると予想する（Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０；　Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。

【０１２２】

考察

ここでは、２成分自己集合ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＢＤナノ粒子ワクチン候補が、複

数の異なるＲＢＤエピトープを標的とする強力な中和Ａｂ応答を誘発することを示した。融合前に安定化された外部ドメイン三量体と比較して、ＲＢＤナノ粒子によって誘発されるより大きな中和Ａｂ応答は非常に有望である。我々のデータは、ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０及びＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０がＳ特異的Ａｂｓのほぼ１０倍高いレベルを誘発し、更に重要なことに、Ｓ－２Ｐ外部ドメイン三量体と比較して約１０倍高いレベルの中和活性を誘発することを示している。この効力の増強は、質量基準の５分の１低い抗原用量で維持され、ナノ粒子への提示にも投与量節約効果があることを示唆している。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２世界的流行に対応するために前例のない数のワクチンを製造する必要性に対処するには、有効性の強化及び用量節約の両方が重要になる可能性がある。

【０１２３】

ＲＢＤはモノマーとしては免疫原性が不十分であるが、我々のデータは、我々の設計において多価で提示された場合、免疫原性の高いワクチンの基礎を形成できることを立証している。ＲＢＤナノ粒子による免疫化で誘発される非常に低い結合：中和比は、Ｉ５３－５０上のＲＢＤの提示が、中和Ａｂｓによって認識されるエピトープに対する体液性応答に焦点を合わせていることを示唆している。高レベルの結合性でありながら中和しない、又は弱く中和するＡｂｓは、ワクチンに関連する呼吸器疾患の増強に寄与する可能性があるため、この測定基準は、ワクチンの安全性を示す重要な指標となる可能性がある。我々のデータは更に、ＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０が、ＲＢＤで同定された中和Ａｂｓによって認識される重複しないエピトープのいくつかを標的とするＡｂ応答を誘発したことを示している。複数の異なるエピトープを標的とするこのようなポリクローナル応答は、観察された中和の大きさを説明する可能性があり、エスケープ変異の選択又は出現のリスクを最小限に抑えるに違いない。最後に、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素の高い生産収率、及び抗原を含むＲＢＤナノ粒子の堅牢な安定性により、それらは大規模製造に適している。

【０１２４】

参考文献

Ａｌｓｏｕｓｓｉ，Ｗ．Ｂ．，Ｔｕｒｎｅｒ，Ｊ．Ｓ．，Ｃａｓｅ，Ｊ．Ｂ．，Ｚｈａｏ，Ｈ．，Ｓｃｈｍｉｔｚ，Ａ．Ｊ．，Ｚｈｏｕ，Ｊ．Ｑ．，Ｃｈｅｎ，Ｒ．Ｅ．，Ｌｅｉ，Ｔ．，Ｒｉｚｋ，Ａ．Ａ．，ＭｃＩｎｔｉｒｅ，Ｋ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．（２０２０）．Ａ Ｐｏｔｅｎｔｌｙ Ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｔｅｃｔｓ Ｍｉｃｅ ａｇａｉｎｓｔ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．

Ａｎｔｈｏｎｙ，Ｓ．Ｊ．，Ｇｉｌａｒｄｉ，Ｋ．，Ｍｅｎａｃｈｅｒｙ，Ｖ．Ｄ．，Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎ，Ｔ．，Ｓｓｅｂｉｄｅ，Ｂ．，Ｍｂａｂａｚｉ，Ｒ．，Ｎａｖａｒｒｅｔｅ－Ｍａｃｉａｓ，Ｉ．，Ｌｉａｎｇ，Ｅ．，Ｗｅｌｌｓ，Ｈ．，Ｈｉｃｋｓ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．（２０１７）．Ｆｕｒｔｈｅｒ Ｅｖｉｄｅｎｃｅ ｆｏｒ Ｂａｔｓ ａｓ ｔｈｅ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ Ｓｏｕｒｃｅ ｏｆ Ｍｉｄｄｌｅ Ｅａｓｔ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ Ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ．ＭＢｉｏ ８．

Ａｎｙｗａｉｎｅ，Ｚ．，Ｗｈｉｔｗｏｒｔｈ，Ｈ．，Ｋａｌｅｅｂｕ，Ｐ．，Ｐｒａｙｇｏｄ，Ｇ．，Ｓｈｕｋａｒｅｖ，Ｇ．，Ｍａｎｎｏ，Ｄ．，Ｋａｐｉｇａ，Ｓ．，Ｇｒｏｓｓｋｕｒｔｈ，Ｈ．，Ｋａｌｌｕｖｙａ，Ｓ．，Ｂｏｃｋｓｔａｌ，Ｖ．，ｅｔ ａｌ．（２０１９）．Ｓａｆｅｔｙ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃｉｔｙ ｏｆ ａ ２－Ｄｏｓｅ Ｈｅｔｅｒｏｌｏｇｏｕｓ Ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ Ｒｅｇｉｍｅｎ Ｗｉｔｈ Ａｄ２６．ＺＥＢＯＶ ａｎｄ ＭＶＡ－ＢＮ－Ｆｉｌｏ Ｅｂｏｌａ Ｖａｃｃｉｎｅｓ：１２－Ｍｏｎｔｈ Ｄａｔａ Ｆｒｏｍ ａ Ｐｈａｓｅ １ Ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｔｒｉａｌ ｉｎ Ｕｇａｎｄａ ａｎｄ Ｔａｎｚａｎｉａ．Ｊ Ｉｎｆｅｃｔ Ｄｉｓ ２２０，４６－５６．

Ｂａｌｅ，Ｊ．Ｂ．，Ｇｏｎｅｎ，Ｓ．，Ｌｉｕ，Ｙ．，Ｓｈｅｆｆｌｅｒ，Ｗ．，Ｅｌｌｉｓ，Ｄ．，Ｔｈｏｍａｓ，Ｃ．，Ｃａｓｃｉｏ，Ｄ．，Ｙｅａｔｅｓ，Ｔ．Ｏ．，Ｇｏｎｅｎ，Ｔ．，Ｋｉｎｇ，Ｎ．Ｐ．，ｅｔ ａｌ．（２０１６）．Ａｃｃｕｒａｔｅ

design of megadalton-scale two-component icosahedral protein complexes. Science 353, 389-394.

Barnes, C.O., West, A.P., Huey-Tubman, K.E., Hoffmann, M.A.G., Sharaf, N.G., Hoffman, P.R., Koranda, N., Gristick, H.B., Gaebler, C., Muecksch, F., et al. (2020). Structures of Human Antibodies Bound to SARS-CoV-2 Spike Reveal Common Epitopes and Recurrent Features of Antibodies. Cell.

Boyoglu-Barnum, S., Ellis, D., Gillespie, R.A., Hutchinson, G.B., Park, Y.-J., Moin, S.M., Acton, O., Ravichandran, R., Murphy, M., Pettie, D., et al. (2020). Elicitation of broadly protective immunity to influenza by multivalent hemagglutinin nanoparticle vaccines. bioRxiv, 2020.2005.2030.125179.

Brouwer, P.J.M., Antanasijevic, A., Berndsen, Z., Yasmeen, A., Fiala, B., Bijl, T.P.L., Bontjer, I., Bale, J.B., Sheffler, W., Allen, J.D., et al. (2019). Enhancing and shaping the immunogenicity of native-like HIV-1 envelope trimers with a two-component protein nanoparticle. Nat Commun 10, 4272.

Brouwer, P.J.M., Caniels, T.G., van der Straten, K., Snitselaar, J.L., Aldon, Y., Bangaru, S., Torres, J.L., Okba, N.M.A., Claireaux, M., Kerster, G., et al. (2020). Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. Science.

Bruun, T.U.J., Andersson, A.C., Draper, S.J., and Howarth, M. (2018). Engineering a Rugged Nanoscaffold To Enhance Plug-and-Display Vaccination. ACS Nano 12, 8855-8866.

Corbett, K.S., Edwards, D.K., Leist, S.R., Abiona, O.M., Boyoglu-Barnum, S., Gillespie, R.A., Himansu, S., Schafer, A., Ziwawo, C.T., DiPiazza, A.T., et al. (2020). SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature.

Corti, D., Zhao, J., Pedotti, M., Simonelli, L., Agnihothram, S., Fett, C., Fernandez-Rodriguez, B., Foglierini, M., Agatic, G., Vanzetta, F., et al. (2015). Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus. Proc Natl Acad Sci U S A 112, 10473-10478.

Dai, L., Zheng, T., Xu, K., Han, Y., Xu, L., Huang, E., An, Y., Cheng, Y., Li, S., Liu, M., et al. (

2020). A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. Cell.

Davis, A. K. F., McCormick, K., Gumina, M. E., Petrie, J. G., Martin, E. T., Xue, K. S., Bloom, J. D., Monto, A. S., Bushman, F. D., and Hensley, S. E. (2018). Sera from Individuals with Narrowly Focused Influenza Virus Antibodies Rapidly Select Viral Escape Mutations. J Virol 92.

Dinnon, K. H., Leist, S. R., Schafer, A., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Montgomery, S. A., West, A., Yount, B. L., Hou, Y. J., Adams, L. E., et al. (2020). A mouse-adapted SARS-CoV-2 model for the evaluation of COVID-19 medical countermeasures. bioRxiv, 2020.2005.2006.081497.

Edwards, R. J., Mansouri, K., Stalls, V., Manne, K., Watts, B., Parks, R., Gobeil, S. M. C., Janowska, K., Li, D., Lu, X., et al. (2020). Cold sensitivity of the SARS-CoV-2 spike ectodomain. bioRxiv.

Erasmus, J. H., Khandhar, A. P., O´Connor, M. A., Walls, A. C., Hemann, E. A., Murapa, P., Archer, J., Leventhal, S., Fuller, J. T., Lewis, T. B., et al. (2020). An Alphavirus-derived replicon RNA vaccine induces SARS-CoV-2 neutralizing antibody and T cell responses in mice and nonhuman primates. Sci Transl Med 12.

Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., et al. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet.

Gibson, D. G., Young, L., Chuang, R. Y., Venter, J. C., Hutchison, C. A., and Smith, H. O. (2009). Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases. Nat Methods 6, 343-345.

Goddard, T. D., Huang, C. C., Meng, E. C., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Morris, J. H., and Ferrin, T. E. (2018). UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. Protein Sci 27, 14-25.

Graham, B. S. (2020). Rapid COVID-19 vaccine development. Science 368, 945-946.

Guttman, M., Weis, D. D., Engen, J. R., and Lee, K. K. (2013). Analysis of overlapped and noisy hydrogen/deuterium exchange mass spectra. J Am Soc Mass Spectrom 24, 1906-1912.
Henderson, R., Edwards, R. J., Mansouri, K., Janowska, K., Stalls, V., Gobeil, S. M. C., Kopp, M., Li, D., Parks, R., Hsu, A. L., et al. (2020). Controlling the SARS-CoV-2 spike glycoprotein conformation. Nat Struct Mol Biol.
Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181, 271-280. e278.
Hou, Y. J., Okuda, K., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Asakura, T., Dinnon, K. H., Kato, T., Lee, R. E., Yount, B. L., Mascenik, T. M., et al. (2020). SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. Cell 182, 429-446. e414.
Hsia, Y., Bale, J. B., Gonen, S., Shi, D., Sheffler, W., Fong, K. K., Nattermann, U., Xu, C., Huang, P. S., Ravichandran, R., et al. (2016). Design of a hyperstable 60-subunit protein dodecahedron. [corrected]. Nature 535, 136-139.
Hsieh, C. L., Goldsmith, J. A., Schaub, J. M., DiVenere, A. M., Kuo, H. C., Javanmardi, K., Le, K. C., Wrapp, D., Lee, A. G., Liu, Y., et al. (2020). Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. Science.
Huo, J., Zhao, Y., Ren, J., Zhou, D., Duyvesteyn, H. M. E., Ginn, H. M., Carrique, L., Malinauskas, T., Ruza, R. R., Shah, P. N. M., et al. (2020). Neutralisation of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion Spike. Cell Host & Microbe.
Irvine, D. J., and Read, B. J. (2020). Shaping humoral immunity to vaccines through antigen-displaying nanoparticles. Curr Opin Immunol 65, 1-6.
Jackson, L. A., Anderson, E. J., Rouphael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., McCullough, M. P., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., et al. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med.
Kaneiyo, M., Bu, W., Joyce, M. G., Meng, G., Whi

ttle, J. R., Baxa, U., Yamamoto, T., Narpala, S., Todd, J. P., Rao, S. S., et al. (2015). Rational Design of an Epstein-Barr Virus Vaccine Targeting the Receptor-Binding Site. Cell 162, 1090-1100.

Kanekiyo, M., Ellis, D., and King, N. P. (2019a). New Vaccine Design and Delivery Technologies. J Infect Dis 219, S88-S96.

Kanekiyo, M., and Graham, B. S. (2020). Next-Generation Influenza Vaccines. Cold Spring Harb Perspect Med.

Kanekiyo, M., Joyce, M. G., Gillespie, R. A., Gallagher, J. R., Andrews, S. F., Yassine, H. M., Wheatley, A. K., Fisher, B. E., Ambrozak, D. R., Creanga, A., et al. (2019b). Mosaic nanoparticle display of diverse influenza virus hemagglutinins elicits broad B cell responses. Nat Immunol 20, 362-372.

Kanekiyo, M., Wei, C. J., Yassine, H. M., McTamney, P. M., Boyington, J. C., Whittle, J. R., Rao, S. S., Kong, W. P., Wang, L., and Nabel, G. J. (2013). Self-assembling influenza nanoparticle vaccines elicit broadly neutralizing H1N1 antibodies. Nature 499, 102-106.

Keech, C., Albert, G., Reed, P., Neal, S., Plested, J. S., Zhu, M., Cloney-Clark, S., Zhou, H., Patel, N., Frieman, M. B., et al. (2020). First-in-Human Trial of a SARS CoV 2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. bioRxiv, 2020.08.05.20168435.

Kim, H. W., Canchola, J. G., Brandt, C. D., Pyles, G., Chanock, R. M., Jensen, K., and Parrott, R. H. (1969). Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. Am J Epidemiol 89, 422-434.

King, N. P., Sheffler, W., Sawaya, M. R., Vollmar, B. S., Sumida, J. P., Andre, I., Gonen, T., Yeates, T. O., and Baker, D. (2012). Computational design of self-assembling protein nanomaterials with atomic level accuracy. Science 336, 1171-1174.

