

1. 新型コロナウイルスの中和抗体

森山 彩野

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター第四室

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、ヒトに感染し呼吸器症状を引き起こす新たなコロナウイルスであり、2019年の登場以降、世界的なパンデミックを引き起こしている。ワクチンや治療薬の開発と使用を始めとした様々な対策の実施により状況は改善しつつあるが、引き続き対策が求められている。SARS-CoV-2 感染に対する免疫応答として中和抗体の産生が重要である。SARS-CoV-2 の発生から4年が経過して、感染やワクチン接種後の抗体応答について多くの知見が集積しつつある。ウイルス側にも多くの変化が生じており、中和抗体から逃避するアミノ酸変異を持つ変異株の発生が相次いでいる。本項ではSARS-CoV-2に対する抗体応答、またこれらから逃避する変異株の発生と中和抗体について紹介する。最近の流行株であるオミクロン株やその亜系統には多くのスパイクタンパク質アミノ酸変異があり、既存の抗体医薬の中和活性が著しく低下した。これに対処するべく変異耐性の高いモノクローナル抗体の開発が求められており、特に逃避変異耐性の高いエピトープに着目した研究についても紹介する。

はじめに

新型コロナウイルス (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) はヒトに感染するコロナウイルスのひとつであり、軽度から重度の呼吸器症状をもたらす。ヒトに感染するコロナウイルスとしては他に Human Coronavirus (HCoV)-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-229E, 重症呼吸器症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) コロナウイルス, 中東呼吸器症候群 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) コロナウイルスが知られており、SARS-CoV-2 は2000年に流行したSARS コロナウイルスに最も近縁なコロナウイルスである。SARS-CoV-2 は高い感染伝播性を持ち、さらに世界中の大部分の人がSARS-CoV-2 に対する免疫を持たなかったために、2019年末に発症者が確認されて以来、世界的な大流行を起こして大きな問題となっている。2023年11

月現在でこれまでに約7.7億人の累積感染者と約7百万人の死者が報告された¹⁾。しかしながら、比較的短期間のうちに様々なワクチンや治療薬が開発承認され利用されて重症化率が低下したことや、各国で多くの衛生対策がなされたこともあり、いまだに世界各国で感染が続くパンデミック状態は継続しているものの、2023年5月には国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC) の終了がWHO から宣言されるなど状況は改善されつつある²⁾。

SARS-CoV-2 はプラス鎖の1本鎖RNAをもつRNAウイルスであり、ウイルスゲノムRNAにはいくつかの構造タンパク質と多くの非構造タンパク質がコードされている。構造タンパク質としてはスパイクタンパク質、エンベロープタンパク質、メンブレンタンパク質、ヌクレオカプシドタンパク質がコードされており、このうちスパイクタンパク質が細胞への感染に直接関わる。スパイクタンパク質は受容体であるアンギオテンシン変換酵素2 (ACE2) との結合部位のS1ドメインと膜融合部位のS2ドメインから構成され、ウイルスの膜表面に3量体の形で発現している。S1ドメインにはACE2との結合領域であるReceptor binding domain (RBD) とN-terminal domain (NTD) が含まれており、RBDのACE2結合サイトが外側に露出したOpen構造とClose構造あるいはこれらの中間構造のいずれかの状態で存在している。高い中和活性を持つモノクローナル抗体の多くはRBDやNTDに結合してACE2との結合を阻害して中和作用を発揮するものの、S2ドメイ

連絡先

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
第四室

TEL: 03-5285-1111

E-mail: sayamrym@niid.go.jp

ンに対する抗体の一部も中和活性を持つことが報告されている³⁾。SARS-CoV-2のS2ドメインの特徴として、SARSコロナウイルスに加えて様々なコロナウイルスとの間で配列の相同性が高いことが挙げられる。SARS-CoV-2感染後に回復したワクチン接種者からS2ドメインに結合するモノクローナル抗体が同定され、このS2モノクローナル抗体はSARS-CoV-2に加えてSARSコロナウイルスやMERSコロナウイルスに対しても中和活性を持つ例が報告されている⁴⁾。しかしながら、RBD結合中和抗体と比べるとS2結合中和抗体の中和活性は1/100-1/1000倍程度に留まっており、本稿では主に中和活性の高いS1ドメインに結合する中和抗体について紹介する。

SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する抗体応答

スパイクタンパク質に対する抗体はウイルス感染後の免疫応答によって作られ、その一部は中和活性を持ち感染防御や重症化の抑制に働く。SARS-CoV-2のワクチンとしては、スパイクタンパク質の全体や一部をコードするmRNAワクチンやアデノウイルスベクターワクチン、スパイクタンパク質やRBDを配合したコンポーネントワクチン、不活化ウイルスワクチンなどが開発されており、いずれもSARS-CoV-2に対する免疫応答を誘導する。日本ではこれまで主にファイザー社やモデルナ社のmRNAワクチンやアストラゼネカ社のアデノウイルスベクターワクチン、ノバルティス社の組換えタンパクワクチンが使用されている。また2023年11月には、国内発のワクチンとして初めて第一三共のmRNAワクチンと世界初のレプリコンワクチンとしてMeiji SeikaファルマのmRNAワクチンが薬事承認された。ワクチン接種によって抗原に対する自然免疫応答や獲得免疫応答が誘導され、B細胞からはウイルス抗原に対して抗体が産生される。SARS-CoV-2感染においては、感染に直接関与するスパイクタンパク質に対する抗体反応に加えて、ウイルスの構成要素であるヌクレオカプシドに対しても多くの抗体反応が誘導され、SARS-CoV-2感染回復者では感染後から長期間にわたって血中に抗ヌクレオカプシド抗体が検出される。スパイクタンパク質を用いるmRNAワクチンやコンポーネントワクチンの接種では抗ヌクレオカプシド抗体は誘導されないことを利用して、抗ヌクレオカプシド抗体測定は感染歴の調査に使用されることがある。

病原体の感染やワクチン接種などによって身体に抗原が侵入すると、抗原を排除するために、まず抗原侵入部位に存在する自然免疫系が活性化して免疫応答が開始される。抗原は樹状細胞をはじめとした抗原提示細胞の細胞内へ取り込まれ、末梢組織から獲得免疫細胞であるリンパ球の集まるリンパ組織へ移動して、抗原提示細胞がT細胞へ抗原を提示してT細胞の活性化が引き起こされる。また抗原の一部は直接にリンパ組織へ到達して、B細胞の活性化