Kirchdoerfer, R. N., Wang, N., Pallesen, J., Wrapp, D., Turner, H. L., Cottrell, C. A., Corbett, K. S., Graham, B. S., McLellan, J. S., and Ward, A. B. (2018). Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis. Sci Rep 8, 15701.

Kreimer, A. R., Herrero, R., Sampson, J. N., Po

rras, C., Lowy, D. R., Schiller, J. T., Schiffman, M., Rodriguez, A. C., Chanock, S., Jimenez, S., et al. (2018). Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. Vaccine 36, 4774-4782.

Krenkova, J., Szekrenyes, A., Keresztessy, Z., Foret, F., and Guttman, A. (2013). Oriented immobilization of peptide-N-glycosidase F on a monolithic support for glycosylation analysis. J Chromatogr A 1322, 54-61.

Krishnamurty, A. T., Thouvenel, C. D., Portugal, S., Keitany, G. J., Kim, K. S., Holder, A., Crompton, P. D., Rawlings, D. J., and Pepper, M. (2016). Somatically Hypermutated Plasmodium-Specific IgM(+) Memory B Cells Are Rapid, Plastic, Early Responders upon Malaria Rechallenge. Immunity 45, 402-414.

Kumru, O. S., Joshi, S. B., Smith, D. E., Middaugh, C. R., Prusik, T., and Volkin, D. B. (2014). Vaccine instability in the cold chain: mechanisms, analysis and formulation strategies. Biologicals 42, 237-259.

Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., et al. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature.

Lee, E. C., Liang, Q., Ali, H., Bayliss, L., Beasley, A., Bloomfield-Gerdes, T., Bonoli, L., Brown, R., Campbell, J., Carpenter, A., et al. (2014). Complete humanization of the mouse immunoglobulin loci enables efficient therapeutic antibody discovery. Nat Biotechnol 32, 356-363.

Lee, J. M., Eguia, R., Zost, S. J., Choudhary, S., Wilson, P. C., Bedford, T., Stevens-Ayers, T., Boeckh, M., Hurt, A. C., Lakdawala, S. S., et al. (2019). Mapping person-to-person variation in viral mutations that escape polyclonal serum targeting influenza hemagglutinin. Elife 8.

Letko, M., Marzi, A., and Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nature Microbiology.

Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sulli

van, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., et al. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 426, 450-454.

Li, X., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., Zhao, Q., Li, Y., and Chaillon, A. (2020). Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. J Med Virol 92, 501-511.

Lopez-Sagaseta, J., Malito, E., Rappuoli, R., and Bottomley, M. J. (2016). Self-assembling protein nanoparticles in the design of vaccines. Comput Struct Biotechnol J 14, 58-68.

Mandolesi, M., Sheward, D. J., Hanke, L., Ma, J., Pushparaj, P., Vidakovics, L. P., Kim, C., Lore, K., Dopico, X. C., Coquet, J. M., et al. (2020). SARS-CoV-2 protein subunit vaccination elicits potent neutralizing antibody responses. bioRxiv, 2020.2007.2031.228486.

Marcandalli, J., Fiala, B., Ols, S., Perotti, M., de van der Schueren, W., Snijder, J., Hodge, E., Benhaim, M., Ravichandran, R., Carter, L., et al. (2019). Induction of Potent Neutralizing Antibody Responses by a Designed Protein Nanoparticle Vaccine for Respiratory Syncytial Virus. Cell 176, 1420-1431 e1417.

McCallum, M., Walls, A. C., Bowen, J. E., Corti, D., and Veesler, D. (2020). Structure-guided covalent stabilization of coronavirus spike glycoprotein trimers in the closed conformation. Nat Struct Mol Biol.

Menachery, V. D., Yount, B. L., Jr., Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L. E., Plante, J. A., Graham, R. L., Scobey, T., Ge, X. Y., Donaldson, E. F., et al. (2015). A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med 21, 1508-1513.

Menachery, V. D., Yount, B. L., Jr., Sims, A. C., Debbink, K., Agnihothram, S. S., Gralinski, L. E., Graham, R. L., Scobey, T., Plante, J. A., Royal, S. R., et al. (2016). SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. Proc Natl Acad Sci U S A 113, 3048-3053.

Millet, J. K., and Whittaker, G. R. (2016). Murine Leukemia Virus (MLV)-based Coronavirus Spike-pseudotyped Particle Production and Infection. Bio Protoc 6.

Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absa

lon, J., Gurtman, A., Lockhart, S. P., Neuzil, K., Raabe, V., Bailey, R., Swanson, K. A., et al. (2020). Phase 1／2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID－19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv, 2020.2006.2030.20142570.

Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., Cottrell, C. A., Becker, M. M., Wang, L., Shi, W., et al. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS－CoV spike antigen. Proc Natl Acad Sci U S A 114, E7348－E7357.

Pinto, D., Park, Y. J., Beltramello, M., Walls, A. C., Tortorici, M. A., Bianchi, S., Jaconi, S., Culap, K., Zatta, F., De Marco, A., et al. (2020). Cross－neutralization of SARS－CoV－2 by a human monoclonal SARS－CoV antibody. Nature 583, 290－295.

Poh, C. M., Carissimo, G., Wang, B., Amrun, S. N., Lee, C. Y., Chee, R. S., Fong, S. W., Yeo, N. K., Lee, W. H., Torres－Ruesta, A., et al. (2020). Two linear epitopes on the SARS－CoV－2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID－19 patients. Nat Commun 11, 2806.

Polack, F. P., Teng, M. N., Collins, P. L., Prince, G. A., Exner, M., Regele, H., Lirman, D. D., Rabold, R., Hoffman, S. J., Karp, C. L., et al. (2002). A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. J Exp Med 196, 859－865.

Robbiani, D. F., Gaebler, C., Muecksch, F., Lorenzi, J. C. C., Wang, Z., Cho, A., Agudelo, M., Barnes, C. O., Gazumyan, A., Finkin, S., et al. (2020). Convergent antibody responses to SARS－CoV－2 in convalescent individuals. Nature.

Rockx, B., Corti, D., Donaldson, E., Sheahan, T., Stadler, K., Lanzavecchia, A., and Baric, R. (2008). Structural basis for potent cross－neutralizing human monoclonal antibody protection against lethal human and zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus challenge. J Virol 82, 3220－3235.

Rossen, J. W., de Beer, R., Godeke, G. J., Raamsman, M. J., Horzinek, M. C., Vennema, H., and Rottier, P. J. (1998). The viral spike protei

n is not involved in the polarized sorting of coronaviruses in epithelial cells. J Virol 72, 497-503.

Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L. M., Vormehr, M., Baum, A., Pascal, K., Quandt, J., Maurus, D., et al. (2020). Concurrent human antibody and T_H1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. medRxiv, 2020.2007.2017.20140533.

Seydoux, E., Homad, L. J., MacCamy, A. J., Parks, K. R., Hurlburt, N. K., Jennewein, M. F., Akins, N. R., Stuart, A. B., Wan, Y.-H., Feng, J., et al. (2020). Characterization of neutralizing antibodies from a SARS-CoV-2 infected individual. bioRxiv, 2020.2005.2012.091298.

Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., Geng, Q., Auerbach, A., and Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature.

Smith, E. C., Sexton, N. R., and Denison, M. R. (2014). Thinking Outside the Triangle: Replication Fidelity of the Largest RNA Viruses. Annu Rev Virol 1, 111-132.

Stettler, K., Beltramello, M., Espinosa, D. A., Graham, V., Cassotta, A., Bianchi, S., Vanzetta, F., Minola, A., Jaconi, S., Mele, F., et al. (2016). Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. Science 353, 823-826.

Taylor, J. J., Martinez, R. J., Titcombe, P. J., Barsness, L. O., Thomas, S. R., Zhang, N., Katzman, S. D., Jenkins, M. K., and Mueller, D. L. (2012). Deletion and anergy of polyclonal B cells specific for ubiquitous membrane-bound self-antigen. J Exp Med 209, 2065-2077.

ter Meulen, J., van den Brink, E. N., Poon, L. L., Marissen, W. E., Leung, C. S., Cox, F., Cheung, C. Y., Bakker, A. Q., Bogaards, J. A., van Deventer, E., et al. (2006). Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants. PLoS Med 3, e237.

Tortorici, M. A., and Veesler, D. (2019). Structural insights into coronavirus entry. Adv Virus Res 105, 93-116.

Traggiai, E., Becker, S., Subbarao, K., Kolesnikova, L., Uematsu, Y., Gismondo, M. R., Murphy, B. R., Rappuoli, R., and Lanzavecchia, A. (2

004). An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. Nat Med 10, 871-875.

Ueda, G., Antanasijevic, A., Fallas, J. A., Sheffler, W., Copps, J., Ellis, D., Hutchinson, G. B., Moyer, A., Yasmeen, A., Tsybovsky, Y., et al. (2020). Tailored design of protein nanoparticle scaffolds for multivalent presentation of viral glycoprotein antigens. Elife 9.

Verkerke, H. P., Williams, J. A., Guttman, M., Simonich, C. A., Liang, Y., Filipavicius, M., Hu, S. L., Overbaugh, J., and Lee, K. K. (2016). Epitope-Independent Purification of Native-Like Envelope Trimers from Diverse HIV-1 Isolates. J Virol 90, 9471-9482.

Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., and Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell 181, 281-292. e286.

Walls, A. C., Tortorici, M. A., Bosch, B. J., Frenz, B., Rottier, P. J. M., DiMaio, F., Rey, F. A., and Veesler, D. (2016a). Cryo-electron microscopy structure of a coronavirus spike glycoprotein trimer. Nature 531, 114-117.

Walls, A. C., Tortorici, M. A., Frenz, B., Snijder, J., Li, W., Rey, F. A., DiMaio, F., Bosch, B. J., and Veesler, D. (2016b). Glycan shield and epitope masking of a coronavirus spike protein observed by cryo-electron microscopy. Nat Struct Mol Biol 23, 899-905.

Walls, A. C., Tortorici, M. A., Snijder, J., Xiong, X., Bosch, B. J., Rey, F. A., and Veesler, D. (2017). Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion. Proc Natl Acad Sci U S A 114, 11157-11162.

Walls, A. C., Xiong, X., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Snijder, J., Quispe, J., Cameroni, E., Gopal, R., Dai, M., Lanzavecchia, A., et al. (2019). Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion. Cell 176, 1026-1039. e1015.

Wang, C., Li, W., Drabek, D., Okba, N. M. A., van Haperen, R., Osterhaus, A. D. M. E., van Kuppeveld, F. J. M., Haagmans, B. L., Grosveld, F., and Bosch, B.-J. (2020a). A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. bi

oRxiv, 2020.2003.2011.987958.
Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K.Y., et al. (2020b). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. Cell 181, 894-904.e899.
Watanabe, Y., Allen, J.D., Wrapp, D., McLellan, J.S., and Crispin, M. (2020). Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science.
Weis, D.D., Engen, J.R., and Kass, I.J. (2006). Semi-automated data processing of hydrogen exchange mass spectra using HX-Express. J Am Soc Mass Spectrom 17, 1700-1703.
Woo, P.C., Lau, S.K., Li, K.S., Poon, R.W., Wong, B.H., Tsoi, H.W., Yip, B.C., Huang, Y., Chan, K.H., and Yuen, K.Y. (2006). Molecular diversity of coronaviruses in bats. Virology 351, 180-187.
Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., Graham, B.S., and McLellan, J.S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 367, 1260-1263.
Wu, Y., Wang, F., Shen, C., Peng, W., Li, D., Zhao, C., Li, Z., Li, S., Bi, Y., Yang, Y., et al. (2020). A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Science 368, 1274-1278.
Xiong, X., Qu, K., Ciazynska, K.A., Hosmillo, M., Carter, A.P., Ebrahimi, S., Ke, Z., Scheres, S.H.W., Bergamaschi, L., Grice, G.L., et al. (2020). A thermostable, closed SARS-CoV-2 spike protein trimer. Nat Struct Mol Biol.
Xiong, X., Tortorici, M.A., Snijder, J., Yoshioka, C., Walls, A.C., Li, W., McGuire, A.T., Rey, F.A., Bosch, B.J., and Veesler, D. (2018). Glycan Shield and Fusion Activation of a Deltacoronavirus Spike Glycoprotein Fine-Tuned for Enteric Infections. J Virol 92.
Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., and Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science 367, 1444-1448.
Yang, Y., Liu, C., Du, L., Jiang, S., Shi, Z., Baric, R.S., and Li, F. (2015). Two Mutations Were Critical for Bat-to-Human Transmission of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. J Virol 89, 9119-9123.

Yu, J., Tostanoski, L. H., Peter, L., Mercado, N. B., McMahan, K., Mahrokhian, S. H., Nkolola, J. P., Liu, J., Li, Z., Chandrashekar, A., et al. (2020). DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science.

Yuan, M., Wu, N. C., Zhu, X., Lee, C. D., So, R. T. Y., Lv, H., Mok, C. K. P., and Wilson, I. A. (2020). A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Science.

Zhang, Z., Zhang, A., and Xiao, G. (2012). A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. Anal Chem 84, 4942-4949.

Zhou, D., Duyvesteyn, H. M. E., Chen, C. P., Huang, C. G., Chen, T. H., Shih, S. R., Lin, Y. C., Cheng, C. Y., Cheng, S. H., Huang, Y. C., et al. (2020a). Structural basis for the neutralization of SARS-CoV-2 by an antibody from a convalescent patient. Nat Struct Mol Biol.

Zhou, H., Chen, X., Hu, T., Li, J., Song, H., Liu, Y., Wang, P., Liu, D., Yang, J., Holmes, E. C., et al. (2020b). A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. Curr Biol 30, 2196-2203. e2193.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., et al. (2020c). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature.

Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H., Wang, W. J., Li, J. X., Wu, S. P., Wang, B. S., Wang, Z., Wang, L., et al. (2020a). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet 395, 1845-1854.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., et al. (2020b). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med.

Zost, S. J., Gilchuk, P., Case, J. B., Binshtein, E., Chen, R. E., Nkolola, J. P., Schafer, A., Reidy, J. X., Trivette, A., Nargi, R. S., et al. (2020). Potently neutralizing and protecti

ｖｅ ｈｕｍａｎ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｇａｉｎｓｔ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２．Ｎａｔｕｒｅ．

【０１２５】

方法

【表７】

表６．リソース

試薬又はリソース	供給源	識別名
抗体		
ＣＲ３０２２	（ｔｅｒ Ｍｅｕｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，２００６）	Ｎ／Ａ
Ｓ３０９	（Ｐｉｎｔｏ ｅｔ ａｌ．，２０２０）	Ｎ／Ａ
Ｂ３８	（Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，２０２０）	Ｎ／Ａ
ヤギ抗ヒトＨＲＰ	Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ	カタログ番号Ａ１８８１７ ロット番号６５－１８０－０７１９１９
ヤギ抗マウスＨＲＰ	Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ	カタログ番号６２６５２０ ロット番号ＴＧ２７５２３０
ウマ抗マウスＨＲＰ	Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ	カタログ番号７０７６Ｓ
抗マウス Ｆｃ Ｂｌｏｃｋ	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５５３１４２ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿３９４６５７
抗マウス Ｂ２２０ ＢＵＶ７３７	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号６１２８３８ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿２７３８８１３
抗マウスＣＤ３ ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５５１１６３ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿３９４０８２
抗マウスＣＤ１３８ ＢＶ６５０	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５６４０６８ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿２７３８５７４
抗マウスＣＤ３８ Ａｌｅｘａ（商標）Ｆｌｕｏｒ ７００	Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ	カタログ番号５６－０３８１－８２ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿６５７７４０
抗マウスＧＬ７ ｅｆ４５０	Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ	カタログ番号４８－５９０２－８２ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿１０８７０７７５
抗マウスＩｇＭ ＢＶ７８６	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号７４３３２８ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿２７４１４２９
抗マウスＩｇＤ ＢＵＶ３９５	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５６５９８８ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿２７３７４３３
抗マウスＣＤ７３ ＰＥ－Ｃｙ７	Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ	カタログ番号２５－０７３１－８２ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿１０８５３３４８
抗マウスＣＤ８０ ＢＶ６０５	ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ	カタログ番号５６３０５２ ＲＲＩＤ：ＡＢ＿２７３７９５
生物学的サンプル		
ＢＡＬＢ／ｃマウス	Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ	カタログ番号０００６５１
Ｋｙｍｉｃｅ（商標）	Ｋｙｍａｂ	
２０／１３０ ＣＯＶＩＤ－１９プラズマ	ＮＩＢＳＣ	２０／１３０
化学物質、ペプチド、及び組換えタンパク質		
ＡｄｄａＶａｘ（商標） アジュバント	ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ	カタログ番号ｖａｃ－ａｄｘ－１０
ＡＢＴＳ	ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ	カタログ番号３７６１５
ＴＭＢ	ＳｅｒａＣａｒｅ	カタログ番号５１２０－００８３
トロンビン	Ｓｉｇｍａ	カタログ番号Ｔ９３２６－１５０ＵＮ
固定化パパイン	ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ	カタログ番号２０３４１
ＬｙｓＣ－エンドプロテイナーゼ	ＮＥＢ	カタログ番号Ｐ８１０９Ｓ
ｈＡＣＥ２－Ｆｃ	本研究	Ｎ／Ａ
ＥＺ－Ｌｉｎｋ（商標） スルホ－ＮＨＳ－ＬＣ ビオチン化キット	Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ	カタログ番号２１４３５
ストレプトアビジン－ＡＰＣ	Ａｇｉｌｅｎｔ	カタログ番号ＰＪ２７Ｓ－１
ストレプトアビジン－ＰＥ	Ａｇｉｌｅｎｔ	カタログ番号ＰＪＲＳ２５－１
抗ＰＥ ＭｉｃｒｏＢｅａｄｓ	Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃ	カタログ番号１３０－０４８－８０１

【表７－２】

抗APC MicroBeads	Miltenyi Biotec	カタログ番号130－090－855
DyLight（商標）755抗体ラベリングキット	Thermo Fisher Scientific	カタログ番号84538
AlexaFluor（商標）647タンパク質ラベリングキット	Thermo Fisher Scientific	カタログ番号A20173
実験モデル：細胞株		
Expi 293F	ThermoFisher	カタログ番号A14527
Vero（C1008）E6 adherent	ECACC General Collection	カタログ番号85020206
HEK－ACE2 adherent	BEI（Bloom labからの贈与）	NR－52511
HEK293T／17 Adherent	ATCC	カタログ番号CRL－11268
Vero E6	ATCC	カタログ番号CRL－1586
組換えDNA		
pCMV－RBD－12GS－50A	GenScript（本研究）	N／A
pCMVR－RBD－16GS－50A	GenScript（本研究）	N／A
pCMV－RBD－8GS－50A	GenScript（本研究）	N／A
S－2P三量体	GenScript（Walls et al. 2020）	BEI NR－52421
RBD	GenScript（Walls et al. 2020）	BEI NR－52422
SARS－CoV－2 S全長	GenScript（Walls et al. 2020）	BEI NR－52420
マウス白血病ウイルス gag－pol	Millet and Whittaker 2016	N／A
pTG－ルシフェラーゼ	Millet and Whittaker 2016	N／A
ソフトウェア及びアルゴリズム		
UCSF ChimeraX	（Goddard et al.，2018）	https://www.rbvi.ucsf.edu/chimerax/
Prism（商標）	Graphpad	https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/
FlowJo（商標）v10	FlowJo	https://www.flowjo.com
他のもの		
Octet（商標）Biosensors：タンパク質A	Sartorius（FortéBio）	カタログ番号18－5010
Octet（商標）Biosensors：抗Penta－HIS（HIS1K）	Sartorius（FortéBio）	カタログ番号18－5120
Octet（商標）Biosensors：NTA	Sartorius（FortéBio）	カタログ番号18－5101
EM供給300メッシュグリッド	Ted Pella	カタログ番号01843－F
濾紙	Cytiva	カタログ番号1004047
ギ酸ウラニル	SPI Chem	カタログ番号02545－AA
Unis（商標）キャピラリカセット	Unchained Labs	カタログ番号201－1010
PrismA（商標）タンパク質A樹脂	Cytiva	カタログ番号17549802

【表７－３】

Ｓｕｐｅｒｄｅｘ（商標）２００ Ｉｎｃｒｅａｓｅ ＳＥＣカラム	Ｃｙｔｉｖａ	カタログ番号２８－９９０９－４４
Ｓｕｐｅｒｏｓｅ（商標）６ Ｉｎｃｒｅａｓｅ ＳＥＣカラム	Ｃｙｔｉｖａ	カタログ番号２９０９１５９６
Ｔａｌｏｎ（商標）樹脂	ＴａＫａＲａ	カタログ番号６３５６５２
ＶＬ２６ Ｖａｎｔａｇｅ Ｌカラム	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ	カタログ番号９６１００２５０
Ｅｘｃｅｌ樹脂	Ｃｙｔｉｖａ	カタログ番号１７３７１２０３
Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ，Ｉｓｏｆｌｕｒａｎｅ，ＵＳＰ	Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ	カタログ番号０７－８９３－１３８９
Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ（登録商標）Ｓａｆｅ－Ｌｏｃｋ ｍｉｃｒｏｃｅｎｔｒｉｆｕｇｅ ｔｕｂｅｓ１．５－ｍＬ	Ｓｉｇｍａ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ	カタログ番号Ｔ９６６１
ＢＤ Ｌｕｅｒ－Ｌｏｋ（商標）１－ｍＬシリンジ	ＢＤ	カタログ番号ＢＤ３０９６２８
ＢＤ Ｓｉｎｇｌｅ Ｕｓｅ Ｎｅｅｄｌｅｓ ２５Ｇ ｘ７／８	ＶＷＲ	カタログ番号ＢＤ３０５１２４
ＢＤ ＰｒｅｃｉｓｉｏｎＧｌｉｄｅ（商標）Ｎｅｅｄｌｅ ２３Ｇｘ１ １／４	ＢＤ	参照番号３０５１２０
ＢＤ Ｓｉｎｇｌｅ Ｕｓｅ Ｎｅｅｄｌｅｓ ２７Ｇ ｘ１ １／４	ＶＷＲ	カタログ番号ＢＤ３０５１３６
ＥｎｄｏＳａｆｅ（商標）ＬＡＬ Ｔｅｓｔ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅｓ	Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｓ	カタログ番号ＰＴＳ２０００５Ｆ
Ｌｅｍｏ２１（商標）（ＤＥ３）	Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ＢｉｏＬａｂｓ	カタログ番号Ｃ２５２８Ｊ
イソプロピル－Ｂ－Ｄ－チオガラクトシド（ＩＰＴＧ）	Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ	カタログ番号Ｉ６７５８
硫酸カナマイシン	Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ	カタログ番号Ｋ１８７６
ＨｉＬｏａｄ（商標）Ｓ２００ｐｇ	Ｃｙｔｉｖａ	カタログ番号２８９８９３３６
Ｎｉ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（商標）６ ＦＦ	Ｃｙｔｉｖａ	カタログ番号１７５３１８０８
ＨｉｓＴｒａｐ（商標）ＦＦ	Ｃｙｔｉｖａ	カタログ番号１７５２５５０１

【０１２６】

細胞株

ＨＥＫ２９３Ｆは、懸濁液中で増殖するように形質転換され適応された女性のヒトヒト胎児由来腎臓細胞株である（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）。ＨＥＫ２９３Ｆ細胞を、２９３ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ（商標）発現培地（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）中で増殖させ、３７℃、８％CO_2で培養し、１３０ｒｐｍで振盪した。Ｅｘｐｉ２９３Ｆ（商標）細胞は、ＨＥＫ２９３Ｆ細胞株（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に由来する。Ｅｘｐｉ２９３Ｆ（商標）細胞を、Ｅｘｐｉ２９３（商標）Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｍｅｄｉｕｍ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で増殖させ、３６．５℃、８％CO_2で培養し、１５０ｒｐｍで振盪した。ＶｅｒｏＥ６は、アフリカミドリザル由来のメスの腎臓上皮細胞である。ＨＥＫ２９３Ｔ／１７は、女性のヒト胎児由来腎臓細胞株（ＡＴＣＣ）である。ＨＥＫ－ＡＣＥ２接着細胞株は、ＢＥＩ Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ、ＮＩＡＩＤ、ＮＩＨ：Ｈｕｍａｎ Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ Ｋｉｄｎｅｙ Ｃｅｌｌｓ（ＨＥＫ－２９３Ｔ）Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎｉｎｇ Ｈｕｍａｎ Ａｎｇｉｏｔｅｎｓｉｎ－Ｃｏｎｖｅｒｔｉｎｇ Ｅｎｚｙｍｅ２、ＨＥＫ－２９３Ｔ－ｈＡＣＥ２ Ｃｅｌｌ

Ｌｉｎｅ、ＮＲ－５２５１１を通じて入手した。全ての接着細胞は、ＤＭＥＭ＋１０％ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）＋１％ペニシリン－ストレプトマイシンを含むフラスコ内で、８％$ＣＯ_2$で３７℃で培養した。Ｅｘｐｉ２９３Ｆ以外の細胞株は、マイコプラズマ汚染について試験されておらず、認証もされていない。

【０１２７】

マウス

４週齢のメスのＢＡＬＢ／ｃマウスは、Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｂａｒ Ｈａｒｂｏｒ，Ｍａｉｎｅから入手した。動物の手順は、Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｏｆ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ及びＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｎｏｒｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ，Ｃｈａｐｅｌ Ｈｉｌｌ，ＮＣの承認の下で行われた。Ｄａｒｗｉｎ（商標）として知られるＫｙｍａｂ独自のＩｎｔｅｌｌｉＳｅｌｅｃｔ（商標）トランスジェニックマウスプラットフォームは、再構成されていないヒト抗体変数及び一定の生殖細胞系列レパートリーを持つ完全なヒト抗体遺伝子座を有する。したがって、これらのマウスによって産生される抗体は完全にヒトのものである。

【０１２８】

ブタオザル（Ｐｉｇｔａｉｌ ｍａｃａｑｕｅｓ）

この研究では、２匹の成体のオスのブタオザル（Ｍａｃａｃａ ｎｅｍｅｓｔｒｉｎａ）に免疫化した。前述のように、全ての動物はワシントン国立霊長類研究センター（Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｐｒｉｍａｔｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ：ＷａＮＰＲＣ）、実験動物ケア国際認定協会（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ａｃｃｒｅｄｉｔａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ：ＡＡＡＬＡＣ）認定機関に収容した（Ｅｒａｓｍｕｓ ｅｔ ａｌ．，２０２０）。動物に対して行われた全ての手順は、ワシントン大学の施設内動物管理使用委員会（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ：ＩＡＣＵＣ）の承認を得ていた。

【０１２９】

回復期ヒト血清

ＰＣＲによってＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２陽性と判定された３１名の個人から感染後１～６０日の間に採取されたサンプルは、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ Ｓ抗体応答についてプロファイリングされ、抗Ｓ Ａｂ応答を持つ２９名はコホートで維持した。（図４及び５）。個人は、ワシントン州シアトルのワシントン大学でのＨＡＡＲＶＩ研究の一環として登録された。これらの個人のベースラインの社会人口学的及び臨床データを表５に要約する。この研究は、ワシントン大学のヒト対象部門の治験審査委員会（ＳＴＵＤＹ００００９５９及びＳＴＵＤＹ００００３３７６）によって承認された。全ての実験は、少なくとも２つの技術的複製及び２つの生物学的複製（ＥＬＩＳＡ及び偽型ウイルス中和アッセイ用）で行われた。１つのサンプルは、ＮＩＢＳＣの２０／１３０ ＣＯＶＩＤ－１９血漿である。

【０１３０】

プラスミド構築

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ＲＢＤ（ＢＥＩ ＮＲ－５２４２２）構築物は、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔによって、Ｎ末端ミューホスファターゼシグナルペプチド及びＣ末端オクターヒスチジンタグ（ＧＨＨＨＨＨＨＨＨ）を有するｐｃＤＮＡ３．１－に合成された（配列番号１６４）。構築物の境界は、$Ｎ－_{３２８}ＲＦＰＮ_{３３１}$及び$_{５２８}ＫＫＳＴ_{５３１}－Ｃ$である（Ｗａｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，２０２０）。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｓ－２Ｐ外部ドメイン三量体（ＧｅｎＢａｎｋ：ＹＰ＿００９７２４３９０．１、ＢＥＩ ＮＲ－５２４２０）は、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔによって、Ｎ末端ミューホスファターゼシグナルペプチド及びＣ末端ＴＥＶ切断部位（ＧＳＧＲＥＮＬＹＦＱＧ）を有するｐＣＭＶ（配列番号１６５）、Ｔ４フィブリチンフォールドン（ＧＧＧＳＧＹＩＰＥＡＰＲＤＧＱＡＹＶＲＫＤＧＥＷＶＬＬＳＴＦＬ）（配列番号１６６）、及びオクターヒスチジンタグ（ＧＨＨＨＨＨＨＨ