を引き起こす。獲得免疫細胞であるB細胞やT細胞の特徴としては、細胞表面に抗原を認識する受容体が発現していることであり、この抗原受容体を介した刺激が細胞の働きに大きく関わる点が挙げられる。B細胞やT細胞の抗原受容体は極めて多様性に富んでおり、異なる獲得免疫細胞がそれぞれ異なる抗原受容体を発現して、多種多様な抗原に対する反応性をもたらしている。B細胞の抗原受容体は膜結合型の抗体とシグナル分子で構成されており、ひとつの抗体遺伝子をもとにして同じ抗原結合部位を持つ膜結合型抗体と分泌型抗体が作られるため、B細胞は自身の抗原受容体と同じ結合性を持つ抗体を産生することになる。活性化したB細胞はT細胞の補助を受けながらさらに変化を起こして、抗体産生細胞であるプラズマ細胞や長期に渡って体内に維持されるメモリーB細胞へと分化する⁵⁾。メモリーB細胞はゆっくりと細胞分裂しながら体内に長期間維持されており、身体に再び同じ抗原が侵入すると、速やかにプラズマ細胞へと変化して抗体を産生する働きを持ち、長期的な免疫記憶の維持に寄与している。プラズマ細胞は、比較的短寿命なプラズマ細胞と長寿命なプラズマ細胞に分類され、B細胞系列の最終分化細胞として大量の抗体の産生に特化した機能を持つ。またB細胞の重要な特徴のひとつとして、抗原刺激を受けたあとに抗体遺伝子に変異が入り、抗原受容体の抗原結合領域のアミノ酸配列が変化して抗原との結合親和性が上昇する親和性成熟と呼ばれる現象が起きることが知られている⁶⁾。これらの一連の経過を経るために、抗体の産生は通常は初回の抗原暴露から1-2週間程度で開始されて1-2ヶ月で血中抗体量がピークに達し、その後、短寿命プラズマ細胞の消失に伴う比較的急激な血中抗体価の減少に引き続いて、緩やかな血中抗体価の減衰が数ヶ月から年単位で起こる。抗原の再侵入に対しては、メモリーB細胞の働きによって初回よりも素早く多くの抗体が産生され、また新たにメモリーB細胞が作られて次の抗原侵入に備えることとなる。

SARS-CoV-2感染やワクチン接種によって体内で作られるスパイクタンパク質に対する抗体も同様の経過を経て作られて減衰することが多数報告されており、感染やワクチン接種の1-2ヶ月後に血中IgG抗体量がピークに達して、その後、二相性の減衰が見られる⁷⁾。SARS-CoV-2に対する抗体価は減衰する一方で、感染やワクチン接種により誘導されるメモリーB細胞は抗体ほど目立った減衰を示さず、年単位で細胞数が維持される。B細胞は標的の抗原に対して結合性を持つ少数の細胞をもとに分裂・分化して反応が進むため、1細胞レベルで抗原受容体配列を解析することでひとつのB細胞からの細胞分化を追跡することができる。末梢血中のメモリーB細胞の抗体遺伝子配列の変化を追跡すると、同じ抗体遺伝子配列が長期間にわたって検出されることはまれであり、同じB細胞由来のメモリーB細胞が分裂を続けて保たれているというよりも、

次々に新たな B 細胞レパートリーからメモリー B 細胞が作られて補充されることで入れ替わりがおきているようである⁸⁾。またヒトの免疫細胞の解析は通常は比較的侵襲性の低い末梢血由来の単核細胞を用いて行われるが、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種の後に接種者のリンパ節を穿刺して検体を採取し、リンパ節内の免疫応答を解析する研究も行われている。この研究から、mRNA ワクチン接種者のリンパ節内における B 細胞の応答は少なくとも 15 週間にわたって高い状態が継続されていることが明らかになった⁹⁾。リンパ節の中では次々に新しい抗体やメモリー B 細胞が作られ、また親和性成熟が起きて抗体の質の変化が長期にわたって引き起こされると考えられる。ただし、インフルエンザウイルスやヒト免疫不全ウイルス (HIV) -1 に対する中和抗体の中には数年もの長期間に渡る親和性成熟を経て抗体遺伝子に極めて多くの変異を蓄積するものもあるが^{10,11)}、これまでの解析では SARS-CoV-2 感染や mRNA ワクチン接種後にみられる抗体の抗体遺伝子変異数は通常レベルであることが分かっており、いまのところ高い中和活性の獲得に必ずしも多くの抗体遺伝子変異は必要ないようだ。

抗体は重鎖と軽鎖から構成され、それぞれの抗体遺伝子の中で抗原結合に直接関わる可変領域は V 領域、D 領域 (重鎖のみ)、J 領域から構成される。たとえばヒト B 細胞において重鎖は 44 個の V 領域、27 個の D 領域、6 個の J 領域から B 細胞の初期分化過程で一つずつ選ばれて連結 (遺伝子再構成) され、抗体遺伝子が作られる。B 細胞から mRNA を抽出して抗体遺伝子のシーケンス解析を行い、IgBLAST ツール等を使用してデータベース上の生殖細胞系列遺伝子と比較することで、どの V (D) J が使用されているか、また導入された変異の数や位置を調べることができる^{12,13)}。抗体遺伝子の V 領域のいくつかは感染症抗原や自己抗原に結合する抗体でよく使用されることが判明しており、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対する抗体では VH3-30 や VH3-53, VH5-51, VH1-69 等の使用頻度が高いことが報告されている⁸⁾。

ウイルス変異と中和抗体の関わり

遺伝子配列の変化はウイルス側にも生じており、SARS-CoV-2 は他の 1 本鎖 RNA ウイルスと同様にウイルスゲノムに変異が蓄積することが知られている。例えば 2023 年 11 月現在流行している最新変異株の一つである EG.5.1 はスパイクタンパク質、エンベロープタンパク質、メンブレンタンパク質、ヌクレオカプシドタンパク質にそれぞれ 42, 2, 2, 5 個のアミノ酸変異を持ち、また非構造タンパク質に 25 個のアミノ酸変異を持つ。SARS-CoV-2 のウイルスゲノム変異は感染性の上昇や病原性の悪化に加えて獲得免疫からの逃避をもたらす可能性があり、ウイルスのシーケンス解析が各国で実施されて Global Initiative on

Sharing All Influenza Data (GISAID) などのデータベースで結果が共有されている¹⁴⁾。特にスパイクタンパク質にアミノ酸の変化が生じる変異については中和抗体の活性に直接的な影響を与える可能性があり、新規変異株が Variant of interest や Variant under monitoring となって監視対象に指定されるかどうかの選定基準の一つとなっている。PHEIC 宣言解除以降は各国で盛んに行われていたシーケンス解析数が著しく減少しており、新規変異株の発生監視や感染拡大状況の検出への悪影響が危惧される。