Ｈ）（配列番号１６４）に合成された（Ｗａｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。構築物は２Ｐ変異（残基９８６及び９８７でのプロリン置換；（Ｐａｌｌｅｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１７））及びフリン切断部位での$_{682}$ＳＧＡＧ$_{685}$置換を含む。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＲＢＤは、８、１２、又は１６個のグリシン及びセリン残基のリンカーを使用して、三量体Ｉ５３－５０Ａナノ粒子構成要素のＮ末端に遺伝的に融合された。ＲＢＤ－８ＧＳ－及びＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ融合物を合成し、ＧｅｎｓｃｒｉｐｔによってｐＣＭＶにクローニングした。ＲＢＤ－１６ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａ融合体は、Ｘｂａ１及びＡｖｒＩＩ制限部位及びＧｉｂｓｏｎ集合体を使用してｐＣＭＶ／Ｒにクローニングした（Ｇｉｂｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）。全てのＲＢＤ担持構成要素には、Ｎ末端ミューホスファターゼシグナルペプチド及びＣ末端オクターヒスチジンタグが含まれていた。マカック又はヒトＡＣＥ２外部ドメインは、Ｃ末端でトロンビン切断部位及びヒトＦｃフラグメントをコードする配列に遺伝的に融合された。ｈＡＣＥ２－Ｆｃは、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔによってＢＭ４０シグナルペプチドとともに合成及びクローニングされた。Ｅｘｐｉ２９３Ｆ細胞への一過性トランスフェクション用のプラスミドを得るために、細菌培養物からのその後のＤＮＡ抽出のために（ＮｕｃｌｅｏＢｏｎｄ　Ｘｔｒａ　Ｍｉｄｉ（商標）キット）、プラスミドをＥ．コリ（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ）のＮＥＢ５－α株に形質転換した。この研究で使用された全ての新規タンパク質のアミノ酸配列は、表３に記載されている。

【０１３１】

一過性トランスフェクション

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ及びＡＣＥ２－Ｆｃタンパク質は、３３℃、湿度７０％、８％CO_2、１５０ｒｐｍで回転するＥｘｐｉ２９３Ｆ発現培地（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、懸濁液中で増殖させたＥｘｐｉ２９３Ｆ細胞で生成した。ＰＥＩ－ＭＡＸ（商標）（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅ）を使用して培養物をトランスフェクトし、細胞を１ｍＬ当たり３００万細胞の密度まで増殖させ、３日間培養した。遠心分離（４０００ｒｃｆで５分間）、０．０３７５％の最終濃度までＰＤＡＤＭＡＣ溶液（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、＃４０９０１４）を添加し、２回目のスピン（４０００ｒｃｆで５分間）によって上清を清澄化した。

【０１３２】

ＣＲ３０２２重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子は、ＧｅｎＳｃｒｉｐｔから注文し、ｐＣＭＶ／Ｒにクローニングした。ＰＥＩ　ＭＡＸ（商標）（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅ）トランスフェクション試薬を使用して、Ｅｘｐｉ２９３Ｆ細胞における重鎖及び軽鎖プラスミドの両方の一過性コトランスフェクションによって、抗体を発現させた。上記のように、細胞上清を回収し、３日又は６日後に清澄化した。

【０１３３】

タンパク質精製

Ｈｉｓタグを含むタンパク質は、各清澄化された上清に１ＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ８．０を最終濃度４５ｍＭのまで、及び５ＭのＮａＣｌを最終濃度約３１０ｍＭのまで補充するバッチ結合法により、清澄化された上清から精製した。Ｔａｌｏｎコバルトアフィニティ樹脂（Ｔａｋａｒａ）を処理した上清に加え、穏やかに振盪しながら１５分間インキュベートした。０．２μｍフィルターを使用した真空濾過を使用して樹脂を収集し、重力カラムに移した。樹脂を、２０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ８．０、３００ｍＭのＮａＣｌで洗浄し、タンパク質を、２０ｍＭのＴｒｉｓ　ｐＨ８．０、３００ｍＭのＮａＣｌ、３００ｍＭのイミダゾールの３カラム容量で溶出した。次に、バッチ結合プロセスを繰り返し、１回目及び２回目の溶出を合わせた。ＳＤＳ－ＰＡＧＥを使用して純度を評価した。ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質ＩＭＡＣ溶出液を＞１ｍｇ／ｍＬに濃縮し、５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７、１８５ｍＭのＮａＣｌ、１００ｍＭのアルギニン、４．５％グリセロール、及び０．７５％ｗ／ｖの３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－１－プロパンスルホナート（ＣＨＡＰＳ）への透析を、水和１０Ｋ分子量カットオフ透析カセット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で３回行った。Ｓ－２Ｐ　ＩＭＡ

Ｃ溶出画分を約１ｍｇ／ｍＬに濃縮し、水和１０Ｋ分子量カットオフ透析カセット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．２５％Ｌ－ヒスチジンに３回透析した。固有の不安定性のため、Ｓ－２Ｐ三量体は直ちに瞬間凍結し、－８０℃で保存した。

【０１３４】

モノクローナル抗体及びヒト又はマカックＡＣＥ２－Ｆｃを発現する細胞の清澄化した上清を、ＡＫＴＡ　Ａｖａｎｔ１５０ＦＰＬＣ（Ｃｙｔｉｖａ）でＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＰｒｉｓｍＡ（商標）２．６ｘ５ｃｍカラム（Ｃｙｔｉｖａ）を使用して精製した。結合した抗体を５カラム容量の２０ｍＭの$NaPO_4$、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．２、次いで５カラム容量の２０ｍＭの$NaPO_4$、１ＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．４で洗浄し、３カラム容量の１００ｍＭのグリシンにより、ｐＨ３．０で溶出した。溶出液を２Ｍのトリズマ塩基で中和して、最終濃度５０ｍＭのとした。ＳＤＳ－ＰＡＧＥを使用して純度を評価した。

【０１３５】

組換えＳ３０９は、上記のように、重鎖及び軽鎖を発現するプラスミドで一過性にコトランスフェクトされたｅｘｐｉＣＨＯ細胞でＦａｂとして発現された（一過性トランスフェクションを参照）（Ｓｔｅｔｔｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６）。ＨｉＴｒａｐ（商標）タンパク質Ａ　Ｍａｂ　ｓｅｌｅｃｔ　Ｘｔｒａ（商標）カラム（Ｃｙｔｉｖａ）を使用してタンパク質をアフィニティ精製し、続いてＨｉＴｒａｐ（商標）Ｆａｓｔ脱塩カラム（Ｃｙｔｉｖａ）を使用して２０ｍＭの$NaPO_4$、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．２に対して脱塩した。タンパク質は０．２２μｍフィルターで滅菌し、使用するまで４℃で保存した。

【０１３６】

細菌によるタンパク質の発現及び精製

Ｉ５３－５０Ａ及びＩ５３－５０Ｂ．４．ＰＴ１タンパク質は、２Ｌバッフル付き振盪フラスコ又は１０Ｌ　ＢｉｏＦｌｏ３２０Ｆｅｒｍｅｎｔｅｒ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ）で増殖したＬＢ（１０ｇのトリプトン、５ｇの酵母抽出物、１０ｇのＮａＣｌ）のＬｅｍｏ２１（ＤＥ３）（ＮＥＢ）で発現した。細胞を３７℃でＯＤ６００約０．８まで増殖させ、次いで１ｍＭのＩＰＴＧで誘導した。発現温度を１８℃に下げ、細胞を約１６時間振とうした。細胞を採取し、５０ｍＭのＴｒｉｓ、５００ｍＭのＮａＣｌ、３０ｍＭのイミダゾール、１ｍＭのＰＭＳＦ、０．７５％ＣＨＡＰＳ中、１８，０００ｐｓｉでＭｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ　Ｍ１１０Ｐを使用したマイクロ流体化によって溶解した。ライセートを２４，０００ｇで３０分間の遠心分離によって清澄化し、ＡＫＴＡ　Ａｖａｎｔ１５０ＦＰＬＣシステム（Ｃｙｔｉｖａ）でのＩＭＡＣによる精製のために、２．６ｘ１０ｃｍのＮｉ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ（商標）６ＦＦカラム（Ｃｙｔｉｖａ）に適用した。目的のタンパク質は、５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、５００ｍＭのＮａＣｌ、０．７５％ＣＨＡＰＳ緩衝液のバックグラウンドで、３０ｍＭのから５００ｍＭのイミダゾールの直線勾配で溶出した。ピーク画分をプールし、１０ＫのＭＷＣＯ遠心フィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）で濃縮し、滅菌濾過（０．２２μｍ）し、５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、５００ｍＭのＮａＣｌ、０．７５％のＣＨＡＰＳ緩衝液を使用して、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ（商標）２００Ｉｎｃｒｅａｓｅ１０／３００又はＨｉＬｏａｄ（商標）Ｓ２００ｐｇ　ＧＬ　ＳＥＣカラム（Ｃｙｔｉｖａ）に適用した。Ｉ５３－５０Ａは約０．６カラム容量（ＣＶ）溶出する。Ｉ５３－５０Ｂ．４ＰＴ１は、約０．４５ＣＶで溶出する。サイジング後、ナノ粒子集合体に使用する前に、細菌由来の構成要素を試験して、エンドトキシンのレベルが低いことを確認した。

【０１３７】

インビトロナノ粒子集合体

精製された個々のナノ粒子構成要素の総タンパク質濃度は、ＵＶ／ｖｉｓ分光光度計（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｃａｒｙ８４５４）を使用して２８０ｎｍで吸光度を測定し、吸光係数を計算することによって決定した（Ｇａｓｔｅｉｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００５）。集

合体工程は、次の順序で追加して室温で実行した。ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ三量体融合タンパク質、その後、必要に応じて目的の最終濃度を達成するために追加の緩衝液、及び最後にＩ５３－５０Ｂ．４ＰＴ１五量体構成要素（５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８中、５００ｍＭのＮａＣｌ、０．７５％のｗ／ｖのＣＨＡＰＳ）、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ：Ｉ５３－Ｂ．４ＰＴ１のモル比１．１：１。部分原子価ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子（５０％ＲＢＤ－Ｉ５３－５０）を生成するために、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ及び非修飾Ｉ５３－５０Ａ三量体の両方（５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８中、５００ｍＭのＮａＣｌ、０．７５％ｗ／ｖＣＨＡＰＳ）をわずかにモル過剰（１．１ｘ）でＩ５３－５０Ｂ．４ＰＴ１に添加した。全てのＲＢＤ－Ｉ５３－５０インビトロ集合体は、残りの集合体とされていない成分を除去するために、その後のＳＥＣによる精製の前に、少なくとも３０分間穏やかに揺り動かしながら２～８℃でインキュベートした。目的に応じて様々なカラムを使用した。Ｓｕｐｅｒｏｓｅ（商標）６Ｉｎｃｒｅａｓｅ １０／３００ＧＬカラムはナノ粒子サイズの推定に分析的に使用し、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ（商標）２００Ｉｎｃｒｅａｓｅ １０／３００ＧＬカラムは小規模なパイロット集合体に使用し、ＨｉＬｏａｄ（商標）２６／６００Ｓｕｐｅｒｄｅｘ（商標）２００ｐｇカラムは、ナノ粒子の生成に使用した。集合した粒子は、Ｓｕｐｅｒｏｓｅ（商標）６カラム及びＳｕｐｅｒｄｅｘ（商標）２００カラムの空隙容量で約１１ｍＬで溶出する。組み立てられたナノ粒子は、カラム適用の直前及び分画のプール後に無菌濾過（０．２２μｍ）された。

【０１３８】

ｈＡＣＥ２－Ｆｃ及びＣＲ３０２２消化

ｈＡＣＥ２－Ｆｃを、２．５ｍＭのＣａＣｌ$_2$の存在下、トロンビン：タンパク質比１：３００ｗ／ｗでトロンビンプロテアーゼ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）で消化した。反応物を穏やかに揺り動かしながら周囲温度で１６～１８時間インキュベートした。インキュベーション後、Ｕｌｔｒａｃｅｌ（商標）１０Ｋ遠心分離フィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ａｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａ）を使用して反応混合物を濃縮し、滅菌濾過した（０．２２μＭ）。切断されたｈＡＣＥ２モノマーは、ＡＫＴＡ ａｖａｎｔ２５ＦＰＬＣ（Ｃｙｔｉｖａ）を使用したＨｉＳｃｒｅｅｎ ＭａｂＳｅｌｅｃｔ ＳｕＲｅ（商標）カラム（Ｃｙｔｉｖａ）でのタンパク質Ａ精製（上記のタンパク質精製を参照）を使用して、切断されていないｈＡＣＥ２－Ｆｃ及び切断されたＦｃ領域から分離した。切断されたｈＡＣＥ２モノマーをフロースルーで収集し、滅菌濾過（０．２２μｍ）し、ＵＶ／ｖｉｓによって定量化した。

【０１３９】

ＬｙｓＣ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ＢｉｏＬａｂｓ）を１０ｍＭのＴｒｉ ｐＨ８で１０ｎｇ／μＬに希釈し、ＣＲ３０２２ＩｇＧに１：２０００ｗ／ｗのＬｙｓＣ：ＩｇＧで添加し、続いて２３０ｒｐｍで軌道振とうしながら３７℃で１８時間インキュベートした。Ｕｌｔｒａｃｅｌ（商標）１０Ｋ遠心分離フィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ａｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａ）を使用して切断反応物を濃縮し、滅菌濾過した（０．２２μＭ）。切断されたＣＲ３０２２ｍＡｂは、切断されていないＣＲ３０２２ＩｇＧ及び切断されたＩｇＧのＦｃ部分から、上記のようにプロテインＡ精製を使用して分離した。切断されたＣＲ３０２２をフロースルーで収集し、無菌濾過（０．２２μｍ）し、ＵＶ／ｖｉｓで定量化した。

【０１４０】

バイオレイヤー干渉法（抗原性）

Ｏｃｔｅｔ（商標）Ｒｅｄ ９６Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐａｌｌ Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）でＢＬＩを使用して周囲温度で１０００ｒｐｍで振盪しながら抗原性アッセイを実施及び分析した。ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ三量体構成要素及びモノマーＲＢＤをＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液（１ｘＨＥＰＥＳ－ＥＰ＋（Ｐａｌｌ Ｆｏｒｔｅ Ｂｉｏ）、０．０５％脱脂乳、０．０２％アジ化ナトリウム）で４０μｇ／ｍＬに希釈した。モノマーｈＡＣＥ２及びＣＲ３０２２ＦａｂをＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液で７５０ｎＭに希釈し、最終濃度３．１ｎＭになるように３倍に段階希釈した。試薬は、以下に説明するように

、ブラック９６ウェルＧｒｅｉｎｅｒ　Ｂｉｏ－ｏｎｅマイクロプレートに１ウェル当たり２００μＬで適用した。ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素又はモノマーＲＢＤは、次のセンサーインキュベーション時間を使用することを除いて、製造元の指示（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）に従ってＡｎｔｉ－Ｐｅｎｔａ－ＨＩＳ（ＨＩＳ１Ｋ）バイオセンサーに固定化された。ＨＩＳ１Ｋバイオセンサーを水中で１０分間水和させた後、次いでＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液で６０秒間平衡化させた。ＨＩＳ１Ｋチップに、希釈した三量体ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ構成要素又はモノマーＲＢＤを１５０秒間ロードし、Ｋｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液で３００秒間洗浄した。会合ステップは、免疫原が固定化されたＨＩＳ１Ｋバイオセンサーを、希釈したｈＡＣＥ２モノマー又はＣＲ３０２２Ｆａｂに６００秒間浸すことによって実行され、その後、バイオセンサーをＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液に６００秒間挿入することによって解離を測定した。Ｐａｌｌ（商標）ＦｏｒｔｅＢｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ分析ソフトウェア（バージョン１２．０）を使用して、データからベースラインを差し引き、プロットを適合させた。図８のプロットは、会合及び解離の工程を示している。

【０１４１】

バイオレイヤー干渉法（アクセシビリティ）

ＲＢＤ、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ三量体、及びＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子へのｍＡＣＥ２－Ｆｃ、ＣＲ３０２２ＩｇＧ、及びＳ３０９ＩｇＧの結合を、Ｏｃｔｅｔ（商標）Ｒｅｄ９６システム（Ｐａｌｌ（商標）ＦｏｒｔｅＢｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）を使用して、周囲温度で１０００ｒｐｍで振盪して、アクセシビリティ実験及びリアルタイム安定性研究について分析した。タンパク質サンプルを、Ｋｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液で１００ｎＭに希釈した。次に、緩衝液、免疫原、及び分析物をブラック９６ウェルＧｒｅｉｎｅ　Ｂｉｏ－ｏｎｅマイクロプレートにウェル当たり２００μＬで適用した。プロテインＡバイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）は、最初にＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液で１０分間水和し、次に固定化ステップでＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液で１０μｇ／ｍＬに希釈したｍＡＣＥ２－Ｆｃ、ＣＲ３０２２、又はＳ３０９ＩｇＧのいずれかに浸した。５００秒後、チップをＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液に６０秒間移してベースラインに到達させた。会合ステップは、ロードされたバイオセンサーを免疫原に３００秒間浸漬することによって実行され、その後の解離は、バイオセンサーをＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液に更に３００秒間浸漬することによって実行した。データは、ＦｏｒｔｅＢｉｏ分析ソフトウェア（バージョン１２．０）を使用してプロットする前にベースラインを差し引いたものである。図２のプロットは、６００秒間の会合及び解離を示している。

【０１４２】

ネガティブ染色電子顕微鏡

ＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子は、最初に５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７、１８５ｍＭのＮａＣｌ、１００ｍＭのアルギニン、４．５％ｖ／ｖグリセロール、０．７５％ｗ／ｖＣＨＡＰＳで７５μｇ／ｍＬに希釈し、Ｓ－２Ｐタンパク質を、５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．２５％Ｌ－ヒスチジンで０．０３ｍｇ／ｍＬに希釈し、３μＬのサンプルをグロー放電したばかりの３００メッシュ銅グリッドに適用した。サンプルをグリッド上で１分間インキュベートした後、グリッドを５０μＬの水滴に浸し、余分な液体をろ紙（Ｗｈａｔｍａｎ）で吸い取った。次に、グリッドを６μＬの０．７５％ｗ／ｖギ酸ウラニル染色液に浸した。染色液をろ紙で吸い取り、次いでグリッドを別の６μＬの染色液に浸し、約７０秒間インキュベートした。最後に、染色液を吸い取り、グリッドを１分間乾燥させた。調製されたグリッドは、ＴａｌｏｓモデルＬ１２０Ｃ電子顕微鏡で４５，０００倍（ナノ粒子）又は９２，０００倍（Ｓ－２Ｐ）で画像化した。

【０１４３】

動的光散乱

動的光散乱（ＤＬＳ）を使用して、ＵＮｃｌｅ　Ｎａｎｏ－ＤＳＦ（ＵＮｃｈａｉｎｅｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）でＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子サンプルの流体力学的直径（Ｄｈ）及び％多分散性（％Ｐｄ）を測定した。サンプルを８．８μＬの石英キャピラリーカセット（ＵＮｉ、ＵＮｃｈａｉｎｅｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）に適用し、

レーザーの自動減衰を使用して、それぞれ５秒の１０回の取得で測定した。ＲＢＤナノ粒子緩衝液中の４．５％ｖ／ｖグリセロールによる粘度の増加は、Ｄｈ測定においてＵＮｃｌｅ（商標）Ｃｌｉｅｎｔソフトウェアによって説明された。

【０１４４】

グアニジンＨＣｌ変性

モノマーＲＢＤ、ＲＢＤ－Ｉ５３－５０Ａ融合タンパク質、及びＲＢＤ－Ｉ５３－５０ナノ粒子免疫原を、５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ７．０、１８５ｍＭのＮａＣｌ、１００ｍＭのアルギニン、４．５％ｖ／ｖグリセロール、０．７５％ｗ／ｖＣＨＡＰＳで２．５μＭに希釈し、０Ｍ～６．５Ｍの範囲の塩化グアニジン［ＧｄｎＨＣｌ］（０．２５Ｍずつ増加）を３連で調製した。Ｓ－２Ｐ三量体も、５０ｍＭのＴｒｉｓ、ｐＨ８、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．２５％Ｌ－ヒスチジン、及び同じＧｕＨＣｌ濃度範囲を使用して２．５μＭに希釈した。ピペッティングにより希釈物を１０倍混合した。次に、サンプルを周囲温度で１８～１９時間インキュベートした。Ｎａｎｏ－ＤＳＦ（ＵＮｃｌｅ（商標）、ＵＮｃｈａｉｎｅｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）及び８．８μＬ石英キャピラリーカセット（ＵＮｉ（商標）、ＵＮｃｈａｉｎｅｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を使用して、蛍光スペクトルを３連で収集し、２６６ｎｍで励起し、２５℃で２００ｎｍ～７５０ｎｍの発光を測定した。

【０１４５】

エンドトキシン測定

ＥｎｄｏＳａｆｅ（商標）Ｎｅｘｇｅｎ－ＭＣＳ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）を使用して、タンパク質サンプル中のエンドトキシンレベルを測定した。サンプルは、エンドトキシンを含まないＬＡＬ試薬水で１：５０又は１：１００に希釈し、ＥｎｄｏＳａｆｅ（商標）ＬＡＬ試薬カートリッジのウェルに適用した。Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　ＥｎｄｏＳｃａｎ（商標）－Ｖソフトウェアを使用して、エンドトキシン含有量を分析し、希釈倍率を自動的に逆算した。エンドトキシン値はＥＵ／ｍＬとして報告され、次いでＵＶ／ｖｉｓ測定に基づいてＥＵ／ｍｇに変換された。免疫化に適したサンプルのしきい値は、＜５０ＥＵ／ｍｇであった。

【０１４６】

ＵＶ／ｖｉｓ

紫外可視分光光度法（ＵＶ／ｖｉｓ）は、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｃａｒｙ（商標）８４５４を使用して測定した。サンプルを１０ｍｍ、５０μＬの石英セル（Ｓｔａｒｎａ　Ｃｅｌｌｓ，Ｉｎｃ．）に適用し、吸光度を１８０～１０００ｎｍで測定した。測定及び単一参照波長のベースライン減算から得られた２８０ｎｍでの正味の吸光度を、計算された吸光係数及び分子量と共に使用して、タンパク質濃度を取得した。３２０／２８０ｎｍでの吸光度の比率を使用して、リアルタイム安定性研究サンプルの相対的な凝集レベルを決定した。サンプルをそれぞれの精製／機器ブランキング緩衝液で希釈して、０．１～１．０の吸光度を得た。ＵＶ／ｖｉｓ装置から生成された全てのデータは、８４５ｘＵＶ／ｖｉｓｉｂｌｅシステムソフトウェアで処理した。

【０１４７】

グリカンプロファイリング

グリコフォームの分布及び占有率の決定等、部位特異的なグリコシル化プロファイルを特定するために、ボトムアップ質量分析（ＭＳ）アプローチを利用した。１ｍｇ／ｍＬのモノマー、８ＧＳ、１２ＧＳ、及び１６ＧＳのＲＢＤタンパク質の一定分量を調製して、４つのＲＢＤバリアントのＮ３３１及びＮ３４３でのグリコシル化プロファイルを評価した。１．５ｍｇ／ｍＬのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｓ－２Ｐタンパク質を使用して、安定化されたスパイク外部ドメイン（Ｓ－２Ｐ）の包括的な糖プロファイリングを並行して実行した。全てのサンプルは、２５ｍＭのＴｒｉｓ（ｐＨ８．０）、７Ｍの塩化グアニジニウム（ＧｄｎＨＣｌ）、及び５０ｍＭのジチオスレイトール（ＤＴＴ）を含む溶液で、９０℃で３０分間分解した。新鮮なヨードアセトアミド（ＩＡＡ）を１００ｍＭまで添加し、暗所で室温で１時間インキュベートすることにより、還元システインをアルキル化した。次

いで、５０ｍＭの過剰のＤＴＴを添加して、残りのＩＡＡをクエンチした。サンプルを１０ｍＭのトリス（ｐＨ８．０）、２ｍＭの塩化カルシウム溶液で１１倍に希釈することにより、ＧｎｄＨＣｌ濃度を０．６Ｍまで低下させた。次に、各サンプルを半分に分割した。半分（２７５μＬ）を１０単位の組換えペプチドＮ－グリカナーゼＦ（ＧＳＴ－ＰＮＧａｓｅ　Ｆ）と混合し（Ｋｒｅｎｋｏｖａ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３）、３７℃で１時間インキュベートして、グリコシル化されたＡｓｎを脱グリコシル化されたＡｓｐに変換する。

【０１４８】

プロテアーゼ消化は次のように行った。全てのＲＢＤサンプル及び１つのＳ－２Ｐサンプルを、ＲＢＤは１：４０（ｗ／ｗ）、Ｓ－２Ｐは１：３０（ｗ／ｗ）の比率で３７℃で４時間消化し、続いて同じ比率と条件で一晩Ｇｌｕ－Ｃ消化する。他の３つのＳ－２Ｐサンプルは、トリプシン、キモトリプシン、及びα溶解性プロテアーゼをそれぞれ１：３０（ｗ／ｗ）の比率で使用して、３７℃で一晩消化した。使用した全ての消化プロテアーゼはＭＳグレード（Ｐｒｏｍｅｇａ）であった。翌日、消化反応を０．０２％ギ酸（ＦＡ、Ｏｐｔｉｍａ（商標）、Ｆｉｓｈｅｒ）でクエンチした。

【０１４９】

４つのＳ－２Ｐサンプルのグリコフォーム測定は、Ｏｒｂｉｔｒａｐ　Ｆｕｓｉｏｎ（商標）質量分析計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したナノＬＣ－ＭＳによって実行した。消化解されたサンプルは、製造業者の推奨プロトコルに従って、Ｓｅｐ－ＰａｋＣ１８カートリッジ（Ｗａｔｅｒｓ）によって脱塩した。２ｃｍトラップ　カラム及び３５ｃｍ分析カラムは、５μＭＲｅｐｒｏＳｉｌ－Ｐｕｒ（商標）Ｃ１８ＡＱビーズ（Ｄｒ．Ｍａｉｓｃｈ）を含むフューズドシリカ（内径１００μｍ）で新たに調製した。８μＬのサンプルを注入し、０．１％ＦＡ中の２％から３０％までのアセトニトリルの６０分間の直線勾配で分析し、続いて８０％アセトニトリルで１０分間分析した。ＥＴｈｃＤ法は次のように最適化された。イオン源：ポジティブモードで２．１ｋＶ、イオントランスファーチューブ温度：３５０℃、解像度：MS^1＝１２００００、MS^2＝３００００、ＡＧＣターゲット：MS^1＝$2e^5$、MS^2＝$1e^5$、及び注入時間：MS^1＝５０ミリ秒、MS^2＝６０ｍｓ。

【０１５０】

糖ペプチドデータは、６ｐｐｍの前駆体及び１０ｐｐｍのフラグメント質量許容値を使用して、Ｂｙｏｎｉｃ（商標）及びＢｙｏｌｏｇｉｃ（商標）（バージョン３．８、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｍｅｔｒｉｃｓ　Ｉｎｃ．）によって視覚化及び処理した。糖ペプチドは、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｍｅｔｒｉｃｓ　ＰＭＩ－ＳｕｉｔｅのＮ－グリカン３０９哺乳動物データベースを使用して検索し、正しいｃ－及びｚ－フラグメントイオンの割当てに基づいてスコアを付けた。真陽性の実体は、２０４（ＨｅｘＮＡｃイオン）及び３６６（ＨｅｘＮＡｃＨｅｘイオン）でのグリカンオキソニウムイオンｍ／ｚの存在、及び脱グリコシル化サンプル中の対応するスペクトルの不在によって更に検証した。各グリコフォームの相対存在量は、Ｂｙｏｌｏｇｉｃ（商標）で分析されたピーク面積によって決定した。グリコフォームは、以前の研究で説明されているように、オリゴ（オリゴマンノース）、ハイブリッド、複合体、及び複合体のサブタイプに分類された（Ｗａｔａｎａｂｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。ＨｅｘＮＡｃ（２）Ｈｅｘ（９－５）はＭ（ａｎｎｏｓｅ）９～Ｍ５であり、ＨｅｘＮＡｃ（３）Ｈｅｘ（５－６）はハイブリッドに分類され、ＨｅｘＮＡｃ（３）Ｈｅｘ（３－４）ＸはＡ１サブタイプであり、ＨｅｘＮＡｃ（４）ＸはＡ２／Ａ１Ｂであり、ＨｅｘＮＡｃ（５）ＸはＡ３／Ａ２Ｂであり、ＨｅｘＮＡｃ（６）ＸはＡ４／Ａ３Ｂサブタイプである。フコシル化を伴うハイブリッド及び複合体は、それぞれＦＨｙｂｒｉｄ及びＦＣｏｍｐｌｅｘ（例えば、ＦＡ１）として個別に記載されている。