2020 年に南アフリカで初めて発見された B.1.351 系統は、その後すぐに南アフリカ以外の国々でも感染者が見つかり、WHO によってアルファ株に次いで Variant of concern として指定され、ベータ株と名付けられた。ベータ株はスパイクタンパク質に D80A, D215G, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V のアミノ酸変異と 241-243 番アミノ酸欠損を持ち、中和抗体の一部が活性を失った¹⁵⁾。我々の研究グループも国内の複数の医療機関の協力を得て収集した SARS-CoV-2 従来株感染回復者血清検体を用いて、ベータ株に対する中和抗体価が従来株に対する中和抗体価と比べて 1/6 倍程度に低下していたことを報告している¹⁶⁾。ベータ株が持つスパイクタンパク質のアミノ酸変異のうち K417N, E484K, N501Y の 3 種類は RBD に存在しており、中和抗体価低下への関与が考えられた。そこで、3 種類それぞれの 1 アミノ酸変異 RBD 組換えタンパク質を作製して感染回復者血清抗体との結合性を比較したところ、K417N, E484K, N501Y の 3 種類の変異のなかで、特に 484 番目に位置するグルタミン酸がリシンに変化した E484K 変異を持つ組換え RBD タンパク質において血清抗体との結合性の顕著な低下が認められた¹⁶⁾。

ベータ株の発生以降、スパイクタンパク質に 1 個～数個程度のアミノ酸変異を持つ変異株の感染拡大が相次いで報告された。中でも大きな衝撃を持って登場したのが 2021 年末に発生して 2022 年に世界中に感染が拡大したオミクロン株 (B.1.1.529) である。オミクロン株はスパイクタンパク質に 30 箇所程度の極めて多くのアミノ酸変異を持ち、そのうち半数程度ものアミノ酸変異が RBD に存在している。いくつかのアミノ酸変異は中和抗体の代表的なエピトープに存在しており、多くの抗体医薬の中和活性の大幅な低下が報告されている^{17,18)}。さらに、オミクロン株に対しては、SARS-CoV-2 従来株の感染や従来株ワクチン接種により獲得された血清抗体も大きく中和活性を失っており、これが多くの国で抑えられつつあった新型コロナウイルス感染症の感染が 2022 年に再拡大した要因の一つと考えられる。オミクロン株からは発生後すぐに亜系統である BA.1 と BA.2 が発生し、その後も変異の蓄積と変異株ウイルス同士の相同組み換えによる亜系統の出現と感染拡大が続いている。特筆すべきこととして、ウイルスゲノムの変異蓄積はオミクロン株以前の変異株ではゲノム全体に同

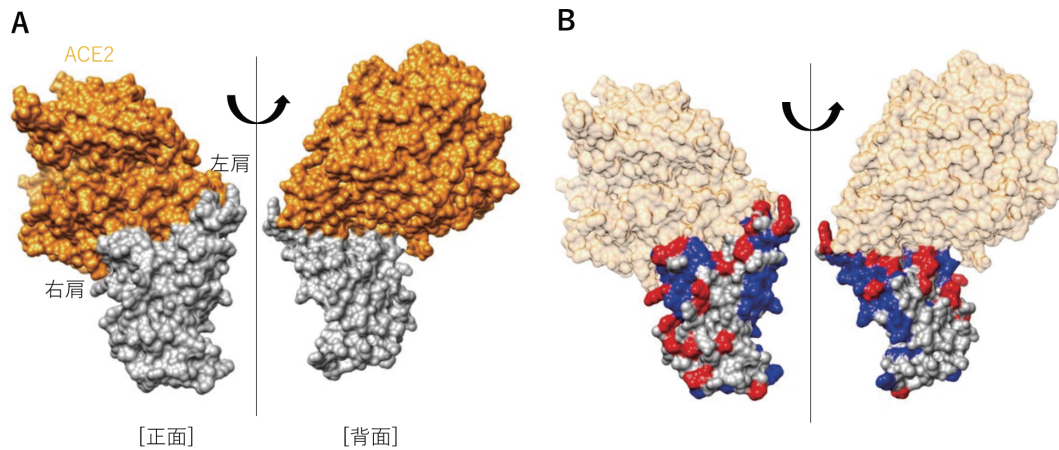


図1 RBDとACE2の構造とRBDの変異頻度

A. RBD (灰色)の両肩および首にあたる部位がACE2 (橙色)と結合する。B. RBDにおいて変異が多く見られる箇所を赤、変異が少ない箇所を青く表示した。ACE2との結合部位は変異が多く見られるが、胴の辺りは比較的変異が少ない。PDB ID: 7ZF7をUCSF Chimera³⁹⁾を使って表示した。

程度見られていたが、オミクロン株発生以降は特に多くのアミノ酸変異の発生がスパイクタンパク質に検出されており、感染回復者やワクチン接種者が持つ血清中和抗体により選択圧がかかって感染防御を回避した逃避変異ウイルスが発生しやすくなっていると考えられる¹⁹⁾。

一部の変異ウイルスでは獲得免疫からの逃避に加えてACE2との結合性の上昇を獲得するアミノ酸変異が起きる例も報告されている。例えばBA.2由来の亜系統XBB.1は、BA.2変異に加えて7個のアミノ酸変異とひとつのリバース変異をRBDに持ち、従来株ワクチン接種者血清抗体の中和活性が1/10倍程度に低下する²⁰⁾。XBB.1で見られるRBDのアミノ酸変異の一つは486番目のフェニルアラニンがセリンに置換したF486Sであるが、XBB.1からさらに派生したXBB.1.5ではこの486番アミノ酸がセリンからプロリンに置換されている。このF486P変異は血清抗体の中和活性にはさほど影響を与えないものの、XBB.1.5の組換えRBDとACE2の K_d が1/5.6倍程度に減少したことが報告されている²¹⁾。XBB.1.5は日本を含む多くの国で感染が拡大して置き換わりが進み、2023年春以降の感染主流株となった。2023年11月現在ではXBB.1.5からさらに派生した亜系統が多数出現して、これらが共存している状態であり、今後も今まで以上に中和抗体を回避してACE2との結合性が上昇した変異株が出現する可能性がある。

オミクロン株の出現で多数のアミノ酸変異が生じたことで抗原性が大きく変化し、それ以前の感染やワクチン接種により人々が獲得した中和抗体の大幅な活性低下が生じている。インフルエンザウイルスは多くの亜型が存在しており、流行状況に合わせてワクチンに使用する株の選定が毎

年行われているが、SARS-CoV-2も抗原性の変化に応じて、ワクチンに使用する株が初めに開発された従来株から変更された。従来株と組み合わせてBA.1やBA.5の配列を使用して2価ワクチンが開発されて、オミクロン株に対しても高い中和抗体価を誘導出来ていたが、その後にさらに抗原性が大きく変化したXBB系統が出現して活性が低下した²²⁾。現在ではこれに対応してXBB.1.5配列を使用した1価ワクチンが使用されている。今後も新たな変異株の出現に合わせて、定期的なワクチン株の見直しが必要になる可能性が考えられる。