【０１５１】

４つのＲＢＤバリアントのグリカン占有分析及びグリコフォーム決定は、Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）ＵＰＬＣシステム（Ｗａｔｅｒｓ）に結合されたＳｙｎａｐｔＧ２－Ｓｉ（商標）ＴＯＦ質量分析計でＬＣ－ＭＳによって実施した。サンプルは、Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳ

Ｈ　Ｃ１８　１ｘ１００ｍｍ　１．７μｍカラムで、３％から４０％Ｂまでの直線勾配で３０分かけて分離した（Ａ：９８％水、２％アセトニトリル、０．１％ＦＡ；Ｂ：１００％アセトニトリル、０．１％ＦＡ）。データ依存取得（ＤＤＡ）メソッドを、前駆体質量範囲３００～２０００、ＭＳ／ＭＳ質量範囲５０～２０００、７０～１００Ｖの勾配の衝突エネルギーで利用した。ＭａｓｓＬｙｎｘ（商標）（Ｗａｔｅｒｓ）によって、最も多く、非重複アイソトープピークを決定し、統合した。特に明記しない限り、使用した全ての水及び有機溶媒はＭＳグレード（Ｏｐｔｉｍａ（商標）、Ｆｉｓｈｅｒ）であった。脱グリコシル化（Ａｓｐ）グリコペプチドに対する非グリコシル化（Ａｓｎ）のピーク面積比を使用して、各部位でのグリカン占有率を測定した。

【０１５２】

水素／重水素交換質量分析

３μｇのモノマーＲＢＤ及びＲＢＤ－８ＧＳ－Ｉ５３－５０Ａを重水素化緩衝液（ｐＨ＊７．６、８５％D_2O、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｉｓｏｔｏｐｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）で３、６０、１８００、及び７２０００秒間、それぞれ２３℃でインキュベートし、Ｈ／Ｄ交換ＨＤＸした。続いて、サンプルを氷冷クエンチ緩衝液（２００ｍＭのリン酸トリス（２－クロロエチル）ホスファート（ＴＣＥＰ）、８Ｍ尿素、０．２％ギ酸）と１：１で最終ｐＨ２．５に混合し、直ちに液体窒素で瞬間凍結した。前述のように、サンプルをインラインペプシン消化し、Ｓｙｎａｐｔ　Ｇ２－Ｓｉ（商標）ＴＯＦ質量分析計（Ｗａｔｅｒｓ）でＬＣ－ＭＳ－ＩＭＳによって分析した（Ｖｅｒｋｅｒｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６）１８分間のグラジエントを適用した。完全な重水素化コントロールは、重水素化されていないサンプルＬＣ－ＭＳランからペプシン消化物溶出液を収集し、ｓｐｅｅｄｖａｃで乾燥させ、重水素化緩衝液で８５℃で１時間インキュベートし、他の全てのＨＤＸサンプルと同じようにクエンチすることによって作製した。内部交換標準（Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｉｌｅ［ＰＰＰＩ］及びＰｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ［ＰＰＰＦ］）を各サンプルに追加して、全てのサンプルで一貫した標識条件を確保した（Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２）。非重水素化サンプルのペプシン消化物も、糖プロファイリングについて上記の設定でＯｒｂｉｔｒａｐ　Ｆｕｓｉｏｎ（商標）質量分析計（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ）を使用してナノＬＣ－ＭＳによって分析した。次に、データをＢｙｏｎｉｃ（商標）で処理して、ペプチド参照リストを取得した。ペプチドは、ＤｒｉｆｔＳｃｏｐｅ（商標）（Ｗａｔｅｒｓ）を使用して手動で検証し、直交保持時間（ｒｔ）及びドリフト時間（ｄｔ）座標で識別した。重水素取込み分析は、ＨＸ－Ｅｘｐｒｅｓｓ　ｖ２で実行した（Ｇｕｔｔｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３；　Ｗｅｉｓｅ　ｅｔ　ａｌ．，２００６）。二項フィッティングを適用して、ペプチドスペクトルからピークを同定した。重水素取込みレベルは、完全に重水素化された基準に対して正規化した。

【０１５３】

マウスの免疫化及びチャレンジ

メスのＢＡＬＢ／ｃ（在庫：０００６５１）マウスは、Ｔｈｅ　Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｂａｒ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｍａｉｎｅから４週齢で購入し、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ａｃｃｒｅｄｉｔａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（ＡＡＡＬＡＣ）の認定を受けている、Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　Ｆａｃｉｌｉｔｙ　ａｔ　ｔｈｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡで維持された。６週齢で、投与群当たり１０匹のマウスにプライムを接種し、３週間後にマウスに２回目のワクチン接種を追加接種した。接種前に、免疫原懸濁液をＡｄｄａＶａｘ（商標）アジュバント（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）と１：１ｖｏｌ／ｖｏｌで穏やかに混合して、最終濃度０．００９又は０．０５ｍｇ／ｍＬの抗原に到達させた。イソフルラン麻酔下で、免疫原の注射部位ごとに５０μＬ（合計１００μＬ）の２７ゲージ針（ＢＤ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用して、マウスを各後肢の腓腹筋に筋肉内注射した。血清を得るために、プライム及びブーストの２週間

後に全てのマウスから採血した。おとがい下静脈穿刺によって血液を採取し、１．５ｍＬプラスチック製エッペンドルフチューブに室温で３０分間静置して凝固させた。２０００ｇで１０分間遠心分離することにより、血清をヘマトクリットから分離した。分離された血清中の補体因子及び病原体は、血清を５６℃で６０分間インキュベートすることにより熱不活性化された。血清は使用するまで４℃又は－８０℃で保存した。ブーストの６週間後、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡのＣｏｍｐａｒａｔｉｖｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｆａｃｉｌｉｔｙから、Ｎｏｒｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ，Ｃｈａｐｅｌ ＨｉｌｌにあるＡＡＡＬＡＣ ａｃｃｒｅｄｉｔｅｄ Ａｎｉｍａｌ Ｂｉｏｓａｆｅｔｙ Ｌｅｖｅｌ ３（ＡＢＳＬ３）Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙにマウスを輸出した。７日間の順応時間の後、マウスをケタミン／キシラジンの混合物で麻酔し、ワクチンの有効性を評価するために、マウスに適応したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ＭＡ株の10^5プラーク形成単位（ｐｆｕ）で鼻腔内にチャレンジした（ＩＡＣＵＣプロトコル２０－１１４．０）。感染後、肺及び鼻甲介組織を採取してプラークアッセイによりウイルス負荷を評価する感染後２日目の研究が終了するまで、体重を毎日モニタリングした。全ての実験は、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ及びＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｎｏｒｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ，Ｃｈａｐｅｌ Ｈｉｌｌ，ＮＣで、承認されたＩｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅプロトコルに従って実施した。

【０１５４】

免疫化（Ｋｙｍａｂ Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウス）

Ｋｙｍａｂ Ｄａｒｗｉｎ（商標）マウス（オス及びメスの混合、１０週齢）、投与群当たり５匹のマウスにプライムを接種し、３週間後に２回目のワクチン接種を行った。接種前に、免疫原懸濁液を１：１ｖｏｌ／ｖｏｌでＡｄｄａＶａｘ（商標）アジュバント（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ）と穏やかに混合して、最終濃度０．００９又は０．０５ｍｇ／ｍＬの抗原に到達させた。イソフルラン麻酔下で、免疫原の注射部位当たり２０μＬ（合計４０μＬ）の３０ゲージ針（ＢＤ）を使用して、マウスを各後肢の脛骨筋に筋肉内注射した。最終ブーストは、７週目にアジュバントなしで静脈内投与（５０ｕＬ）した。英国内務省のスケジュール１（CO_2濃度の上昇）に従って５日後にマウスを　殺し、脾臓、リンパ節、及び骨髄を凍結保存した。各投与（０、２、５、及び８週目の最終採血）の２週間後に全血（０．１ｍｌ）を採取した。２０００ｇで１０分間遠心分離することにより、血清をヘマトクリットから分離した。血清を－２０℃で保存し、ＥＬＩＳＡによる力価のモニタリングに使用した。全てのマウスは維持され、全ての手順は、英国内務省ライセンス７０／８７１８の下で、Ｗｅｌｌｃｏｍｅ Ｔｒｕｓｔ Ｓａｎｇｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ａｎｉｍａｌ Ｗｅｌｆａｒｅ及びＥｔｈｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗ Ｂｏｄｙの承認を得て実施された。

【０１５５】

ＥＬＩＳＡ

抗Ｓ－２Ｐ ＥＬＩＳＡのために、２５μＬの２μｇ／ｍＬのＳ－２Ｐを、ＰＢＳ中の３８４ウェルＮｕｎｃ Ｍａｘｉｓｏｒｐ（商標）（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）プレートにプレーティングし、４℃で一晩密封した。翌日、プレートウォッシャー（ＢｉｏＴｅｋ）を使用してプレートをＴｒｉｓ Ｂｕｆｆｅｒｅｄ Ｓａｌｉｎｅ Ｔｗｅｅｎ（ＴＢＳＴ）で４回洗浄し、ＴＢＳＴ中の２％ＢＳＡで３７℃で１時間ブロックした。プレートをＴＢＳＴで４回洗浄し、マウス、ＮＨＰ、又はヒト血清の１：５段階希釈を２５μＬのＴＢＳＴで１：２５又は１：５０から開始し、３７℃で１時間インキュベートした。プレートをＴＢＳＴで４回洗浄し、抗マウス（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）又は抗ヒト（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ結合抗体を１：５，０００に希釈し、２５μＬを各ウェルに加え、３７℃で１時間インキュベートした。プレートをＴＢＳＴで４回洗浄し、２５μＬのＴＭＢ（ＳｅｒａＣａｒｅ）を各ウェルに室温で５分間添加した。２５μＬの１ＮのＨＣｌを添加して反応をクエンチした。プレートを直ちにＶａｒｉｏＳｋａｎＬｕｘ（商標）プレートリーダー（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）で４５０

ｎｍで読み取り、データをプロットし、非線形回帰シグモイド、４ＰＬを使用して（商標）（ＧｒａｐｈＰａｄ）に適合させ、曲線適合からＥＣ$_{50}$値を決定するために、Ｘはｌｏｇ（濃度）である。

【０１５６】

偽型ウイルスの生成

ＭＬＶベースのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｓ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ　Ｓ、及びＷＩＶ－１シュードタイプは、前述のように調製した（Ｍｉｌｌｅｔ　ａｎｄ　Ｗｈｉｔｔａｋｅｒ，２０１６；　Ｗａｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。簡単に説明すると、製造元の指示に従って、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（商標）２０００（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、Ｓをコードするプラスミド、ＭＬＶ　Ｇａｇ－Ｐｏｌパッケージング構築物、及びルシフェラーゼレポーターをコードするＭＬＶトランスファーベクターと共に使用して、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞をコトランスフェクトした。細胞をＯｐｔｉ－ＭＥＭで３回洗浄し、トランスフェクション培地で３７℃で５時間インキュベートした。１０％ＦＢＳを含むＤＭＥＭを６０時間添加した。上清を２，５００ｇスピンで回収し、０．４５μｍフィルターで濾過し、１００ｋＤａ膜で２，５００ｇで１０分間濃縮した後、一定分量にし、－８０℃に入れた。

【０１５７】

偽型ウイルス侵入及び血清中和アッセイ

ＨＥＫ－ｈＡＣＥ２細胞を、３７℃のインキュベーター（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）内で、１０％ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ）及び１％ＰｅｎＳｔｒｅｐで８％CO_2と共にＤＭＥＭ中で培養した。感染の１日前に、４０μＬのポリリジン（Ｓｉｇｍａ）を９６ウェルプレートに入れ、回転させながら５分間インキュベートした。ポリリジンを除去し、プレートを５分間乾燥させ、次いで細胞をプレーティングする前にＤＭＥＭで１回洗浄した。翌日、細胞が８０％コンフルエントであることを確認した。半分の領域の９６ウェルプレートで、血清の１：３段階希釈をＤＭＥＭで行い、２２μＬの最終体積で１：３～１：６６の初期希釈を開始した。次いで、２２μＬの偽型ウイルスを連続希釈物に添加し、室温で３０～６０分間インキュベートした。ＨＥＫ－ｈＡＣＥ２プレート培地を除去し、４０μＬの血清／ウイルス混合物を細胞に添加し、８％CO_2で３７℃において２時間インキュベートした。インキュベーション後、４０μＬの２０％ＦＢＳ及び２％ＰｅｎＳｔｒｅｐ含有ＤＭＥＭを細胞に４８時間添加した。４８時間の感染後、Ｏｎｅ－Ｇｌｏ－ＥＸ（商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）を培養体積の半分で細胞に添加し（４０μＬ添加）、暗所で５分間インキュベートした後、Ｖａｒｉｏｓｋａｎ（商標）ＬＵＸプレートリーダー（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）上で読み取った。測定は、各群からの１０個のマウス血清サンプル全てに対して、少なくとも２連で行った。相対ルシフェラーゼ単位をプロットし、細胞のみのゼロ値及び１：２ウイルスのみの１００％値を使用して、Ｐｒｉｓｍ（商標）（ＧｒａｐｈＰａｄ）で正規化した。対数（阻害剤）対正規化応答の非線形回帰を使用して、曲線適合からＩＣ$_{50}$値を決定した。マン・ホイットニー検定を使用して２つのグループを比較して、統計的に異なるかどうかを決定した。

【０１５８】

生ウイルスの生成

ＯＲＦ７をナノルシフェラーゼ遺伝子（ｎａｎｏＬｕｃ）に置換したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－ｎａｎｏＬｕｃウイルス（ＷＡ１株）、マウス適応ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＭＡ）（Ｄｉｎｎｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）を、以前に説明されたコロナウイルス逆遺伝学システムによって生成した（Ｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。組換えウイルスを、１０％Ｈｙｃｌｏｎｅ（商標）Ｆｅｔａｌ　Ｃｌｏｎｅ　ＩＩ（ＧＥ＃ＳＨ３００６６０３ＨＩ）、１％非必須アミノ酸、及び１％Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐで補充したＤＭＥＭ高グルコース培地（Ｇｉｂｃｏ＃１１９９５０６５）で増殖したＥ６細胞（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ１５８６）において、３７℃＋５％CO_2インキュベーター内で生成した。組換え型ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を生成するために、５′Ｔ７プロモーター及び３′ポリＡテールが隣接するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の全長ゲノムをまとめてコードする７つ

のＤＮＡフラグメントを連結し、インビトロで転写した。転写されたＲＮＡをＶｅｒｏＥ６細胞にエレクトロポレーションして、Ｐ０ウイルスストックを生成した。シードウイルスをＶｅｒｏ　Ｅ６細胞で低ｍｏｉで４８時間２回増幅して、プラークアッセイで力価を測定した作業ストックを作成した（Ｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。連結及びエレクトロポレーションの工程を含む全ての生ウイルス実験は、バイオセーフティレベル３（ＢＳＬ－３）条件下で、負圧で、個人用電動空気清浄呼吸器を着用したＴｙｖｅｋスーツのオペレータによって行われた。

【０１５９】

ルシフェラーゼベースの血清中和アッセイ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－ｎａｎｏＬｕｃ

アッセイの２４時間前に、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞を２ｘ１０^{4}細胞／ウェルで９６ウェルプレートに播種した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－ｎａｎｏＬｕｃウイルス１００ｐｆｕ（Ｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）を、１：１の比率で血清と混合し、３７℃で１時間インキュベートした。各サンプルについて、１：２０（標準）又は１：２０００（高中和剤）の開始濃度で、８ポイントの３倍希釈曲線を作成した。ウイルス及び血清の混合物を各ウェルに加え、３７℃＋５％CO_2で４８時間インキュベートした。ルシフェラーゼ活性は、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ（商標）Ｍ３照度計（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅ）を使用して製造業者のプロトコルに従って、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（商標）ルシフェラーゼアッセイシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ、ＷＩ）によって測定した。パーセント阻害及び５０％阻害濃度（ＩＣ５０）は、次の式によって計算した。［１－（サンプルを含むＲＬＵ／モック処理を含むＲＬＵ）］ｘ１００％。５０パーセント阻害力価（IC_{50}）は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（商標）８．３．０において、シグモイド用量応答（可変勾配）曲線を使用してデータポイントを適合することによって計算した。

【０１６０】

四量体の生成

組換えＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ－２Ｐ三量体を、ＥＺ－Ｌｉｎｋ（商標）Ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－ＬＣビオチン化キット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用してビオチン化し、前述のようにストレプトアビジン－ＡＰＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ）で四量体化した（Ｋｒｉｓｈｎａｍｕｒｔｙ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６；Ｔａｙｌｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２）。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＳのＲＢＤドメインをビオチン化し、ストレプトアビジン－ＡＰＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ）で四量体化した。ＡＰＣデコイ試薬は、ＤｙＬｉｇｈｔ７５５抗体標識キット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用してＳＡ－ＡＰＣをＤｙＬｉｇｈｔ（商標）７５５にコンジュゲートし、結合していないＤｙＬｉｇｈｔ７５５を洗浄し、除去し、無関係なビオチン化されたＨｉｓタグ付きタンパク質を過剰に加えてインキュベートすることによって生成した。ＰＥデコイは、ＡＦ６４７抗体標識キット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用してＳＡ－ＰＥをＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６４７に結合させることにより、同じ方法で生成した。

【０１６１】

マウス免疫化、細胞濃縮、及びフローサイトメトリー

Ｂ細胞の表現型を調べるために、６週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃマウス（投与群ごとに３匹）に、０日目にＡｄｄａＶａｘ（商標）アジュバントと１：１ｖｏｌ／ｖｏｌで混合した、５μｇのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗原（Ｓ－２Ｐ三量体又はＲＢＤ、ただしＩ５３－５０ナノ粒子からの質量は含まない）を含有する、注射部位当たり５０μＬのワクチン製剤で、筋肉内に免疫化した。全ての実験用マウスは、１１日目に鼠径リンパ節及び膝窩リンパ節を採取するために安楽死させた。実験は２回繰り返した。膝窩リンパ節及び鼠径リンパ節を回収し、個々のマウス用にプールした。細胞懸濁液は、リンパ節をすりつぶし、１００μＭのＮｉｔｅｘ（商標）メッシュで濾過することによって調製した。細胞を、２％ＦＢＳ及びＦｃブロック（２．４Ｇ２）を含むＰＢＳに再懸濁し、室温で２０分間、１０ｎＭデコイ四量体とインキュベートした。ＲＢＤ－ＰＥ四量体及びＳｐｉｋｅ－ＡＰＣ四量体を１０ｎＭの濃度で添加し、氷上で２０分間インキュベートした。細胞を洗浄し、抗ＰＥ及び抗ＡＰＣ磁気ビーズと共に氷上で３０分間インキュベートし、次いで磁化ＬＳカラム

（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃ）に通した。結合したＢ細胞を、抗マウスＢ２２０（ＢＵＶ７３７）、ＣＤ３（ＰｅｒＣＰ－Ｃｙ５．５）、ＣＤ１３８（ＢＶ６５０）、ＣＤ３８（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）７００）、ＧＬ７（ｅＦｌｕｏｒ（商標）４５０）、ＩｇＭ（ＢＶ７８６）、ＩｇＤ（ＢＵＶ３９５）、ＣＤ７３（ＰＥ－Ｃｙ７）、及びＣＤ８０（ＢＶ６０５）を氷上で２０分間染色した。Ｃｙｔｅｋ　Ａｕｒｏｒａ（商標）で細胞を実行し、ＦｌｏｗＪｏ（商標）ソフトウェア（Ｔｒｅｅｓｔａｒ）を使用して分析した。細胞数は、Ａｃｃｕｃｈｅｃｋ（商標）細胞計数ビーズを使用して決定した。

【０１６２】

ＮＨＰ免疫化

ブタオザルは、０日目及び２８日目に２５０μｇのＲＢＤ－１２ＧＳ－Ｉ５３－５０ナノ粒子（８８μｇのＲＢＤ抗原）で免疫化した。プライム後０、１０、１４、２８、４２、及び５６日目に血液を採取した。血清及び血漿は、前述のように採取した（Ｅｒａｓｍｕｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。ワクチン接種又は採血の前に、ケタミン（Ｋｅｔａｓｅｔ（登録商標）；Ｈｅｎｒｙ　Ｓｃｈｅｉｎ）の筋肉内注射（１０ｍｇ／ｋｇ）で動物を鎮静させた。接種前に、免疫原懸濁液をＡｄｄａＶａｘ（商標）アジュバント（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）と１：１ｖｏｌ／ｖｏｌで穏やかに混合して、最終濃度は０．２５０ｍｇ／ｍＬの抗原に到達させた。ワクチンは、０日目及び２８日目に注射部位当たり１ｍＬで両方の四頭筋に筋肉内送達した。全ての注射部位は、注射前に剃毛され、局所反応原性の兆候について注射後にモニタリングした。前述のように、各研究時点で、完全な身体検査及び一般的な健康状態の評価を動物に対して行い（Ｅｒａｓｍｕｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０）、有害事象は観察されなかった。

【０１６３】

競合バイオレイヤー干渉法

ＮＨＰ血清からのＦａｂの精製は、Ｂｏｙｏｇｌｕ－Ｂａｒｎｕｍ　ｅｔ　ａｌ．，２０２０から採用した。簡単に説明すると、５６日目の血清１ｍＬをＰＢＳで１０ｍＬに希釈し、１ｍＬの３ｘＰＢＳ洗浄プロテインＡビーズ（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ）と共に３７℃で一晩撹拌しながらインキュベートした。翌日、重力流カラムを使用してビーズをＰＢＳで十分に洗浄し、結合した抗体を０．１ＭグリシンｐＨ３．５で１ＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）に最終濃度１００ｍＭまで溶出した。通過した血清及び初期の洗浄液は、一晩かけて再びビーズに再結合し、溶出を繰り返した。ＩｇＧを濃縮し（アミコン３０ｋＤａ）、緩衝液をＰＢＳに交換した。２ｘ消化緩衝液（４０ｍＭのリン酸ナトリウムｐＨ６．５、２０ｍＭのＥＤＴＡ、４０ｍＭのシステイン）を、濃縮してプールしたＩｇＧに添加した。１ｘ消化緩衝液（２０ｍＭのリン酸ナトリウム、１０ｍＭのＥＤＴＡ、２０ｍＭのシステイン、ｐＨ６．５）で新たに洗浄した再懸濁固定化パパイン樹脂（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）５００μＬを、２ｘ消化緩衝液中の精製ＩｇＧに加え、サンプルを３７℃で５時間撹拌した。上清を樹脂から分離し、樹脂洗浄液を集め、樹脂フロースルーと共にプールした。プールした上清を０．２２μｍで滅菌濾過し、重力流カラム中のＰＢＳ洗浄プロテインＡビーズに６回適用した。カラムを上記のように溶出し、パパイン手順を未消化のＩｇＧで一晩繰り返して収量を増加させた。プロテインＡフロースルーをプールし、濃縮し（Ａｍｉｃｏｎ　１０　ｋＤａ）、緩衝液をＰＢＳに交換した。純度はＳＤＳ－ＰＡＧＥで確認した。

【０１６４】

Ｏｃｔｅｔ（商標）Ｒｅｄ　９６Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐａｌｌ（商標）Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）でＢＬＩを使用して、３０℃で１０００ｒｐｍで振盪しながらエピトープ競合を実行及び分析した。ＮＴＡバイオセンサー（Ｐａｌｌ（商標）ＦｏｒｔｅＢｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）を水中で少なくとも１０分間水和し、１０ｘＫｉｎｅｔｉｃｓ緩衝液（ＫＢ）（Ｐａｌｌ（商標）Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ）で６０秒間平衡化した。１０ｘＫＢ中の１０ｎｇ／μＬモノマーＲＢＤを１００秒間ロードした後、１０ｘＫＢで３００秒間ベースラインを取得した。次にチップを、１０ｘＫＢで希釈したポリクローナルＦａｂに、５０００ｎＭで開始して１：３の段階希釈で２０００秒

間浸漬するか、１０ｘＫＢで維持した。チップは、ポリクローナルＦａｂ濃度に応じて様々なレベルで結合した。次いで、チップを同じ濃度のポリクローナルＦａｂ＋２００ｎＭのｈＡＣＥ２、４００ｎＭのＣＲ３０２２、又は２０ｎＭのＳ３０９のいずれかに浸し、３００～２０００秒間インキュベートした。Ｐａｌｌ（商標）Ｆｏｒｔｅ　Ｂｉｏ／Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ解析ソフトウェア（バージョン１２．０）を使用して、データをベースライン減算し、ポリクローナルＦａｂを事前にロードしてアライメントし、ＰＲＩＳＭ（商標）でプロットした。