抗体医薬の開発状況

SARS-CoV-2感染症に対する治療薬として、流行開始後の早い時期からモノクローナル抗体を使用した抗体医薬が開発・使用されてきた。日本ではSARS-CoV-2抗体医薬としてこれまでにロナプリーブ（中外製薬）とゼビュディ（GSK）が治療を目的として、また発症抑制を目的としてエバシエルド（アストラゼネカ）が特例承認を受けて使用された。欧州や米国ではこれらに加えてペプテロビマブ（イーライリリー）が緊急使用許可を受けて使用されてきたが、いずれの抗体医薬も残念ながら数多くのスパイクタンパク質アミノ酸変異を持つオミクロン株やその亜系統に対して中和活性の大幅な減少が報告されている¹⁷⁾。さらにオミクロン株亜系統ではRBDに多くのアミノ酸変異が生じて、開発中の多くの抗体医薬候補のモノクローナル抗体が中和活性を失った。しかしながら副作用の少ない治療薬として抗体医薬の需要はいまだに存在しており、変異耐性の高いモノクローナル抗体の開発が引き続き求められている。

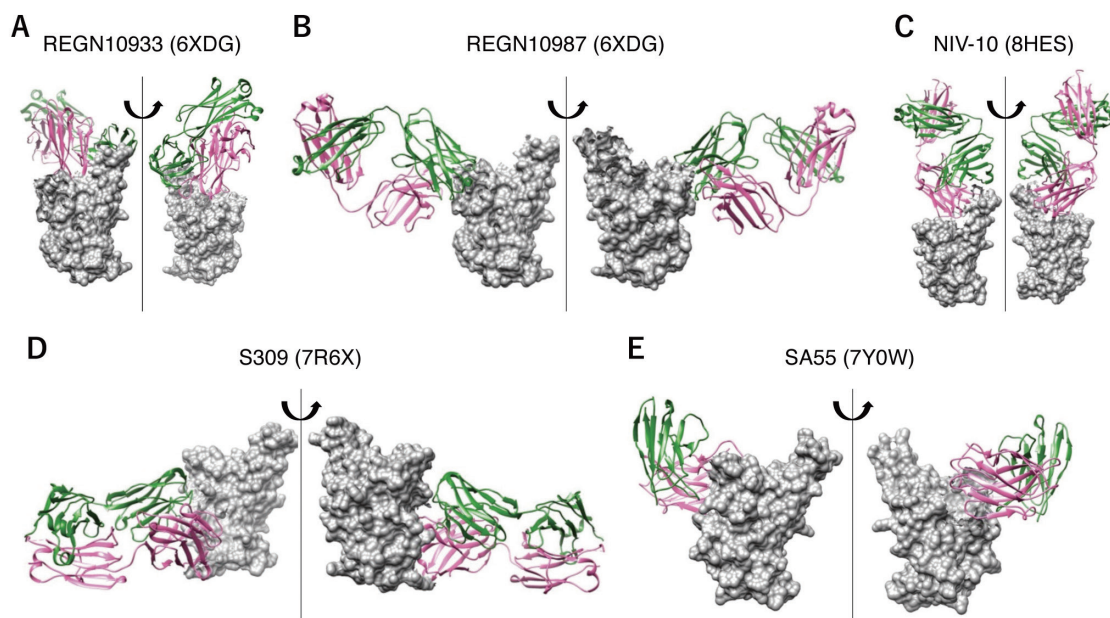


図2 モノクローナル抗体と RBD の構造

REGN10933 (A), REGN10987 (B), NIV-10 (C), S309 (D), SA55 (E) と RBD の結合を UCSF Chimera を使って表示した。灰色は RBD, ピンク色リボンは抗体 Fab の重鎖, 緑色リボンは抗体 Fab の軽鎖を示す。それぞれの PDB ID は括弧内に表記した。

抗体医薬シーズとしてのモノクローナル抗体開発は、主に中和活性の高い抗 RBD 抗体について行われている。これまでに承認された抗体医薬は SARS-CoV-2 の感染回復者や、2003 年に流行した SARS コロナウイルスの感染回復者由来の末梢血検体、ヒト化マウスを免疫してリンパ組織から得られた B 細胞に由来する抗 RBD モノクローナル抗体をもとに開発された。いずれの抗体医薬もスパイクタンパク質の数個程度のアミノ酸変異による逃避が起こりづらい工夫が施されている。日本で最も早くから使用されたロナプリーブはカシリビマブ (REGN10933) とイムデビマブ (REGN10987) の 2 つのモノクローナル抗体が使用されたカクテル抗体である²³⁾。RBD はスパイクタンパク質の 319 番から 541 番アミノ酸であり、その立体構造からトルソー（人間の頭部・両腕・両脚を除いた胴体部分）に見立てて説明されることがある²⁴⁾。RBD の両肩および首にあたる部位が ACE2 と結合する（図 1）。ロナプリーブを構成する抗体 2 種類のうちで、カシリビマブは首、イムデビマブは脇腹に結合する中和モノクローナル抗体である（図 2）。SARS-CoV-2 を抗体存在下で培養細胞に感染させると、抗体濃度によっては抗体からの逃避変異を持つ変異ウイルスが培養上清から得られる。カシリビマブ添加実験からは 486 番目アミノ酸変異、イムデビマブ添加実験からは 444 番目アミノ酸変異や 445 番目アミノ酸変異を持つ変異ウイルスが検出されるが、カシリビマブとイムデビ

マブを同時に加えると逃避するために複数のアミノ酸変異が必要となり、変異ウイルスは検出されなくなる²⁵⁾。このように異なるエピトープに結合する 2 種類の中和抗体を一緒に使用することで、生体内でも抗体医薬からの逃避が起こりづらくなることが期待されて、カクテル抗体の開発はその後も進められている。日本で 3 番目に使用が開始されたエバシールドも異なるエピトープに結合する 2 つのモノクローナル抗体（チキサゲビマブとシルガビマブ）がカクテルされている²⁶⁾。チキサゲビマブ (AZD8895) は左肩、シルガビマブ (AZD1061) は脇腹に結合する中が開始とモノクローナル抗体であり、チキサゲビマブは 486 番目アミノ酸や 487 番目アミノ酸、シルガビマブは 444 番目アミノ酸や 447 番目アミノ酸の変異により中和活性が大きく低下する¹⁷⁾。

カクテル化以外にも、逃避変異ウイルス耐性を高めるための工夫として、逃避変異の発生しづらい部位に結合する中和抗体の開発も進められている。これまでに発生したスパイクタンパク質のアミノ酸変異の頻度をみると、スパイクタンパク質に発生する変異の頻度は一様ではなく、アミノ酸変異の発生しやすい場所と発生しづらい場所が存在することが分かる（図 1）。スパイクタンパク質の構造安定性や ACE2 との結合に寄与する場所は、アミノ酸変異が生じることでスパイクタンパク質の不安定化や ACE2 結合性の低下が生じ、これらに伴ってウイルスの感染性が低