【図面】

【図１】

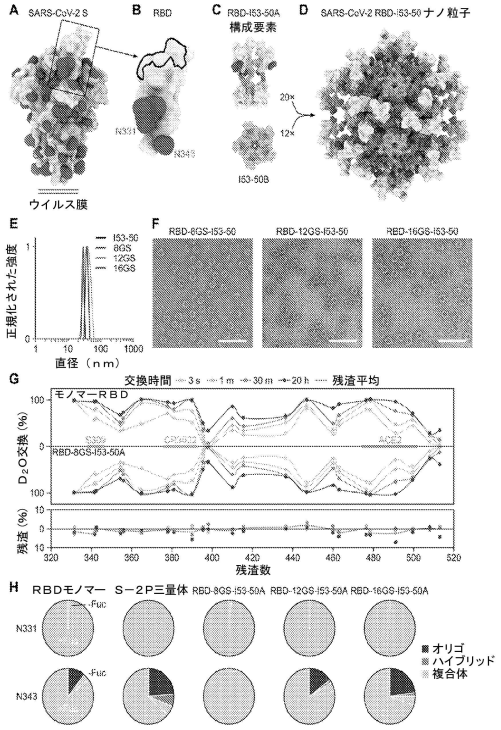


図１

【図２】

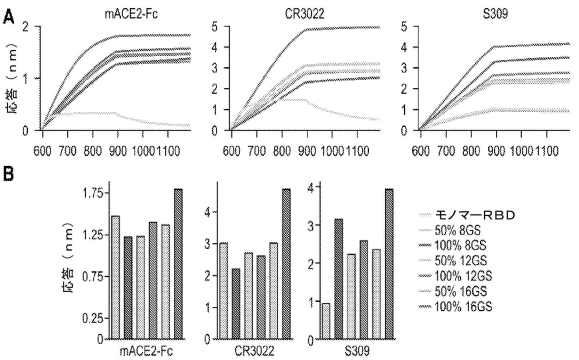


図２

【図３】

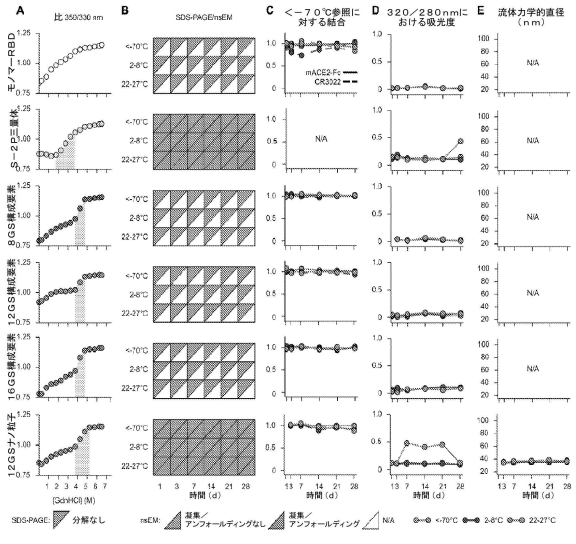


図３

【図４】

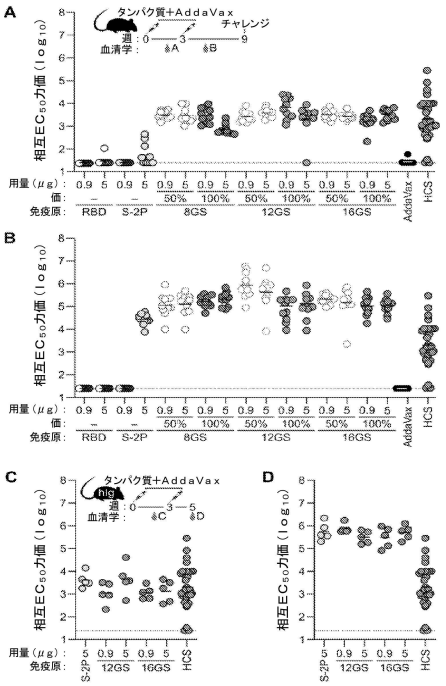


図４

【図５】

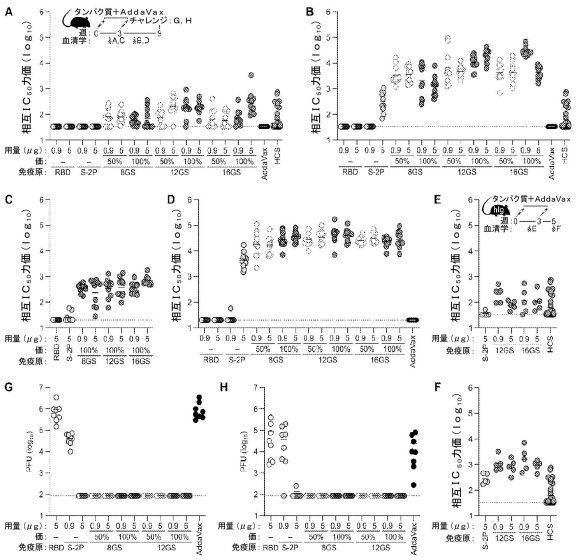


図５

【図６】

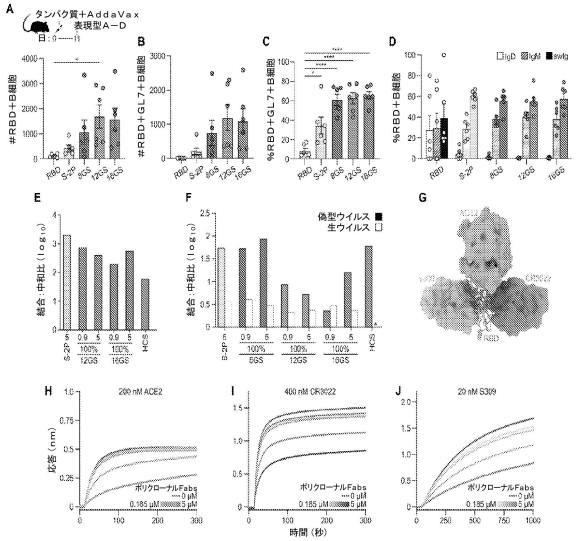


図６

【図７】

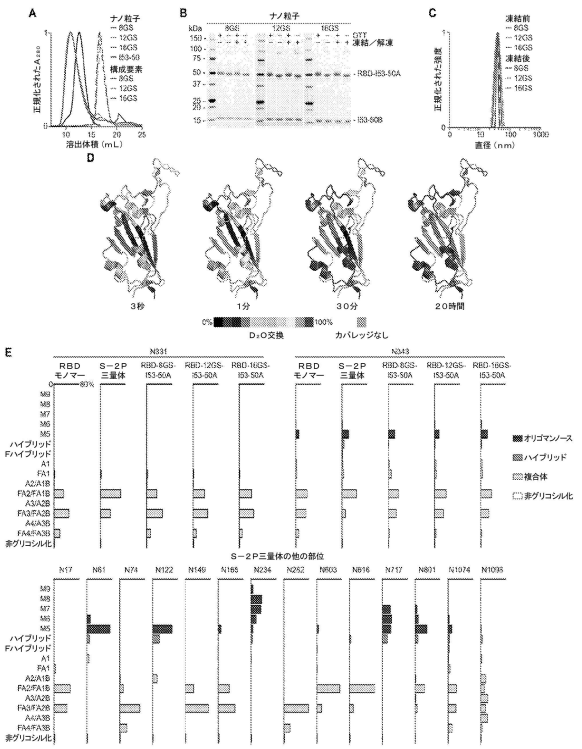


図７

【図８】

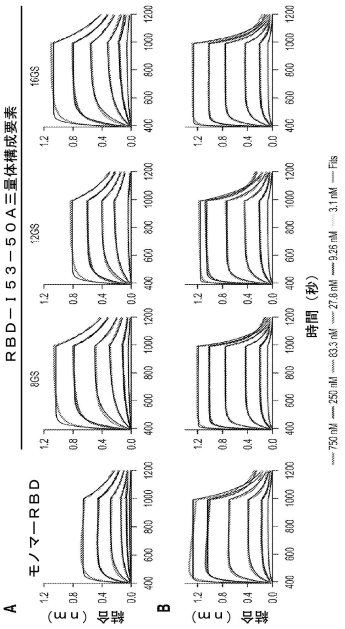


図８

【図９】

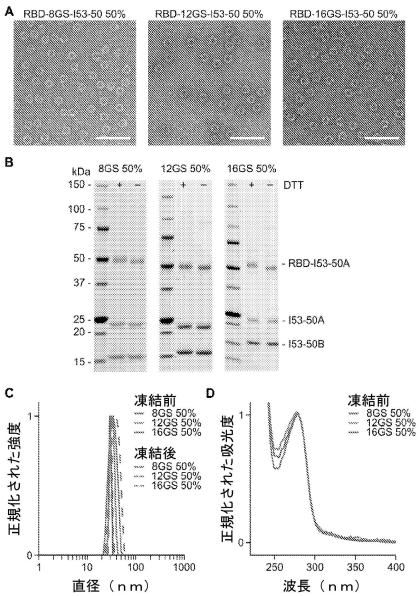


図９

【図１０】

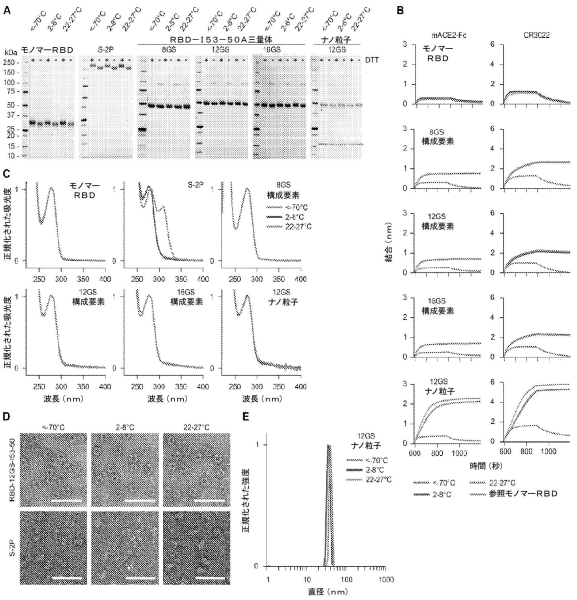


図１０

【図１１】

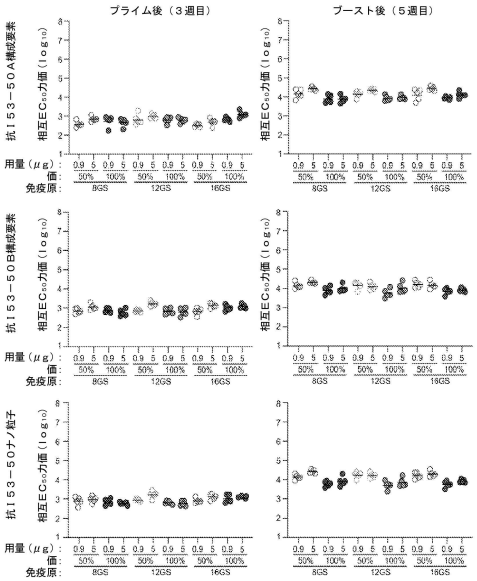


図１１

【図１２】

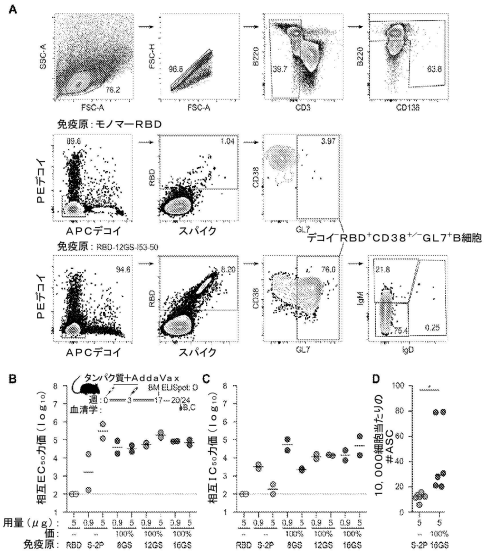


図１２

【配列表】

<u>20235137200000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/017799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/12 C07K14/005
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/016639 A2 (BIONDVAX PHARMACEUTICALS LTD [IL]; BEN-YEDIDIA TAMAR [IL] ET AL.) 5 February 2009 (2009-02-05) claims 1-38; examples 1-12 -----	1-59
X	WO 2017/046801 A1 (RAMOT AT TEL-AVIV UNIV LTD [IL]) 23 March 2017 (2017-03-23) claims 1-41; examples 1-10 -----	1-59
X	WO 2018/175560 A1 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; INT AIDS VACCINE INITIATIVE [US]) 27 September 2018 (2018-09-27) claims 1-29; example 1 ----- -/--	1-59

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 May 2021	15/06/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/017799

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JACINTO L?PEZ-SAGASETA ET AL: "Self-assembling protein nanoparticles in the design of vaccines", COMPUTATIONAL AND STRUCTURAL BIOTECHNOLOGY JOURNAL, vol. 14, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 58-68, XP055329959, Sweden ISSN: 2001-0370, DOI: 10.1016/j.csbj.2015.11.001 page 58 - page 68	1-59
X	NISREEN M. A. OKBA ET AL: "Particulate multivalent presentation of the receptor binding domain induces protective immune responses against MERS-CoV", EMERGING MICROBES & INFECTIONS, vol. 9, no. 1, 1 January 2020 (2020-01-01) , pages 1080-1091, XP055748920, ISSN: 2222-1751, DOI: 10.1080/22221751.2020.1760735 page 1080 - page 1091	1-59

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/017799

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

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

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/017799

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [X] Claims Nos.: 1-59(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2021/017799

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Present claim 1-59 relates to an extremely large number of possible peptides. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the peptides claimed, see Example and Table 4 and Fig.8
The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim [...] (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).
The search of claim 1-59 was restricted to those claimed peptides which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae as provided in Table 4.

The present application contains 59 claims, of which 15 are independent. There is no clear distinction between the independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25).
The search was based on the subject-matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be claimed later in the procedure, and the corresponding claims, namely the nanpparticles as defined in claim 33.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-59(partially)

Present claim 1-59 relates to an extremely large number of possible peptides. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the peptides claimed, see Example and Table 4 and Fig.8
The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim [...] (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).
The search of claim 1-59 was restricted to those claimed peptides which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae as provided in Table 4.
The present application contains 59 claims, of which 15 are independent. There is no clear distinction between the independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25). The search was based on the subject-matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be claimed later in the procedure, and the corresponding claims, namely the nanpparticles as defined in claim 33.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/017799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009016639 A2	05-02-2009	AU 2008281384 A1	05-02-2009
		BR PI0815008 B1	19-11-2019
		CA 2695399 A1	05-02-2009
		CN 101795709 A	04-08-2010
		DK 2173376 T3	29-06-2015
		EA 201070219 A1	30-08-2010
		EP 2173376 A2	14-04-2010
		ES 2539818 T3	06-07-2015
		HK 1142809 A1	17-12-2010
		HR P20150479 T1	17-07-2015
		HU E025149 T2	28-01-2016
		JP 5654345 B2	14-01-2015
		JP 2010535026 A	18-11-2010
		KR 20100045473 A	03-05-2010
		PL 2173376 T3	31-08-2015
		PT 2173376 E	30-07-2015
		US 2011182974 A1	28-07-2011
		US 2014286982 A1	25-09-2014
		WO 2009016639 A2	05-02-2009
WO 2017046801 A1	23-03-2017	US 2018334480 A1	22-11-2018
		US 2020308232 A1	01-10-2020
		WO 2017046801 A1	23-03-2017
WO 2018175560 A1	27-09-2018	NONE	

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		４Ｃ０８７
Ｃ０７Ｋ	*19/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00		４Ｈ０４５
Ｃ０７Ｋ	*14/165(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/165		
Ａ６１Ｋ	*38/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*35/76 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/76		
Ａ６１Ｋ	*35/12 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/12		
Ａ６１Ｋ	*9/51 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/51		
Ａ６１Ｋ	*39/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｈ	
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105		
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		
Ｃ１２Ｎ	*15/62 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/62	Ｚ ＺＮＡ	

(32)優先日　令和2年2月14日(2020.2.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．プルロニック
２．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　キング，ニール，ピー．
アメリカ合衆国，ワシントン州 ９８１０５－４７２１，シアトル，ルーズベルト ウェイ エヌイー ４５４５，スイート ４００，ユニバーシティ オブ ワシントン内
(72)発明者　ヴィ―スラー，デイヴィット
アメリカ合衆国，ワシントン州 ９８１０５－４７２１，シアトル，ルーズベルト ウェイ エヌイー ４５４５，スイート ４００，ユニバーシティ オブ ワシントン内
(72)発明者　ウォーキー，カール
アメリカ合衆国，ワシントン州 ９８１０５－４７２１，シアトル，ルーズベルト ウェイ エヌイー ４５４５，スイート ４００，ユニバーシティ オブ ワシントン内
(72)発明者　ウォールズ，アレクサンドラ，シー．
アメリカ合衆国，ワシントン州 ９８１０５－４７２１，シアトル，ルーズベルト ウェイ エヌイー ４５４５，スイート ４００，ユニバーシティ オブ ワシントン内
(72)発明者　ワン，ジン，ヤン
アメリカ合衆国，ワシントン州 ９８１０５－４７２１，シアトル，ルーズベルト ウェイ エヌイー ４５４５，スイート ４００，ユニバーシティ オブ ワシントン内

Ｆターム（参考）　4B065　AA93X AB01 AC14 AC15 BA02 CA24 CA45
4C076　AA65 CC35
4C084　AA02 AA13 BA01 BA08 BA22 BA23 NA14 ZB33
4C085　AA03 EE01

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB33
4C087 AA01 AA02 AA03 BB63 BB65 CA04 CA12 NA14 ZB33
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA01 DA86 EA31 FA74 GA26