下することが予想され、そのようなアミノ酸変異を持つウイルスの発生や感染拡大は起こりづらいと考えられる。ソトロビマブ（ゼビュディ）は2003年のSARSコロナウイルス感染回復者から得られたモノクローナル抗体S309をもとに開発された。S309はRBDのACE2結合面ではなく脇腹に結合して、直接的なACE2結合阻害を介さずにSARSコロナウイルスとSARS-CoV-2に対して感染抑制効果を発揮する（図2）²⁷⁾。ソトロビマブの逃避変異アミノ酸は337, 340, 356番アミノ酸であるが²⁸⁾、これらの場所は変異の発生頻度が比較的低い。オミクロン株亜系統の出現によってソトロビマブの活性は低下してしまったものの、いまだにRBDの胸や脇腹に相当する領域はアミノ酸変異の発生が比較的低く、これらの領域は今後も変異耐性が高い抗体医薬候補モノクローナル抗体のエピトープ領域として期待される。さらに、これらの領域はSARSコロナウイルスとの相同性も高いことから、SARS-CoV-2以外のコロナウイルスに対しても交差結合性の高い抗体が得られる可能性もあり、今後発生しうる新たなコロナウイルスへの対策としても有用であることが期待される。

RBDにはアミノ酸変異の比較的低い領域が存在する一方で、RBDのACE2結合部位周辺である首から肩にかけては変異の発生頻度が比較的高く、また、これらに変異が生じると多くの中和抗体の活性低下が見られる。この例に当てはまらない抗体として、我々はSARS-CoV-2感染回復者検体から、RBDのACE2結合部位に結合するものの変異耐性の高いモノクローナル抗体NIV-10を発見した²⁹⁾。スパイクタンパク質に網羅的に1アミノ酸変異を導入した発現ベクターライブラリを培養細胞に発現させて、そこへACE2と抗体を加えて抗体のACE2結合阻害活性の変化を測定することでスパイクタンパク質の1アミノ酸変異ごとに中和抗体からの逃避変異の可能性について解析することができる³⁰⁾。この網羅的な逃避変異解析を行ったところ、NIV-10はスパイクタンパク質の485番目のグリシンがプロリンに変わるG485P変異のみで中和活性の大きな低下がみられたものの、それ以外の1アミノ酸変異スパイクタンパク質に対しては中和活性の大きな変化は見られず、高い逃避変異耐性を持つことが判明した。NIV-10とRBDの分子動態をシミュレーションするとG485P変異をもつスパイクタンパク質ではACE2との結合面に変化が起きていた。またG485P変異を持つRBDはACE2との結合性が低下することが報告されている³¹⁾。さらに1500万件以上の変異ウイルスが登録されたデータベースでもG485P変異を持つ変異ウイルスの登録数は3件に留まっており、G485P変異ウイルスの感染拡大が実際に起きる可能性はとても低いと考えられる。NIV-10の高い逃避変異耐性のメカニズムを明らかにするためにNIV-10とスパイクタンパク質の結晶構造を解析したところ、NIV-10はRBDの左肩付近にACE2結合部分とオーバーラップする

ように幅広く結合していた（図2）。またNIV-10の抗原結合部位の特徴として、多くの疎水性アミノ酸が含まれており抗原結合部位全体の疎水性度が高いことが挙げられる。NIV-10は疎水性度が高く広いエピトープを持つために、多くのアミノ酸を介してRBDと結合しており、RBD上の1アミノ酸変異による結合性の影響を受けづらくなっていると考えている。興味深いことに、NIV-10と同様に疎水性の高い抗原結合部位を持ち、RBDの左肩付近をエピトープとするモノクローナル抗体は複数の感染回復者検体から見つかっており、また他グループから報告された中和抗体からも見つかっている³²⁾。この逃避変異耐性の高いエピトープに結合する中和抗体は多くの人が広く持つようであり、これらの中和抗体をもとにした抗体医薬の開発とともに、これらの逃避変異耐性の高い中和抗体を効率的に誘導できる新規ワクチンの開発も期待される。

RBDのACE2結合部位周辺に結合しつつ変異株への交差中和活性が高く注目すべき抗体としてSA55も挙げられる。SA55はSARSコロナウイルス感染回復後にSARS-CoV-2ワクチンを接種したボランティアの末梢血メモリーB細胞から同定された³³⁾。オミクロン株亜系統に対しても幅広く中和活性を持ち、最新株のHK.3やJN.1に対しても中和活性を維持していることが報告されている³⁴⁾。SA55は背面側の右肩に結合し（図2）、RBDの504番目アミノ酸グリシンの変異により中和活性が低下するものの、G504変異はRBDとACE2の結合性を大きく低下させることからG504変異ウイルスの発生や感染拡大は起こりづらいと予想される^{31,35)}。またG504はSARSコロナウイルスやその近縁コロナウイルスで保存されており、SA55はSARSコロナウイルスに対しても中和活性を示す。SA55と同様にG504変異により中和活性が低下するモノクローナル抗体として我々もNT-193を、また他グループからADG-2が報告されており、これらの抗体もSARSコロナウイルスに対して中和活性を示している^{36,37)}。SA55は第Ⅱ相の臨床試験が進められており、今後の臨床での使用が期待される。また、SA55とは別のグループが開発した背面側の左肩に結合するモノクローナル抗体Omi-42も多くの変異株に対して中和活性を示すことが報告された³²⁾。Omi-42はBA.1感染回復者から単離されたモノクローナル抗体であり、これをもとに開発されたAZD3152について臨床試験が進められている³⁸⁾。

おわりに

SARS-CoV-2感染に対してB細胞からは抗体が産生される。感染やワクチン接種により多くの人々がSARS-CoV-2に対する中和抗体を持つに至ったが、この中和抗体による感染防御を回避するアミノ酸変異を持つ変異株が発生して感染が再拡大しており、感染状況の完全な制御には至っていない。今後も他のウイルスと同様に、人々の免疫獲得と

ウイルス側の逃避変異獲得のイタチごっこは続くことが予想されるため、新規変異株の監視と人々の免疫履歴の解析を続けて、これらに基づいて有効性の高い中和抗体医薬の開発や新規ワクチンの開発を続けていく必要がある。特に日本はSARS-CoV-2感染歴を持たず、またmRNAワクチン接種を受けた人々の割合が高く、世界的に見ても珍しい免疫履歴を持つ人々で構成されており、国内からの研究発信は今後も重要であると考えている。

参考文献

- 1) WHO COVID-19 dashboard. <https://covid19.who.int/>.
- 2) Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
- 3) Y. Chen, X. Zhao, H. Zhou, H. Zhu, S. Jiang, P. Wang, Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nat Rev Immunol*, 1–11 (2022).
- 4) P. Zhou, G. Song, H. Liu, M. Yuan, W. He, N. Beutler, X. Zhu, L. V. Tse, D. R. Martinez, A. Schäfer, F. Anzanello, P. Yong, L. Peng, K. Dueker, R. Musharrafieh, S. Callaghan, T. Capozzola, O. Limbo, M. Parren, E. Garcia, S. A. Rawlings, D. M. Smith, D. Nemazee, J. G. Jardine, Y. Safonova, B. Briney, T. F. Rogers, I. A. Wilson, R. S. Baric, L. E. Gralinski, D. R. Burton, R. Andrabi, Broadly neutralizing anti-S2 antibodies protect against all three human betacoronaviruses that cause deadly disease. *Immunity* **56**, 669–686.e7 (2023).
- 5) F. Weisel, M. Shlomchik, Memory B Cells of Mice and Humans. *Annu. Rev. Immunol.* **35**, 255–284 (2017).
- 6) G. D. Victora, M. C. Nussenzweig, Germinal Centers. *Annual Review of Immunology* **40**, 413–442 (2022).
- 7) R. Kotaki, S. Moriyama, Y. Takahashi, Humoral immunity for durable control of SARS-CoV-2 and its variants. *Inflammation and Regeneration* **43**, 4 (2023).
- 8) C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi, F. Muecksch, S. Finkin, M. Tokuyama, A. Cho, M. Jankovic, D. Schaefer-Babajew, T. Y. Oliveira, M. Cipolla, C. Viant, C. O. Barnes, Y. Bram, G. Breton, T. Häggelöf, P. Mendoza, A. Hurley, M. Turroja, K. Gordon, K. G. Millard, V. Ramos, F. Schmidt, Y. Weisblum, D. Jha, M. Tankelevich, G. Martinez-Delgado, J. Yee, R. Patel, J. Dizon, C. Unson-O' Brien, I. Shimeliovich, D. F. Robbiani, Z. Zhao, A. Gazumyan, R. E. Schwartz, T. Hatziioannou, P. J. Bjorkman, S. Mehandru, P. D. Bieniasz, M. Caskey, M. C. Nussenzweig, Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* **591**, 639–644 (2021).
- 9) J. S. Turner, J. A. O' Halloran, E. Kalaidina, W. Kim, A. J. Schmitz, J. Q. Zhou, T. Lei, M. Thapa, R. E. Chen, J. B. Case, F. Amanat, A. M. Rauseo, A. Haile, X. Xie, M. K. Klebert, T. Suessen, W. D. Middleton, P.-Y. Shi, F. Krammer, S. A. Teefey, M. S. Diamond, R. M. Presti, A. H. Ellebedy, SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* **596**, 109–113 (2021).
- 10) H.-X. Liao, R. Lynch, T. Zhou, F. Gao, S. M. Alam, S. D. Boyd, A. Z. Fire, K. M. Roskin, C. A. Schramm, Z. Zhang, J. Zhu, L. Shapiro, N. C. S. Program, J. Becker, B. Benjamin, R. Blakesley, G. Bouffard, S. Brooks, H. Coleman, M. Dekhtyar, M. Gregory, X. Guan, J. Gupta, J. Han, A. Hargrove, S. Ho, T. Johnson, R. Legaspi, S. Lovett, Q. Maduro, C. Masiello, B. Maskeri, J. McDowell, C. Montemayor, J. Mullikin, M. Park, N. Riebow, K. Schandler, B. Schmidt, C. Sison, M. Stantripop, J. Thomas, P. Thomas, M. Vemulapalli, A. Young, J. C. Mullikin, S. Gnanakaran, P. Hraber, K. Wiehe, G. Kelsoe, G. Yang, S.-M. Xia, D. C. Montefiori, R. Parks, K. E. Lloyd, R. M. Searce, K. A. Soderberg, M. Cohen, G. Kamanga, M. K. Louder, L. M. Tran, Y. Chen, F. Cai, S. Chen, S. Moquin, X. Du, M. G. Joyce, S. Srivatsan, B. Zhang, A. Zheng, G. M. Shaw, B. H. Hahn, T. B. Kepler, B. T. M. Korber, P. D. Kwong, J. R. Mascola, B. F. Haynes, Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus. *Nature* **496**, 469–476 (2013).
- 11) K. M. Cirelli, S. Crotty, Germinal center enhancement by extended antigen availability. *Current Opinion in Immunology* **47**, 64–69 (2017).
- 12) IgBlast tool. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>.
- 13) J. Ye, N. Ma, T. L. Madden, J. M. Ostell, IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool. *Nucleic Acids Res* **41**, W34–40 (2013).
- 14) GISAID. <https://gisaid.org/>.
- 15) P. Wang, M. S. Nair, L. Liu, S. Iketani, Y. Luo, Y. Guo, M. Wang, J. Yu, B. Zhang, P. D. Kwong, B. S. Graham, J. R. Mascola, J. Y. Chang, M. T. Yin, M. Sobieszczyk, C. A. Kyratsous, L. Shapiro, Z. Sheng, Y. Huang, D. D. Ho, Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* **593**, 130–135 (2021).
- 16) S. Moriyama, Y. Adachi, T. Sato, K. Tonouchi, L. Sun, S. Fukushima, S. Yamada, H. Kinoshita, K. Nojima, T. Kanno, M. Tobiume, K. Ishijima, Y. Kuroda, E.-S. Park, T. Onodera, T. Matsumura, T. Takano, K. Terahara, M. Isogawa, A. Nishiyama, A. Kawana-Tachikawa, M. Shinkai, N. Tachikawa, S. Nakamura, T. Okai, K. Okuma, T. Matano, T. Fujimoto, K. Maeda, M. Ohnishi, T. Wakita, T. Suzuki, Y. Takahashi, Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. *Immunity* **54**, 1841–1852.e4 (2021).
- 17) Y. Cao, J. Wang, F. Jian, T. Xiao, W. Song, A. Yisima, W. Huang, Q. Li, P. Wang, R. An, J. Wang, Y. Wang, X. Niu, S. Yang, H. Liang, H. Sun, T. Li, Y. Yu, Q. Cui, S. Liu, X. Yang, S. Du, Z. Zhang, X. Hao, F. Shao, R. Jin, X. Wang, J. Xiao, Y. Wang, X. S. Xie, Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* **602**, 657–663 (2022).
- 18) A. Tuekprakhon, R. Nutalai, A. Djokaite-Guraliuc, D.

- Zhou, H. M. Ginn, M. Selvaraj, C. Liu, A. J. Mentzer, P. Supasa, H. M. E. Duyvesteyn, R. Das, D. Skelly, T. G. Ritter, A. Amini, S. Bibi, S. Adele, S. A. Johnson, B. Constantinides, H. Webster, N. Temperton, P. Klennerman, E. Barnes, S. J. Dunachie, D. Crook, A. J. Pollard, T. Lambe, P. Goulder, N. G. Paterson, M. A. Williams, D. R. Hall, C. Conlon, A. Deeks, J. Frater, L. Frending, S. Gardiner, A. Jämsén, K. Jeffery, T. Malone, E. Phillips, L. Rothwell, L. Stafford, E. E. Fry, J. Huo, J. Mongkolsapaya, J. Ren, D. I. Stuart, G. R. Screaton, Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* **185**, 2422-2433.e13 (2022).
- 19) Y. Cao, F. Jian, J. Wang, Y. Yu, W. Song, A. Yisimayi, J. Wang, R. An, X. Chen, N. Zhang, Y. Wang, P. Wang, L. Zhao, H. Sun, L. Yu, S. Yang, X. Niu, T. Xiao, Q. Gu, F. Shao, X. Hao, Y. Xu, R. Jin, Z. Shen, Y. Wang, X. S. Xie, Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature*, 1-3 (2022).
 - 20) R. Uraki, M. Ito, M. Kiso, S. Yamayoshi, K. Iwatsuki-Horimoto, Y. Furusawa, Y. Sakai-Tagawa, M. Imai, M. Koga, S. Yamamoto, E. Adachi, M. Saito, T. Tsutsumi, A. Otani, T. Kikuchi, H. Yotsuyanagi, P. J. Halfmann, A. Pekosz, Y. Kawaoka, Antiviral and bivalent vaccine efficacy against an omicron XBB.1.5 isolate. *The Lancet Infectious Diseases* **23**, 402-403 (2023).
 - 21) C. Yue, W. Song, L. Wang, F. Jian, X. Chen, F. Gao, Z. Shen, Y. Wang, X. Wang, Y. R. Cao, Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion. *bioRxiv* [Preprint] (2023). <https://doi.org/10.1101/2023.01.03.522427>.
 - 22) J. Zou, C. Kurhade, S. Patel, N. Kitchin, K. Tompkins, M. Cutler, D. Cooper, Q. Yang, H. Cai, A. Muik, Y. Zhang, D.-Y. Lee, U. Şahin, A. S. Anderson, W. C. Gruber, X. Xie, K. A. Swanson, P.-Y. Shi, Neutralization of BA.4-BA.5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent Vaccine. *New England Journal of Medicine* **388**, 854-857 (2023).
 - 23) A. Baum, D. Ajithdoss, R. Copin, A. Zhou, K. Lanza, N. Negron, M. Ni, Y. Wei, K. Mohammadi, B. Musser, G. S. Atwal, A. Oyejide, Y. Goez-Gazi, J. Dutton, E. Clemmons, H. M. Staples, C. Bartley, B. Klaffke, K. Alfson, M. Gazi, O. Gonzalez, E. Dick, R. Carrion, L. Pessaint, M. Porto, A. Cook, R. Brown, V. Ali, J. Greenhouse, T. Taylor, H. Andersen, M. G. Lewis, N. Stahl, A. J. Murphy, G. D. Yancopoulos, C. A. Kyratsous, REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* **370**, 1110-1115 (2020).
 - 24) W. Dejnirattisai, D. Zhou, H. M. Ginn, H. M. E. Duyvesteyn, P. Supasa, J. B. Case, Y. Zhao, T. S. Walter, A. J. Mentzer, C. Liu, B. Wang, G. C. Paesen, J. Slon-Campos, C. López-Camacho, N. M. Kafai, A. L. Bailey, R. E. Chen, B. Ying, C. Thompson, J. Bolton, A. Fyfe, S. Gupta, T. K. Tan, J. Gilbert-Jaramillo, W. James, M. Knight, M. W. Carroll, D. Skelly, C. Dold, Y. Peng, R. Levin, T. Dong, A. J. Pollard, J. C. Knight, P. Klennerman, N. Temperton, D. R. Hall, M. A. Williams, N. G. Paterson, F. K. R. Bertram, C. A. Siebert, D. K. Clare, A. Howe, J. Radecke, Y. Song, A. R. Townsend, K.-Y. A. Huang, E. E. Fry, J. Mongkolsapaya, M. S. Diamond, J. Ren, D. I. Stuart, G. R. Screaton, The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain. *Cell* **184**, 2183-2200.e22 (2021).
 - 25) A. Baum, B. O. Fulton, E. Wloga, R. Copin, K. E. Pascal, V. Russo, S. Giordano, K. Lanza, N. Negron, M. Ni, Y. Wei, G. S. Atwal, A. J. Murphy, N. Stahl, G. D. Yancopoulos, C. A. Kyratsous, Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* **369**, 1014-1018 (2020).
 - 26) J. Dong, S. J. Zost, A. J. Greaney, T. N. Starr, A. S. Dingens, E. C. Chen, R. E. Chen, J. B. Case, R. E. Sutton, P. Gilchuk, J. Rodriguez, E. Armstrong, C. Gainza, R. S. Nargi, E. Binshtein, X. Xie, X. Zhang, P.-Y. Shi, J. Logue, S. Weston, M. E. McGrath, M. B. Frieman, T. Brady, K. M. Tuffy, H. Bright, Y.-M. Loo, P. M. McTamney, M. T. Esser, R. H. Carnahan, M. S. Diamond, J. D. Bloom, J. E. Crowe, Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol* **6**, 1233-1244 (2021).
 - 27) D. Pinto, Y.-J. Park, M. Beltramello, A. C. Walls, M. A. Tortorici, S. Bianchi, S. Jaconi, K. Culap, F. Zatta, A. De Marco, A. Peter, B. Guarino, R. Spreafico, E. Camerini, J. B. Case, R. E. Chen, C. Havenar-Daughton, G. Snell, A. Telenti, H. W. Virgin, A. Lanzavecchia, M. S. Diamond, K. Fink, D. Veisler, D. Corti, Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* **583**, 290-295 (2020).
 - 28) T. N. Starr, N. Czudnochowski, Z. Liu, F. Zatta, Y.-J. Park, A. Addetia, D. Pinto, M. Beltramello, P. Hernandez, A. J. Greaney, R. Marzi, W. G. Glass, I. Zhang, A. S. Dingens, J. E. Bowen, M. A. Tortorici, A. C. Walls, J. A. Wojcechowskyj, A. De Marco, L. E. Rosen, J. Zhou, M. Montiel-Ruiz, H. Kaiser, J. R. Dillen, H. Tucker, J. Bassi, C. Silacci-Fregni, M. P. Housley, J. di Iulio, G. Lombardo, M. Agostini, N. Sprugasci, K. Culap, S. Jaconi, M. Meury, E. Dellota Jr, R. Abdelnabi, S.-Y. C. Foo, E. Camerini, S. Stumpf, T. I. Croll, J. C. Nix, C. Havenar-Daughton, L. Piccoli, F. Benigni, J. Neyts, A. Telenti, F. A. Lempp, M. S. Pizzuto, J. D. Chodera, C. M. Hebner, H. W. Virgin, S. P. J. Whelan, D. Veisler, D. Corti, J. D. Bloom, G. Snell, SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape. *Nature* **597**, 97-102 (2021).
 - 29) S. Moriyama, Y. Anraku, S. Taminishi, Y. Adachi, D. Kuroda, S. Kita, Y. Higuchi, Y. Kirita, R. Kotaki, K. Tonouchi, K. Yumoto, T. Suzuki, T. Someya, H. Fukuhara, Y. Kuroda, T. Yamamoto, T. Onodera, S. Fukushima, K. Maeda, F. Nakamura-Uchiyama, T. Hashiguchi, A. Hoshino, K. Maenaka, Y. Takahashi, Structural delineation and computational design of SARS-CoV-2-neutralizing antibodies against Omicron sub-

- variants. *Nat Commun* **14**, 4198 (2023).
- 30) N. Ikemura, S. Taminishi, T. Inaba, T. Arimori, D. Motooka, K. Katoh, Y. Kirita, Y. Higuchi, S. Li, T. Suzuki, Y. Itoh, Y. Ozaki, S. Nakamura, S. Matoba, D. M. Standley, T. Okamoto, J. Takagi, A. Hoshino, An engineered ACE2 decoy neutralizes the SARS-CoV-2 Omicron variant and confers protection against infection in vivo. *Science Translational Medicine* **14**, eabn7737 (2022).
 - 31) T. N. Starr, A. J. Greaney, S. K. Hilton, D. Ellis, K. H. D. Crawford, A. S. Dingens, M. J. Navarro, J. E. Bowen, M. A. Tortorici, A. C. Walls, N. P. King, D. Veelsler, J. D. Bloom, Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell* **182**, 1295-1310.e20 (2020).
 - 32) R. Ntulai, D. Zhou, A. Tuekprakhon, H. M. Ginn, P. Supasa, C. Liu, J. Huo, A. J. Mentzer, H. M. E. Duyvesteyn, A. Djokaite-Guraliuc, D. Skelly, T. G. Ritter, A. Amini, S. Bibi, S. Adele, S. A. Johnson, B. Constantinides, H. Webster, N. Temperton, P. Klenerman, E. Barnes, S. J. Dunachie, D. Crook, A. J. Pollard, T. Lambe, P. Goulder, N. G. Paterson, M. A. Williams, D. R. Hall, J. Mongkolsapaya, E. E. Fry, W. Dejnirattisai, J. Ren, D. I. Stuart, G. R. Screaton, Potent cross-reactive antibodies following Omicron breakthrough in vaccinees. *Cell* **185**, 2116-2131.e18 (2022).
 - 33) Y. Cao, F. Jian, Z. Zhang, A. Yisimayi, X. Hao, L. Bao, F. Yuan, Y. Yu, S. Du, J. Wang, T. Xiao, W. Song, Y. Zhang, P. Liu, R. An, P. Wang, Y. Wang, S. Yang, X. Niu, Y. Zhang, Q. Gu, F. Shao, Y. Hu, W. Yin, A. Zheng, Y. Wang, C. Qin, R. Jin, J. Xiao, X. S. Xie, Rational identification of potent and broad sarbecovirus-neutralizing antibody cocktails from SARS convalescents. *Cell Reports* **41**, 111845 (2022).
 - 34) S. Yang, Y. Yu, Y. Xu, F. Jian, W. Song, A. Yisimayi, P. Wang, J. Wang, J. Liu, L. Yu, X. Niu, J. Wang, Y. Wang, F. Shao, R. Jin, Y. Wang, Yunlong, Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure. *The Lancet Infectious Diseases*, online ahead of print (2023).
 - 35) T. N. Starr, A. J. Greaney, C. M. Stewart, A. C. Walls, W. W. Hannon, D. Veelsler, J. D. Bloom, Deep mutational scans for ACE2 binding, RBD expression, and antibody escape in the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 receptor-binding domains. *PLOS Pathogens* **18**, e1010951 (2022).
 - 36) T. Onodera, S. Kita, Y. Adachi, S. Moriyama, A. Sato, T. Nomura, S. Sakakibara, T. Inoue, T. Tadokoro, Y. Anraku, K. Yumoto, C. Tian, H. Fukuhara, M. Sasaki, Y. Orba, N. Shiwa, N. Iwata, N. Nagata, T. Suzuki, J. Sasaki, T. Sekizuka, K. Tonouchi, L. Sun, S. Fukushima, H. Satofuka, Y. Kazuki, M. Oshimura, T. Kurosaki, M. Kuroda, Y. Matsuura, T. Suzuki, H. Sawa, T. Hashiguchi, K. Maenaka, Y. Takahashi, A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus-vulnerable site. *Immunity* **54**, 2385-2398.e10 (2021).
 - 37) C. G. Rappazzo, L. V. Tse, C. I. Kaku, D. Wrapp, M. Sakharkar, D. Huang, L. M. Deveau, T. J. Yockachonis, A. S. Herbert, M. B. Battles, C. M. O' Brien, M. E. Brown, J. C. Geoghegan, J. Belk, L. Peng, L. Yang, Y. Hou, T. D. Scobey, D. R. Burton, D. Nemazee, J. M. Dye, J. E. Voss, B. M. Gunn, J. S. McLellan, R. S. Baric, L. E. Gralinski, L. M. Walker, Broad and potent activity against SARS-like viruses by an engineered human monoclonal antibody. *Science* **371**, 823-829 (2021).
 - 38) D. Zhou, J. Ren, E. E. Fry, D. I. Stuart, Broadly neutralizing antibodies against COVID-19. *Curr Opin Virol* **61**, 101332 (2023).
 - 39) E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, G.S. Couch, D.M. Greenblatt, E.C. Meng, T.E. Ferrin, UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* **25**, 1605-1612 (2004).

Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2

Saya MORIYAMA

Research center for drug and vaccine development, National Institute of Infectious Diseases

Severe acute respiratory syndrome (SARS) corona virus 2 (SARS-CoV-2) is a novel coronavirus that infects humans and causes respiratory symptoms, resulting in a global pandemic since its appearance in 2019. Neutralizing antibody production is an important immune response following SARS-CoV-2 infection, and a great deal of research has been performed regarding the immune response against SARS-CoV-2 infection. However, SARS-CoV-2 is constantly changing and multiple amino acid reconstitutions accumulated in the spike protein enabled viruses to escape from immune responses, especially from neutralizing antibodies. In this review, the antibody responses to SARS-CoV-2 and the emergence of escape variants, and the development of broadly neutralizing antibodies will be introduced.